

***Xeplion<sup>®</sup>***  
***(palmitynian paliperydonu)***  
***w leczeniu schizofrenii***

***Analiza kliniczna***

**Wersja 2.0**

**Kraków 2015**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 2.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 maja 2015 r.**

## Spis treści

Spis treści.....	3
Streszczenie .....	13
Wykaz skrótów .....	27
1. Analiza kliniczna .....	30
1.1. Cel opracowania .....	31
1.2. Metodyka .....	31
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	31
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych .....	31
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	36
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	37
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	37
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	37
1.2.1.7. Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej.....	38
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	38
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	38
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	38
1.2.5. Analiza statystyczna.....	39
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	41
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	63
1.5. Paliperidon vs rysperydon .....	66
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	66
1.5.2. Charakterystyka ocenianej populacji .....	71
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	71
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	74
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	79
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	84
1.5.4.1. Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.....	87
1.5.4.1.1.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	91
1.5.4.1.1.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	92
1.5.4.1.1.3. Analiza post-hoc badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	92

1.5.4.1.2.	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne .....	93
1.5.4.1.3.	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne .....	93
1.5.4.1.4.	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne . .....	94
1.5.4.2.	Zmiana wyniku domen skali PANSS.....	95
1.5.4.2.1.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy.....	95
1.5.4.2.1.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	96
1.5.4.2.2.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy .....	97
1.5.4.2.2.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	99
1.5.4.2.3.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia.....	100
1.5.4.2.3.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	102
1.5.4.2.4.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie .....	102
1.5.4.2.4.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	104
1.5.4.2.5.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję .....	105
1.5.4.2.5.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	107
1.5.4.3.	Zmiana wyniku skali PSP.....	107
1.5.4.3.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	109
1.5.4.3.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	110
1.5.4.3.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	111
1.5.4.3.4.	Poprawa wyniku skali PSP .....	111
1.5.4.4.	Zmiana wyniku skali CGI-S .....	111
1.5.4.4.1.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	113
1.5.4.4.1.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	114
1.5.4.4.1.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	115
1.5.4.5.	Zmiany wyniku skali SDS.....	115
1.5.4.6.	Odpowiedź na leczenie.....	116
1.5.4.6.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	117
1.5.4.6.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	118
1.5.4.6.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	119
1.5.4.7.	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.....	119
1.5.4.7.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 .....	120
1.5.4.7.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	121

1.5.4.7.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	122
1.5.5.	Bezpieczeństwo .....	122
1.5.5.1.	Jakiegokolwiek działania niepożądane obserwowane podczas leczenia (TEAEs) ...	123
1.5.5.1.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	124
1.5.5.1.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	125
1.5.5.1.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	126
1.5.5.2.	Poważne TEAEs.....	126
1.5.5.2.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	128
1.5.5.2.2.	Poważne pogorszenie schizofrenii .....	128
1.5.5.2.3.	Poważne zaburzenia psychiatryczne .....	129
1.5.5.2.4.	Poważne TEAEs związane z nawrotem.....	129
1.5.5.3.	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia .....	130
1.5.5.3.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	131
1.5.5.3.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	132
1.5.5.4.	Bezsenna .....	133
1.5.5.4.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	134
1.5.5.4.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	135
1.5.5.4.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	135
1.5.5.5.	Ból głowy .....	136
1.5.5.5.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	137
1.5.5.5.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	138
1.5.5.5.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	138
1.5.5.6.	Senność.....	139
1.5.5.6.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	140
1.5.5.6.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	141
1.5.5.6.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	141
1.5.5.7.	Pogorszenie lub nawrót schizofrenii .....	142
1.5.5.7.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	143
1.5.5.7.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	144
1.5.5.7.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	144
1.5.5.8.	Lęk.....	145
1.5.5.8.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	146
1.5.5.9.	Akatyzja .....	147

1.5.5.9.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	148
1.5.5.9.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014.....	149
1.5.5.9.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	149
1.5.5.10.	Niepokój.....	150
1.5.5.11.	Spowolnienie ruchowe .....	150
1.5.5.12.	Sztwność mięśniowo-szkieletowa .....	151
1.5.5.13.	Zaburzenia psychiatryczne .....	151
1.5.5.13.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	152
1.5.5.14.	Drżenie.....	153
1.5.5.14.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	154
1.5.5.14.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	155
1.5.5.15.	Pobudzenie .....	155
1.5.5.15.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	157
1.5.5.16.	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała .....	157
1.5.5.16.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	159
1.5.5.16.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	160
1.5.5.16.3.	Średnie zwiększenie masy ciała.....	160
1.5.5.16.4.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	162
1.5.5.16.5.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	162
1.5.5.17.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła .....	163
1.5.5.17.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	164
1.5.5.17.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	165
1.5.5.18.	Zakażenie górnych dróg oddechowych .....	165
1.5.5.19.	Zaparcia .....	166
1.5.5.20.	Reakcje w miejscu iniekcji .....	167
1.5.5.20.1.	Ból w miejscu iniekcji .....	168
1.5.5.20.1.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	169
1.5.5.20.1.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	170
1.5.5.20.1.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	171
1.5.5.21.	TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi .....	171
1.5.5.21.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	172
1.5.5.21.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a.....	174
1.5.5.21.3.	Pogorszenie EPS .....	176

1.5.5.21.3.1.	Analizy post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 i Fu 2014a .....	176
1.5.5.21.4.	Zużycie leków anty-EPS .....	177
1.5.5.21.4.1.	Analizy post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 i Fu 2014a .....	179
1.5.5.22.	TEAEs związane z metabolizmem glukozy .....	179
1.5.5.22.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	180
1.5.5.22.2.	Analizy post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 i Fu 2014a .....	181
1.5.5.22.3.	Zwiększone stężenie glukozy we krwi .....	182
1.5.5.22.4.	Poszczególne TEAEs związane z metabolizmem glukozy .....	183
1.5.5.23.	TEAEs związane z prolaktyną .....	184
1.5.5.23.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	186
1.5.5.23.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 - Fu 2014 .....	188
1.5.5.23.3.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 - Fu 2014a .....	188
1.5.5.23.4.	Zwiększenie stężenia prolaktyny .....	189
1.5.5.23.5.	Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny .....	192
1.5.5.23.5.1.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	194
1.5.5.23.5.2.	Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a .....	194
1.5.5.24.	Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym .....	195
1.5.5.25.	Zmiany parametrów laboratoryjnych .....	196
1.5.5.26.	Działania niepożądane związane z próbą samobójczą .....	196
1.5.5.27.	Nadmierne wydzielanie śliny – analizy post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 i Fu 2014a .....	197
1.5.5.28.	Ospałość – analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013 .....	198
1.5.5.29.	Zaburzenia ruchu związane z działaniami niepożądanymi – analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 .....	198
1.5.5.30.	Zgony .....	199
1.6.	Paliperidon – poszerzona ocena .....	201
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań .....	201
1.6.2.	Charakterystyka ocenianej populacji – kryteria selekcji oraz wyjściowa charakterystyka .....	208
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	208
1.6.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	212
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... ..	219
1.6.4.	Skuteczność kliniczna .....	223

1.6.4.1.	Ocena skuteczności w badaniu Bressington 2015.....	223
1.6.4.2.	Ocena skuteczności w badaniu Coppola 2012 .....	224
1.6.4.3.	Ocena skuteczności w badaniu Hough 2010 .....	225
1.6.4.4.	Ocena skuteczności w badaniu Hough 2009 .....	225
1.6.4.5.	Ocena skuteczności w badaniu PALMFlexS .....	226
1.6.4.6.	Ocena skuteczności w badaniu Zhang 2015 .....	232
1.6.5.	Bezpieczeństwo .....	235
1.6.5.1.	Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012 .....	235
1.6.5.2.	Ocena bezpieczeństwa różnych miejsc podania leku w badaniu Hough 2009 ...	241
1.6.5.2.1.	Preferencja miejsca podawania paliperidonu .....	242
1.6.5.2.2.	Reakcje w miejscu iniekcji .....	243
1.6.5.2.3.	Poszczególne TEAEs.....	244
1.6.5.2.4.	Poważne działania niepożądane .....	246
1.6.5.2.5.	Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.....	246
1.6.5.2.6.	Działania niepożądane związane z samobójstwem.....	246
1.6.5.2.7.	Złośliwy zespół neuroleptyczny lub dyskineza późna .....	247
1.6.5.2.8.	Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi.....	247
1.6.5.2.9.	Działania niepożądane związane z prolaktyną .....	247
1.6.5.2.10.	Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy .....	248
1.6.5.2.11.	Inne działania niepożądane.....	248
1.6.5.2.12.	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych .....	248
1.6.5.2.13.	Zgony .....	248
1.6.5.3.	Ocena bezpieczeństwa w fazie przejściowej i fazie ustalania dawki w badaniu Hough 2010 .....	249
1.6.5.4.	Ocena bezpieczeństwa w badaniu PALMFlexS.....	250
1.6.5.5.	Ocena bezpieczeństwa w badaniu Zhang 2015.....	252
1.7.	Paliperidon vs placebo – poszerzona ocena.....	255
1.7.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	255
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	260
1.7.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	260
1.7.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	265
1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... ..	271



1.7.4.	Skuteczność kliniczna .....	276
1.7.4.1.	Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.....	279
1.7.4.1.1.	Procentowa zmiana całkowitego wyniku skali PANSS .....	289
1.7.4.1.2.	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne .....	289
1.7.4.1.3.	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne .....	292
1.7.4.1.4.	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne . .....	294
1.7.4.1.5.	Zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne.....	297
1.7.4.1.6.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne .....	301
1.7.4.1.7.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia.....	307
1.7.4.1.8.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie .....	311
1.7.4.1.9.	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję .....	315
1.7.4.2.	Zmiana wyniku skali PSP.....	320
1.7.4.3.	Zmiana wyniku skali CGI-S .....	325
1.7.4.3.1.	Stopień nasilenia choroby wg skali CGI-S.....	329
1.7.4.4.	Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS.....	330
1.7.4.5.	Czas do wystąpienia nawrotu choroby.....	334
1.7.4.1.	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.....	335
1.7.4.2.	Jakość snu i senność w ciągu dnia .....	339
1.7.5.	Bezpieczeństwo .....	339
1.7.5.1.	Jakiegokolwiek TEAEs .....	340
1.7.5.2.	TEAEs związane z leczeniem .....	343
1.7.5.3.	Poważne TEAEs.....	343
1.7.5.4.	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	346
1.7.5.5.	Bezsenna .....	350
1.7.5.6.	Biegunka .....	356
1.7.5.7.	Ból głowy .....	360
1.7.5.8.	Ból kończyn.....	366
1.7.5.9.	Ból mięśni .....	369
1.7.5.10.	Ból zębów .....	369
1.7.5.11.	Infekcje górnych dróg oddechowych.....	371
1.7.5.12.	Lęk.....	373

1.7.5.13.	Myśli samobójcze .....	377
1.7.5.14.	Nadmierne napięcie mięśniowe .....	378
1.7.5.15.	Nudności .....	380
1.7.5.16.	Pobudzenie .....	383
1.7.5.17.	Senność.....	388
1.7.5.18.	Pogorszenie objawów schizofrenii .....	391
1.7.5.19.	Świąd .....	395
1.7.5.20.	Uspokojenie polekowe .....	396
1.7.5.21.	Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym.....	399
1.7.5.22.	Wymioty .....	402
1.7.5.23.	Zaburzenia psychotyczne .....	406
1.7.5.24.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła .....	412
1.7.5.25.	Zaparcia .....	414
1.7.5.26.	Zawroty głowy .....	418
1.7.5.27.	Zmiany masy ciała.....	421
1.7.5.27.1.	Zmiany BMI.....	425
1.7.5.28.	Zmniejszenie masy ciała .....	427
1.7.5.29.	Zwiększenie masy ciała.....	428
1.7.5.30.	Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowym.....	431
1.7.5.30.1.	Poszczególne działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi .....	434
1.7.5.31.	Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego .....	438
1.7.5.32.	Konieczność stosowania leków przeciwko objawom EPS .....	440
1.7.5.33.	Chorzy stosujący benzodiazepiny .....	444
1.7.5.34.	Działania niepożądane w miejscu iniekcji.....	445
1.7.5.34.1.	Ból w miejscu iniekcji .....	445
1.7.5.34.2.	Ból w miejscu iniekcji w ocenie badacza .....	448
1.7.5.34.3.	Ból w miejscu iniekcji oceniany wg skali VAS .....	449
1.7.5.34.4.	Pozostałe działania niepożądane w miejscu iniekcji .....	450
1.7.5.35.	Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy .....	451
1.7.5.35.1.	Nieprawidłowe stężenie glukozy .....	453
1.7.5.36.	Działania niepożądane związane z prolaktyną .....	454
1.7.5.36.1.	Poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną .....	455

1.7.5.36.2.	Zmiany stężenia prolaktyny w surowicy.....	459
1.7.5.37.	Parametry laboratoryjne i życiowe.....	465
1.7.5.38.	Zgony .....	467
1.7.5.39.	Pozostałe działania niepożądane.....	468
1.7.6.	Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu w badaniu <i>Hough 2010</i> .....	470
1.7.6.1.	Skuteczność kliniczna .....	471
1.7.6.2.	Bezpieczeństwo .....	474
1.7.6.2.1.	Ocena bezpieczeństwa w fazie OLE badania <i>Hough 2010</i> w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czasu trwania schizofrenii .....	477
1.7.6.2.2.	Ocena bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji w badaniu <i>Hough 2010</i> .	483
1.7.6.3.	Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne .....	488
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	491
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	497
1.10.	Badania w toku .....	500
1.11.	Wyniki.....	504
1.12.	Dyskusja.....	533
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	541
1.14.	Wnioski końcowe .....	543
2.	Piśmiennictwo .....	544
3.	Załączniki .....	552
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	553
3.1.1.	DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).....	553
3.1.2.	PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) .....	553
3.1.3.	Skala PSP (Personal and Social Performance) .....	556
3.1.4.	CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) .....	557
3.1.5.	SDS (Schedule for Deficit Syndrome) .....	557
3.1.6.	SAS (Simpson-Angus Scale).....	558
3.1.7.	BARS (Barns Akathisia Rating Scale) .....	559
3.1.8.	AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale).....	559
3.1.9.	VAS (Visual Analogue Scale) .....	559
3.1.10.	ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) .....	560

3.1.11.	Mini-ICF-APP (International Classification of Functionality, Disability and Health rating for Activity and Participation Disorders in Psychological Illnesses) .....	560
3.1.12.	SWN-S (Subjective Well-being under Neuroleptics-Scale) .....	560
3.1.13.	TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) .....	561
3.1.14.	Kwestionariusz EQ-5D .....	561
3.1.15.	Kwestionariusz SF-36 .....	562
3.1.16.	MSQ (Medication Satisfaction Questionnaire) .....	563
3.1.17.	Skala CGI-SCH (Clinical Global Impression of Schizophrenia) .....	563
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	564
3.3.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	566
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	567
3.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	570
3.6.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	572
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	575
3.7.1.	Paliperidon vs rysperydon .....	575
3.7.2.	Paliperidon vs placebo .....	583
3.7.3.	Paliperidon – poszerzona ocena .....	601
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	614
3.9.	Spis tabel .....	615
3.10.	Spis wykresów .....	634

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu (Xeplion®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*).

Do analizy skuteczności klinicznej paliperidonu w odniesieniu do rysperydonu, włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne z randomizacją porównujące paliperidon z placebo oraz bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Nie zdecydowano się na włączenie badań, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników. W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy *post-hoc* danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowych danych do badań pełnotekstowych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na dalszych fazach badań RCT, badaniach oceniających efektywność praktyczną i opracowaniach wtórnych.

### Wyniki

Zastosowana strategia wyszukiwania umożliwiła zidentyfikowanie 13 przeglądów systematycznych: *Berardis 2013*, *Carter 2012*, *Citrome 2010*, *Fleischhacker 2009*, *Gentile 2013*, *Gopal 2011a*, *Hoy 2010*, *Koola 2012*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012* i *Nussbaum 2013* (aktualizacja wyników wyszukiwania), *Olivares 2011* i *Rauch 2013*. Zidentyfikowane opracowania wtórne uwzględniały wszystkie badania ostatecznie włączone do niniejszego raportu, wyniki wyszukiwania dotyczące palmitynianu paliperidonu przedstawione w odnalezionych przeglądach potwierdzają czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. Wnioski płynące z analizy badań uwzględnionych w tych przeglądach są zgodne z tymi uzyskanymi na podstawie niniejszej analizy.

### Paliperidon vs rysperydon

Odnaleziono trzy badania z randomizacją bezpośrednio porównujące paliperidon z rysperydonem: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, w których testowano hipotezę „*non-inferiority*”. Włączono również dodatkowe publikacje do badania *Pandina 2011* prezentujące wyniki (i) w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii doustnej w okresie 2. tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem (rysperydon, inne leki lub brak doustnych leków przeciwpsychotycz-

nych w tym okresie) – *Alphs 2013*; (ii) w podgrupie chorych ze znaczą lub ciężką postacią schizofrenii (przynajmniej 5-punktowy wynik w skali CGI-S) – *Fu 2014*; lub (iii) z rozpoznaniem schizofrenii w okresie do 5 lat – *Fu 2014a*. Okres obserwacji w badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wynosił 13 tygodni, a we *Fleischhacker 2012* był dłuższy – 53 tygodnie. łącznie do grup paliperidonu włączono 1215 chorych, a do grup rysperydonu – 1206 chorych.

#### Skuteczność kliniczna

**Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).** W przypadku oceny głównego punktu końcowego, jakim była zmiana całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych, we wszystkich badaniach w obydwu grupach (paliperidon i rysperydon) wykazano poprawę objawów choroby. Oszacowana w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, nie przekraczała także progu „*non-inferiority*”, WMD = 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38),  $p = 0,226$ .

Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *Pandina 2011* ze względu na wcześniej stosowane doustne leki przeciwpsychotyczne (*Alphs 2013*), ciężkość choroby (*Fu 2014*) oraz okres od rozpoznania schizofrenii (*Fu 2014a*) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

**Zmiana wyniku podskal PANSS oceniających objawy pozytywne, negatywne i psychopatologiczne.** Dane dotyczące takiej oceny przedstawili tylko autorzy badania *Li 2011*, w każdym przypadku spełniono kryterium „*non-inferiority*”.

**Zmiana wyniku poszczególnych domen PANSS.** Metaanaliza wyników badań *Pandina 2011* i *Li 2011* nie wykazała istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie objawów pozytywnych (WMD = 0,47 [95% CI: -1,18; 2,13],  $p = 0,5749$ ), negatywnych (WMD = 0,00 [95% CI: -0,48; 0,48],  $p > 0,9999$ ), domeny oceniającej dezorganizację myślenia (WMD = -0,09 [95% CI: -0,49; 0,30],  $p = 0,6517$ ), niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (WMD = 0,08 [95% CI: -0,51; 0,67],  $p = 0,7901$ ) oraz lęk i depresję (WMD = -0,09 [95% CI: -0,36; 0,19],  $p = 0,5357$ ). Znamiennych różnic nie wykazano także w zakresie podgrup wyróżnionych ze

względem na wcześniejsze leczenie doustne (*Alphs 2013*).

**Zmiana wyniku skali PSP (*Personal and Social Performance Scale*).** Metaanaliza trzech włączonych badań nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy interwencjami: WMD = -0,61 (95% CI: -1,72; 0,50),  $p = 0,2843$ . W badaniu *Fleischhacker 2012* podobny odsetek chorych w obu grupach (43% vs 46%) uzyskał poprawę wyniku skali PSP: RB = 0,94 (95% CI: 0,79; 1,11).

Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *Pandina 2011* ze względu na wcześniej stosowane doustne leki przeciwpsychotyczne (*Alphs 2013*), ciężkość choroby (*Fu 2014*) oraz okres od rozpoznania schizofrenii (*Fu 2014a*) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

**Zmiana wyniku skali CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*).** Metaanaliza badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* nie wykazała istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami: WMD = 0,07 (95% CI: -0,02; 0,16),  $p = 0,1256$ . Dodatkowe analizy w obrębie podgrup badania *Pandina 2011* potwierdziły to wnioskowanie (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).

**Zmiana wyniku skali SDS (*Schedule for Deficit Syndrome*).** W badaniu *Pandina 2011* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: MD = 0,0 (95% CI: -0,38; 0,36).

**Odpowiedź na leczenie ( $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS).** Metaanaliza trzech badań nie wykazała znamiennych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie pomiędzy ocenianymi interwencjami: RB = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,10),  $p = 0,3985$ , co potwierdziły analizy podgrup w badaniu *Pandina 2011* (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).

**Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.** Nie wykazano różnic pomiędzy paliperidonem i rysperydonem w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego, wynik metaanalizy trzech prób klinicznych: RR = 1,46 (95% CI: 0,91; 2,36),  $p = 0,1177$ . Potwierdziły to analizy podgrup w badaniu *Pandina 2011* (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).



**Bezpieczeństwo**

Paliperidon w postaci domięśniowej charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do rysperydonu podawanego domięśniowo. Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ryzyku TEAEs (*treatment-emergent adverse events*) ogółem: RR = 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08), p = 0,4002; prowadzących do przerwania leczenia: RR = 1,27 (95% CI: 0,85; 1,89), p = 0,242; pogorszenia lub nawrotu objawów schizofrenii: RR = 1,16 (95% CI: 0,84; 1,60), p = 0,3762; zwiększenia masy ciała: RR = 1,05 (95% CI: 0,70; 1,59), p = 0,802. Natomiast poważne (*serious*) TEAEs obserwowano znamienne częściej u chorych leczonych do 53 tygodni paliperidonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61), p = 0,0182, NNH = 35 (95% CI: 19; 193). Przy interpretacji wyniku należy wziąć pod uwagę, że obserwowane różnice generowane są przez badanie *Fleischhacker 2012*, w którym zastosowano suboptymalne dawkowanie paliperidonu, a najczęstsze z poważnych TEAEs stanowiły zaburzenia psychotyczne i pogorszenie schizofrenii. W badaniu *Fleischhacker 2012* raportowano również znamienne częstsze wystąpienie TEAEs związanych z nawrotem, RR = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,82), NNH = 15 (95% CI: 8; 106).

Ogółem tolerancja w miejscu iniekcji była dobra, a większość AEs związanych z miejscem podania była łagodna. Ból w miejscu iniekcji występował istotnie częściej u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych z grupy rysperydonu, RR = 6,16 (95% CI: 2,61; 14,50), p < 0,0001, NNH = 27 (95% CI: 20; 46). W ocenie pacjentów w obydwu grupach ból w miejscu iniekcji osiągał najwyższe wartości po podaniu pierwszego zastrzyku, a średnie nasilenie bólu zmniejszało się w czasie. Pozostałe reakcje w miejscu iniekcji (takie jak stwardnienie i opuchlizna) występowały z podobną częstością w obu grupach.

Spośród poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice w częstości ich występowania odnotowano dla akatyzi. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia akatyzi u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów stosujących ryspery-

don wyniosło 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94), p = 0,016, NNT = 40 (95% CI: 22; 205).

Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był podobny w obydwu grupach, z wyjątkiem hiperkinezy, która występowała istotnie rzadziej u pacjentów leczonych przez 53 tygodnie paliperidonem niż rysperydonem w ramach badania *Fleischhacker 2012*, RR = 0,60 (95% CI: 0,37; 0,99), NNT = 26 (95% CI: 13; 1157). W badaniu tym nie odnotowano przypadków dyskinez późnych, a w próbie *Pandina 2011* to działanie niepożądane stwierdzono u dwóch pacjentów (po jednym w każdej z grup), żaden z przypadków nie był ciężki ani poważny. W badaniu *Fleischhacker 2012* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku pogorszenia objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych stosujących dodatkowo leki anty-EPS, RR = 0,89 (95% CI: 0,63; 1,25), p = 0,4943. Odsetek chorych wymagających leków anty-EPS na końcu okresu obserwacji zmniejszył się w każdej z grup. Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy oraz z prolaktyną występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

**Paliperidon – poszerzona ocena**

Poszerzoną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa paliperidonu przeprowadzono w oparciu o badania *Bressington 2015*, *Coppola 2012*, *Hough 2009*, *Hough 2010*, *PALMFlexS* i *Zhang 2015*.

W badaniu *PALMFlexS* analizowano efektywność paliperidonu podawanego w indywidualnie dopasowanej dawce w różnych podgrupach pacjentów ze schizofrenią: z ostrymi objawami po niepowodzeniu wcześniejszego doustnego leczenia przeciwpsychotycznego, z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu wcześniejszego doustnego leczenia lub bez objawów ostrych, ale po niepowodzeniu wcześniej stosowanych długo działających leków antypsychotycznych (w ocenie wyróżniono 5 preparatów: haloperidol, flupentylsol, flufenazyne, zuklopentiksol i rysperydon LAI). Próba *Zhang 2015* była badaniem prowadzonym w krajach azjatyckich i pacyficznym, które miało na

celu ocenę efektywności klinicznej u chorych z wczesną schizofrenią, którzy przechodzili na leczenie paliperidonem po terapii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Celem retrospektywnego badania *Bressington 2015* była ocena częstości hospitalizacji w okresie roku po rozpoczęciu leczenia paliperidonem, w odniesieniu do okresu przed terapią formą depot. W próbie obserwacyjnej *Coppola 2012* oceniano długoterminowe bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę paliperidonu stosowanego w maksymalnej dopuszczalnej dawce 150 mg eq. W badaniu z randomizacją *Hough 2009* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo paliperidonu podawanego w miesiąc pośladowy lub naramienny. Ostatnie analizowane badanie, *Hough 2010*, było badaniem z randomizacją i grupą kontrolną, jednak w opisywanym rozdziale potraktowano je jako badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, gdyż przedstawiono dane jedynie z otwartego etapu przejściowego i fazy ustalania dawki. Łącznie w badaniach dotyczących poszerzonej oceny oceniono podano 2933 chorych.

## Skuteczność kliniczna

### Ocena skuteczności w badaniu *PALMFlexS*

W grupie pacjentów z objawami ostrymi po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi podczas stosowania paliperidonu:

- 66,7% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*);
- odnotowano znamienne poprawę zarówno wyniku całkowitego: -31,0 (SD: 29,0) pkt.,  $p < 0,0001$ , jak i poszczególnych podskal i domen skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*);
- ciężkość choroby oceniana wg skali CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*) uległa redukcji, -1,5 (SD: 1,3) pkt.,  $p < 0,0001$ ;
- u 82,1% pacjentów stwierdzono minimalną, dużą lub bardzo dużą poprawę ciężkości choroby;
- istotnej poprawie uległo samopoczucie chorych oceniane wg skali SWN-S (z ang. *Subjective well-being under Neuroleptics – Scale*)

oraz zadowolenie pacjenta i lekarza z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych wg skali TSQM (z ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) (dla obu  $p < 0,0001$ );

- odnotowano istotne polepszenie funkcjonowania chorego wg skal PSP (z ang. *Personal and Social Performance Scale*) i Mini-ICF-APP (z ang. *International Classification of Functionality, Disability and Health rating for Activity and Participation Disorders in Psychological Illnesses*), odpowiednio średnia zmiana obu skal wyniosła 19,0 (SD: 18,7) i -8,0 (SD: 10,4) pkt. (dla obu  $p < 0,0001$ );
- poprawiła się jakość snu oraz zmniejszyła senność w ciągu dnia;
- zaobserwowano poprawę jakości życia wg podskal fizycznej i psychicznej SF-36 (zmiany wyniosły odpowiednio 1,9 pkt. i 11,0 pkt) oraz skali EQ-5D (z ang. *EuroQol 5-dimensional Questionnaire*) (zmiana o 12,15 pkt.) – stwierdzone różnice były istotne statystycznie.

W wyniku zastosowania paliperidonu u pacjentów z objawami nieostrymi po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych:

- kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wyniku całkowitego skali PANSS o  $\geq 20\%$ ) uzyskało 64,0% chorych;
- odnotowano znamienne polepszenie wszystkich podskal i domen skali PANSS, a także jej wyniku całkowitego: -11,7 (SD: 15,9) pkt.,  $p < 0,0001$ ;
- ponadto stwierdzono, że pacjenci rezygnujący z doustnych leków przeciwpsychotycznych z powodu braku skuteczności lub z innych powodów (np. niestosowania się chorego do zaleceń lekarskich) również wykazywali istotne zmiany wyników skali PANSS, co chorzy z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu takich leków ogółem;
- ciężkość choroby uległa istotnej redukcji, średnio o 0,6 (SD: 1,0) pkt.,  $p < 0,0001$ ;
- wystąpiła poprawa samopoczucia, zadowolenia pacjenta i lekarza z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz funkcjonalności chorych, ocenianych z użyciem odp-



wiednio skali SWN-S, TSQM oraz PSP i Mini-ICF-APP, dla wszystkich  $p < 0,0001$ ;

- odnotowano znamienne poprawę jakości życia: zmiana wyniku podskali fizycznej i psychicznej SF-36 (z ang. *Self-reported Health Status Questionnaire*) wyniosła odpowiednio 1,4 pkt. i 5,7 pkt., a zmiana wyniku skali EQ-5D 8,30 pkt. ( $p < 0,0001$  dla każdego).

Z kolei terapia paliperidonem u chorych bez ostrych objawów po niepowodzeniu wcześniejszych długo działających leków przeciwpsychotycznych w iniekcji prowadziła do:

- istotnej poprawy wyników skal PANSS, PSP i CGI-S;
- osiągnięcia klinicznej odpowiedzi na leczenie (redukcja wyniku PANSS o  $\geq 20\%$ ) u 54-62% chorych (w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych leków);
- znamiennej poprawy funkcjonalności chorych wg skali Mini-ICF-APP;
- polepszenia samopoczucia – w przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii haloperidolem, flupentyksolem oraz zyklopentiksolem obserwowana zmiana była istotna statystycznie;
- znamiennej poprawy jakości życia u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: haloperidolem (w ramach oceny wg podskali psychicznej SF-36), flupentyksolem (wg podskali psychicznej SF-36 i skali EQ-5D), flufenazyną (wg podskali fizycznej SF-36), zyklopentiksolem (wg podskali psychicznej SF-36 i skali EQ-5D) oraz rysperydonem LAI (wg podskali psychicznej SF-36 i skali EQ-5D).

#### **Ocena skuteczności w badaniu Zhang 2015**

Terapia paliperidonem u pacjentów z wczesną schizofrenią w okresie 18 miesięcy skutkowałą:

- istotną statystycznie i klinicznie poprawę całkowitego wyniku skali PANSS: -11,3 (SD: 21,38) pkt.,  $p < 0,0001$ ; jak i znamienne statystycznie redukcją wyników poszczególnych domen skali PANSS ( $p < 0,0001$ );
- odpowiedzią kliniczną ( $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS) u 73,9% chorych;
- znamienym złagodzeniem objawów ciężkości choroby ( $p < 0,0001$ ), ocenianych wg skali

CGI-SCH (z ang. *Clinical Global Impression of Schizophrenia*), oraz istotnym polepszeniem satysfakcji ze stosowanego leczenia, analizowanej z użyciem MSQ (z ang. *Medication Satisfaction Questionnaire*): 0,8 (SD: 1,90) pkt.,  $p < 0,0001$ ;

- istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) remisją objawów choroby u 33,3% chorych;
- znamiennej redukcją liczby hospitalizacji w porównaniu do 12-miesięcznego okresu przed rozpoczęciem leczenia paliperidonem, odpowiednio 18,93 vs 74,25 dni/osobę/rok ( $p < 0,0001$ ), a także znamienym zmniejszeniem odsetka chorych wymagających hospitalizacji, odpowiednio 25% vs 39,7% ( $p < 0,001$ ) i zwiększeniem odsetka pacjentów nie wymagających przyjęcia do szpitala, odpowiednio 75% vs 60,3% ( $p < 0,001$ ).

#### **Ocena skuteczności w pozostałych próbach**

Skala PANSS. W badaniu *Coppola 2012*, które miało na celu ocenę głównie farmakokinetyki paliperidonu, dlatego punkty końcowe dotyczące oceny objawów psychiatrycznych opisano marginalnie, średni całkowity wynik PANSS utrzymywał się na podobnym poziomie podczas całego okresu obserwacji (do badania włączono chorych ustabilizowanych). Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS od wartości początkowej wyniosły -0,08 oraz -2,70 pkt., odpowiednio w grupie chorych otrzymujących paliperidon w dawce 150 mg eq. oraz w grupie z indywidualnie dopasowanym dawkowaniem leku.

W fazie przejściowej (z otwartego etapu przejściowego i fazy ustalania dawki przed rozpoczęciem randomizacji) badania *Hough 2010* (9 pierwszych tygodni leczenia) obserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS – o 9,72 pkt. w porównaniu do wartości wyjściowej. W kolejnej części badania, fazie ustalania dawki (następne 24 tygodnie po fazie przejściowej) obserwowano dalsze zmniejszenie wyniku ogólnego tej skali – o 7,13 pkt. w 29. tygodniu leczenia oraz o 7,58 pkt. w 33. tygodniu, kiedy rozpoczęto fazę z randomizacją.

W badaniu *Hough 2009* (porównanie paliperidonu podawanego w miesiąc pośladowy lub naramienny, włączano chorych ustabilizowanych) mediana

zmian całkowitego wyniku skali PANSS w ciągu 25 tygodni leczenia wykazała brak lub niewielkie zmiany w poszczególnych grupach – dla dawek 50, 75 oraz 100 mg eq. wyniosła odpowiednio -1,5 (zakres: -40; 74), -2,0 (zakres: -19; 65) oraz 0,0 (zakres: -28; 42) w przypadku sekwencji DG (13 tygodni iniekcji w miesiąc naramienny, 12 w miesiąc pośladkowy), a dla sekwencji GD (13 tygodni iniekcji w miesiąc pośladkowy, 12 w miesiąc naramienny) 2,0 (zakres: -31; 76), 0,0 (zakres: -39; 64) oraz -3,5 (zakres: -20; 68).

**Skale PSP i CGI-S.** W próbie *Hough 2010* zarówno na początku, jak i końcu badania, większość chorych (odpowiednio 75% i 54%) wykazywała umiarkowany lub łagodny stopień ciężkości choroby. Na podstawie zmian wyników skali CGI-S autorzy badania stwierdzili, że pogorszenie choroby wystąpiło u 21% chorych, a poprawa lub brak zmian u 79% pacjentów.

W obu wyróżnionych w próbie *Coppola 2012* grupach objawy choroby były ustabilizowane – nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian wartości wyników skali PSP i CGI-S.

**Hospitalizacje.** W badaniu *Bressington 2015* podano, że średnia liczba przyjęć do szpitala była istotnie mniejsza po okresie rocznej terapii paliperidonem niż rok przed jej rozpoczęciem, odpowiednio 0,23 (SD: 0,55) vs 0,86 (SD: 0,88), MD = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,85). Różnice w średniej liczbie dni hospitalizacji nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, odpowiednio 32,48 (SD: 44,76) vs 32,11 (SD: 53,33), MD = 1,26 (95% CI: -10,66; 13,95).

## Bezpieczeństwo

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu PALMFlexS.** W podgrupach pacjentów z ostrymi lub nieostrymi objawami schizofrenii, po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych, częstość występowania TEAEs ogółem wynosiła około 60%, a TEAEs uznanych za związane z leczeniem – około 40%. Nieco mniejszy odsetek chorych z powyższymi działaniami niepożądanymi stwierdzono u pacjentów po niepowodzeniu LAI, odpowiednio 50,9% i 32,2%. Poważne (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u około 10-15% chorych łącznie we wszystkich podgrupach – najczęstszymi były zaburzenia psychotyczne i pogorszenie objawów

schizofrenii. Ciężkie (*severe*) TEAEs były najczęstsze u chorych z objawami ostrymi, 14,6%, zaś w pozostałych grupach ich częstość wynosiła około 9%. Najczęściej występującymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były ból w miejscu iniekcji, zaburzenia psychotyczne i bezsenność, których częstość była mniejsza niż 15%. Terapię z powodu działań niepożądanych zakończyło 7,1% do 9,0% chorych w poszczególnych podgrupach. Wśród chorych odnotowano istotną poprawę motorycznych objawów pozapiramidowych wg skali ESRS. Nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w parametrach życiowych takich jak ciśnienie tętnicze krwi i tętno.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Zhang 2015.** Ogółem TEAEs odnotowano u 82,3% chorych. Najczęstszymi były: ból w miejscu iniekcji (18,6%), bezsenność (15,2%), ból głowy (11,3%) oraz akatyzja (13,4%) – większość miała nasilenie łagodne i umiarkowane. Poważne TEAEs stwierdzono u 14,6% chorych, głównie były one związane z zaburzeniami psychiatrycznymi: pogorszenie objawów schizofrenii (5,2%) i zaburzenia psychotyczne (3,6%). Z powodu TEAEs przedwcześnie leczenie zakończyło 12,7% chorych.

Działania niepożądane związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego (EPS) zaobserwowano u 31% chorych – do najczęstszych należały: akatyzja (13,4%), drżenie (6,3%) oraz niepokój (5%). U 11,9% pacjentów odnotowano TEAEs związane z prolaktyną. TEAEs potencjalnie związane z prolaktyną, takie jak brak miesiączki (11,1%), zaburzenia menstruacji (5,6%) oraz hiperprolaktynemia (4,4%) były częstsze u kobiet, a zaburzenia czynności seksualnych (2,1%) u mężczyzn. Zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  stwierdzono u 41,8% chorych, a średnie zwiększenie masy ciała w trakcie badania wyniosło 3,91 (SD: 6,391) kg (95% CI: 2,9; 4,9) – zmiana ta była znamienna statystycznie w stosunku do wartości początkowej ( $p < 0,0001$ ). Istotne klinicznie zmiany parametrów życiowych występowały bardzo rzadko.

**W badaniu Bressington 2015** nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa stosowania paliperidonu.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012.** Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie śluzówki nosa oraz gardła

(17,5%), bezsenność (15%) i ból w miejscu podania leku (15%). Poważne TEAE stwierdzono u 15,6% chorych, w tym najczęstsze były pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychotyczne (3%).

Ogółem 12,7% chorych zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu TEAEs – u 5,2% przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia były poważne TEAEs. Działania niepożądane związane z miejscem podawania leku nie stanowiły przyczyny przedwczesnego zakończenia terapii u żadnego chorego. TEAEs związane z objawami EPS wystąpiły u 24% chorych, u 20% w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperidonu oraz u 46% z grupy o indywidualnie dopasowanym schemacie dawkowania. Większość tych działań występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  odnotowano u 27% chorych biorących udział w badaniu. Średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, średnio o 2,5 (SD: 5,41) kg. Działania niepożądane TEAE potencjalnie związane z gospodarką prolaktyny wystąpiły u 19% chorych – były przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia u 3 (1,4%) pacjentów.

W przypadku pacjentów otrzymujących przez cały okres badania maksymalną dawkę leku częstość występowania TEAEs wynosiła 83,7%, a w grupie pacjentów nie kończących badania na maksymalnej dawce była równa 89,8%. Poważne TEAEs obserwowano rzadziej u chorych otrzymujących przez cały czas maksymalną dawkę niż u chorych, którzy nie ukończyli badania na maksymalnej dawce leku, odpowiednio 4,8% i 25,9%.

#### **Ocena bezpieczeństwa w badaniu Hough 2009.**

W trakcie pierwszego okresu leczenia  $\geq 1$  działanie niepożądane w grupie GD (sekwencja poszczególnych miejsc iniekcji) odnotowano łącznie u 61,0%, a w grupie DG u 64,3% chorych. Częstości występowania działań niepożądanych były podobne dla różnych dawek leku (50, 75, 100 mg eq.) i mieściły się w zakresie 58-65% dla grupy GD i 61-67% w grupie DG. Także w trakcie ostatnich 8 tygodni każdego z okresów leczenia, nie wykazano istotnych różnic w odsetku pacjentów raportujących jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działania niepożądane zarówno w grupie DG (łącznie dla wszystkich

dawek 39,6% vs 34,4%, pierwszy vs drugi okres), jak również w grupie GD (łącznie dla wszystkich dawek 35,9% vs 33,7%).

*Poszczególne TEAEs.* Większość działań niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia było łagodnych lub umiarkowanych (z wyjątkiem zaburzeń psychotycznych i pobudzenia), a ich ciężkość nie była związana ze stosowaną dawką paliperidonu. 43% działań niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za prawdopodobnie związane z leczeniem. Podczas pierwszego okresu leczenia działania niepożądane odnotowano u 64% chorych, którzy otrzymywali lek w miesiąc naramienny i u 63% chorych otrzymujących iniekcje w miesiąc pośladkowy. W trakcie pierwszego okresu leczenia w przypadku paliperidonu podawanego w miesiąc pośladkowy najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bezsenność (15%), ból głowy (10%), pobudzenie (9%), lęk (7%) i tachykardia (5%), a podczas administracji leku w miesiąc naramienny – bezsenność (14%), lęk (13%), ból głowy (12%), pobudzenie (9%) i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (5%). Podczas drugiego okresu leczenia działania niepożądane obserwowano nieco rzadziej (51% i 46%, odpowiednio dla iniekcji w miesiąc naramienny i pośladkowy). Najczęściej u chorych otrzymujących iniekcje leku w miesiąc naramienny odnotowywano bezsenność (8%), lęk (7%), zwiększenie masy ciała (7%), ból w miejscu iniekcji (7%), ból głowy (5%) i tachykardię (5%), a u chorych otrzymujących iniekcje w miesiąc pośladkowy – zaburzenia psychotyczne (6%), bezsenność (5%) i tachykardia (5%).

*Poważne TEAEs.* Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane częściej obserwowano w trakcie pierwszego okresu leczenia (6%) niż drugiego (2%), z czego najczęstszymi były zaburzenia psychiczne.

*Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.* Działania niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia paliperidonu obserwowano u podobnego odsetka pacjentów w trakcie administracji leku w miesiąc naramienny (6%) i w miesiąc pośladkowy (4%). Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia związanym z miejscem iniekcji był ból.

*Działania niepożądane związane z samobójstwem.* Działania niepożądane związane z samobójstwem

(takie jak popełnienie samobójstwa, myśli i próby samobójcze, samoookaleczenia) odnotowano u 5/250 (2%) chorych (włącznie z pacjentem, który popełnił samobójstwo).

**Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi.** W trakcie badania działania niepożądane związane z EPS występowały rzadko i w większości były łagodne – w pierwszym okresie leczenia wystąpiły u 10% oraz 7% chorych (odpowiednio iniekcja w miesiąc pośladowy oraz naramienny), a w drugim odpowiednio u 6% i 2% chorych. Do najczęstszych ( $\geq 2\%$ ) należały akatyzja (3%,  $n = 8$ ), skurcze mięśni (2%,  $n = 4$ ) i drżenie (2%,  $n = 4$ ). Wyniki skali oceniającej EPS nie uległy klinicznie istotnej zmianie. W trakcie próby klinicznej leki anty-EPS (antycholinergiki) podawano 25 (10%) pacjentom. Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS był największy w grupie DG z dawką paliperidonu 100 mg eq. (15%), a najmniejszy w grupie GD z dawką 100 mg eq. (3%).

**Działania niepożądane związane z prolaktyną.** W trakcie badania stężenie prolaktyny zwiększyło się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Średni wzrost na końcu badania wynosił od 5,81 do 16,67 ng/ml u mężczyzn i 0,00 do 43,11 ng/ml u kobiet. Większy wzrost u kobiet odnotowano w grupach stosujących paliperidon w dawce 75 i 100 mg eq. niż w trakcie leczenia dawką 50 mg eq. tego leku. U dwóch (1%) chorych w pierwszym okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane prawdopodobnie związane z prolaktyną: mlekotok i zmniejszenie libido.

**Inne działania niepożądane.** Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych była mała we wszystkich grupach (-1,0 do 0,5 kg), z wyjątkiem grupy DG stosującej dawkę 75 mg eq., w której nastąpił wzrost masy ciała o 2,6 kg. W trakcie badania nie wystąpił żaden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego ani dyskinezy późnej.

**Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.** Podobny odsetek chorych kończył leczenie z powodu działań niepożądanych w trakcie obydwu sekwencji podawania paliperidonu – 8,6% i 6,5% odpowiednio w grupie DG i GD.

Ryzyko zakończenia leczenia z tego powodu nie różniło się znacząco pomiędzy grupami.

**Zgony.** W badaniu *Hough 2009* odnotowano dwa zgony (obydwa wystąpiły w trakcie pierwszego okresu leczenia), po jednym w każdej z grup sekwencji administracji paliperidonu. Jeden pacjent zmarł z powodu aspiracji treści żołądkowej (po randomizacji, ale przed otrzymaniem leku), a drugi popełnił samobójstwo (zgon nie został uznany za związany z leczeniem).

#### **Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hough 2010*.**

W trakcie fazy przejściowej oraz ustalania dawki TEAEs wystąpiły u 67% chorych, u 33% uznano je za związane z prowadzonym leczeniem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (obserwowanymi u  $\geq 5\%$  chorych) była bezsenność (15,3%), lęk (9,7%), ból głowy (9,2%), pogorszenie objawów schizofrenii (7,1%) i zwiększenie masy ciała (6,5%). Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu TEAEs wynosił 6%. Poważne działania niepożądane odnotowano u 14% pacjentów, natomiast u  $\leq 1\%$  chorych obecne były działania niepożądane prowadzące do zgonu, podobnie jak zgony chorych. Odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane związane z objawami EPS był niski. Tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra.

#### **Paliperidon vs placebo – badania RCT**

Bezpośrednie porównanie paliperidonu z placebo przeprowadzono na podstawie 6 badań klinicznych: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Wszystkie badania były wysokiej jakości, podwójnie zaślepionymi próbami klinicznymi z randomizacją (ocena Jadad 4 lub 5 punktów), w których weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) paliperidonu nad placebo w ocenie zmian całkowitego wyniku skali PANSS lub czasu do nawrotu choroby (w *Hough 2010*).

W większości badań schematy leczenia zawierały 4 iniekcje (lub 3 w *Kramer 2010*), w których stosowano stałe dawki leku wynoszące 25, 50, 75, 100 lub 150 mg eq. Wyjątek stanowi badanie *Takahashi 2013*, w którym stosowano dawkowanie zgodne z zaleceniami *ChPL Xeplion 2015* i badanie *Hough 2010*, gdzie dawka była dostosowywana do objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi. W bada-



niach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* okres obserwacji, po jakim wykonywano główną analizę wynosił 13 tygodni, w badaniu *Kramer 2010* wynosił 10 tygodni, a w badaniu *Hough 2010* różnił się dla poszczególnych pacjentów, gdyż obserwację prowadzono do momentu wystąpienia 136 przypadków nawrotu choroby.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania włączono 4 analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2010*: *Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*, oraz 5 publikacji do badania *Hough 2010*: *Emsley 2012*, *Gopal 2011*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i *Sliwa 2014*.

#### Paliperidon 75 mg eq. vs placebo

Po 13 tygodniach obserwacji paliperidon stosowany w zalecanym schemacie dawkowania w porównaniu z placebo w populacji chorych na schizofrenię skutkował (*Takahashi 2013*):

- istotnie większą poprawą całkowitego wyniku skali PANSS, MD = -9,7 (95% CI: -14,0; -5,4),  $p < 0,0001$ , a także znamiennie większą poprawą punktacji domen PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne, odpowiednio MD = -2,7 (95% CI: -4,1; -1,4),  $p < 0,0001$  i MD = -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8),  $p = 0,0012$ ;
- znamiennie większym wpływem na poprawę wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia, MD = -2,2 (95% CI: -3,4; -1,1),  $p < 0,0001$ , niekontrolowaną wrogość i pobudzenie, MD = -1,4 (95% CI: -2,3; -0,5),  $p = 0,0023$  oraz łęk i depresję, MD = -1,1 (95% CI: -1,9; -0,4),  $p = 0,0025$ ;
- istotnie statystycznie większą poprawą całkowitego wyniku skali CGI-S,  $p < 0,0001$ ;
- mniej odsetkiem chorych z nasileniem choroby w stopniu co najmniej znaczącym wg skali CGI-S, odpowiednio 39,2% vs 51,8%, RR = 0,76 (95% CI: 0,59; 0,96), NNT = 8 (95% CI: 5; 60), oraz istotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, odpowiednio 22,8% vs 8,5%, RR = 2,65 (95% CI: 1,51; 4,71), NNT = 8 (95% CI: 5; 16),  $p = 0,0005$ ;
- uzyskaniem znamiennej redukcji ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, odpowiednio 13,2% vs 27,4%, RR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,76), NNT = 8 (95% CI: 5; 19);
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs oraz większości poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem istotnie statystycznie mniejszego ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych, odpowiednio 11,3% vs 26,2%, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71), NNH = 7 (95% CI: 5; 16) i większej częstości występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, odpowiednio 12,6% vs 6,1%, RR = 2,06 (95% CI: 1,02; 4,22), NNH = 16 (95% CI: 8; 687);
- istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych TEAEs, odpowiednio 6,3% vs 15,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 12 (95% CI: 7; 45), jaki i mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, odpowiednio 17,0% vs 29,9%, RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 5; 28);
- znamiennym wpływem na częstość występowania zwiększenia masy ciała (określonym jako TEAEs), odpowiednio 4,4% vs 0%, RR = 15,47 (95% CI: 1,56; 155,75), NNH = 23 (95% CI: 12; 49), lub zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ , odpowiednio 9,4% vs 2,4%, RR = 3,87 (95% CI: 1,38; 10,93), NNH = 15 (95% CI: 8; 50);
- większą częstością występowania działań niepożądanych związanych z objawami EPS, odpowiednio 23,3% vs 12,8%, RR = 1,82 (95% CI: 1,12; 2,96), NNH = 10 (95% CI: 6; 48), przy braku istotnego wpływu na częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych tego typu (występujących u  $\geq 2\%$  chorych: akatyzyja, drżenie, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe);
- podobnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z prolaktyną – ogółem i poszczególnych, a także działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy.

#### Paliperidon 25, 50, 100 lub 150 mg eq. vs placebo – populacja ogółem

W okresie do 13 tygodni leczenia paliperidon stosowany w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo u osób chorych na schi-

zofrenię skutkował (*Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*):

- istotnym wpływem na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS, w zależności od dawki, wartości WMD w zakresie od -9,86 do -5,72,  $p \leq 0,0007$ ;
- znamiennej poprawą średniego wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne w przypadku dawek 25 lub 100 mg eq., odpowiednio WMD = -1,61 (95% CI: -2,73; -0,49),  $p = 0,0048$  i WMD = -3,08 (95% CI: -4,11; -2,05),  $p < 0,0001$ , a także podskal dotyczących objawów negatywnych, odpowiednio WMD = -0,88 (95% CI: -1,75; -0,02),  $p = 0,0448$  i WMD = -1,43 (95% CI: -2,29; -0,57),  $p = 0,0011$ , oraz ogólnych objawów psychopatologicznych, odpowiednio WMD = -3,17 (95% CI: -4,89; -1,45),  $p = 0,0003$  i WMD = -4,30 (95% CI: -5,94; -2,66),  $p < 0,0001$ ;
- znamiennej redukcją średniego wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne dla dawek 50 i 100 mg eq., odpowiednio WMD = -2,16 (95% CI: -3,18; -1,15) i WMD = -2,90 (95% CI: -3,71; -2,09),  $p < 0,0001$  dla obu porównań, oraz domeny tej skali dotyczącej objawów negatywnych – w przypadku dawek 25, 50 i 100 mg eq. wartości WMD w zakresie od -1,89 do -1,14,  $p \leq 0,0162$ ;
- istotnie większym wpływem na zmniejszenie dezorganizacji myślenia wg domeny PANSS, wartości WMD w zakresie od -1,81 do -1,29,  $p \leq 0,0023$ , oraz na złagodzenie objawów niekontrolowanej agresji i pobudzenia – wartości WMD w zakresie od -1,52 do -0,85,  $p \leq 0,0234$ ;
- znamiennej większą redukcją średniego wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję wyłącznie w przypadku porównania dawki 100 mg eq., WMD = -1,06 (95% CI: -1,50; -0,62),  $p = 0,01$ ;
- większej poprawy ogólnego wyniku skali PSP w przypadku terapii dawkami 50 lub 150 mg eq., odpowiednio WMD = 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19),  $p = 0,0024$  i WMD = 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81),  $p < 0,0001$ ;
- korzystnym wpływem na poprawę wyniku skali CGI-S,  $p < 0,05$  (dla porównania median

między dawkami paliperidonu a placebo w poszczególnych badaniach);

- znamiennej statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia bardzo łagodnych lub łagodnych objawów choroby, lub ich braku w przypadku dawek 50 i 100 mg eq., odpowiednio 30% vs 11%, RR = 2,84 (95% CI: 1,33, 6,25), NNT = 6 (95% CI: 4; 18) i 40% vs 11%, RR = 3,74 (95% CI: 1,82, 7,98), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), a w odniesieniu do dawki 100 mg eq. także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiej lub bardzo ciężkiej schizofrenii, 4% vs 27%, RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,48), NNT = 5 (95% CI: 3; 9) (*Kramer 2010*);
- istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS – wyniki metaanalizy RB w zakresie od 1,43 do 1,83,  $p \leq 0,0048$ ;
- mniejszym ryzykiem przerwania terapii z powodu braku skuteczności w przypadku dawek 50 i 100 mg eq., odpowiednio RR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 25),  $p = 0,0029$  i RR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79), NNT = 6 (95% CI: 4; 12),  $p = 0,0002$ .

W okresie 13 tygodni leczenia paliperidon w iniekcji domięśniowej w dawce 150 mg eq. w porównaniu do placebo prowadził do (*Pandina 2010*):

- istotnej większej średniej redukcji całkowitego wyniku skali PANSS, MD = -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66),  $p \leq 0,034$ , standaryzowana różnica zmian -0,55 (95% CI: -0,77; -0,33),  $p < 0,05$ , oraz wyniku podskal oceniających objawy pozytywne i negatywne, odpowiednio MD = -3,30 (95% CI: -4,69; -1,91),  $p < 0,001$  i MD = -1,90 (95% CI: -3,12; -0,68),  $p = 0,003$ , a także podskali dotyczącej ogółem objawów psychopatologicznych, MD = -5,10 (95% CI: -7,24; -2,96),  $p < 0,001$ ;
- uzyskania znamiennej większej poprawy punktacji domen skali PANSS dotyczących oceny objawów pozytywnych i negatywnych, a także kolejno objawów w postaci dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości i pobudzenia oraz lęku i depresji, wartości MD w zakresie od -2,50 do -0,90,  $p \leq 0,01$ ;
- statystycznie większej poprawy średniego wyniku ogólnego skali PSP, MD = 6,60 (95%

CI: 3,28; 9,92),  $p < 0,001$  oraz mediany ogólnego wyniku skali CGI-S, standaryzowana różnica zmian -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29),  $p \leq 0,001$ ;

- znamiennie większej częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg PANSS, RB = 2,00 (95% CI: 1,40; 2,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 10),  $p < 0,001$ .

Terapia paliperidonem w dawkach 25, 50, 100 lub 150 mg eq. w porównaniu do kontroli placebo charakteryzowała się (*Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*):

- porównywalnym profilem bezpieczeństwa w ocenie większości działań niepożądanych obserwowanych podczas trwania terapii, z wyjątkiem – w przypadku paliperidonu 25 mg eq. zmniejszenia ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii, wynik metaanalizy RR = 0,616 (95% CI: 0,381; 0,997), NNT = 20 (95% CI: 10; 1000),  $p = 0,487$ ; w przypadku dawki 100 mg eq. znamiennie mniejszego ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii lub zaburzeń psychiatrycznych, odpowiednio wynik metaanalizy RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,91), NNH = 25 (95% CI: 13; 117),  $p = 0,017$  i RR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98), NNT = 30 (95% CI: 16; 334),  $p = 0,0398$ , oraz istotnie większego ryzyka wystąpienia bólu kończyn, wynik metaanalizy RR = 5,73 (95% CI: 1,43; 22,92), NNH = 27 (95% CI: 16; 102),  $p = 0,0135$ , a w przypadku dawki 150 mg eq. – istotnie większego ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego, RR = 4,59 (95% CI: 1,15; 18,30), NNH = 34 (95% CI: 17; 488),  $p = 0,0307$ ;
- istotnie mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w przypadku dawek 50 lub 100 mg eq., wynik metaanalizy odpowiednio RR = 0,58 (95% CI: 0,27; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 13; 278),  $p = 0,038$  i RR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,78), NNT = 20 (95% CI: 12; 60),  $p = 0,0081$ ;
- istotnie większym ryzykiem wystąpienia zmian masy ciała w przypadku dawek 50 lub 100 mg eq., odpowiednio WMD = 1,25 (95% CI: 0,62; 1,87) i WMD = 1,88 (95% CI: 1,25; 2,52), dla obu  $p < 0,0001$ , dodatkowo w przypadku dawki 50 mg eq. – znamiennie większym odsetkiem chorych ze zwiększoną masą

ciała, wynik metaanalizy RR = 5,78 (95% CI: 1,01; 32,96),  $p = 0,0484$ , a w przypadku dawek 50, 100 i 150 mg eq. również większym odsetkiem chorych ze zwiększeniem masy ciała  $\geq 7\%$ , wynik metaanalizy w zakresie od 2,12 do 3,45,  $p < 0,05$ ;

- większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji w przypadku dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio wynik metaanalizy RR = 2,72 (95% CI: 1,15; 6,47), NNH = 25 (95% CI: 14; 200),  $p = 0,0234$  i RR = 2,78 (95% CI: 1,19; 6,49), NNH = 20 (95% CI: 11; 334),  $p = 0,0184$ ;
- znamiennie większym stężeniem prolaktyny w przypadku stosowania dawek 50 lub 100 mg eq. zarówno u kobiet, odpowiednio WMD = 43,86 (95% CI: 40,86; 46,86) i WMD = 52,37 (95% CI: 49,37; 55,40), jak i u mężczyzn, WMD = 7,85 (95% CI: 5,06; 10,63) i WMD = 12,53 (95% CI: 11,94; 13,13),  $p < 0,0001$  dla wszystkich porównań.

#### ***Paliperidon 25, 100 lub 150 mg eq. vs placebo – analizy post-hoc w podgrupach chorych***

W badaniu *Pandina 2010* przeprowadzono analizy *post-hoc*, na podstawie których wykazano, że paliperidon:

- stosowany w podgrupie chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, w porównaniu do placebo wiązał się z istotnie większym:
  - złagodzeniem objawów choroby wg skali PANSS w przypadku dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio MD = -8,90 (95% CI: -16,70; -1,10),  $p = 0,001$  i MD = -10,90 (95% CI: -18,66; -3,14),  $p < 0,001$ ;
    - w przypadku dawki 25 mg eq. różnice vs placebo były istotne statystycznie wg autorów badania, ES = -0,33 (95% CI: -0,66; -0,01),  $p < 0,05$ , niepotwierdzone przez autorów raportu;
  - wpływem na poprawę ogólnego wyniku skal PSP i CGI-S 0 w przypadku dawki 150 mg eq., odpowiednio MD = 7,40 (95% CI: 1,30; 13,50),  $p = 0,0005$  i MD = -0,60 (95% CI: -1,13; -0,07),  $p = 0,003$ ;
    - w przypadku dawki 100 mg eq. różnice vs placebo były istotne statystycznie wg autorów badania, odpowiednio ES = 0,36

(95% CI: 0,04; 0,69) i ES = -0,37 (95% CI: -0,69; -0,05),  $p < 0,05$  dla obu porównań, niepotwierdzone przez autorów raportu;

- prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg PANSS – w przypadku dawk 25, 100 i 150 mg eq., RB w zakresie od 2,22 do 2,63,  $p \leq 0,026$ ;
- stosowany w dawkach 100 lub 150 mg eq. w podgrupie chorych leczonych doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją, w porównaniu do placebo skutkował istotnie większą:
  - poprawą całkowitego wyniku skali PANSS, odpowiednio MD = -14,30 (95% CI: -22,48; -6,12),  $p = 0,0001$  i MD = -16,10 (95% CI: -24,56; -7,64),  $p < 0,0001$
  - poprawą wyników domen PANSS oceniających pozytywne i negatywne objawy choroby, MD w zakresie od -3,80 do -3,00,  $p < 0,05$ ;
  - poprawą wyników domen PANSS oceniających dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję, MD w zakresie od -3,70 do -1,70,  $p \leq 0,0091$ ;
  - poprawą ogólnego wyniku skali PSP, odpowiednio MD = 7,8 (95% CI: 1,56; 14,04),  $p = 0,0061$  i MD = 10,00 (95% CI: 3,62; 16,38),  $p = 0,0009$ ;
  - poprawą ogólnego wyniku skali CGI-S, odpowiednio MD = -0,60 (95% CI: -1,15; -0,05),  $p = 0,0068$  i MD = -0,80 (95% CI: -1,36; -0,24),  $p = 0,0003$ ;
  - większą częstością występowania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS, odpowiednio RB = 2,23 (95% CI: 1,25; 4,13), NNT = 5 (95% CI: 3; 15) (wynik nieistotny wg autorów badania,  $p = 0,09$ ) i 2,48 (95% CI: 1,38; 4,58), NNT = 4 (95% CI: 3; 10),  $p = 0,002$ ;
    - w przypadku dawki 25 mg. leku w ocenie większości punktów końcowych różnice vs placebo były nieistotne statystycznie, z wyjątkiem znamiennej różnicy w punktacji domeny oceniającej dezorganizację myślenia,  $p = 0,0497$  wg autorów badania, wynik niepotwierdzony przez autorów raportu;
- stosowany w dawce 100 mg eq. w podgrupie chorych ze schizofrenią stwierdzoną w okresie

do 5 lat, w porównaniu do placebo odznaczał się:

- istotnie statystycznie większym wpływem na poprawę całkowitej punktacji skali PANSS, MD = -14,30 (95% CI: -23,60; -5,00),  $p = 0,0031$  i podobnymi średnimi zmianami ogólnego wyniku skal PSP i CGI-S, odpowiednio  $p = 0,835$  i  $p = 0,0675$ .

Ponadto we wszystkich podgrupach chorych analizowanych w badaniu *Pandina 2010*, paliperidon w porównaniu do placebo charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa w ocenie większości rozpatrywanych działań niepożądanych, z wyjątkiem istotnych statystycznie różnic:

- w zmianach stężenia prolaktyny w przypadku dawk 25, 100 i 150 mg eq. u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami choroby lub leczonych doustnie rysperydonem w okresie do 2 tygodni przed randomizacją,  $p \leq 0,0105$ ;
- w zmianach stężenia glukozy w surowicy w przypadku dawk 25 i 100 mg eq., odpowiednio  $p = 0,033$  i  $p = 0,049$  wg autorów badania (wyniki niepotwierdzone przez autorów raportu), oraz pod względem wystąpienia pobudzenia w przypadku dawki 150 mg eq. u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,98), NNT = 14 (95% CI: 7; 783);
- w zmianach masy ciała w przypadku dawk 100 i 150 mg eq. u chorych leczonych doustnie rysperydonem w okresie  $\leq 2$  tygodni przed randomizacją, odpowiednio  $p = 0,0174$  i  $p = 0,0107$  wg autorów badania (wyniki niepotwierdzone przez autorów raportu).

#### Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie vs placebo

Terapia paliperidonem stosowanym w indywidualnie dopasowanej dawce w porównaniu do kontroli placebo u chorych ze schizofrenią prowadziła do (*Hough 2010*):

- istotnie mniej średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS, odpowiednio 2,5 vs 11,1 punktu, MD = -8,60 (95% CI: -11,42; -5,78),  $p < 0,0001$ ;
- istotnie mniej redukcji ogólnego wyniku skali PSP, odpowiedni średnia zmiana -1,5 vs



- 7,2 punktu, MD = 5,70 (95% CI: 3,29; 8,11),  $p < 0,0001$ ;
- istotnej statystycznie różnicy median ogólnego wyniku skali CGI-S,  $p < 0,0001$ ;
  - istotnej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w danym okresie obserwacji, HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41),  $p < 0,0001$  w końcowej analizie; istotną różnicę pomiędzy grupami, na korzyść paliperidonu, w ocenie czasu do wystąpienia nawrotu wykazano we wstępnej analizie,  $p < 0,0001$ , na podstawie której przedwcześnie zakończono badanie;
  - zbliżonej częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, odpowiednio 44% vs 45%, a także większości poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem istotnie częściej obserwowanego zwiększenia masy ciała, 7,33% vs 0,98%, RR = 7,43 (95% CI: 1,93; 28,92), NNH = 16 (95% CI: 10; 36) i działań niepożądanych związanych z objawami EPS, 6% vs 2%, RR = 2,97 (95% CI: 1,03; 8,63), NNH = 26 (95% CI: 13; 799), oraz istotnie rzadziej występującej depresji, 0% vs 3,41%, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,66), NNT = 29 (95% CI: 15; 64);
  - znamienne mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych TEAEs, 5% vs 13%, RR = 0,42 (95% CI: 0,21; 0,81), NNT = 14 (95% CI: 8; 52), w tym najczęściej występujących poważnych zaburzeń psychiatrycznych, 4% vs 12%, RR = 0,33 (95% CI: 0,15; 0,70), NNT = 13 (95% CI: 8; 36);
  - niewielkiego odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych ( $\leq 1\%$ );
  - istotnie większych średnich zmian stężenia prolaktyny zarówno u kobiet, odpowiednio 12,7 vs -16,6 ng/ml, MD = 29,30 (95% CI: 21,10; 37,50), jak i u mężczyzn, 3,7 vs -9,2, MD = 12,90 (95% CI: 9,17; 16,63).

#### Paliperidon – ocena długoterminowa

Po zakończeniu etapu badania *Hough 2010* z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem chorzy z grup paliperidonu i kontrolnej mogli otrzymywać terapię paliperidonem w ramach otwartej wydłużonej fazy badania (OLE), trwającej do 52 tygodni (odpowiednio podgrupy PP/PP i PBO/PP). Dodatkowo możliwość taką przewidziano dla pacjentów, którzy w momencie zakończenia badania otrzymy-

wali paliperidon w trakcie fazy dostosowania i stabilizacji dawkowania (TM/PP). Łącznie w fazie OLE ocenie poddano 388 chorych, z czego 314 (81%) włączono z etapu z podwójnym zaślepieniem, a pozostałych 74 (19%) bezpośrednio z wcześniejszych etapów badania.

Długoterminowe leczenie paliperidonem skutkowało poprawą całkowitego wyniku skali PANSS we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych, przy czym największą korzyść, która dodatkowo jako jedyna była istotna statystycznie, odnotowano u pacjentów otrzymujących placebo w ramach wcześniejszego etapu badania *Hough 2010* (PBO/PP), MD = -8,4 (95% CI: -11,48; -5,32). Ponadto wykazano istotnie większy efekt działania paliperidonu stosowanego po nawrocie choroby w porównaniu do okresu terapii przed nawrotem, odpowiednio średnia ogólna punktacja PANSS na końcu okresu obserwacji 56,7 vs 54,5 punktu,  $p = 0,026$ . Stosowanie paliperidonu podczas fazy OLE charakteryzowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który był podobny w obrębie wyróżnionych podgrup chorych (PP/PP, PBO/PP, TM/PP); nie odnotowano żadnych nowych działań niepożądanych, które wynikałyby z długoterminowego stosowania leku (*Gopal 2011, Emsley 2012*).

Obserwowana podczas wydłużonej fazy badania *Hough 2010* częstość hospitalizacji uległa zmniejszeniu w porównaniu z etapem badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem zarówno u chorych leczonych wcześniej paliperidonem (PP/PP), jak i otrzymujących placebo (PBO/PP), przy czym zmiany były istotne statystycznie wyłącznie w przypadku drugiej podgrupy,  $p = 0,005$ . Natomiast częstość występowania wizyt ambulatoryjnych była zbyt mała do wykonania analizy statystycznej zmian (*Kozma 2011*).

#### Wnioski

Paliperidon, w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzyknięć domięśniowych, stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, jest nie mniej skuteczny niż rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu, co zostało potwierdzone w 3 wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w populacji blisko 2,5 tys. pacjentów. Podawany w zaleca-

nej dawce inicjującej odznacza się co najmniej taką samą skutecznością w poprawie średniej punktacji skali PANSS. Obydwa leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do placebo, długo działający paliperydon podawany w iniekcji domięśniowej jest lekiem wykazującym istotnie wyższą skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów choroby (ocenianej według skali PANSS) oraz wydłużeniu czasu do wystąpienia nawrotu objawów.

Efektywność eksperymentalna paliperydonu potwierdzona została w próbach z randomizacją w porównaniu z placebo oraz w badaniach bez randomizacji, w tym w wieloośrodkowej prospektywnej otwartej próbie *PALMFlexS*, umożliwiającej ocenę w zróżnicowanej populacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Lek posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji: jest podawany co miesiąc i nie wymaga suplementacji lekami doustnymi, co dodatkowo może zwiększyć *compliance*, jest dostarczany w gotowych do użycia strzykawkach w szerokim zakresie dawek, nie wymaga przechowywania w lodówce. Ponadto, lek może być podawany zarówno w miesiąc pośladkowy, jak również naramienny za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku, a pacjent nie wymaga dodatkowej obserwacji tuż po podaniu. Jest to szczególnie ważne w populacji chorych, gdzie te leki znajdują zastosowanie w polskich warunkach, tj. u pacjentów, u których doszło do nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy.

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AIMS</b>	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
<b>ANCOVA</b>	analiza kowariancji (z ang. <i>Analysis of Covariance</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AP-</b>	chorzy z badania <i>Pandina 2011</i> , którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych
<b>AP+</b>	chorzy przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem badania <i>Pandina 2011</i> następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )
<b>BARS</b>	<i>Barns Akathisia Rating Scale</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BPRS</b>	krótka skala oceny psychiatrycznej (z ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )
<b>CENTRAL</b>	<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
<b>CGI-S</b>	<i>Clinical Global Impression-Severity</i>
<b>CGI-SCH</b>	<i>Clinical Global Impression of Schizophrenia</i>
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CRD</b>	<i>The Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DB</b>	faza badania <i>Hough 2010</i> z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (z ang. <i>Double-Blind</i> )
<b>DG</b>	sekwencja podawania leku najpierw w mięsień naramienny, a później w mięsień pośladkowy (z ang. <i>Deltoid-Gluteal</i> )
<b>DLP</b>	doustne leki przeciwpsychotyczne
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPS</b>	objawy pozapiramidowe (z ang. <i>Extrapyramidal Symptomes</i> )
<b>EQ-5D</b>	<i>EuroQol 5-dimensional Questionnaire</i>
<b>ER</b>	przedłużone uwalnianie (z ang. <i>Extended Release</i> )
<b>ES</b>	wielkość efektu (z ang. <i>Effect Size</i> )
<b>ESRS</b>	<i>Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>
<b>FDA</b>	Urząd ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GCP</b>	dobra praktyka kliniczna (z ang. <i>Good Clinical Practice</i> )
<b>GD</b>	sekwencja podawania leku najpierw w mięsień pośladkowy, a później w mięsień naramienny (z ang. <i>Gluteal-Deltoid</i> )
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GRADE</b>	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>HDL</b>	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i> )

<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>IVRS</b>	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>LAI</b>	leki w postaci długodziałających iniekcji (z ang. <i>Long-acting Injections</i> )
<b>LDL</b>	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i> )
<b>LOCF</b>	metoda imputacji danych, polegająca na zastępowaniu brakującego wyniku ostatnim dostępnym pomiarem (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> )
<b>LP</b>	leki przeciwpsychotyczne
<b>maITT</b>	analiza uwzględniająca populację chorych posiadających kompletne pary wyników z obydwu okresów obserwacji w badaniu <i>Hough 2009</i> (z ang. <i>Matched Intention-To-Treat</i> )
<b>MAO</b>	oksydaza monoaminowa (z ang. <i>Monoamine Oxidase</i> )
<b>MAOIs</b>	inhibitory oksydazy monoamin (z ang. <i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i> )
<b>MCS</b>	komponent psychiczny skali SF-36 (z ang. <i>Mental Component Summary</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
<b>mg eq.</b>	ekwiwalent farmakologicznie aktywnej frakcji (z ang. <i>Milligram Equivalent</i> )
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention-To-Treat</i> )
<b>MSQ</b>	<i>Medication Satisfaction Questionnaire</i>
<b>nd.; ND</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>OLE</b>	faza dodatkowa bez zaślepienia (z ang. <i>Open-Label Extension</i> )
<b>PANSS</b>	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<b>PBO</b>	placebo
<b>PBO/PP</b>	chorzy włączeni do fazy OLE z grupy placebo z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem
<b>PCS</b>	komponent fizyczny skali SF-36 (z ang. <i>Physical Component Summary</i> )
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PP</b>	palmitynian paliperydonu (paliperydon w postaci domięśniowej)
<b>PP/PP</b>	chorzy włączeni do fazy OLE z grupy paliperydonu z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem
<b>PRS</b>	<i>Psychopathology Rating Schedule</i>
<b>PSP</b>	<i>Personal and Social Performance Scale</i>
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RE</b>	ograniczenia funkcjonowania wynikające z problemów emocjonalnych (z ang. <i>Role-Emotional</i> )
<b>RIS-LAI</b>	risperidon długo działający w postaci domięśniowej

<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>SAS</b>	<i>Simpson-Angus Scale</i>
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SDS</b>	<i>Schedule for Deficit Syndrome</i>
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
<b>SF-36</b>	<i>Self-reported Health Status Questionnaire</i>
<b>SWN-S</b>	<i>Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale, Short form</i>
<b>TC</b>	całkowity cholesterol (z ang. <i>Total Cholesterol</i> )
<b>TEAEs</b>	działania niepożądane występujące podczas trwania leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TG</b>	trójglicerydy
<b>TM/PP</b>	chorzy włączeni do fazy OLE bezpośrednio z fazy podtrzymującej oraz fazy otwartej ze stabilizacją dawki leku
<b>TR</b>	przejściowa faza badania <i>Hough 2010</i> (z ang. <i>Transition</i> )
<b>TSQM</b>	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu (Xeplion®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psycho-tycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

## 1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 2010*), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (K.P., M.R.). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (M.K.).

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).



Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (do dnia 20 maja 2015 roku):

- *American Psychiatric Association, Institute on Psychiatric Services* – z 2014 roku;
- *American Psychiatric Association* – coroczne kongresy z lat 2010-2015;
- *American College of Neuropsychopharmacology* – coroczne kongresy z lat 2010-2014;
- *The European College of Neuropsychopharmacology* – konferencje z lat 2009-2014;
- *Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum* – konferencje z lat 2008-2014;
- *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics* – coroczne kongresy z lat 2008-2014;
- *College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists* – coroczne kongresy z lat 2012-2014;
- *Society of Biological Psychiatry* – coroczne kongresy z lat 2010-2014;
- *European Congress of Psychiatry* – kongres z 2014 roku;
- *European Conference on Schizophrenia Research* – konferencje z lat 2007-2013;
- *World Congress of Psychiatry* – kongres z 2014 roku;
- *International Congress on Schizophrenia Research* – międzynarodowe kongresy z lat 2008-2013;
- *International Research Society Conference* – kongres międzynarodowy z 2010 roku;
- *Schizophrenia International Society – Biennial Schizophrenia International Research Conference* – konferencje międzynarodowe z lat 2012-2014;
- *Schizophrenia International Society – Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorder* – konferencja z 2008 roku;
- *Symposium of Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* – konferencja z 2013 roku;
- *ISPOR Annual European Congress* – coroczne kongresy z lat 2009-2014;
- *ISPOR Annual International Meeting* – coroczne kongresy z lat 2009-2014;
- *ISPOR Latin America Conference* – konferencje z lat 2011 i 2013.

Ponadto konsultowano się również z ekspertami klinicznymi w dziedzinie psychiatrii, w celu weryfikacji schematu PICO, określenia polskiej praktyki klinicznej oraz poszukiwania badań klinicznych: ■■■



### 1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych, wprowadzono natomiast ograniczenie ze względu na język publikacji – włączono badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Opracowana strategia nie zawierała słów kluczowych definiujących rodzaj badania, a zatem objęła zarówno badania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy) oraz badania pierwotne z randomizacją, jak również próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	paliperidone palmitate[all]
2	paliperidone[tw]
3	long-acting[all]
4	intramuscular[all]
5	im[tw]
6	i.m.[all]
7	injection[all]
8	injections[all]
9	injectable[all]

Nr	Kwerendy
10	gluteal[all]
11	deltoid[all]
12	muscle[all]
13	muscles[all]
14	depot[all]
15	microsphere[all]
16	extended[all]
17	3-16/OR
18	#2 AND #17
19	#1 OR #18

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	paliperidone AND palmitate
2	paliperidone
3	'long acting'
4	intramuscular
5	im
6	i.m.
7	injection
8	injections
9	injectable
10	gluteal
11	deltoid
12	muscle
13	muscles
14	depot
15	microsphere
16	extended

Nr	Kwerendy*
17	3-16/OR
18	#2 AND #17
19	#1 OR #18

\* w przypadku każdej z kwerend zastosowano filtr [Embase]/lim.

*Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.*

Nr	Kwerendy
1	paliperidone palmitate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	paliperidone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	long-acting in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	intramuscular in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	im in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
6	i.m. in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
7	injection in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
8	injections in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
9	injectable in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
10	gluteal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
11	deltoid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
12	muscle in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
13	muscles in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
14	depot in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
15	microsphere in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
16	extended in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
17	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
18	#2 and #17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
19	#1 or #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Data ostatniego wyszukiwania – do 19 maja 2015 r.

### 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – dorośli chorzy ze schizofrenią;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – palmitynian paliperidonu podawany w postaci comiesięcznej iniekcji domięśniowej w zakresie zarejestrowanych dawek;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparator*)** – rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych oraz placebo;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*)** – wyniki skal punktowych oceniających ciężkość objawów schizofrenii: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*), częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i przerywania leczenia z powodu jego nieskuteczności, poprawę funkcjonowania chorych wg skali Mini-ICF-APP, zmianę wyników skali TSQM, zmianę samopoczucia pacjentów wg skali SWN-S, wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia chorych (wg skali SF-36 i EQ-5D). Dodatkowo oceniano ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej paliperidonu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Nie zdecydowano się na włączanie badań, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników. W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy *post-hoc* danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji. Wprowadzono natomiast ograniczenie ze względu na język publikacji – włączono badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments),
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
  - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
  - Health Technology Assessment (HTA) Database,
  - Ongoing Reviews Database,
- Embase,
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Data ostatniego wyszukiwania – do 19 maja 2015 r.

#### 1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa paliperidonu w postaci domięśniowej, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

### 1.2.1.7. Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku paliperidonu objęła również badania oceniające efektywność praktyczną.

Data ostatniego wyszukiwania – do 19 maja 2015 r.

### 1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketin- gowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych oraz dalsze fazy włączonych prób klinicznych.

### 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza (w formie tabeli opisującej równocześnie podsumowanie charakterystyki włączonych badań, którą dla każdego badania umieszczono w załączniku do niniejszej analizy) obejmującego informację na temat populacji, inter- wencji i punktów końcowych (K.P., M.R.). W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wniosko- waniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność ze- wnątrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano więcej niż 3 badania) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Analizę wrażliwości przeprowadzano w celu oceny, jaki wpływ na wyniki końcowe ma niepewność parametrów. W przypadku stwierdzenia różnic w poszczególnych próbach klinicznych (np. kryteria włączenia, charakterystyka wyjściowa populacji, schematy dawkowania leku, obecność leczenia skojarzonego, okresy obserwacji, definicje punktów końcowych, itd.) ocenę wrażliwości wyników końcowych przeprowadzano stosując analizę w odpowiednich podgrupach. Analizę wrażliwości przeprowadzano definiując a priori potencjalne źródła wrażliwości wyniku końcowego. Analizę wrażliwości

*post-hoc* przeprowadzono w przypadku stwierdzenia znamiennej heterogeniczności wyników włączonych prób klinicznych.



### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Wyszukiwanie badań wtórnych przeprowadzono z zastosowaniem takiej samej strategii jak dla badań pierwotnych. W ten sposób uzyskano 1339 trafień (w tym 366 duplikatów), spośród których w wyniku analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 364 opracowań wtórnych. Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 27 publikacji, a ostatecznie do niniejszego raportu włączono 13 publikacji opisujących najnowsze (z lat 2009-2015) przeglądy systematyczne i metaanalizy badań pierwotnych.

Włączano publikacje, które oceniały skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania palmitynianu paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu podawanego w iniekcji domięśniowej w populacji docelowej (chorzy na schizofrenię) w porównaniu z placebo lub rysperydonem w postaci długodziałającej iniekcji. W przypadku publikacji oceniających różne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji włączano tylko takie, w których wyniki dotyczące palmitynianu paliperidonu podawanego w postaci iniekcji przedstawiono oddzielnie. Ze względu na to kryterium autorzy raportu wykluczyli przegląd *De Hert 2012*, w którym wyniki dla paliperidonu przedstawiano jedynie zbiorczo (ang. *pooled data*) oraz w wynikach metaanalizy. Ponadto wykluczano publikacje, w których nie określono szczegółów dotyczących zastosowanych kryteriów wyszukiwania i selekcji publikacji.

Odnalezione przeglądy systematyczne miały na celu ocenę efektywności klinicznej palmitynianu paliperidonu podawanego w postaci długodziałającej iniekcji domięśniowej chorym na schizofrenię (*Carter 2012, Citrome 2010, Gopal 2011a, Hoy 2010, Newton 2012*) lub chorym ze schizofrenią i z zaburzeniami przypominającymi schizofrenię (z ang. *schizophrenia-like illness*) – *Nussbaum 2012* oraz *Nussbaum 2013* (aktualizacja przeglądu *Nussbaum 2012*). We wszystkich przeglądach włączano badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii palmitynianem paliperidonu w porównaniu do placebo lub rysperydonu, podawanych w postaci iniekcji o długim działaniu. Autorzy opracowania *Newton 2012* włączali dodatkowo próby porównujące efektywność kliniczną doustnych odpowiedników powyższych leków, a w przeglądzie *Citrome 2010* przedstawiono dodatkowo koszty stosowania terapii paliperidonem.

Celem pozostałych włączonych opracowań wtórnych był przegląd dostępnej literatury naukowej dotyczącej leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji, podawanych zarówno doustnie, jak i w formie iniekcji. Przeglądy te obejmowały różne grupy pacjentów: ze schizofrenią (*Berardis 2013, Fleischhacker 2009, Rauch 2013*), ze schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi i zaburzeniami przypominającymi schizofrenię (*Olivares 2011*), z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii (*Gentile 2013*), czy ze schizofrenią i nadużywających substancji psychoaktywnych (*Koola 2012*).

Autorzy większości opisywanych przeglądów (*Berardis 2013, Fleischhacker 2009, Gentile 2013, Gopal 2011b, Koola 2012, Newton 2012, Olivares 2011, Rauch 2013*) zastosowali szersze w porównaniu z przyjętymi w niniejszym opracowaniu kryteria włączenia dotyczące populacji, interwencji i komparatorów, co skutkowało większą liczbą badań (także na temat innych interwencji) opisanych w tych przeglądach. Jednak wyniki wyszukiwania dotyczące palmitynianu paliperidonu przedstawione w odnalezionych przeglądach potwierdzają czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

W większości odnalezionych przeglądów włączano badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywały palmitynian paliperidonu z placebo, w krótkim i długim okresie obserwacji, a które zostały uwzględnione przez autorów niniejszego raportu. Do badań tych należały próby: *Gopal 2010* (uwzględniona w przeglądach *Berardis 2013, Carter 2012, Gentile 2013, Nussbaum 2012, Nussbaum 2013, Olivares 2011* i *Rauch 2013*), *Hough 2010* (opisana we wszystkich włączonych przeglądach), *Kramer 2010* (opisana we wszystkich włączonych przeglądach, z wyjątkiem *Gopal 2011a*), *Nasrallah 2010* (nieuwzględniona jedynie w przeglądach *Gopal 2011a, Koola 2012* i *Newton 2012*) oraz *Pandina 2010* (nieuwzględniona w przeglądach *Fleischhacker 2009* i *Koola 2012*). Ponadto autorzy przeglądów *Berardis 2013, Carter 2012, Citrome 2010, Fleischhacker 2009, Gentile 2013, Hoy 2010, Koola 2012, Newton 2012* i *Rauch 2013* włączyli badanie *Hough 2009* oceniające dwa różne miejsca iniekcji paliperidonu – w mięsień naramienny i pośladkowy, które uwzględniono w poszerzonej ocenie efektywności klinicznej paliperidonu.

Wszystkie badania kliniczne z randomizacją oceniające palmitynian paliperidonu w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji długo działającej włączone przez autorów niniejszego raportu (badania *Fleischhacker 2012, Li 2011* i *Pandina 2011*) znalazły się w przeglądach *Berardis 2013, Carter 2012, Citrome 2010* oraz *Gentile 2013*. Z kolei w przeglądach *Newton 2012, Nussbaum 2012* i *Nussbaum 2013* uwzględniono tylko badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*, a w przeglądzie *Rauch 2013* badania *Li 2011* i *Pandina 2011*. W publikacji *Olivares 2011* uwzględniono natomiast jedną z opisanych prób – *Pandina 2011*. Autorzy przeglądu *Nussbaum 2012* podkreślili, że próby *Li 2011* nie uwzględniono, ze względu na niedostępność pełnych wyników w momencie jego publikacji.

W niektórych przeglądach systematycznych prezentowano wyniki dodatkowych analiz do badań klinicznych z randomizacją, które również zostały uwzględnione przez autorów niniejszego raportu. Publikacja *Carter 2012* uwzględniła analizy *post-hoc* do badań *Hough 2010* (*Kozma 2011* i *Gopal 2011* – uwzględnione także w przeglądzie *Berardis 2013*), *Pandina 2010* (*Alphs 2011, Bossie 2011, Sliwa 2011*) oraz *Pandina 2011* (*Gopal 2011b*). Publikacja *Gopal 2011b* została wykluczona przez autorów niniejszego raportu na etapie analizy pełnych tekstów ze względu na niewłaściwy komparator – opi-

sywała ona porównanie paliperydonu z doustnym rysperydonem w ciągu pierwszych 28. dni badania *Pandina 2011*, w czasie których doustna suplementacja rysperydonem miała na celu uzyskanie odpowiedniego stężenia substancji czynnej. Analizy *Alphs 2011*, *Bossie 2011* i *Sliwa 2011* zostały uwzględnione także w opracowaniu *Rauch 2013*, zaś *Alphs 2011* w przeglądzie *Newton 2012*. Dane z dodatkowej analizy do badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*) zaprezentowano także w przeglądzie *Gentile 2013*.

Do niniejszego raportu włączono także próbę *Coppola 2012* – badanie obserwacyjne dotyczące palmitynianu paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej chorym na schizofrenię, które zostało uwzględnione w przeglądzie *Gentile 2013*. Ponadto autorzy niniejszego raportu włączyli nowsze próby oraz analizy dodatkowe do tych prób (z lat 2013-2015), które nie zostały uwzględnione w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych.

Należy podkreślić, że w dwóch najstarszych przeglądach *Fleischhacker 2009* i *Citrome 2010* włączono jedynie abstrakty doniesień konferencyjnych lub materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny. W publikacji *Fleischhacker 2009* włączono abstrakty doniesień konferencyjnych: *Gopal 2008* opisujący badanie *Hough 2009*, *Hough 2008* dotyczący próby *Hough 2010*, *Kramer 2009* prezentujące wyniki badania *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2008* dotyczący badania *Nasrallah 2010* (wszystkie publikacje pełnotekstowe odnoszące się do tych badań zostały uwzględnione przez autorów niniejszego raportu). Z kolei autorzy publikacji *Citrome 2010* włączyli opisy badań klinicznych z bazy *clinicaltrials.gov*: NCT00590577 i NCT00101634 (uwzględnione również w przeglądzie *Hoy 2010*), NCT00074477, NCT00119756, NCT00111189, NCT00210717, NCT00589914, NCT00210548 oraz NCT00604279, które w momencie tworzenia niniejszego raportu opublikowano w postaci publikacji pełnotekstowych, odpowiednio *Pandina 2010*, *Nasrallah 2010*, *Kramer 2010*, *Hough 2009*, *Hough 2010*, *Fleischhacker 2012*, *Pandina 2011*, *Gopal 2010* oraz *Li 2011*. Dla badania klinicznego NCT00073320, porównującego farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo dwóch miejsc iniekcji palmitynianu paliperydonu autorzy niniejszego raportu nie odnaleźli aktualnej pełnotekstowej publikacji. Z kolei w publikacji *Newton 2012* uwzględniono badanie NCT01281527, które zostało włączone do raportu jako próba *Schreiner 2014*.

W publikacjach *Berardis 2013*, *Carter 2012*, *Fleischhacker 2009*, *Hoy 2010*, *Koola 2012*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2013*, *Olivares 2011*, *Rauch 2013* wykazano, że zarówno krótko- jak i długoterminowe stosowanie palmitynianu paliperydonu powoduje istotne statystycznie obniżenie całkowitego wyniku w skali PANSS w porównaniu z placebo, co należy rozumieć jako poprawę objawów schizofrenii. Efekt ten w większości przeglądów uznano za niezależny od dawki. W przeglądzie *Citrome 2010* podkreślono, że wskaźnik NNT dotyczący zmniejszenia całkowitego wyniku skali PANSS

o  $\geq 30\%$  był konsekwentnie niższy dla wyższych dawek PP (156 oraz 234 mg palmitynianu paliperydonu odpowiadające 100 i 150 mg eq. paliperydonu), co wskazuje na zależną od dawki odpowiedź na lek. Większą, w porównaniu do placebo, skuteczność kliniczną paliperydonu potwierdzono także na podstawie oceny innych punktów końcowych. Terapia paliperydonem w istotny sposób zmniejszała stopień ciężkości choroby oceniany według skali CGI-S (*Berardis 2013, Carter 2012, Fleischhacker 2009, Hoy 2010, Koola 2012, Nussbaum 2012*), jak również poprawiała funkcjonowanie chorych według skali PSP (*Berardis 2013, Carter 2012, Hoy 2010, Nussbaum 2012*). W przeglądzie *Gopal 2011a* podkreślono, że odpowiedź na leczenie znamienne częściej uzyskiwano wśród chorych leczonych paliperydonem vs placebo, NNT = 6 (95% CI: 4; 10).

W czasie długoterminowej oceny stosowania palmitynianu paliperydonu obserwowano znamienne, w porównaniu do placebo, wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby lub zmniejszenie częstości występowania nawrotów objawów schizofrenii (*Carter 2012, Hoy 2010, Koola 2012, Newton 2012, Nussbaum 2012, Nussbaum 2013, Olivares 2011, Rauch 2013*). W publikacji *Citrome 2010* podano wartość wskaźnika NNT dla prawdopodobieństwa uniknięcia nawrotu choroby po zastosowaniu palmitynianu paliperydonu w porównaniu z placebo, który wynosił 5 (95% CI: 4; 7). Odnaleziono również informację, że u pacjentów wcześniej leczonych doustnym rysperydonem zastosowanie paliperydonu w postaci długodziałającej iniekcji powoduje znamiennej redukcję wyniku ogólnego skali PANSS (*Rauch 2013*).

Stosowanie palmitynianu paliperydonu wiązało się z niską częstością występowania działań niepożądanych, o podobnym profilu względem placebo niezależnie od długości czasu obserwacji. Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących wśród chorych z grup palmitynianu paliperydonu zaliczono pobudzenie, bezsenność, czy ból w miejscu iniekcji. Porównując dwa miejsca iniekcji stwierdzono, że ból występuje częściej w przypadku podania leku w mięsień naramienny (*Fleischhacker 2009*). W porównaniu z placebo, w krótkim czasie obserwacji, stosunkowo częściej dochodziło do zwiększenia stężenia prolaktyny w osoczu (*Carter 2012 i Gentile 2013*) oraz do zwiększenia masy ciała (*Gentile 201 i Gopal 2011a*). Ponadto w badaniach *Hoy 2010 i Newton 2012* raportowano wystąpienie obu tych działań w czasie oceny długoterminowej.

Porównanie palmitynianu paliperydonu z rysperydonem o przedłużonym uwalnianiu podawanym w postaci iniekcji wykazało, że charakteryzował się on nie mniejszą skutecznością kliniczną we wpływie na zmianę całkowitego wyniku w skali PANSS (*Berardis 2013, Carter 2012, Hoy 2010, Newton 2012, Nussbaum 2012, Olivares 2011, Rauch 2013*). Różnice obserwowane między lekami w ocenie skuteczności według skal CGI-S oraz PSP (*Carter 2012 i Rauch 2013*) nie były istotne statystycznie. Wśród chorych przyjmujących palmitynian paliperydonu odnotowano statystycznie istotne obniżenie

konieczności stosowania leków antycholinergicznycy w porównaniu z rysperydonem: RR = 0,67 (95% CI: 0,55; 0,82), NNT = 13 (95% CI: 10; 24) (*Nussbaum 2012*). Odsetek chorych przerywających udział w badaniu był podobny zarówno w grupach palmitynianu paliperydonu jak i rysperydonu (*Nussbaum 2012*). Podobnie profil bezpieczeństwa obu leków był bardzo zbliżony (*Carter 2012, Newton 2012, Nussbaum 2012, Olivares 2011, Rauch 2013*), a jedynie reakcje w miejscu iniekcji występowały częściej podczas krótkoterminowej terapii palmitynianem paliperydonu (*Carter 2012*).

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną palmitynianu paliperidonu u chorych ze schizofrenią.

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
<b>Berardis 2013</b>	Przegląd literatury dotyczącej stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w iniekcji domięśniowej, wraz z przedstawieniem zaleceń dotyczących stosowania tych leków w rzeczywistej praktyce klinicznej.	Nie podano informacji o źródle finansowania badania. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<u>Przegląd systematyczny</u> : przeszukano <u>bazy danych</u> Pubmed, Embase, Psychinfo i Scopus (styczeń 1996 do maj 2012 r.) za pomocą słów kluczowych „ <i>long acting atypical antipsychotics</i> ”, „ <i>risperidone injection</i> ”, „ <i>olanzapine pamoate</i> ”, „ <i>paliperidone palmitate</i> ”, „ <i>psychosis</i> ”, „ <i>schizophrenia</i> ”, „ <i>schizophrenia patients</i> ”, „ <i>schizophrenic patients</i> ”. Poszukiwano badań włączających chorych ze schizofrenią potwierdzoną wg kryteriów DSM lub ICD, otrzymujących leki przeciwpsychotyczne II generacji w postaci iniekcji co najmniej przez okres 1 miesiąca. Docelowo włączano badania kliniczne z randomizacją, jednak analizowane także publikacje przedstawiające inne rodzaje badań w sytuacji, gdy prezentowały poszukiwane dane. <u>Oceniana interwencja</u> : leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w iniekcji (w tym paliperidon). <u>Oceniana populacja</u> : chorzy ze schizofrenią zdiagnozowaną wg kryteriów DSM lub ICD.	Do oceny skuteczności lub bezpieczeństwa włączono badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fleischhacker 2012</i>;</li> <li>• <i>Gopal 2010</i>;</li> <li>• <i>Hough 2009</i>;</li> <li>• <i>Hough 2010</i>;</li> <li>• <i>Kramer 2010</i>;</li> <li>• <i>Li 2011</i>;</li> <li>• <i>Nasrallah 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2011</i>.</li> </ul> Dodatkowo włączono analizy <i>post-hoc</i> do badania <i>Pandina 2010</i> ( <i>Sliwa 2011</i> ), oraz do badania <i>Hough 2010</i> ( <i>Gopal 2011</i> , <i>Kozma 2011</i> )	Terapia paliperidonem w porównaniu do placebo prowadzi do istotnie statystycznie większej poprawy przebiegu schizofrenii, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Ponadto lek ten wykazuje nie mniejszy efekt terapeutyczny w porównaniu do innego leku przeciwpsychotycznego o długim działaniu – rysperydonu. Jednakże nie wymaga przy tym stosowania doustnej suplementacji, co wiąże się z dodatkową korzyścią dla pacjenta i lekarza. Ogółem terapia lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji odznacza się mniejszymi kosztami i może być stosowana w długim okresie leczenia.
<b>Najważniejsze wyniki</b>					
<b>W przeglądzie wyniki włączonych badań klinicznych przedstawiono w sposób opisowy:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• w populacji chorych ze schizofrenią terapia paliperidonem w porównaniu do placebo wiązała się z istotną statystycznie poprawą wyników skal PANSS, PSP i CGI-S, efekt był większy w przypadku dawek 100 i 150 mg eq. (<i>Gopal 2010</i>, <i>Kramer 2010</i>, <i>Nasrallah 2010</i>, <i>Pandina 2010</i>). Podobne rezultaty zaobserwowano w obrębie chorych, którzy byli wcześniej leczeni doustnie rysperydonem (<i>Sliwa 2011</i>). W długim okresie obserwacji odnotowano niewielki odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności (6%) i chorych, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii (6%) (<i>Hough 2010</i>, <i>Gopal 2011</i>). Dodatkowo podawanie paliperidonu wpływało na zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu schizofrenii (<i>Kozma 2011</i>). Do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych u chorych otrzymujących ten lek należało zwiększenie stężenia prolaktyny, objawy pozapiramidowe, reakcje w miejscu iniekcji, zawroty głowy, senność/uspokojenie polekowe, zwiększenie masy ciała, ból głowy, zapalenie śluzówki nosa i gardła, umiarkowane zwiększenie odstępu QT i pogorszenie objawów schizofrenii (<i>Gopal 2011</i>)</li> <li>• paliperidon w porównaniu do rysperydonu charakteryzował się nie mniejszą (<i>non-inferiority</i>) skutecznością kliniczną, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (podobnej częstości występowania działań niepożądanych) (<i>Li 2011</i>, <i>Pandina 2011</i>). Tylko w 1 badaniu RCT dotyczącego porównania tych leków, <i>Fleischhacker 2012</i>, założone kryterium <i>non-inferiority</i> nie zostało osiągnięte.</li> </ul>					
<b>Carter 2012</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania palmi-	Badanie nie było finansowane ze źró-	<u>Przegląd systematyczny</u> : przeszukano <u>bazy danych</u> medycznych (m.in. MEDLINE i EMBASE) oraz rejestry/bazy danych dotyczące badań klinicznych (1996-	Do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa włączono badania:	Długo działający paliperidon podawany w iniekcji domięśniowej jest lekiem wykazują-



Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
	<p>tynianu paliperidonu podawanego w iniekcji domięśniowej dorosłym chorym ze schizofrenią. Oceniano również farmakokinetykę i farmakodynamikę leku.</p>	<p>def zewnętrznych. W trakcie przeprowadzania przeglądu producent leku miał możliwość zgłoszenia uwag dotyczących publikacji a sugerowane zmiany zostały zastosowane przez autorów w końcowej publikacji.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p>16 kwietnia 2012); w bazach MEDLINE i EMBASE za pomocą <u>słów kluczowych</u>: „paliperidone” OR „paliperidone paimitate” AND („injectable” OR „injection” OR „injections” OR „injectable formulation”) AND „schizophrenia”. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych publikacji oraz stronę internetową producenta leków, jak również strony internetowe regionalnych agencji regulujących obrót lekami oraz kontaktowano się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania dodatkowych, nieopublikowanych danych. Poszukiwano badań włączających chorych ze schizofrenią, którzy otrzymywali paliperidon w iniekcji domięśniowej; badania kwalifikowano głównie na podstawie oceny opisu ich metodologii przedstawionego w publikacji, włączano także badania prezentujące istotne dane na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: palmitynian paliperidonu w iniekcji domięśniowej (w dawce 25, 50, 75, 100 i 150 mg eq.).</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy na schizofrenię.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fleischhacker 2012</i>;</li> <li>• <i>Gopal 2010</i>;</li> <li>• <i>Hough 2009</i>;</li> <li>• <i>Hough 2010</i>;</li> <li>• <i>Kramer 2010</i>;</li> <li>• <i>Li 2011</i>;</li> <li>• <i>Nasrallah 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2011</i>.</li> </ul> <p>Dodatkowo włączono analizy <i>post-hoc</i> do badania <i>Hough 2010</i> (<i>Gopal 2011, Kozma 2011, Pandina 2010</i> (<i>Alphs 2011, Bossie 2011, Sliwa 2011</i>) oraz <i>Pandina 2011</i> (<i>Gopal 2011b</i>).</p>	<p>cym istotną, w porównaniu do placebo, skuteczność kliniczną zarówno w krótkim, jak i długim okresie terapii.</p> <p>W krótkim okresie lek znamiennie poprawiał objawy choroby (oceniane według skali PANSS), natomiast po dłuższym jego stosowaniu obserwowano wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby.</p> <p>Podawany według rekomendacji klinicznych w dawce inicjującej, w krótkim okresie leczenia paliperidon w porównaniu do długo działającego rysperydonu odznaczał się co najmniej taką samą skutecznością w poprawie średniej punktacji skali PANSS.</p> <p>We wszystkich badaniach klinicznych paliperidon podawany w iniekcji domięśniowej charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który pod względem większości działań niepożądanych jest zbliżony do profilu terapii doustnym paliperidonem, z wyjątkiem działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu iniekcji.</p>

### Najważniejsze wyniki

#### Skuteczność

- **paliperidon vs placebo – ocena krótkoterminowa (9-13 tyg.)**

– palmitynian paliperidonu wykazywał znamienne skutecznosc w redukcji nasilenia objawów schizofrenii wg skali PANSS w porównaniu z placebo (na poziomie istotności  $p \leq 0,001$ ) w 3. z 4. włączonych badań (*Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*):

Zmiana wyniku w skali PANSS (różnica leczenia <sup>a</sup> ) [wynik wyjściowy]				
Dawka	<i>Gopal 2010</i>	<i>Kramer 2010</i>	<i>Nasrallah 2010</i>	<i>Pandina 2010</i>
PP 25 mg eq.	-	-	-13,6* [90,6]	(-5,1 <sup>*b</sup> ) [86,9]
PP 50 mg eq.	(-3,5 <sup>b</sup> ) [90]	-5,2** [88,0]	-13,2* [91,2]	(-8,7 <sup>*b</sup> ) [86,2]
PP 100 mg eq.	(-6,9 <sup>*b</sup> ) [90]	-7,8** [85,2]	-16,1** [90,8]	(-9,8 <sup>*b</sup> ) [88,4]
PP 150 mg eq.	-5,5 [92]	-	-	-
PBO	-4,1 [92]	6,2 [87,8]	-7,0 <sup>b</sup> [90,7]	[86,8]

<sup>a</sup> różnica pomiędzy leczeniem aktywnym a placebo wyrażona w zmianie między wartością wyjściową a wartością końcową skali PANSS; wynik w postaci średniej;

<sup>b</sup> obliczona metodą najmniejszych kwadratów;

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,001$  vs PBO.



Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
	– w badaniu <i>Kramer 2010</i> w grupach PP 50 i 100 mg eq. w porównaniu do grupy PBO obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych ze znaczącymi, ciężkimi lub bardzo ciężkimi objawami choroby według skali CGI-S, $p \leq 0,004$ , odpowiednio 37%, 32% i 50%; – w 3 badaniach ( <i>Gopal 2010</i> , <i>Kramer 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> ) chorzy otrzymujący paliperidon uzyskiwali istotnie większą redukcję wyniku skali CGI-S:				
	<b>Zmiana wyniku w skali CGI-S<sup>b</sup> (różnica leczenia<sup>a</sup>) [wynik wyjściowy]</b>				
	<u>Dawka</u>	<u>Gopal 2010</u>	<u>Nasrallah 2010</u>	<u>Pandina 2010</u>	
	PP 25 mg eq.	-	-1,0* [5,0]	-1,0 [4,0]	
	PP 50 mg eq.	-1,0 [5,0]	-1,0* [5,0]	-1,0* [4,0]	
	PP 100 mg eq.	-1,0* [5,0]	-1,0* [4,0]	-1,0** [5,0]	
	PP 150 mg eq.	-	-	-	
	PBO	0 [5,0]	0 [4,0]	0 [5,0]	
	<sup>a</sup> różnica pomiędzy leczeniem aktywnym a placebo wyrażona w skali CGI-S;				
	<sup>b</sup> wynik w postaci mediany;				
	* $p \leq 0,01$ , ** $p \leq 0,001$ vs PBO.				
	– w przypadku zmian punktacji skali PSP różnice między analizowanymi grupami obserwowano dla większości dawek paliperidonu (50, 100 i 150 mg eq.), przy czym różnice były istotne statystycznie jedynie w 2 badaniach ( <i>Gopal 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> ):				
	<b>Zmiana wyniku w skali PSP<sup>b</sup> (różnica leczenia<sup>a</sup>) [wynik wyjściowy]</b>				
	<u>Dawka</u>	<u>Gopal 2010</u>	<u>Nasrallah 2010</u>	<u>Pandina 2010</u>	
	PP 25 mg eq.	-	6,5 [47,7]	2,9 [49,6]	
	PP 50 mg eq.	4,2* [51,0]	6,8 [46,3]	6,1* [50,2]	
	PP 100 mg eq.	4,8** [51,4]	7,4 [45,9]	8,3** [48,8]	
	PP 150 mg eq.	-	-	-	
	PBO	-1,2 [49,0]	3,6 [48,0]	1,7 [49,7]	
	<sup>a</sup> różnica pomiędzy leczeniem aktywnym a placebo wyrażona w skali PSP;				
	<sup>b</sup> wynik w postaci średniej;				
	* $p \leq 0,01$ , ** $p \leq 0,001$ vs PBO.				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs placebo – ocena długoterminowa (badanie Hough 2010)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie PP wiązało się ze znacząco dłuższym czasem do nawrotu choroby w porównaniu z PBO. W analizie wstępnej częstość występowania nawrotu choroby była istotnie większa w grupie PBO w porównaniu do grupy PP, odpowiednio 34% vs 10%, <math>p &lt; 0,05</math>. Zbliżone rezultaty uzyskano w analizie końcowej: HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28);</li> <li>– wykazano większą skuteczność PP w porównaniu do PBO w ocenie zmian wyniku skal PANSS, CGI-S i PSP:</li> </ul> </li> </ul>				
	<b>Zmiana wyniku (wynik wyjściowy) w skali</b>	<b>PP (n = 205)</b>	<b>PBO (n = 203)</b>		
	PANSS <sup>a</sup>	2,5* (52,0)	11,1 (53,0)		
	CGI-S <sup>b</sup>	0* (3,0)	0 (3,0)		
	PSP <sup>a</sup>	-1,5* (72,9)	-7,2 (72,9)		
	<sup>a</sup> wynik w postaci średniej;				
	<sup>b</sup> wynik w postaci mediany;				
	* $p < 0,0001$ (obliczona metodą najmniejszych kwadratów).				
	– w otwartej fazie badania <i>Hough 2010</i> (mediana okresu leczenia 338 dni) obserwowano dalszą poprawę numeryczną wyników uzyskiwanych przez chorych w skalach PANSS i PSP; największe zmiany dotyczyły chorych otrzymujących PBO w trakcie fazy wcześniejszej). U pacjentów z grupy PBO, otrzymujących PP w otwartej fazie tego badania, od-				

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski																				
					<p>notowano istotną statystycznie redukcję częstości hospitalizacji w porównaniu z PB (10% vs 34%), <math>p = 0,005</math>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs rysperydon – ocena krótkoterminowa (13 tygodni)</b></li> </ul> <p>– terapia PP była nie mniej skuteczna od terapii RIS-LAI we wpływie na zmiany ogólnego wyniku skali PANSS (<i>Pandina 2011</i>);</p> <p>– nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi lekami także w ocenie zmian wyników skal CGI-S i PSP oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (<i>Pandina 2011</i>):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zmiana wyniku (wynik wyjściowy) w skali</th> <th>PP (n = 288/332-343)<sup>a</sup></th> <th>RIS-LAI (n = 282/323-331)<sup>a</sup></th> <th>Różnica leczenia<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PANSS</td> <td>-18,6 (84,1)</td> <td>-17,9 (83,6)</td> <td>0,4 (-1,62; 2,38)<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>CGI-S</td> <td>-0,9 (4,2)</td> <td>-0,9 (4,3)</td> <td>0,0 (-0,07; 0,17)</td> </tr> <tr> <td>PSP</td> <td>8,5 (54,6)</td> <td>8,8 (54,7)</td> <td>0,2 (-1,22; 1,69)</td> </tr> <tr> <td>częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie</td> <td>53%</td> <td>49%</td> <td>1,1 (0,97; 1,25)<sup>e</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> liczba pacjentów <i>per protocol/intent-to-treat</i>;  <sup>b</sup> obliczona metodą najmniejszych kwadratów;  <sup>c</sup> spełniono kryterium <i>non-inferiority</i> PP vs RIS-LAI;  <sup>d</sup> odsetek pacjentów uzyskujących <math>\geq 30\%</math> redukcję wyniku ogólnego w skali PANSS;  <sup>e</sup> ocena ryzyka względnego PP vs RIS-LAI na końcu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs rysperydon – ocena długoterminowa (do 53 tyg.)</b></li> </ul> <p>– różnice zmiany ogólnego wyniku skali PANSS dla porównania PP z RIS-LAI nie były statystycznie znamienne (<i>Fleischhacker 2012</i>).</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs placebo:</b></li> </ul> <p>– AEs obserwowano u podobnego odsetka chorych w grupach PP w porównaniu do grup PBO (<i>Gopal 2010, Nasrallah 2010, Kramer 2010, Pandina 2010</i>), przy czym częstość ich występowania zwiększała się wraz z dawką ocenianego leku;</p> <p>– z powodu AEs leczenie przerwano u 2-10% chorych z grup PP i 6-10% chorych z grup PBO (<i>Gopal 2010, Nasrallah 2010, Kramer 2010, Pandina 2010</i>);</p> <p>– SAEs wystąpiły u 8-14% chorych z grup PP i 7-18% chorych w grup PBO (<i>Gopal 2010, Nasrallah 2010, Kramer 2010, Pandina 2010</i>);</p> <p>– najczęstszymi SAEs, jak również najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zaburzenia psychiatryczne;</p> <p>– w czasie oceny krótkoterminowej odnotowano 2 zgony (<i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i>) uznane jako najprawdopodobniej niezwiązane z iniekcjami paliperidonu;</p> <p>– w czasie oceny krótkoterminowej AEs związane z układem pozapiramidowym obserwowano u 10-12% chorych z grup PP i grup PBO (autorzy wykorzystali dane otrzymane od firmy);</p> <p>– w czasie oceny krótkoterminowej obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała (5-13% w grupach z PP i PBO) (<i>Pandina 2010</i>) oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu (zmiany były większe u kobiet niż u mężczyzn, związane z dawką)</p> <p>– częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji leku była</p> <p>– zarówno w długim, jaki i krótkim okresie obserwacji nie odnotowano przypadków istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych i w EKG;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs rysperydon</b></li> </ul> <p>– profil bezpieczeństwa PP nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do profilu terapii RIS-LAI, pod względem rodzaju, częstości występowania AEs, a także odsetka</p>	Zmiana wyniku (wynik wyjściowy) w skali	PP (n = 288/332-343) <sup>a</sup>	RIS-LAI (n = 282/323-331) <sup>a</sup>	Różnica leczenia <sup>b</sup>	PANSS	-18,6 (84,1)	-17,9 (83,6)	0,4 (-1,62; 2,38) <sup>c</sup>	CGI-S	-0,9 (4,2)	-0,9 (4,3)	0,0 (-0,07; 0,17)	PSP	8,5 (54,6)	8,8 (54,7)	0,2 (-1,22; 1,69)	częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie	53%	49%	1,1 (0,97; 1,25) <sup>e</sup>
Zmiana wyniku (wynik wyjściowy) w skali	PP (n = 288/332-343) <sup>a</sup>	RIS-LAI (n = 282/323-331) <sup>a</sup>	Różnica leczenia <sup>b</sup>																						
PANSS	-18,6 (84,1)	-17,9 (83,6)	0,4 (-1,62; 2,38) <sup>c</sup>																						
CGI-S	-0,9 (4,2)	-0,9 (4,3)	0,0 (-0,07; 0,17)																						
PSP	8,5 (54,6)	8,8 (54,7)	0,2 (-1,22; 1,69)																						
częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie	53%	49%	1,1 (0,97; 1,25) <sup>e</sup>																						

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
					<p>chorych przerywających badanie z ich powodu zarówno w czasie krótko- jak i długoterminowej oceny;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SAEs występowały u 6,8% pacjentów z grup PP i 4,8% z grup RIS-LAI (<i>Pandina 2011</i>);</li> <li>– najczęstszymi SAEs były zaburzenia psychiatryczne, obserwowane u 6,6% i 4,1% chorych w grupach PP i RIS-LAI (<i>Pandina 2011</i>);</li> <li>– odnotowano 3 zgony, które uznano za wątpliwie (<i>doubtfully</i>) związane z prowadzonym leczeniem – 2 w grupie PP (samobójstwo raportowane w badaniu <i>Pandina 2011</i> i zatrucie pokarmem w badaniu <i>Fleischhacker 2012</i>) i 1 w grupie RIS-LAI w krótkim okresie leczenia (<i>Pandina 2011</i>);</li> <li>– AEs związane z układem pozapiramidowym występowały z podobną częstością w grupach PP i RIS-LAI (<i>Pandina 2011, Li 2011</i>);</li> <li>– nie odnotowano różnic między grupami w ocenie wpływu na zmianę masy ciała chorych (<i>Pandina 2011, Li 2011</i>);</li> <li>– w czasie oceny krótkoterminowej częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji leku była około 6-krotnie większa w grupach PP w porównaniu do grup RIS-LAI, (2,6%-5,1% vs 0,4%-0,8%) (26);</li> <li>– w grupach PP odnotowano przypadki zdarzeń dotyczących naczyń mózgowych i dusznicy bolesnej (po dwa w grupie PP), zawału serca i przemijającego ataku niedokrwienego (po jednym przypadku prawdopodobnie związanym z iniekcją leku) (dane łączne z badań).</li> </ul>
<p><i>Citrome 2010</i></p>	<p>Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania palmitynianu paliperidonu u chorych ze schizofrenią.</p>	<p>Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: wyszukiwanie zasobów internetowych na stronach <a href="http://www.pubmed.gov">http://www.pubmed.gov</a>, <a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a>, <a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda</a> oraz <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> za pomocą słowa kluczowego „<i>paliperidone palmitate</i>”; nie stosowano ograniczenia ze względu na język i zakres czasowy wyszukiwania; wyszukiwanie przeprowadzono 20 września 2009 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje publikacji, charakterystyki produktów leczniczych.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: palmitynian paliperidonu.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na schizofrenię.</p>	<p>Włączono badania w toku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NCT00590577*;</li> <li>• NCT00210548*;</li> <li>• NCT00101634*;</li> <li>• NCT00074477*;</li> <li>• NCT00119756*;</li> <li>• NCT00111189*;</li> <li>• NCT00210717*;</li> <li>• NCT00589914*;</li> <li>• NCT00604279*;</li> <li>• NCT00073320**.</li> </ul>	<p>Paliperidon jest skutecznym lekiem zarówno w krótkim okresie leczenia, jak również w przypadku długoterminowej terapii, przy czym jest dobrze tolerowany (w racjonalnym ujęciu). Lek posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji: jest dostarczany w gotowych do użycia strzykawkach w szerokim zakresie dawek, nie wymaga przechowywania w lodówce oraz stosowania dodatkowych leków doustnych, może być podawany co miesiąc, za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku. Ponadto, lek może być podawany zarówno w miesiąc pośladowy, jak również naramienny i pacjent nie wymaga dodatkowej obserwacji tuż po podaniu.</p>
					<p><b>Najważniejsze wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność – paliperidon vs placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wskaźnik NNT dotyczący zmniejszenia całkowitego wyniku skali PANSS o <math>\geq 30\%</math> był konsekwentnie niższy dla wyższych dawek PP (156 oraz 234 mg), co wskazuje na zależną od dawki odpowiedź na lek;</li> <li>▪ wskaźnik NNT dla prawdopodobieństwa uniknięcia nawrotu choroby (vs PBO) wynosił 5 (95% CI: 4; 7);</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo – paliperidon vs placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w krótkoterminowej ocenie PP był dobrze tolerowany, z niskim odsetkiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu AEs;</li> </ul>

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
					<ul style="list-style-type: none"> <li>częstość występowania objawów pozapiramidowych (po 9 tyg. PP 156 mg 21% vs 8% PBO (95% CI: 4; 40), NNH = 8 (95% CI: 4; 40) (16) jak również częstość zwiększenia masy ciała o <math>\geq 7\%</math> (11%-13% PP zależnie od dawki vs. 12%-13% PBO) była niska; NNH = 13 (95% CI: 8; 54) w badaniu NCT00590577* i NNH = 12 (95% CI: 7; 33) w badaniu NCT00101634*;</li> <li>reakcje w miejscu podania występowały u około 4%-10% chorych otrzymujących paliperidon (zależnie od dawki, badania NCT00101634*, NCT00074477*, NCT00590577*), natomiast w grupie placebo – u około 2% chorych (badanie NCT00210548*).</li> </ul>
	Przegląd dostępnych danych dotyczących efektywności neuroleptyków II generacji, podawanych w postaci iniekcji.	Nie podano informacji o źródle finansowania badania. Autorzy zgłosili konflikt interesów.	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukiwano bazę danych PubMed za pomocą słów kluczowych: „antipsychotic”, „neuroleptic”, „atypical”, „second generation”, „new generation”, „long acting”, „depot” oraz nazw generyków dostępnych leków przeciwpsychotycznych. Dokonano także przeglądu programów konferencji oraz doniesień konferencyjnych, a także kontaktowano się z podmiotami odpowiedzialnymi.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: neuroleptyki II generacji podawane w postaci iniekcji.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na schizofrenię.</p>	<p>Włączono abstrakty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gopal 2008</i><sup>1</sup>;</li> <li>• <i>Hough 2008</i><sup>2</sup>;</li> <li>• <i>Kramer 2009</i><sup>3</sup>,</li> <li>• <i>Nasrallah 2008</i><sup>4</sup>.</li> </ul>	W odniesieniu do badań dotyczących paliperidonu zaznaczono, że wszystkie odnalezione próby kliniczne były dość krótkie, z okresem obserwacji około 12 tygodni, przy czym mało jest badań oceniających lek podawany w miesiącu naramienny. Istnieje konieczność przeprowadzenia badań porównujących ten lek bezpośrednio z innym aktywnym leczeniem, także doustnym, w odpowiednio długim okresie obserwacji.
<b>Fleischhacker 2009</b>	<b>Najważniejsze wyniki</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hough 2008</i>: (do 9 tyg. chorzy otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę 25, 50 lub 100 mg eq. PP, a po osiągnięciu wyniku wg skali PANSS <math>\leq 75</math> podlegali randomizacji do grupy PP lub PBO i byli leczeni przez 24 tygodnie): analiza wstępna (312 pacjentów) wykazała znaczną przewagę PP nad PBO, więc badanie zostało przedwcześnie zakończone. U pacjentów z grupy PP odnotowano zwiększenie masy ciała, w porównaniu do tych otrzymujących PBO, jednak tolerancja iniekcji została oceniona jako dobra;</li> <li>• <i>Gopal 2008</i>: (porównanie dwóch miejsc iniekcji PP, w miesiąc pośladowy lub naramienny, w układzie naprzemiennym, przy podawaniu PP w trzech dawkach: 50, 75 oraz 100 mg eq.): oba miejsca charakteryzowały się podobną częstością występowania AEs związanych z leczeniem. Ból w miejscu iniekcji obserwowano częściej w przypadku iniekcji w miesiąc naramienny;</li> <li>• <i>Nasrallah 2008</i>: (chorzy otrzymywali PP w dawkach 25, 50 oraz 100 mg eq.): chorzy otrzymujący PP w którejkolwiek dawce uzyskali poprawę objawów (zmniejszenie ogólnego wyniku skali PANSS) większą niż pacjenci w grupie PBO. Pobudzenie, senność, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy oraz suchość w ustach występowały częściej w grupie PP w porównaniu do PBO;</li> <li>• <i>Kramer 2009</i>: (po 9 tyg. PP w obu dawkach (50 oraz 100 mg eq.): istotnie zmniejszył wynik ogólny skali PANSS oraz CGI-S, co oznacza znamiennej poprawę objawów choroby. Bezsenna oraz objawy pozapiramidowe występowały częściej w grupie PP, niż w grupie PBO.</li> </ul>
<b>Gentile 2013</b>	Przegląd dostępnych danych na temat działań niepożądanych u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w postaci długodziałających iniekcji	Badanie nie było finansowane z źródeł zewnętrznych. Autorzy zgłosili konflikt interesów.	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukiwano bazy danych MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, DARE, <i>Cochrane Library</i> (styczeń 2001-kwiecień 2013), poszukując publikacji w języku angielskim prezentujących oryginalne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych II generacji w postaci długo działających iniekcji za pomocą słów kluczowych:</p>	<p>Badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Coppola 2012</i>;</li> <li>• <i>Fleischhacker 2011</i><sup>5</sup>;</li> <li>• <i>Gopal 2010</i>;</li> <li>• <i>Hough 2009</i>;</li> <li>• <i>Hough 2010</i>;</li> <li>• <i>Kramer 2010</i>;</li> </ul>	Leczenie przewlekłe rysperydonem i paliperidonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperprolaktynemii, objawów pozapiramidowych oraz wzrostem masy ciała. Ani rysperydon ani paliperidon nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji.

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
	(olanzapiną, paliperydonem, rysperydonom, aripiprazolem)		<p>„second- generation (atypical) antipsychotics”, „long-acting injection (depot) antipsychotics”, „aripiprazole LAI”, „olanzapine pamoate”, „risperidone LAI”, „paliperidone palmitate”.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> leki przeciwpsychotyczne II generacji w postaci długodziałających iniekcji.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Li 2011</li> <li>• Nasrallah 2010;</li> <li>• Pandina 2010;</li> <li>• Pandina 2011.</li> </ul> <p>Dodatkowo włączono jedną analizę <i>post-hoc</i> do badań Hough 2010 (Gopal 2011),</p>	Najczęstszym AEs związanym ze stosowaniem paliperydonu jest nasilenie objawów psychotycznych.

### Najważniejsze wyniki

#### Bezpieczeństwo

- **Kramer 2010:**
  - objawy pozapiramidowe występowały częściej u pacjentów z grup PP (8%) niż PBO (z wyłączeniem zaburzeń związanych z chorobą Parkinsona);
  - u pacjentów z grupy PP 78 mg częściej obserwowano podwyższony poziom prolaktyny;
  - zaostrzenie objawów psychotycznych obserwowano częściej w grupie PP niż w grupie PBO (PP 5,2% vs PBO ok.2%); także zaostrzenie objawów psychotycznych obserwowano częściej w grupie pacjentów PP 156 mg niż PBO;
  - zwiększenie masy ciała ( $p = 0,059$ ) oraz wzrost wskaźnika BMI ( $p = 0,036$ ) częściej odnotowywano w grupach PP vs PBO;
- **Nasrallah 2010:**
  - stosowanie PP może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych lub metabolicznych;
  - najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było pogorszenie się choroby oraz pobudzenie;
  - działania niepożądane związane z EPS raportowano u 6% chorych w z grupy PP i 5% z grup PBO;
  - do zaostrzenia objawów psychotycznych doszło u ok. 16% pacjentów z grup PP i ok. 24% z grup PBO;
  - odnotowano jeden zgon (samobójstwo);
- **Gopal 2010:**
  - najczęstszymi SAEs wymagającymi hospitalizacji były pogorszenie choroby oraz nasilenie objawów psychotycznych;
  - objawy pozapiramidowe odnotowano u  $\geq 5\%$  pacjentów leczonych PP lub PBO;
  - objawy psychotyczne występowały u 8% chorych;
  - do wzrostu masy ciała doszło u 26% pacjentów z grupy PP i 2% z grupy PBO
- **Pandina 2010:**
  - leczenie PP może prowadzić do pogorszenia/nasilenia objawów psychotycznych (raportowane u 7,8%), a efekt ten jest niezależny od dawki;
  - w czasie badania odnotowano jeden zgon wśród pacjentów z grupy PP;
  - do wzrostu masy ciała doszło u 27% pacjentów z grupy PP i 5% z grupy PBO;
- **Hough 2010:**
  - w czasie leczenia PP częściej dochodzi do zaburzeń metabolizmu (zwłaszcza wzrostu masy ciała: 23% PP vs 12% PBO i hipoglikemii: 3% PP);
  - odnotowano 3 zgony, w tym jeden na skutek samookaleczenia;
- **Pandina 2011, Fleischhacker 2011, Li 2011:**
  - objawy pozapiramidowe wystąpiły (PP vs RIS-LAI) u  $<8\%$  vs  $<8\%$  pacjentów w badaniu Pandina 2011,  $<5\%$  vs 8% w badaniu Fleischhacker 2011 i 13,1% vs 19,7% w badaniu Li

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
					<p>2011;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w czasie badań odnotowano 5 zgonów wśród pacjentów leczonych PP, w tym jeden na skutek próby samobójczej (2 w badaniu <i>Pandina 2011</i> i 3 w badaniu <i>Fleischhacker 2011</i>);</li> <li>– klinicznie istotne zwiększenie masy ciała wystąpiło (PP vs RIS-LAI) u 14% vs 15% chorych w badaniu <i>Fleischhacker 2011</i> i 15,5% vs 17,3% w badaniu <i>Li 2011</i>,</li> <li>• najczęstszymi SAEs wymagającymi hospitalizacji były objawy psychotyczne zarówno w badaniach pacjentów z aktywną chorobą (<i>Li 2011</i>) jak i z chorobą stabilną (<i>Hough 2009</i>)</li> <li>• podczas długoterminowej oceny najczęstszymi AEs były problemy psychiczne (pogorszenie choroby) oraz zaburzenia metabolizmu (wzrost masy ciała) (<i>Gopal 2011</i>)</li> <li>• w badaniu prospektywnym (1 rok) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo PP w dawce 234 mg najczęstszymi AEs były akatyzja i drgawki (<i>Coppola 2012</i>); występowały także zaburzenia masy ciała (27%), nie odnotowano jednak zgonów. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były objawy psychiatryczne.</li> </ul>
<b>Gopal 2011a</b>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji w postaci długodziałających iniekcji (dekanonianem haloperidolu, dekanonianem flufenazyny, dekanonianem bromoperydolu) na podstawie wyników NNT, NNH, LHH dla wybranych punktów oceny.</p>	<p>Badanie było finansowane ze środków <i>Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research &amp; Development, LLC, USA</i>. Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: przegląd bazy danych PubMed oraz baz danych podmiotów odpowiedzialnych (wrzesień 2009) w celu odnalezienia badań RCT opisanych w publikacjach pełnotekstowych, abstraktach oraz posterach posługując się nazwami antypsychotyków I generacji (np. „<i>fluphenazine decanoate</i>”, „<i>haloperidol decanoate</i>”, „<i>bromperidol decanoate</i>”, „<i>clopenthixol decanoate</i>”, „<i>flupenthixol decanoate</i>”, „<i>pipothiazine palmitate</i>”, „<i>fluspirilene</i>”, „<i>perphenazine enanthate</i>”) jako słowami kluczowymi.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: palmitynian paliperidonu, dekanonianem haloperidolu, dekanonianem flufenazyny, dekanonianem bromoperydolu.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na schizofrenię.</p>	<p>Badania dotyczące paliperidonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Hough 2010</i>;</li> <li>– <i>Pandina 2010</i>.</li> </ul>	<p>Ocena wskaźników NNT wykazała lepszą odpowiedź kliniczną u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu z placebo.</p> <p>NNT dla oceny zapobiegania nawrotom choroby było podobne dla palmitynianu paliperidonu, dekanonianu haloperidolu, dekanonianu flufenazyny w porównaniu z placebo.</p> <p>NNH dla oceny konieczności stosowania leków antycholinergicznymi, wystąpienia później dyskinezy oraz uzyskania pozytywnego wyniku w skali AIMS wykazała wyższość paliperidonu nad dekanonianem flufenazyny.</p> <p>Analiza LHH wykazała wyższość paliperidonu nad dekanonianem flufenazyny w zapobieganiu nawrotowi choroby oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych punktów oceny (konieczności stosowania leków antycholinergicznymi, wystąpienia później dyskinezy, uzyskania pozytywnego wyniku w skali AIMS, wystąpienia objawów pozapiramidowych).</p>
	<p><b>Najważniejsze wyniki (vs placebo)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Odpowiedź na leczenie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– paliperidon (13 tygodni, <i>Pandina 2010</i>) NNT = 6 (95% CI: 4; 10);</li> </ul> </li> <li>– <b>Zapobieganie nawrotom choroby</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– paliperidon (6 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNT = 3 (95% CI: 2,3; 4,2);</li> <li>– paliperidon (12 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNT = 2 (95% CI: 1,5; 2,7);</li> </ul> </li> <li>– <b>Akatyzja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– paliperidon (6 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNH = 205 (95% CI: 37; -71);</li> </ul> </li> <li>– <b>Konieczność zastosowania leków antycholinergicznymi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– paliperidon (6 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNH = 42 (95% CI: 13; -35);</li> <li>– paliperidon (12 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNH = 30 (95% CI: 11; -49);</li> <li>– paliperidon (13 tygodni, <i>Pandina 2010</i>) NNH = -90 (95% CI: 23; -13);</li> </ul> </li> <li>– <b>Pozytywny wynik w skali AIMS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– paliperidon (6 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNH = -28 (95% CI: 26; -9);</li> <li>– paliperidon (12 miesięcy, <i>Hough 2010</i>) NNH = -33 (95% CI: 27; -10);</li> <li>– paliperidon (13 tygodni, <i>Pandina 2010</i>) NNH = 53 (95% CI: 13,-19)</li> </ul> </li> </ul>				



Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
	– paliperidon (12 miesięcy, <i>Hough 2010</i> ) NNH = 205 (95% CI: 37; -71); – paliperidon (13 tygodni, <i>Pandina 2010</i> ) NNH = -102 (95% CI: 45;-18); – <b>Drgawki</b> – paliperidon (6 miesięcy, <i>Hough 2010</i> ) NNH = 207 (95% CI: 33; -54); – paliperidon (12 miesięcy, <i>Hough 2010</i> ) NNH = 69 (95% CI: 23; -93); – paliperidon (13 tygodni, <i>Pandina 2010</i> ) NNH = -83 (95% CI: 118; -20);			– <b>Wzrost masy ciała</b> – paliperidon (6 miesięcy, <i>Hough 2010</i> ) NNH = 19 (95% CI: 11; 50); – paliperidon (12 miesięcy, <i>Hough 2010</i> ) NNH = 16 (95% CI: 9; 40); – paliperidon (13 tygodni, <i>Pandina 2010</i> ) NNH = 10,004 (95% CI: 59; -31).	

Przegląd informacji dotyczących farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Podmioty odpowiedzialne miały wgląd w publikację w czasie jej tworzenia, a sugestie zmian uwzględniono w końcowej wersji publikacji.

Autorzy nie zamieścili informacji o konflikcie interesów.

Przegląd systematyczny: przegląd baz danych Medline, EMBASE oraz AdisBase. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych publikacji.

Oceniana interwencja: palmitynian paliperidonu.

Oceniana populacja: chorzy na schizofrenię.

Badania:

- *Fleischhacker 2009a*<sup>6</sup>;
- *Hough 2009*;
- *Hough 2009a*<sup>2</sup>;
- *Kramer 2009*<sup>3</sup>;
- *Nasrallah 2008*<sup>4</sup>;

oraz abstrakt *Pandina 2009*<sup>7</sup>;

Włączono także dodatkowe analizy do badania *Pandina 2010* (*Gopal 2009*<sup>8</sup>, *Alphs 2009*<sup>8</sup>)

oraz badania w toku:  
NCT00210548\* i  
NCT00101634\*.

Palmitynian paliperidonu jest skuteczniejszy w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz skutecznie wydłuża czas do wystąpienia nawrotu objawów choroby w terapii podtrzymującej. Charakteryzuje się także akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

**Hoy 2010**

### Najważniejsze wyniki

#### Skuteczność – leczenie zaostrzeń choroby

##### – paliperidon vs placebo

– istotną statystycznie poprawę wyniku w skali PANSS po zastosowaniu PP vs PBO zaobserwowano w badaniach *Pandina 2009* (niezależnie od dawki leku;  $p < 0,05$ ), *Nasrallah 2008* (PP 39 mg i PP 78 mg  $p < 0,05$ ; PP 156 mg  $p \leq 0,001$ ) oraz *Kramer 2009* (PP 78 mg i PP 156 mg  $p \leq 0,001$ ):

Dawka	Średni wynik w skali PANSS					
	wynik wyjściowy	zmiana <sup>a</sup>	wynik wyjściowy	zmiana <sup>a</sup>	wynik wyjściowy	zmiana <sup>a</sup>
	<i>Kramer 2009</i>		<i>Nasrallah 2008</i> <sup>b</sup>		<i>Pandina 2009</i>	
PP 39 mg	-	-	90,7	-13,6*	86,9	-8,0*
PP 78 mg	88,0	-5,2**	91,2	-13,2*	86,2	-11,6*
PP 156 mg	85,2	-7,8**	90,8	-16,1**	88,4	-13,2*
PBO	87,8	6,2	90,7	-7,0	86,8	-2,9

<sup>a</sup> obliczona metodą najmniejszych kwadratów;

<sup>b</sup> dane zawarte w publikacji *Nasrallah 2008* oraz dodatkowych materiałach dotyczących badania NCT00101634\*;



Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
-----------------	-------------	---------------------	------------------	------------------	---------

\* p < 0,05, \*\* p ≤ 0,001 vs PBO.

– częstość uzyskiwania odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu PP vs PBO była znamienna w badaniach *Kramer 2009* (PP 78 mg i PP 156 mg p < 0,05), *Nasrallah 2008* (PP 39 mg i PP 156 mg p < 0,05) i *Pandina 2009* (PP 78 mg i PP 156 mg p ≤ 0,001):

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną <sup>a</sup> (%)			
Dawka	<i>Kramer 2009</i>	<i>Nasrallah 2008<sup>b</sup></i>	<i>Pandina 2009</i>
PP 39 mg	-	46%*	34%
PP 78 mg	33%*	38%	41%**
PP 156 mg	37%*	52%*	40%**
PBO	14%	31%	20%

<sup>a</sup> ≥ 30% redukcja średniego wyniku całkowitego w skali PANSS  
<sup>b</sup> dane zawarte w publikacji *Nasrallah 2008* oraz dodatkowych materiałach dotyczących badania NCT00101634\*;  
 \* p < 0,05, \*\* p ≤ 0,001 vs PBO.

#### – paliperidon vs rysperydon

– po 53 tyg. terapii PP nie wykazano jego równoważności (*non-inferiority*) nad RIS-LAI (populacja *per protocol*) we wpływie na wynik w skali PANSS (średnia różnica najmniejszych kwadratów pomiędzy grupami -2,6; 95% CI: -5,84; 0,61) (*Fleischhacker 2009*).

#### Skuteczność – leczenie podtrzymujące

##### – paliperidon vs placebo

- w badaniu *Hough 2009* wykazano, że PP podawany w dawkach 39-256 mg istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z PBO HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28), p < 0,0001;
- w tym samym badaniu stosowanie PBO vs PP wykazało istotny statystycznie (p < 0,001) wpływ na zmiany w wynikach skal PANSS (11,1 vs 2,5 pkt.) i PSP (-7,2 vs -1,5 pkt.) oraz mediany wyniku skali CGI-S (0 vs 0);
- odsetek pacjentów z nawrotem choroby był znamienne niższy w grupach PP vs PBO zarówno w podgrupach pacjentów po ≤ 5 latach (20% vs 44%, p = 0,0025) jak i > 5 lat (13% vs 48%, p < 0,0001) od diagnozy (*Alphs 2009*);
- stosowanie PP powodowało znamienne wydłużenia czasu do wystąpienia nawrotu choroby vs PBO po ≤ 5 latach (p = 0,0011) i > 5 lat (p < 0,0001) od diagnozy; czas jaki upłynął od postawienia diagnozy nie miał statystycznie istotnego wpływu na to zjawisko HR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01) (*Alphs 2009*).

#### Bezpieczeństwo – leczenie zaostrzeń choroby

##### – paliperidon vs placebo

- TEAEs odnotowano u 60%-83% pacjentów z grup PP i 64%-76% z grup PBO (*Pandina 2009, Nasrallah 2008, Kramer 2009, NCT00210548\*\**);
- TEAEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2%-9% pacjentów z grup PP oraz 6%-10% z grup PBO (*Nasrallah 2008, NCT00210548\*\**);
- w badaniu *Pandina 2009* najczęstszymi AEs, które wystąpiły z różnicą częstości przynajmniej 1 p.p w grupach PP niż PBO był ból w miejscu iniekcji (8% vs 4%), zawroty głowy (2% vs 1%), sedacja (2% vs 1%), ból w kończynach (2% vs 0%), bóle mięśni (1% vs 0%);

##### – paliperidon vs rysperydon

- TEAEs obserwowano u 76% pacjentów z grup PP vs 79% z grup RIS-LAI a TEAEs prowadzące do przerwania leczenia odpowiednio u 7% i 6% (*Fleischhacker 2009*);
- średnia zmiana masy ciała podczas leczenia PP vs RIS-LAI wyniosła -0,2 kg i +0,8 kg (*Fleischhacker 2009*).

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
<b>Bezpieczeństwo – leczenie podtrzymujące</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– TEAEs odnotowano u 44% pacjentów z grup PP i 45% z grup PBO, z czego odpowiednio 19% i 16% uznano za potencjalnie związane z leczeniem (<i>Hough 2009</i>);</li> <li>– najczęstsze TEAEs (obserwowane u ≥ 5% pacjentów, po 52 tyg. terapii, badanie <i>Gopal 2009</i>) stanowiły bezsenność (7%), ból głowy (6%), wzrost masy ciała (6%), zapalenie nosogardzieli (6%) i zaostrzenie objawów schizofrenii (6%);</li> <li>– przerwanie leczenia z powodu TEAEs odnotowano u 1% a grup PP i &lt;1% z grup PBO (w badaniu <i>Hough 2009</i>) i u 2% z grupy PP w badaniu <i>Gopal 2009</i>;</li> <li>– w badaniu <i>Hough 2009</i> obserwowano podwyższony poziom prolaktyny po zastosowaniu PP, zarówno w fazie przejściowej jak i z podwójnym zaślepieniem u mężczyzn (9,8 ng/ml i 3,7 ng/ml) jak i kobiet (25,3 ng/ml i 12,7 ng/ml).</li> </ul> </li> </ul>					
<b>Koola 2012</b>	Ocena efektywności stosowania leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcji u chorych ze schizofrenią i nadużywających substancji psychoaktywnych.	Badanie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Autorzy zgłosili konflikt interesów.	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: przegląd bazy danych PubMed (1975-2011) za pomocą słów kluczowych: „schizophrenia” AND „substance use/abuse/dependence, nonadherence”, „antipsychotics”, „long-acting injectables AND relapse”, „psychosocial interventions”. Wyszukiwano publikacje w języku angielskim dotyczące badań na ludziach (badań w toku, opisów przypadków, opisów serii przypadków, przeglądów, metaanaliz).</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na schizofrenię i nadużywający substancji psychoaktywnych.</p>	<p>Badania dotyczące paliperidonu w populacji chorych ze schizofrenią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hough 2010</i>;</li> <li>• <i>Kramer 2010</i>.</li> </ul>	Leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci iniekcji stanowią rozsądną opcję terapeutyczną u chorych ze schizofrenią nadużywających substancji psychoaktywnych, głównie z uwagi na poprawę psychopatologii objawów i zmniejszenie ryzyka nawrotu objawów choroby oraz niższą częstość hospitalizacji.
<b>Najważniejsze wyniki</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia paliperidonem (w dawce 50 mg lub 100 mg) w porównaniu do placebo powodowała istotnie statystycznie większą redukcję całkowitego wyniku skali PANSS oraz wyniku skali CGI-S (<i>Kramer 2010</i>);</li> <li>• paliperidon istotnie statystycznie (vs placebo, <math>p &lt; 0,0001</math>) wydłużył czas do wystąpienia nawrotu objawów schizofrenii (<i>Hough 2010</i>).</li> </ul>					
<b>Newton 2012</b>	Opracowanie rekomendacji dotyczących stosowania palmitynianu paliperidonu w postaci długo działającej iniekcji u chorych z ciężką schizofrenią.	Badanie było finansowane ze środków Janssen Cilag Pty Ltd. Autorzy zgłosili konflikt interesów.	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: przegląd baz danych Medline, CTR, PsycholInfo (grudzień 2010) za pomocą słowa kluczowego „paliperidone palmitate”. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: palmitynian paliperidonu.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na schizofrenię.</p>	<p>Badania :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fleischhacker 2011a</i><sup>5</sup>;</li> <li>• <i>Hough 2009</i>;</li> <li>• <i>Hough 2010</i>;</li> <li>• <i>Kramer 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2011</i>.</li> </ul> <p>Dodatkowo włączono</p>	<p>Palmitynian paliperidonu podawany w postaci iniekcji długo działającej jest skuteczną klinicznie opcją terapeutyczną u chorych ze schizofrenią, u których istnieje ryzyko częściowego lub całkowitego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.</p> <p>Korzyściami klinicznymi terapii paliperidonem są: akceptowalny profil bezpieczeństwa, łatwością rozpoczęcia terapii oraz długi okres pomiędzy jedną a drugą iniekcją leku.</p>

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
				dwie analizy <i>post-hoc</i> , jedna dotyczyła badania <i>Pandina 2010</i> ( <i>Alphs 2011</i> ), a druga badania <i>Hough 2010</i> ( <i>Gopal 2011</i> ) oraz badanie w toku NCT01281527***	Lek wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w terapii inicjującej, jak również w przypadku leczenia podtrzymującego. Zaleca się jego podawania w celu zmniejszenia częstości występowania nawrotów choroby, a z drugiej strony zwiększenia odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich.

### Najważniejsze wyniki

#### Skuteczność

- **paliperidon vs placebo**

- w krótkim okresie czasu terapia PP skutecznie poprawiała objawy schizofrenii; w badaniu *Kramer 2010* po 9 tygodniach leczenia odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję całkowitego wyniku skali PANSS w przypadku zastosowania PP w porównaniu do PBO, a różnice obserwowano dla obu ocenianych dawek leku 50 mg i 100 mg eq. (odpowiednio średnia zmiana o -5,2,  $p = 0,001$  i -7,7  $p < 0,001$ );
- większa w porównaniu do PBO skuteczność kliniczna PP utrzymywała się w dłuższym okresie leczenia (52 tygodnie), w przypadku którego lek istotnie wydłużał czas do wystąpienia nawrotu choroby, jak również zmniejszał częstość występowania nawrotu (odpowiednio 10% vs 34%) (*Hough 2010*);
- 74% chorych stosowało się do zaleceń lekarskich podczas terapii PP w trakcie otwartej fazy tego badania (*Gopal 2011*);

- **paliperidon vs rysperydon**

- w badaniu *Pandina 2011* wykazano, iż terapia PP jest nie mniej skuteczna od terapii RIS-LAI;
- w badaniu z dłuższym okresem obserwacji *Fleischhacker 2011* kryterium „*noninferiority*” nie zostało spełnione, głównie z powodu niewłaściwego dawkowania paliperidonu w trakcie fazy leczenia wprowadzającego;

#### Bezpieczeństwo

- **paliperidon vs placebo**

- **Pandina 2010:**
  - w badaniu *Pandina 2010* wykazano, że terapia PP była dobrze tolerowana, niezależnie od stosowanej dawki;
  - działania niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) występujące w trakcie terapii PP miały na ogół łagodny lub umiarkowane nasilenie i występowały z podobną częstością w porównaniu do PBO, odpowiednio 60,0%-63,2% vs 65,2%;
  - w grupach PBO częściej dochodziło do wystąpienia SAEs niż w grupach z PP, niezależnie od dawki;
  - TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały porównywalnie często w grupach PBO oraz grupach PP (odpowiednio 6,7% vs 6,1%-8,0%);
  - AEs, występującymi z większą o  $\geq 1$  p.p. częstością w grupie PP w porównaniu do grupy PBO, były: zawroty głowy (2,5% vs 1,2%), ból w miejscu iniekcji (7,6% vs 3,7%), uspokojenie polekowe (2,3% vs 0,6%), ból w kończynach (1,6% vs 0,0%) i ból mięśni (1,0% vs 0,0%);
  - w czasie krótkiego okresu leczenia PP AEs potencjalnie związane z prolaktyną obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, który nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do PBO (*Pandina 2010*, *Pandina 2011*);
- **Hough 2010:**
  - najczęstszymi AEs występującymi u chorych leczonych PP w długim okresie leczenia (52 tygodnie otwartej fazy badania *Hough 2010* – *Gopal 2011*) były: bezsenność (7%), pogorszenie objawów schizofrenii (6%), zapalenie nosogardzieli (6%), ból głowy (6%), zwiększenie masy ciała (6%), depresja (3%), zawroty głowy (3%) i pobudzenie (3%);

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
					żadne z tych działań nie było przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia; – w trakcie otwartej fazy badania <i>Hough 2010</i> TEAEs związane z prolaktyną wystąpiły u 3% chorych otrzymujących PP, ale nie prowadziły do przedwczesnego przerwania terapii; poziom prolaktyny u chorych leczonych PP zwiększała się w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, ale w dłuższym okresie czasu (otwarta faza badania) uległa stabilizacji; • <b>paliperidon vs rysperydon</b> – profil bezpieczeństwa 13-tygodniowej terapii PP był porównywalny z terapią RIS-LAI ( <i>Pandina 2011</i> ); – częstość występowania AEs potencjalnie związanych z prolaktyną była porównywalna w przypadku stosowania obu leków ( <i>Pandina 2011, Fleischhacker 2011</i> ).
<b>Nussbaum 2012 (aktualizacja Nussbaum 2013)</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliperidonu w porównaniu do innych opcji terapeutycznych (lub placebo) stosowanych u chorych ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii ( <i>schizophrenia-like illness</i> ).	Badanie nie było finansowane ze źródeł wewnętrznych. Autorzy zgłosili konflikt interesów.	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> przegląd bazy danych <i>Cochrane Schizophrenia Group's Register</i> (listopad 2009) za pomocą strategii: <i>[(paliperidone palmitate* OR Sustenna* in title, abstract OR index terms of REFERENCE) or (paliperidone palmitate or Sustenna in interventions of STUDY)]</i>. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z podmiotem odpowiedzialnym, FDA oraz z autorami badań w celu pozyskania dodatkowych danych.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> palmitynian paliperidonu w postaci długodziałającej iniekcji.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> chorzy na schizofrenię lub z chorobami podobnymi do schizofrenii (<i>schizophrenia-like illness</i>).</p>	Badania <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fleischhacker 2011a</i><sup>9</sup>;</li> <li>• <i>Gopal 2010</i>;</li> <li>• <i>Hough 2008</i> oraz abstrakt <i>Hough 2008a</i>;</li> <li>• <i>Hough 2010</i>;</li> <li>• <i>Kramer 2008</i><sup>3</sup> oraz abstrakty <i>Kramer 2008a</i><sup>3</sup>, <i>Kramer 2008b</i><sup>3</sup>, <i>Kramer 2008c</i><sup>3</sup>;</li> <li>• <i>Kramer 2010</i>;</li> <li>• <i>Nasrallah 2008</i><sup>4</sup>;</li> <li>• <i>Nasrallah 2010</i>;</li> <li>• <i>Pandina 2010</i> oraz abstrakty <i>Fleischhacker 2008</i><sup>7</sup>, <i>Fleischhacker 2009a</i><sup>7</sup>, <i>Fleischhacker 2009a</i><sup>7</sup>, <i>Haskins 2009</i><sup>7</sup>, <i>Pandina 2009a</i><sup>7</sup> i <i>Pandina 2009b</i><sup>7</sup>;</li> <li>• <i>Pandina 2011</i> oraz abstrakty <i>Fleischhacker 2008</i><sup>9</sup> i <i>Fleischhacker 2009a</i><sup>9</sup>.</li> </ul>	Terapia paliperidonem wiąże się z ryzykiem wystąpienia pozapiramidowych zaburzeń ruchu, zwiększenia masy ciała i tachykardii. Stosowanie leku u chorych ze schizofrenią powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, jednakże częstość występowania u nich zaburzeń seksualnych jest porównywalna do chorych otrzymujących placebo. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa paliperidonu, podawanego w średniej miesięcznej dawce 70-110 mg są porównywalne do terapii rysperydonem, podawanym w długo działającej iniekcji w dawce wynoszącej średnio 35 mg co 2 tygodnie.

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
<b>Najważniejsze wyniki</b>					
<b>Skuteczność</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>paliperydon vs placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w 4 badaniach klinicznych (<i>Gopal 2010, Kramer 2009, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i>) znamienne większy odsetek pacjentów otrzymujących PP, niezależnie od dawki, w porównaniu do PBO wykazywał poprawę ogólnego stanu zdrowia wyrażoną jako 30% zmiana wyniku w skali PANSS, RR = 0,79 (95% CI: 0,74; 0,85), NNT = 7 (95% CI: 5; 9);</li> <li>w 5 badaniach (<i>Gopal 2010; Hough 2010; Kramer 2009; Nasrallah 2010; Pandina 2010</i>) wykazano istotny statystycznie, raportowany na końcu badania, wpływ stosowania PP na zmianę wyniku w skali CGI-S, MD = -0,42 (95% CI: -0,52; -0,32) jak również w skali PANSS, MD = -8,07 (95% CI: -9,75-6,39);</li> <li>w badaniu <i>Hough 2010</i> wykazano znamienne istotny wpływ stosowania PP na redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, RR = 0,28 (95% CI: 0,17; 0,48), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), a w 4 badaniach (<i>Gopal 2010, Kramer 2009, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i>) oceniono częstość nawrotu objawów psychotycznych jako znamienne niższą w porównaniu z PBO, R = 0,55 (95% CI: 0,44; 0,68), NNT = 10 (95% CI: 8; 14);</li> <li>chorzy leczeni PP istotnie rzadziej raportowali stany niepokoju i agresji, RR = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,91), NNT = 39 (95% CI: 25; 150), jak również rzadziej stosowali leki przeciwłękowe, RR = 0,89 (95% CI: 0,83; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 11; 44);</li> </ul> </li> <li> <b>paliperydon vs rysperydon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych nieuzyskujących istotnej klinicznie poprawy objawów choroby według skali PANSS, poprawy wyników w skali PANSS i CGI-S jak również w częstości występowania nawrotów choroby (<i>Fleischhacker 2010, Pandina 2011</i>);</li> <li>chorzy otrzymujący PP istotnie statystycznie rzadziej stosowali leki antycholinergiczne w porównaniu do chorych przyjmujących RIS-LAI, RR = 0,67 (95% CI: 0,55; 0,82), NNT = 13 (95% CI: 10; 24) (<i>Fleischhacker 2010, Pandina 2011</i>).</li> </ul> </li> </ul>					
<b>Bezpieczeństwo</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>paliperydon vs placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w 5 badaniach klinicznych chorzy otrzymujący PP w porównaniu do pacjentów otrzymujących PBO istotnie rzadziej przedwcześnie przerywali udział w badaniu, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 14);</li> <li>chorzy przyjmujących PP wykazywali istotne statystycznie zwiększenie masy ciała w porównaniu do PBO, WMD = 1,34 (95% CI: 0,97; 1,70);</li> <li>zarówno u mężczyzn, jak i kobiet otrzymujących PP obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, ale duża heterogeniczność danych uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy danych dotyczących tego punktu końcowego.</li> </ul> </li> <li> <b>paliperydon vs rysperydon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych przerywających badanie z jakiegokolwiek powodu z grup PP w porównaniu do grup RIS-LAI, RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25);</li> <li>odnotowano 6 zgonów (5 przypadków wystąpiło w grupach PP i 1 w grupach RIS-LAI); częstość występowania zgonów nie różniła się istotnie statystycznie, RR = 3,62 (95% CI: 0,60; 21,89);</li> <li>nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zwiększaniu masy ciała pomiędzy grupami leczonymi PP i RIS-LAI (<i>Fleischhacker 2010, Pandina 2011</i>), jednak ze względu na heterogeniczność danych nie przeprowadzono metaanalizy.</li> </ul> </li> </ul>					
<i>Olivares 2011</i>	Ocena efektywności klinicznej leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji podawanych w iniekcji długo-	Nie podano informacji o źródłach finansowania. Autorzy zgłosili kon-	<p><u>Przegląd systematyczny</u>: przegląd bazy danych Medline, EMBASE, PsycInfo (bez ograniczeń czasowych) w celu odnalezienia badań RCT lub badań obserwacyjnych;</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: leki przeciwpsychotyczne</p>	<p>Badania dotyczące paliperydonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Gopal 2010</i>;</li> <li><i>Hough 2010</i>;</li> </ul>	<p>Duży odsetek chorych nieprzestrzegających zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowanego leku jest jednym z najistotniejszych problemów leczenia schizofrenii. Brak przestrzegania zaleceń wpływa na częstość występowania nawro-</p>

Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
	działającej w porównaniu flikt interesów. do leków podawanych doustnie.		pierwszej i drugiej generacji, podawane w postaci iniekcji długo działającej lub doustne leki przeciwpsychotyczne  <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na schizofrenię, zaburzeniami schizoafektywnymi oraz zaburzeniami schizofreniopodobnymi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kramer 2010;</i></li> <li>• <i>Nasrallah 2010;</i></li> <li>• <i>Pandina 2010;</i></li> <li>• <i>Pandina 2011;</i></li> </ul> Dodatkowo włączono jedną analizę <i>post-hoc</i> do badania <i>Hough 2010 (Gopal 2011)</i> .	tów choroby, rehospitalizacji, samobójstw i na koszty leczenia.  Z uwagi na ograniczone dane, istnieje konieczność przeprowadzenia badań klinicznych bezpośrednio porównujących leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji.

#### Najważniejsze wyniki

##### • paliperidon vs placebo

- w trakcie otwartej fazy badania *Hough 2010 (Gopal 2011)* leczenie PP (vs PBO) efektywnie redukowało wyniki skali PANSS, jak również charakteryzowało się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji;
- w czasie obserwacji długoterminowej PP charakteryzował się istotnie dłuższym czasem do wystąpienia ponownych objawów w porównaniu z PBO (*Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*);

##### • paliperidon vs rysperydon

- terapia PP odznaczała się nie gorszą skutecznością kliniczną w porównaniu do terapii RIS-LAI; oba leki charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa (*Pandina 2011*).

<b>Rauch 2013</b>	Przegląd badań nad lekami przeciwpsychotycznymi nowej generacji typu „depot”.	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych. Autorzy zgłosili konflikt interesów.	<u>Przegląd systematyczny:</u> przegląd bazy danych PubMed (czerwiec 2012) za pomocą słów kluczowych „długo działające”, „depot”, „przeciwpsychotyczne”, „rysperydon”, „palmitynian paliperidonu”, „pamonian olanzapiny”, „aripiprazol” w celu odnalezienia badań opublikowanych w języku angielskim lub niemieckim. Dodatkowo włączano dane dotyczące farmakokinetyki poszczególnych leków.  <u>Oceniana interwencja:</u> palmitynian paliperidonu, pamonian olanzapiny, rysperydon.  <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na schizofrenię.	Badania dotyczące paliperidonu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gopal 2010;</i></li> <li>• <i>Gopal 2011</i></li> <li>• <i>Hough 2009;</i></li> <li>• <i>Hough 2010;</i></li> <li>• <i>Kramer 2010;</i></li> <li>• <i>Li 2011;</i></li> <li>• <i>Nasrallah 2010;</i></li> <li>• <i>Pandina 2010;</i></li> <li>• <i>Pandina 2011;</i></li> <li>• <i>Fleischhacker 2011</i><sup>6</sup>.</li> </ul> Dodatkowo włączono jedną analizę <i>post-hoc</i> do badań <i>Hough 2010 (Gopal 2011b), Pandina 2010 (Alphs 2011, Bossie 2011, Sliwa</i>	Zwiększająca się dostępność leków przeciwpsychotycznych II generacji w postaci długodziałających iniekcji poszerza spektrum dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią.  Dla wszystkich omówionych leków wykazano niezaprzeczalną korzyść ze stosowania w zapobieganiu nawrotom choroby oraz łagodzeniu jej objawów w porównaniu z placebo.  W dalszym ciągu istnieje konieczność przeprowadzania badań klinicznych IV fazy oceniających leki przeciwpsychotyczne w populacji rzeczywistej.
-------------------	---	--	---	---	---



Nazwa przeglądu	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Wnioski
				2011).	
<b>Najważniejsze wyniki</b>					
<b>Skuteczność</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w badaniu <i>Kramer 2010</i> potwierdzono wyższą skuteczność PP stosowanego w dawkach 50 mg i 100 mg eq. w porównaniu z PBO (odpowiednio <math>-5,2 \pm 21,5</math> i <math>-7,8 \pm 19,4</math> vs <math>10,1 \pm 31,3</math>);</li> <li>– w badaniu <i>Hough 2010</i> odsetek osób, u których dochodziło do nawrotu choroby był istotnie wyższy wśród chorych z grup PBO w porównaniu z PP (odpowiednio 48% vs 18%, <math>p &lt; 0,0001</math>);</li> <li>– w badaniu <i>Gopal 2010</i> wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali PANSS w grupie leczonej PP w dawce 100 mg eq. w porównaniu z PBO (odpowiednio <math>-6,9 \pm 2,7</math> vs <math>-4,1 \pm 1,8</math>, <math>p = 0,019</math>);</li> <li>– podobnie w badaniu <i>Hough 2010</i> wśród pacjentów otrzymujących placebo obserwowano istotne statystycznie pogorszenie wyniku w skali PANSS (<math>p &lt; 0,0001</math>);</li> <li>– w badaniu <i>Gopal 2011</i> (faza dodatkowa badania <i>Hough 2010</i>) u pacjentów, którzy otrzymywali PBO w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem, a następnie został im podany PP, zaobserwowano znaczną poprawę wyniku w skali PANSS (<math>-8,4 \pm 19,4</math>);</li> <li>– w badaniu <i>Nasrallah 2010</i> obserwowano istotny statystycznie wpływ podawania PP (niezależnie od dawki) na redukcję wyniku w skali PANSS w porównaniu z placebo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PP 25 mg eq. <math>-13,6 \pm 21,5</math>, <math>p = 0,012</math>;</li> <li>▪ PP 50 mg eq. <math>-13,2 \pm 20,1</math>, <math>p = 0,017</math>;</li> <li>▪ PP 100 mg eq. <math>-16,1 \pm 20,4</math>, <math>p &lt; 0,001</math>;</li> </ul> </li> <li>– podobnie w badaniu <i>Pandina 2010</i> zaobserwowano znamienne, zależny od dawki, wpływ PP (25 mg, 100 mg, 150 mg eq.) w porównaniu z PBO na wynik w skali PANSS (odpowiednio <math>-5,1</math>; <math>-8,7</math> i <math>-9,8</math>, <math>p &lt; 0,05</math>);</li> <li>– w analizie <i>post-hoc Sliwa 2011</i> do badania <i>Pandina 2010</i> wykazano, że u pacjentów wcześniej leczonych doustnym rysperydonem zastosowanie paliperidonu w postaci dłu-godziałającej iniekcji powoduje znamiennej redukcję wyniku ogólnego skali PANSS;</li> </ul> </li> <li>• <b>paliperidon vs rysperydon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w badaniu <i>Pandina 2011</i> wykazano niemniejszą skuteczność (<i>non-inferiority</i>) PP nad RIS-LAI (<math>-18,6 \pm 15,5</math> vs <math>-17,9 \pm 14,2</math>) we wpływie na wynik w skali PANSS; podobnie jak dla wyników w skalach CGI-S i PSP;</li> <li>– podobne wyniki dla redukcji objawów w skali PANSS odnotowano w badaniu <i>Li 2011</i> - odpowiednio <math>-23,6 \pm 16,28</math> w grupie PP i <math>-26,9 \pm 15,43</math> w grupie RIS-LAI;</li> </ul> </li> </ul>					
<b>Bezpieczeństwo:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>paliperidon vs placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odsetki pacjentów z najczęstszymi AEs raportowane w badaniu <i>Hough 2010</i> były zbliżone w grupach PP i PBO: wzrost masy ciała (7% vs 1%) oraz podwyższenie poziomu glukozy we krwi (3% vs 1%); tolerancja leku w miejscu iniekcji została oceniona jako dobra;</li> <li>– w analizach <i>post-hoc</i> do badania <i>Pandina 2010</i> wykazano, że pobudzenie, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmiana masy ciała oraz występowanie objawów pozapiramidowych są działaniami niepożądanymi zależnymi od zastosowanej dawki leku (<i>Alphs 2011, Bossie 2011</i>).</li> </ul> </li> <li>• <b>paliperidon vs rysperydon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– najczęstszymi AEs w grupach PP i RIS-LAI były: bezsenność (9,4% vs 6,7%), ból w miejscu iniekcji (5,1% vs 0,8%), niepokój (4,3% vs 2,1%) i zaparcia (0,8% vs 3,1%) (<i>Pandina 2011</i>);</li> <li>– średni wzrost masy ciała wyniósł 1,1 kg w grupie PP oraz 1,0 kg w grupie RIS-LAI (<i>Pandina 2011</i>);</li> </ul> </li> </ul>					

<sup>1</sup> do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Hough 2009*;



- 2 do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Hough 2010*;
- 3 do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Kramer 2010*;
- 4 do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Nasrallah 2010*;
- 5 w momencie publikacji przeglądów *Gentile 2013* i *Newton 2012* publikacja *Fleischhacker 2011* miała status „*ahead of print*”; w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Fleischhacker 2012*;
- 6 do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Fleischhacker 2012*;
- 7 do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Pandina 2010*;
- 8 publikacje *Gopal 2009* i *Alphs 2009* zostały włączone do niniejszego raportu w postaci publikacji pełnotekstowych *Gopal 2011* i *Alphs 2011*;
- 9 do niniejszego raportu włączono publikację pełnotekstową *Pandina 2011*;
- \* w chwili powstawania raportu wyniki badań NCT00590577, NCT00101634, NCT00074477, NCT00119756, NCT00111189, NCT00210717, NCT00589914, NCT00604279 i NCT00210548 zostały przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowych, odpowiednio *Pandina 2010*, *Nasrallah 2010*; *Kramer 2010*; *Hough 2009*; *Hough 2010*; *Fleischhacker 2012*; *Pandina 2011*, *Li 2011* oraz *Gopal 2010*;
- \*\* w chwili powstawania raportu wyniki badania NCT00073320 nie zostały przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowej;
- \*\*\* w chwili powstawania raportu wyniki badania NCT01281527 przedstawiono w postaci publikacji pełnotekstowej *Schreiner 2014*;
- PP palmitynian paliperidonu w postaci iniekcji długodziałającej;
- PBO placebo;
- RIS-LAI risperidon w postaci iniekcji długodziałającej.

#### 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w bazach informacji medycznych (do 19 maja 2015 r.), uzyskano łącznie 1339 trafień (Pubmed 306, Embase 888, Cochrane 145), w tym 366 duplikatów. Odnalezione publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia, czyli prób klinicznych z randomizacją oraz badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) opisujących stosowanie paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu w iniekcji domięśniowej u dorosłych chorych ze schizofrenią; w samej strategii i na etapie wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora, zatem odnaleziono wszystkie opublikowane badania RCT dla ocenianej interwencji.

Przegląd tytułów i streszczeń pozwolił na wykluczenie z dalszej oceny 929 publikacji. Powodem wykluczenia 33 pozycji był nieprawidłowy język publikacji (inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski), 266 prac było abstraktami z doniesień konferencyjnych. Wykluczono 364 prace będące opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi. W 184 publikacjach opisano badania o nieodpowiedniej metodyce, 6 badań prowadzono w nieodpowiedniej populacji, a w 76 oceniano interwencję inną niż poszukiwana.

Pozostałe 44 artykuły włączono do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 17 prac: w 2 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych, 5 opisywało badania o nieodpowiedniej metodyce, 1 dotyczyła badania oceniającego interwencję inną niż poszukiwana, 5 opisywało badania, w których zastosowano nieodpowiedni komparator, a w pozostałych 4 opisano badania uwzględniające nieodpowiednią populację.

Ostatecznie do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 28 publikacji:

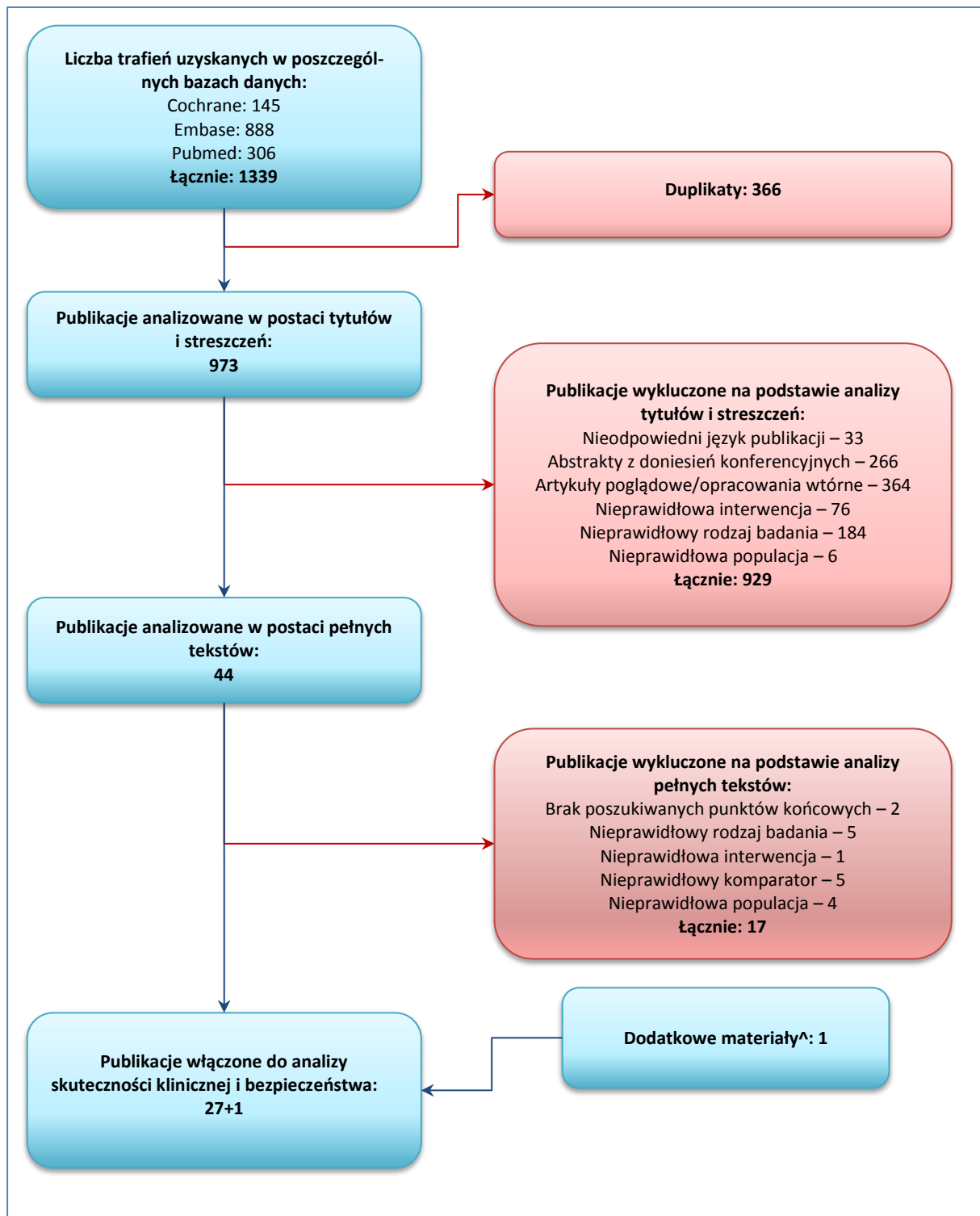
- 3 badania RCT bezpośrednio porównujące domięśniowy paliperidon z domięśniowym rysperydonem: *Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011*;
- 6 badań RCT porównujących domięśniowy paliperidon z placebo: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013*;
- 5 dodatkowych publikacji do badania *Hough 2010*: *Gopal 2011* prezentującą wyniki wydłużonej fazy badania oraz *Emsley 2012, Kozma 2011, Sliwa 2012 i Sliwa 2014* przedstawiające wyniki analiz w podgrupach chorych, a także 4 analizy *post-hoc* w podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *Pandina 2010*: *Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011*, oraz 3 analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2011*: *Alphs 2013, Fu 2014 i Fu 2014a*;

- 1 badanie RCT porównujące dwa miejsca podawania paliperidonu domięśniowego (mięsień pośladkowy vs naramienny): *Hough 2009*;
- 5 badań bez grupy kontrolnej: *Coppola 2012* i *PALMFlexS* (opisane w publikacjach *Hargarter 2015* i *Schreiner 2014*; w raporcie korzystano również z dodatkowych danych przedstawionych na stronie *clinicaltrials.gov*: *PALMFlexS CT 2013*), *Bressington 2015* i *Zhang 2015*.

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,92.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona poniżej, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



<sup>^</sup> streszczenie protokołu i wyników badania PALMflexS zamieszczone na stronie internetowej bazy danych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## 1.5. Paliperydon vs rysperydon

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania z randomizacją bezpośrednio porównujące paliperydon podawany w iniekcji domięśniowej z rysperydonem długo działającym również podawanym w iniekcji (LAI, z ang. *long-acting injections*) w populacji chorych ze schizofrenią – *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*. Badania te były próbami przeprowadzonymi w układzie równoległym z aktywną kontrolą, i podwójnym zaślepieniem, z wyjątkiem badania *Li 2011*, w którym nie zastosowano podwójnego zaślepienia. W próbie *Pandina 2011* dodatkowo zaznaczono, że wprowadzono podwójne maskowanie interwencji.

Odnaleziono również publikacje *Alphs 2013*, *Fu 2014* oraz *Fu 2014a*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *Pandina 2011*. Publikacje *Fu 2014* i *Fu 2014a* przedstawiały wyniki analiz *post-hoc* obejmujących odpowiednio podgrupy pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji (wynik w skali CGI-S  $\geq 5$ ) lub z nowo zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat), włączonych do badania *Pandina 2011*. Z kolei celem analizy *post-hoc Alphs 2013* była ocena paliperydonu i rysperydonu w postaci długo działających iniekcji w podgrupach chorych, wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii doustnej w okresie 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem: leczonych doustnym rysperydonem, innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi lub niestosujących doustnych leków przeciwpsychotycznych. W publikacji *Alphs 2013* autorzy nie wykonali statystycznego porównania pomiędzy domięśniowym paliperydonem a domięśniowym rysperydonem w obrębie wyróżnionych powyżej podgrup, ponieważ rodzaj wcześniejszego leczenia nie stanowił czynnika stratyfikacji w procesie losowego przydzielania chorych do grup.

We wszystkich odnalezionych badaniach oceniano czy domięśniowy paliperydon jest nie mniej efektywny od domięśniowego rysperydonu (hipoteza „*noninferiority*”).

Wszystkie trzy próby były przeprowadzone w więcej niż jednym ośrodku. W przypadku próby *Fleischhacker 2012* chorych oceniano w 108 ośrodkach w 19 krajach w Ameryce Północnej, Australii, Nowej Zelandii oraz w Europie (w tym w Polsce). Mniej ośrodków uwzględniono w przypadku badania *Pandina 2011* – 89 w 14 krajach z Europy Wschodniej (w tym Polski) oraz Europy Zachodniej, Ameryki Północnej oraz Azji. W badaniu *Li 2011* oceniano chorych w 10 ośrodkach w jednym kraju – Chińskiej Republice Ludowej. Autorzy badania *Fleischhacker 2012* zaznaczyli, że z analizy *intention-to-treat* (ITT) usunięto chorych z dwóch ośrodków: jednego z Węgier ( $n = 2$ ) oraz jednego z Polski ( $n = 53$ ), z powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP, z ang. *Good Clinical Practice*), byli oni jednak włączeni do analizy bezpieczeństwa.

Metodyka badań zakładała maksymalnie 7-dniowy okres skryningu, poprzedzający właściwy etap próby klinicznej, w czasie którego następowało wyplukiwanie (*wash-out*) zabronionych substancji oraz ocena tolerancji ocenianych leków. Następnie rozpoczynał się właściwy etap badania z randomizacją, trwający 13 tygodni (badania *Li 2011* oraz *Pandina 2011*) lub 53 tygodnie (*Fleischhacker 2012*).

Szczegółową charakterystykę metodyki odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w porównaniu z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Fleischhacker 2012</i>	Ocena równoważności ( <i>noninferiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	53 tygodnie	PP: 379 RIS-LAI: 370	Dla głównego punktu końcowego ocena <i>per-protocol</i> <sup>1</sup> ; dla pozostałych punktów końcowych analiza mITT <sup>2</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>3</sup>	108 ośrodków (19 krajów)	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C.
<i>Li 2011</i>	Ocena równoważności ( <i>noninferiority</i> )	IIA 3 (R2;B0;W1)	13 tygodni	PP: 229 RIS-LAI: 223	Dla głównego punktu końcowego ocena <i>per-protocol</i> <sup>4</sup> oraz analiza mITT <sup>5</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>6</sup>	10 ośrodków (Chiny)	Xian-Janssen Pharmaceutical Limited, Beijing, PR China
<i>Pandina 2011</i>	Ocena równoważności ( <i>noninferiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP: 607 RIS-LAI: 613	Dla głównego punktu końcowego ocena <i>per-protocol</i> <sup>7</sup> ; dla pozostałych punktów końcowych analiza mITT <sup>2</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>3</sup>	89 ośrodków (14 krajów)	Johnson & Johnson

<sup>1</sup> chorzy, którzy otrzymali  $\geq 4$  iniekcje (leku lub placebo) w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz  $\geq 1$  pomiar dla głównego punktu końcowego po przeprowadzeniu procesu randomizacji, bez poważnych naruszeń protokołu;

<sup>2</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego)  $\geq 1$  pomiar dla oceny skuteczności w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem;

<sup>3</sup> chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem;

<sup>4</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 2$  iniekcje leków, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni dla paliperidonu i 21 dni dla rysperydonu, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz  $\geq 1$  pomiar dla głównego punktu końcowego, mieli  $\geq 5$  tygodni ekspozycji na badany lek, bez poważnych naruszeń protokołu;

<sup>5</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego)  $\geq 1$  pomiar dla oceny skuteczności w trakcie fazy bez zaślepienia (porównującej paliperidon z rysperydonem); analizę w populacji mITT przeprowadzono dla oceny zmiany wyniku ogólnego w skali PANSS, w celu potwierdzenia oceny wykonanej w populacji *per-protocol*;

<sup>6</sup> chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku;

<sup>7</sup> chorzy, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz  $\geq 1$  pomiar dla głównego punktu końcowego po przeprowadzeniu procesu randomizacji, z minimalnym czasem ekspozycji na leczenie z fazy podwójnie zaślepionej 36 dni, bez poważnych naruszeń protokołu (włącznie z błędami w przydziale interwencji i stosowaniu zabronionych preparatów).

Chorzy spełniający kryteria włączenia włączani byli do jednej z dwóch grup interwencji w stosunku 1:1, w wyniku randomizacji. Proces randomizacji generowany był komputerowo (z uwzględnieniem ośrodka jako czynnika stratyfikacji w przypadku badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*). Ponieważ oceniane leki różnią się wyglądem (wielkość strzykawkki i igły), sposobem przygotowania iniek-

cji (paliperidon nie wymaga rozpuszczenia, a rysperydon tak) oraz schematem dawkowania, w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w badaniu *Pandina 2011* wprowadzono podwójne maskowanie. Dodatkowo w publikacjach *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* zaznaczono, że zarówno chorzy, jak i personel szpitalny wykonujący procedury związane z badaniem, nie mogli zapoznawać się z zawartością strzykawkę oraz obserwować procesu iniekcji (aktywna interwencja różniła się wyglądem od placebo), a leki przechowywano i administrowano w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie. W badaniu *Pandina 2011*, w trakcie procesu randomizacji chorzy mogli pozostawać dobrowolnie w szpitalu – hospitalizacja nie była wymagana w trakcie żadnego momentu tego badania, ale była dozwolona, jeśli została uznana przez badacza za niezbędną.

W publikacji *Pandina 2011* podano, że spośród 1 220 chorych poddanych randomizacji pełny 13-tygodniowy okres obserwacji ukończyło 927 (76%) pacjentów, a 29 (2,4%) pacjentów utracono z obserwacji (ang. *lost to follow-up*). Do analizy *post-hoc* przedstawionej w publikacji *Fu 2014* włączono podgrupę 292 chorych ze schizofrenią ocenioną w skali CGI-S na  $\geq 5$ , natomiast do analizy *Fu 2014a* wyniki z podgrupy 334 chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Pełny okres leczenia ukończyło, odpowiednio w *Fu 2014* i *Fu 2014a*, 73,2% i 79,5% chorych otrzymujących paliperidon oraz 66,0% i 82,1% pacjentów leczonych rysperydonem. W publikacji *Fu 2014* podano, że z obserwacji utracono 7 (2,4%) pacjentów, spośród których wszyscy byli leczeni rysperydonem, natomiast w publikacji *Fu 2014a* utrata z obserwacji dotyczyła 5 (1,5%) pacjentów. Natomiast do analizy *Alphas 2013* włączono 747 chorych, z czego pełny okres obserwacji ukończyło od 79% do 88% chorych w poszczególnych grupach.

Z kolei w badaniu *Li 2011* randomizacji poddano łącznie 452 chorych, z czego pełny okres leczenia ukończyło 350 (77,4%) chorych – z obserwacji utracono natomiast 23 (5,1%) chorych. W badaniu *Fleischhacker 2012* randomizacji poddano ogółem 749 chorych. Z obserwacji utracono 24 (3,2%) chorych, natomiast 339 (45%) chorych ukończyło pełny 53-tygodniowy okres leczenia. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

*Tabela 6. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperidon z rysperydonem (oba leki podawano w postaci iniekcji domięśniowej).*

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Fleischhacker 2012</i>	PP (N = 379)	224 (59,1%*) <sup>^</sup>	29 (7,7%*)	95 (25,1%*) <sup>^</sup>	13 (3,4%*)	55 (14,5%*)	2 (0,5%*)	30 (7,9%*)
	RIS-LAI (N = 370)	186 (50,3%*)	25 (6,8%*)	56 (15,1%*)	11 (3,0%*)	62 (16,8%*)	0 (0,0%*)	32 (8,6%*)



Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
Li 2011	PP (N = 229)	64 (27,9%*) <sup>^</sup>	4 (1,7%*)	22 (9,6%*) <sup>^</sup>	9 (3,9%*)	16 (7,0%*) <sup>^</sup>	bd.	13 (5,7%*) <sup>@</sup>
	RIS-LAI (N = 223)	38 (17,0%*)	5 (2,2%*)	9 (4,0%*)	14 (6,3%*)	5 (2,2%*)	bd.	5 (2,2%*) <sup>@</sup>
Pandina 2011	PP (N = 607)	151 (24,9%*)	20 (3,3%*)	40 (6,6%*)	11 (1,8%*)	55 (9,1%*)	2 (0,3%*)	23 (3,8%*)
	RIS-LAI (N = 613)	142 (23,2%*)	10 (1,6%*)	43 (7,0%*)	18 (2,9%*)	52 (8,5%*)	0 (0,0%*)	19 (3,1%*)

<sup>@</sup> autorzy badania Li 2011 podali, że spośród chorych, których utracono z obserwacji z innych przyczyn, naruszenie protokołu dotyczyło 3 pacjentów leczonych paliperidonem oraz 1 leczonego rysperydonem w długodziałającej iniekcji;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> oszacowana różnica pomiędzy grupami leczonymi paliperidonem lub rysperydonem podawanym w długodziałającej iniekcji istotna statystycznie.

Tabela 7. Opis utraty chorych w analizach post-hoc do badania Pandina 2011 (Alphs 2013, Fu 2014 i Fu 2014a) porównujących paliperidon z rysperydonem (oba leki podawano w postaci iniekcji domięśniowej).

Badanie Pandina 2011	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
Alphs 2013	RIS (N = 126)	15 (11,9%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	8 (6,3%)	0 (0,0%)	4 (3,2%)
	PP AP+ (N = 199)	33 (16,6%)	5 (2,5%)	15 (7,5%)	2 (1,0%)	10 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
	AP- (N = 56)	12 (21,4%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	4 (7,1%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)	4 (7,1%)
	RIS (N = 107)	14 (13,1%)	0 (0,0%)	4 (3,7%)	1 (0,9%)	6 (5,6%)	0 (0,0%)	3 (2,8%)
	RIS-LAI AP+ (N = 203)	32 (15,8%)	2 (1,0%)	13 (6,4%)	2 (1,0%)	12 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (1,5%)
	AP- (N = 56)	10 (17,9%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)
Fu 2014	PP (N = 142)	38 (26,8%)	7 (4,9%)	14 (9,9%)	0 (0,0%)*	10 (7,0%)	0 (0,0%)	7 (4,9%)
	RIS-LAI (N = 150)	51 (34,0%)	6 (4,0%)	15 (10,0%)	7 (4,7%)	15 (10%)	0 (0,0%)	8 (5,3%)
Fu 2014a	PP (N = 161)	33 (20,5%)	3 (1,9%)	12 (7,5%)	1 (0,6%)	13 (8,1%)	0 (0,0%)	4 (2,5%)
	RIS-LAI (N = 173)	31 (17,9%)	5 (2,9%)	13 (7,5%)	4 (2,3%)	7 (4,0%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)

\* różnica względem rysperydonu istotna statystycznie;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chloropromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon.

We wszystkich trzech włączonych badaniach, analiza dla głównego punktu końcowego została przeprowadzona w oparciu o populację *per-protocol*, jednak w każdym z badań została ona nieco inaczej zdefiniowana. W próbie *Pandina 2011* populację *per-protocol* stanowili chorzy z przynajmniej jednym (oprócz początkowego) pomiarem głównego punktu końcowego, z czasem ekspozycji na lek w fazie podwójnie zaślepionej wynoszącym przynajmniej 36 dni, bez poważnego naruszenia protokołu (włączając błędy w przydziale interwencji i użycie zabronionych leków). Z kolei w badaniu *Li 2011* populację tą stanowili chorzy, którzy otrzymali  $\geq 2$  iniekcje leku, z czasem pomiędzy jakimikolwiek dwoma iniekcjami nie dłuższym niż 35 dni (dla paliperidonu) lub 21 dni (dla rysperydonu), którzy mieli wykonany przynajmniej jeden (oprócz początkowego) pomiar, z czasem ekspozycji na lek wynoszącym przynajmniej 5 tygodni, bez poważnego naruszenia protokołu. W przypadku próby *Fleischhacker 2012* populacja *per-protocol* obejmowała chorych, którzy otrzymali  $\geq 4$  dawki interwencji (leku lub placebo) w fazie podwójnie zaślepionej, z czasem pomiędzy dwoma kolejnymi iniekcjami nie dłuższym niż 35 dni, oraz którzy mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar (nie licząc oceny wyjściowej), przy braku poważnych naruszeń protokołu badania przez tych chorych. Dodatkowo, w każdym z tych badań wykonano ocenę w populacji mITT, obejmującej chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę leku i mających przynajmniej jeden pomiar w trakcie właściwej fazy leczenia.

W analizach *post-hoc Fu 2014* i *Fu 2014a* do badania *Pandina 2011* oceny głównego punktu końcowego dokonywano w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, wykonano u nich zarówno pomiar początkowy PANSS jak i przynajmniej jeden pomiar w tej skali po procesie randomizacji. Zastosowanie takich kryteriów umożliwiło włączenie do analizy *Fu 2014* chorych ze znaczną do ciężkiej schizofrenią, którzy przerywali leczenie w ciągu pierwszych 36 dni badania *Pandina 2011*. Oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa tych leków w analizie *Alphs 2013* dokonywano w populacji *per-protocol*, zdefiniowanej jak w badaniu *Pandina 2011*.

Badania *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* były próbami klinicznymi bardzo dobrej jakości i otrzymały maksymalną możliwą ocenę w skali Jadad – 5 punktów. Z kolei próba *Li 2011* otrzymała tylko 3 punkty według tej skali, z uwagi na brak zaślepienia w tym badaniu. Poniżej zaprezentowano opis oceny jakości badań.

Tabela 8. Wyniki oceny jakości badań RCT porównujących paliperidon z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej) według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Fleischhacker 2012</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, permutacja blokowa, przydział do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	podawanie placebo dopasowanych do paliperidonu i rysperydonu	tak
<i>Li 2011</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, permutacja blokowa, przydział do grup w stosunku 1:1	brak	–	tak
<i>Pandina 2011</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	podwójne maskowanie (podawanie placebo dopasowanych do paliperidonu i rysperydonu)	tak

Sponsorem badania *Fleischhacker 2012* była firma Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, która wspierała również finansowo próbę kliniczną *Pandina 2011*. Badanie *Li 2011*, przeprowadzone w Chińskiej Republice Ludowej, otrzymało wsparcie finansowe od Xian-Janssen Pharmaceutical Limited.

## 1.5.2. Charakterystyka ocenianej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich trzech analizowanych badaniach (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*) uczestniczyli chorzy ze schizofrenią zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*), przy czym zaznaczono, że diagnoza musiała być postawiona przynajmniej rok przed skryningiem – w badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011* u pacjentów musiały występować ostre objawy choroby. Włączano chorych obojga płci w wieku  $\geq 18$  lat z całkowitym wynikiem w skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) uzyskanym w trakcie skryningu mieszczącym się w zakresie 60-120 (włącznie). W próbach *Pandina 2011* oraz *Li 2011* wymagano, aby indeks BMI wynosił  $\geq 17,0 \text{ kg/m}^2$ , a w badaniu *Fleischhacker 2012*  $\geq 15,0 \text{ kg/m}^2$ ; ponadto w badaniu *Pandina 2011* określono, że wartość wskaźnika BMI nie mogła być większa niż  $40 \text{ kg/m}^2$ .

Kryteria wykluczenia chorych były bardzo zbliżone w analizowanych badaniach. W każdym z nich podstawowym kryterium wykluczającym z udziału w badaniu była diagnoza głównego schorzenia według osi I DSM-IV innego niż schizofrenia. Nie włączano również chorych, u których w czasie między skryningiem a początkiem badania całkowity wynik w skali PANSS zmniejszył się o  $\geq 25\%$ . Również

diagnoza (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu trzech miesięcy poprzedzających skryning oraz historia lub aktualna obecność poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej była czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu (w przypadku badania *Fleischhacker 2012* wyróżniono również jako kryterium wykluczenia obecność złośliwego zespołu neuroleptycznego). Ponadto nie włączano chorych, u których istniało poważne ryzyko agresywnego zachowania lub popełnienia samobójstwa. Wykluczano również kobiety ciężarne, karmiące lub planujące zajście w ciążę.

Czynnikiem uniemożliwiającym uczestnictwo w analizowanych próbach klinicznych było także stwierdzenie oporności na leczenie, różnie zdefiniowanej w poszczególnych badaniach. W próbie *Pandina 2011* zdefiniowano ją jako brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 6 tygodni w klinicznie efektywnych, tolerowanych dawkach. Podobną definicję zastosowano w przypadku badania *Fleischhacker 2012*, jednak przyjęto, że minimalny czas stosowania leków musiał wynosić 4 tygodnie. W badaniu *Li 2011* zaznaczono tylko, że wykluczano chorych opornych na terapię co najmniej dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi. W badaniu *Pandina 2011* wykluczano ponadto osoby, które miały wcześniej podaną iniekcję paliperidonu lub były leczone jakimikolwiek lekami zabronionymi w protokole (leki stabilizujące nastrój, włączając lit i wszystkie leki przeciwdrgawkowe) oraz stosujące leki będące w fazie badań, leki biologiczne lub wyroby medyczne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning. Z kolei w badaniu *Li 2011* wykluczono chorych stosujących typowe leki przeciwpsychotyczne w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed fazą skryningu, klozapinę w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, rysperydon w iniekcji w okresie 6 tygodni przed skryningiem, paliperidon w iniekcji w okresie 10 miesięcy przed początkiem badania lub leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed skryningiem.

Do analizy *post-hoc Alphas 2013* włączono chorych z badania *Pandina 2011*, którzy w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem otrzymywali rysperydon doustny lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (do tej grupy zaliczano również pacjentów przyjmujących rysperydon, o ile nie był to jedyny lek przeciwpsychotyczny przez nich stosowany) lub nie otrzymywali żadnych doustnych leków przeciwpsychotycznych. Analizy *post-hoc* przedstawione w publikacjach *Fu 2014* i *Fu 2014a* obejmowały podgrupy pacjentów, odpowiednio, ze znaczną lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji (wynik w skali CGI-S  $\geq 5$ ) lub z nowo zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat). Kryteria włączania i wykluczania pacjentów do analizowanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych stosowane w analizowanych badaniach.

Badanie	Fleischhacker 2012	Li 2011	Pandina 2011*
<b>Kryteria włączenia</b>			
jednostka chorobowa	schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV	schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV	schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV
charakterystyka choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza choroby <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>• obecne ostre objawy choroby w trakcie skryningu i w 1. dniu badania</li> <li>• wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza choroby <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>• obecne ostre objawy choroby w trakcie skryningu i w 1. dniu badania</li> <li>• wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu i w 1. dniu badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza choroby <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>• wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> </ul>
pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wskaźnik BMI <math>\geq 15,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wskaźnik BMI <math>\geq 17,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wskaźnik BMI w zakresie <math>\geq 17,0</math> kg/m<sup>2</sup> do <math>&lt; 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
jednostka chorobowa	główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia	główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia	główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
charakterystyka choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>• oporność na leczenie: brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez <math>\geq 4</math> tygodnie w terapeutycznych dawkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>• oporność na dwa różne leki przeciwpsychotyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>• oporność na leczenie: brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez <math>\geq 6</math> tygodni w terapeutycznych dawkach</li> </ul>
pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny lub poważna albo niestabilna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub wystąpienia agresywnego zachowania</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub wystąpienia agresywnego zachowania</li> <li>• stosowanie typowych leków przeciwpsychotycznych w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed skryningiem, kłozapiny w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, rysperydonu w iniekcji w okresie 6 tygodni przed skryningiem, paliperidonu w iniekcji w okresie 10 miesięcy przed początkiem badania lub leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed skryningiem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub wystąpienia agresywnego zachowania</li> <li>• stosowanie paliperidonu w iniekcji, leków zabronionych protokołem badania (leków stabilizujących nastrój, włączając lit i wszystkie leki przeciwdrgawkowe), leków będących w fazie badań, leków biologicznych lub wyrobów medycznych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>

Badanie

*Fleischhacker 2012**Li 2011**Pandina 2011\**

- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

\* kryteria określone w badaniu spełniali również chorzy włączeni do analiz *post-hoc* *Alphas 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*.

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wszystkie włączone próby kliniczne były dużymi badaniami. Największą populację, obejmującą ogółem 1214 pacjentów analizowano w badaniu *Pandina 2011*, w kolejnej (*Fleischhacker 2012*) uwzględniono 747 chorych, natomiast najmniej liczną grupę włączono do próby *Li 2011* – 452 chorych.

We wszystkich trzech badaniach (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między wyróżnionymi grupami.

Do analiz *post-hoc* do badania *Pandina 2011* włączono odpowiednio 747 (*Alphas 2013*), 292 (*Fu 2014*) i 334 (*Fu 2014a*) chorych.

Charakterystykę populacji włączonej do analizowanych badań oraz analiz *post-hoc* przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT porównujących paliperidon z rysperydonem (populacja bezpieczeństwa); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Grupa	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w latach (SD)	Średnie BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wynik w skali PANSS (SD)	Średni wiek w momencie diagnozy schizofrenii w latach (SD)	Wcześniejsze leczenie psychotropowe, n (%)	Typ schizofrenii
Fleischhacker 2012	PP	379	215 (57%)	40,7 (11,84)	27,47 (5,82)	81,9 (12,69)	27,8 (8,90)	Ogółem 333 (97%) Atypowe LP 263 (77%) Typowe LP 103 (30%) LP typu „depot” 46 (13%) Benzodiazepiny 163 (48%) β-blokery 11 (3%) NBLNiP 36 (10%) LSN i LPP 22 (6%) LPH 8 (2%) I-AChE 1 (<1%) Anty-EPS 73 (21%) Antydepresanty 71 (21%)	Zdezorganizowana 19 (5%) Katatoniczna 3 (1%) Paranoidalna 304 (80%) Rezydualna 26 (7%) Niezróżnicowana 27 (7%)
	RIS-LAI	368	229 (62%)	40,6 (12,08)	27,90 (5,70)	81,2 (13,44)	28,1 (9,63)	Ogółem 324 (98%) Atypowe LP 267 (81%) Typowe LP 96 (29%) LP typu „depot” 59 (18%) Benzodiazepiny 168 (51%) β-blokery 6 (2%) NBLNiP 35 (11%) LSN i LPP 25 (8%) LPH 3 (1%) I-AChE 0 (0%) Anty-EPS 65 (20%) Antydepresanty 61 (18%)	Zdezorganizowana 17 (5%) Katatoniczna 5 (1%) Paranoidalna 299 (81%) Rezydualna 27 (7%) Niezróżnicowana 20 (5%)
Li 2011	PP	229	87 (38,0%)	32,0 (10,75)	23,1 (3,83)	82,5 (12,2)	bd.	Ogółem 66 (28,9%) Atypowe LP 29 (12,7%) Typowe LP 15 (6,6%) Benzodiazepiny 24 (10,5%) β-blokery 3 (1,3%) NBLNiP 4 (1,8%) Stymulanty 0 (0,0%) Anty-EPS 20 (8,8%) Antydepresanty 2 (0,9%)	Zdezorganizowana 7 (3,1%) Katatoniczna 0 (0%) Paranoidalna 153 (66,8%) Rezydualna 3 (1,3%) Niezróżnicowana 66 (28,8%)



Badanie	Grupa	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w latach (SD)	Średnie BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wynik w skali PANSS (SD)	Średni wiek w momencie diagnozy schizofrenii w latach (SD)	Wcześniejsze leczenie psychotropowe, n (%)	Typ schizofrenii
	RIS-LAI	223	94 (42,2%)	31,5 (11,03)	23,1 (3,96)	83,9 (12,66)	bd.	Ogółem 57 (26,1%) Atypowe LP 25 (11,5%) Typowe LP 11 (5,0%) Benzodiazepiny 19 (8,7%) β-blokery 1 (0,5%) NBLNiP 2 (0,9%) Stymulanty 1 (0,5%) Anty-EPS 23 (10,6%) Antydepresanty 0 (0%)	Zdezorganizowana 9 (4,0%) Katatoniczna 1 (0,4%) Paranoidalna 148 (66,4%) Rezydualna 0 (0%) Niezróżnicowana 65 (29,1%)
	PP	606	361 (60%)	39 (12,13)	26,4 (4,82)	84,1 (12,09)	27,2 (8,98)	Atypowe LP 406 (67%) Typowe LP 255 (42%) Benzodiazepiny 217 (36%) Anty-EPS 169 (28%) Antydepresanty 101 (17%)	bd.
<i>Pandina 2011</i>									
	RIS-LAI	608	340 (56%)	39 (11,83)	26,4 (5,03)	83,6 (11,28)	27,1 (9,22)	Atypowe LP 422 (69%) Typowe LP 262 (43%) Benzodiazepiny 214 (35%) Anty-EPS 147 (24%) Antydepresanty 105 (17%)	bd.

NBLNiP niebenzodiazepinowe leki nasenne i przeciwłękowe;  
 LSN i LPP leki stabilizujące nastrój i leki przeciwpadaczkowe;  
 I-AChE inhibitory acetylocholinoesterazy;  
 LPH leki przeciwhistaminowe.

Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analiz post-hoc do badania Pandina 2011 (publikacje Alphas 2013, Fu 2014 oraz Fu 2014a), porównującego paliperydon z rysperydonem (populacja bezpieczeństwa).

Badanie Pandina 2011	Grupa	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w latach (SD)	Średni wynik w skali PANSS (SD)	Średni wynik w skali CGI-S (SD) lub liczba pacjentów (%)	Średni wiek w momencie diagnozy schizofrenii w latach (SD)	czas jaki upłynął od momentu diagnozy [liczba pacjentów (%)]		
								≥ 1 i ≤ 3 lat przed rozpoczęciem badania	> 3 i ≤ 5 lat przed rozpoczęciem badania	
Alphas 2013	RIS	126	77 (61,1%)	38,8 (11,5)	84,3 (11,2)	4,2 (0,6)	28,3 (8,2)	bd.		
	PP	AP+	199	104 (52,3%)	40,2 (11,5)	85,3 (11,7)	4,3 (0,6)	27,6 (9,2)	bd.	
		AP-	56	41 (73,2%)	39,0 (11,8)	84,9 (12,1)	4,3 (0,8)	26,3 (8,6)	bd.	
	RIS	107	56 (52,3%)	38,4 (11,0)	83,7 (10,4)	4,2 (0,7)	29,2 (9,1)	bd.		
	RIS-LAI	AP+	203	110 (54,2%)	39,4 (12,6)	83,2 (10,9)	4,2 (0,7)	27,9 (9,5)	bd.	
		AP-	56	28 (50,0%)	37,9 (10,9)	83,9 (11,3)	4,2 (0,6)	26,4 (8,2)	bd.	
Fu 2014	PP	142	82 (57,8%)	39,9 (11,5)	93,3 (10,8)	5* 127 (89,4%) 6* 15 (10,6%)	26,2 (8,1)	bd.		
		150	88 (58,7%)	39,5 (11,5)	93,3 (9,5)	5* 131 (87,3%) 6* 19 (12,7%)	27,4 (8,9)	bd.		
Fu 2014a	PP	161	107 (66,5%)	30,5 (9,3)	83,4 (10,3)	4,1 (0,6)	27,6 (9,2)	102 (63,4%)	59 (36,7%)	
	RIS-LAI	173	107 (61,8%)	30,8 (9,7)	82,7 (11,4)	4,2 (0,7)	28,2 (9,6)	77 (71,7%)	49 (28,3%)	

\* wynik = 5 w skali CGI-S oznaczał znaczną postać choroby, natomiast wynik = 6 ciężką postać choroby;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon.;

CGI-S z ang. *Clinical Global Impressions of Severity*.

W przypadku badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* około 60% włączonych chorych stanowili mężczyźni, jedynie w próbie *Li 2011* mężczyźni stanowili mniejszą część analizowanej populacji (około 40%). Także średni wiek pacjentów w tym badaniu był nieco niższy niż w pozostałych – wynosił około 32 lata, w porównaniu do około 40 lat w próbach *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*. Włączonych chorych charakteryzowała prawidłowa masa ciała, bądź lekka nadwaga – wartości wskaźnika BMI w poszczególnych badaniach mieściły się w granicach 23-28 kg/m<sup>2</sup>.

Chorzy włączeni do analizowanych badań charakteryzowali się podobnym wyjściowym wynikiem oceny nasilenia objawów choroby według skali PANSS – mieścił się on w granicach 81-84 punktów, co wskazywało na stosunkowo niewielkie nasilenie objawów (maksymalny wynik dla tej skali, oznaczający najgorsze nasilenie objawów, wynosi 210 punktów). Również diagnoza schizofrenii nastąpiła w podobnym wieku, około 27-28 lat (*Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*).

W okresie przed fazą z podwójnym zaślepieniem, prawie wszyscy chorzy włączeni do badania *Fleischhacker 2012* stosowali leki psychotropowe (odpowiednio 97% w grupie paliperidonu i 98% w grupie rysperydonu), podczas gdy w badaniu *Li 2011* leczenie takie otrzymywało mniej niż 30% włączonych chorych. W badaniu *Pandina 2011* podano odsetki chorych (w ramach wyjściowych charakterystyk pacjentów) przyjmujących leki psychotropowe, spośród których najczęściej stosowano atypowe neuroleptyki (67%-69%). Ponadto, w badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011* podano informacje o odsetku chorych z poszczególną postacią schizofrenii – w próbach tych najczęstszą postacią choroby była schizofrenia paranoidalna (występująca u ponad 60% chorych), natomiast najrzadziej obserwowano schizofrenię katatoniczną (około 1% chorych).

Chorzy włączeni do podgrup w analizach *post-hoc Alphs 2013* i *Fu 2014* byli w podobnym wieku (około 40 lat) jak chorzy z analizy głównej badania *Pandina 2011*, natomiast w analizie *post-hoc Fu 2014a* włączono chorych młodszych (około 31 lat), co wynikało z kryterium zastosowanego podczas włączania pacjentów do badania: relatywnie krótki, ≤ 5-letni, czas od momentu postawienia diagnozy. Spośród chorych włączonych do tej analizy, u około 54% chorych czas jaki upłynął od zdiagnozowania schizofrenii wynosił od ≥ 1 do ≤ 3 lat.

Odsetek mężczyzn w analizach *post-hoc* do badania *Pandina 2011* wynosił odpowiednio około 58% w analizie *Fu 2014*, 62%-67% w analizie *Fu 2014a* i 52%-73% w poszczególnych podgrupach analizy *Alphs 2013*.

Chorzy włączeni do analizowanych podgrup charakteryzowali się podobnym wyjściowym wynikiem oceny nasilenia objawów choroby według skali PANSS (około 84 punktów w analizie *Alphs 2013*, 93,3 w podgrupach analizy *Fu 2014* oraz około 83 w podgrupach z analizy *Fu 2014a*). Ponadto chorych

tych cechował podobny wiek, w którym postawiono diagnozę schizofrenii, wynoszący 26,2-29,2 lat. Średni wynik w skali CGI-S wśród pacjentów z analizy *Fu 2014a* wyniósł 4,1 w grupie paliperidonu lub 4,2 w grupie rysperydonu, podobnie jak w analizie *Alphs 2013*. Spośród pacjentów włączonych do badania *Fu 2014* wyróżniono dodatkowe podgrupy: ze znaczną (wynik = 5) lub ciężką (= 6) postacią schizofrenii, jednak większość pacjentów, zarówno leczonych paliperidonem jak i rysperydonem, należała do pierwszej z nich.

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych próbach klinicznych chorzy włączeni byli do dwóch grup z aktywnymi interwencjami – w jednej był to palmitynian paliperidonu podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, a w drugiej rysperydon długo działający podawany w iniekcji co 2 tygodnie (LAI). W przeciwieństwie do rysperydonu, paliperidon podawany był bez dodatkowej doustnej suplementacji. Obydwa leki administrowano chorym w indywidualnie dopasowanych dawkach.

W poniższej tabeli zestawiono zbiorczo informacje odnośnie interwencji stosowanych w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*.

Tabela 12. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach RCT porównujących paliperidon z rysperydonem; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<i>Fleischhacker 2012</i>	<p><b>Paliperidon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 50, 75 lub 100 mg eq.</b>), podawany raz w miesiącu w iniekcji do mięśnia pośladkowego, bez doustnej suplementacji. W 1. i 8. dniu administrowano 50 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana.</p> <p>Dopasowane do rysperydonu <b>placebo</b> w iniekcji oraz w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydonu doustnego.</p> <p><b>Etapy badania:</b> 1. skryning (7 dni) oraz ocena tolerancji paliperidonu<sup>1</sup> → 2. faza z randomizacją i z podwójnym zaślepieniem (53 tyg.)</p>	<p><b>Rysperydon LAI</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 37,5 lub 50 mg</b>), podawany w iniekcji do mięśnia pośladkowego co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie; doustny rysperydon w dawce 1-4 mg lub placebo podczas zwiększania dawki leku od 36. dnia przez okres do 3. tygodni). W 8. i 22. dniu administrowano 25 mg tego leku, potem dawka dopasowywana.</p> <p>Dopasowane do paliperidonu <b>placebo</b> (20% Intralipid™ 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Sweden).</p>	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwparkinsonowskie (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach) jako leczenie ratunkowe w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS);</li> <li>doustny lorazepam (2-6 mg/dziennie) i inne krótko działające benzodiazepiny w stanach pobudzenia, lęku, zaburzeniach snu;</li> <li>doustny propranolol w przypadku aktyzji;</li> <li>antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce ≥ 30 dni przed skryningiem.</li> </ul> <p><b>Leki zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe (z wyjątkiem doustnego rysperydonu w grupie otrzymującej rysperydon LAI)</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<p><i>Li 2011</i></p>	<p><b>Paliperidon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>50, 100 lub 150 mg eq.</b>), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1. i 8. dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku w miesiąc naramienny, potem dawka dopasowywana podawana w miesiąc pośladkowy lub naramienny.</p> <p><b>Etapy badania:</b></p> <p>1. skryning (7 dni): okres wypłukania (<i>wash-out</i>) stosowanych wcześniej leków oraz ocena tolerancji stosowanych w badaniu leków<sup>2</sup> → 2. faza z randomizacją i bez zaślepienia (13 tyg.)</p>	<p><b>Rysperydon LAI</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 37,5 lub 50 mg</b>), podawany w iniekcji w miesiąc pośladkowy co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon: w dawce 2 mg w 1. dniu, dawce dopasowywanej 1-6 mg od 2. do 26. dnia oraz 1-2 mg przez 3 tyg. od 36. do 85. dnia, jeśli było konieczne zwiększenie dawki RIS-LAI).</p>	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwparkinsonowskie w nagłym wypadku lub w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS) w tym: triheksyfenidyl, benzotropina, biperidyna lub leki przeciwhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym;</li> <li>• benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), ale nie w czasie do 6 godzin przed jakimkolwiek pomiarem skuteczności lub bezpieczeństwa;</li> <li>• beta-blokery;</li> <li>• leczenie bezsenności (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon);</li> <li>• miejscowe kremy znieczulające;</li> <li>• antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce ≥ 30 dni przed skryningiem.</li> </ul> <p>Dozwolone było także kontynuowanie indywidualnej psychoterapii.</p> <p><b>Leki zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki stabilizujące nastrój, leki przeciwparkinsonowskie, beta-blokery, leki bez recepty i preparaty ziołowe o właściwościach psychoaktywnych.</li> </ul>
<p><i>Pandina 2011</i></p>	<p><b>Paliperidon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>50, 100 lub 150 mg eq.</b>), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej<sup>3</sup>, bez doustnej suplementacji. W 1. i 8. dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana.</p> <p>Dopasowane do rysperydonu <b>placebo</b> w iniekcji, dostarczane w 2 ml ampułko-strzykawkach oraz placebo w tabletkach.</p> <p><b>Etapy badania:</b></p> <p>1. skryning (7 dni): okres wypłukania (<i>wash-out</i>) stosowanych wcześniej leków oraz ocena tolerancji stosowanych w badaniu leków<sup>4</sup> → 2. faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (13 tyg.)</p>	<p><b>Rysperydon LAI</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 37,5 lub 50 mg</b>), podawany w iniekcji domięśniowej<sup>3</sup> co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie; dopuszczalne było stosowanie doustnego rysperydonu w dawce 1-2 mg dziennie lub doustnego placebo przez okres 21 dni podczas zwiększania dawki RIS-LAI w 36. i 64. dniu).</p> <p>Dopasowane do paliperidonu <b>placebo</b> (20% Intralipid™ 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden).</p>	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce ≥ 30 dni przed skryningiem;</li> <li>• leki przeciwparkinsonowskie na złagodzenie objawów pozapiramidowych (EPS);</li> <li>• doustne benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), chociaż rekomendowane było, aby potrzeba stosowania leków przeciwparkinsonowskich była oszacowana przed włączeniem do badania;</li> <li>• lorazepam (ze względu na jego krótki czas półtrwania, brak aktywnych metabolitów i nieskomplikowany metabolizm).</li> </ul>

<sup>1</sup> paliperidon w formie doustnej (3 mg/dzień) podawany w czasie pierwszych 4 dni skryningu; randomizacji podlegali pacjenci, u których był on tolerowany;

<sup>2</sup> pacjentom bez udokumentowanej tolerancji na podawany doustnie rysperydon lub paliperidon ER (z ang. *extend-release*), RIS-LAI lub paliperidon w postaci iniekcji podawano paliperidon ER (6 mg/dzień) przez 4-6 dni;

- <sup>3</sup> w badaniu *Pandina 2011* pierwsza iniekcja paliperidonu lub długodziałającego rysperydonu podawana była w miesiąc naramienny, a kolejne w miesiąc naramienny lub pośladkowy; w dniach, kiedy podawano leki jak i dopasowane do nich placebo (8., 36. i 64 dzień) nie wykonywano iniekcji do tego samego miesiąca, ale wybierano je naprzemiennie;
- <sup>4</sup> pacjentom bez udokumentowanej ekspozycji na doustny rysperydon, doustny paliperidon lub którzy w danym momencie nie otrzymywali dodatkowych leków przeciwpsychotycznych podawano paliperidon ER (6 mg/dzień) przez 4-6 kolejnych dni.

Ponieważ dawka paliperidonu może być wyrażona w mg eq. farmakologicznie aktywnej frakcji paliperidonu lub w mg palmitynianu paliperidonu, dawki wyrażone jako 25, 50, 75, 100 lub 150 mg eq. paliperidonu są równoważne odpowiednio 39, 78, 117, 156 i 234 mg palmitynianu paliperidonu.

Każde z analizowanych badań rozpoczynało się siedmiodniową fazą wstępną (*skryning*), podczas której następowało wyłukiwanie dotychczas stosowanych leków przeciwpsychotycznych (*Li 2011* i *Pandina 2011*) oraz ocena tolerancji paliperidonu i rysperydonu (wszystkie badania). W badaniach tych zaznaczono, że chorzy, którzy nie mieli udokumentowanej wcześniejszej ekspozycji na doustny rysperydon, doustny paliperidon oraz osoby aktualnie nieprzyjmujące innych leków przeciwpsychotycznych (*Pandina 2011*) lub pacjenci bez udokumentowanej tolerancji na podawany doustnie rysperydon lub paliperidon ER (z ang. *extend-release*), RIS-LAI lub paliperidon w postaci iniekcji (*Li 2011*) przez 4 do 6 dni otrzymywali doustny paliperidon ER w dawce 6 mg dziennie, w celu oceny tolerancji leku. Z kolei w badaniu *Fleischhacker 2012* pacjentom, w ramach oceny tolerancji leku, w czasie pierwszych 4 dni skryningu podawano paliperidon w formie doustnej w dawce 3 mg dziennie.

W trakcie właściwej fazy badań *Li 2011* oraz *Pandina 2011*, chorzy z grupy paliperidonu w 1. i 8. dniu mieli administrowane odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku. Podobnie postępowano w badaniu *Fleischhacker 2012*, z tym, że w obu tych dniach chorzy otrzymali jedynie 50 mg eq. paliperidonu. Następnie chorzy otrzymywali paliperidon w comiesięcznych iniekcjach w miesiąc naramienny lub pośladkowy w dawkach 25 mg eq., 50 mg eq., 100 mg eq. lub 100 mg eq (dawka dopasowana indywidualnie). Pacjenci z badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*, gdzie stosowano zaślepienie, dodatkowo otrzymywali placebo dopasowane do rysperydonu – zarówno w iniekcji, jak również w postaci doustnych tabletek (podawane w dniach administracji rysperydonu).

Natomiast w grupie rysperydonu w każdym z badań chorzy otrzymywali pierwszą dawkę leku (25 mg) w 8. dniu, kolejną w 22. dniu, a następnie lek podawany był w odstępach dwutygodniowych w dawkach 25 mg, 37,5 mg lub 50 mg (dopasowana indywidualnie). Dodatkowo przez pierwsze 4 tygodnie chorzy otrzymywali doustny rysperydon w tabletkach w dawce 1-6 mg dziennie.

W badaniu *Fleischhacker 2012*, w przypadku zwiększenia dawki rysperydonu od 36. dnia badania, możliwe było kontynuowanie doustnej suplementacji rysperydonem w dawce 1-4 mg przez okres do 3. tygodni. Z kolei w badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011*, w opisanej sytuacji, dopuszczano kontynuowanie



wanie podawania doustnego rysperydonu (od 35. do 85. dnia badania) w dawce 1-2 mg dziennie przez 21 dni.

Z uwagi na fakt, iż paliperidon oraz rysperydon podawane są w różnych strzykawkach i do iniekcji stosuje się różnej grubości igły, w celu utrzymania zaślepienia, w badaniu *Pandina 2011* zastosowano również podwójne maskowanie. W przypadku drugiego badania z podwójnym zaślepieniem, *Fleischhacker 2012*, zaznaczono że utrzymywano podwójne zaślepienie, jednak nie wspomniano o podwójnym maskowaniu.

W trakcie analizowanych badań dozwolone było stosowanie antydepresantów (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej), pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem. Ponadto dozwolone było przyjmowanie leków przeciwparkinsonowskich mających na celu złagodzenie objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*) a w przypadku badań *Li 2011* i *Pandina 2011* także doustnych benzodiazepin (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach). W badaniach chorzy mogli otrzymać również preparaty stosowane w leczeniu bezsenności. W badaniu *Li 2011* stosowano również niektóre beta-blokery.

We wszystkich trzech ocenianych badaniach paliperidon podawany był w dopasowanej indywidualnie dawce, przy czym zakres podawanych dawek różnił się między nimi: w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* dozwolone dawki wynosiły 50, 100 lub 150 mg eq., natomiast w próbie *Fleischhacker 2012* stosowano dawki w nieco niższym zakresie: 25, 50, 75 lub 100 mg eq. Różnice te przekładały się na wielkość średniej dawki paliperidonu, jaką stosowano w poszczególnych badaniach – w przypadku prób *Li 2011* oraz *Pandina 2011* była ona wyższa niż 100 mg eq. i wyniosła odpowiednio 115,8 (SD: 9,07) oraz 104,5 (SD: 30,51) mg eq., podczas gdy w próbie *Fleischhacker 2012* była niemal o połowę niższa, wynosząc 63,5 (SD: 14,40) mg eq.). W analizach *post-hoc Fu 2014* i *Fu 2014a* średnie dawki paliperidonu wyniosły odpowiednio (średnia modalna) 154,2 (SD: 11,9) mg i 110 (SD: 23,5) mg eq. W analizie *Alphs 2013* średnia dawka paliperidonu wyniosła 115,8 (SD: 7,2) mg wśród chorych otrzymujących wcześniej doustny rysperydon, 115,2 (SD: 7,7) mg wśród otrzymujących inne doustne leki przeciwpsychotyczne oraz 114,8 (SD: 6,5) mg wśród pacjentów nieotrzymujących takiego leczenia.

Średnia dawka rysperydonu w postaci długodziałającej iniekcji wyniosła 32,4 (SD: 7,75) mg w badaniu *Fleischhacker 2012* i 29,8 (SD: 4,67) mg w badaniu *Li 2011*, natomiast w próbie *Pandina 2011* średnia dawka końcowa tego leku wyniosła 31,7 (SD: 9,28) mg. W analizie *post-hoc Fu 2014a* średnia dawka końcowa rysperydonu w postaci długodziałającej iniekcji wyniosła 31,4 (SD: 9,6) mg a w analizie *Alphs*



2013 wyniosła 31,9 (SD: 9,6) mg wśród chorych otrzymujących wcześniej doustny rysperydon, 31,5 (SD: 9,6) mg wśród otrzymujących inne doustne leki przeciwpsychotyczne oraz 31,5 (SD: 9,2) mg wśród pacjentów nieotrzymujących takiego leczenia. Autorzy analizy *Fu 2014* podali informację o średniej dawce tego leku przyjmowanej przez pacjentów – 27,1 (SD: 4,7) mg).

Szczegółowe dane dotyczące średnich i mediany dawek leków stosowanych w badaniach przedstawia Tabela 13 i Tabela 14.

*Tabela 13. Średnie i mediany dawek leków stosowanych w badaniach RCT włączonych do oceny paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji.*

Badanie	Grupa	Średnia dawka (SD) [mg eq. PP lub mg PP lub mg RIS-LAI]		Mediana dawki (zakres) [mg eq. PP lub mg RIS-LAI]
<i>Fleischhacker 2012</i>	populacja bezpieczeństwa (N = 747)	PP (N = 379)	63,5 (14,40) mg eq.	bd.
		RIS-LAI (N = 368)	32,4 (7,75) mg <sup>a</sup>	bd.
<i>Li 2011</i>	populacja <i>per-protocol</i> (N = 413)	PP (N = 205)	115,8 (9,07) mg eq.	112,5 (87,5-137,5)
		RIS-LAI (N = 208)	29,8 (4,67) mg <sup>b</sup>	29,2 (25,0-37,5)
<i>Pandina 2011</i>	populacja bezpieczeństwa (N = 1214)	PP (N = 606)	104,5 (30,51) mg eq.	bd.
		RIS-LAI (N = 608)	31,7 (9,28) mg <sup>c^A</sup>	bd.

<sup>A</sup> średnia dawka końcowa;

<sup>a</sup> średnia dawka rysperydonu doustnego w ciągu 4. pierwszych tygodni badania *Fleischhacker 2012* wyniosła 3,1 (SD: 1,46) mg/d, a w kolejnych tygodniach mieściła się w zakresie 2,1-2,9 mg/dzień;

<sup>b</sup> w badaniu *Li 2011* podano, iż średnia dobowa dawka rysperydonu doustnego w okresie od 1. do 28. dnia badania wyniosła 2,5 (SD: 0,98) mg, w dniach od 36. do 57. 1,8 (SD: 0,52) mg, natomiast w dniach od 64. do 85. 1,7 (SD: 0,47); mediana dawki rysperydonu doustnego w tych okresach czasu wyniosła odpowiednio 2 (1-6) mg, 2 (1-4) mg oraz 2 (1-2) mg;

<sup>c</sup> w populacji bezpieczeństwa badania *Pandina 2011* średnia dawka końcowa rysperydonu doustnego (ostatnia dawka aktywna) w dniach od 1 do 28. wyniosła 3,3 (SD: 1,59) a w populacji *per-protocol* w dniach od 64. do 85 1,9 (SD: 0,43).

*Tabela 14. Średnie i mediany dawek stosowanych leków oraz ekspozycja na leczenie w analizach post-hoc do badania Pandina 2011 włączonych do oceny paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji (publikacje *Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Grupa	Średnia dawka (SD) [mg PP lub mg RIS-LAI]	Średnia dawka końcowa (SD) [mg eq. PP lub mg PP lub mg RIS-LAI]	Ekspozycja na leczenie (dni [SD])	
<i>Alphs 2013</i>	RIS (N = 126)	115,8 (7,2) mg	112,3 (24,2) mg	88,3 (12,0)	
	PP	AP+ (N = 199)	115,2 (7,7) mg	109,8 (23,9) mg	87,1 (14,2)
		AP- (N = 56)	114,8 (6,5) mg	106,3 (21,5) mg	86,2 (15,3)
	RIS-LAI	RIS (N = 107)	28,5 (4,9) mg	31,9 (9,6) mg	88,1 (13,4)
		AP+ (N = 203)	28,2 (4,6) mg	31,5 (9,6) mg	86,6 (14,7)
		AP- (N = 203)	27,4 (4,2) mg	31,5 (9,2) mg	84,9 (17,2)

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Grupa	Średnia dawka (SD) [mg PP lub mg RIS-LAI]	Średnia dawka końcowa (SD) [mg eq. PP lub mg PP lub mg RIS-LAI]	Ekspozycja na leczenie (dni [SD])
	(N =56)			
<i>Fu 2014</i>	PP (N =142)	154,2 (11,9) <sup>§</sup> mg	bd.	bd.
	RIS-LAI (N =292)	27,1 (4,7) <sup>§</sup> mg*	bd.	bd.
<i>Fu 2014a</i>	PP (N =161)	bd.	110,9 (23,5) mg eq.	bd.
	RIS-LAI (N =173)	bd.	31,4 (9,6) mg <sup>^</sup>	bd.

<sup>§</sup> wynik wyrażony w postaci średniej modalnej;

\* średnia modalna dzienna dawka rysperydonu doustnego w tej grupie pacjentów z analizy *Fu 2014* wyniosła 3,3 (SD: 1,6) mg do 4. dnia badania, 3,7 (SD: 1,6) mg do 15. dnia badania, 3,7 (SD: 1,6) mg do 22 dnia badania oraz 3,7 (SD: 1,7) mg do 28. dnia badania; 46 pacjentów otrzymywało doustną suplementację rysperydonem w 5. tyg. badania w średniej dawce modalnej 2,0 (SD: 0,7) mg dziennie, a 27 w 9 tygodniu – średnia dawka modalna 1,8 (SD: 0,5) mg dziennie;

<sup>^</sup> średnia dawka modalna rysperydonu podawanego doustnie wyniosła (w dniach od 1. do 22.) 3,3 (SD: 1,4) mg/dzień, natomiast mediana dawki do 22. dnia badania wyniosła 3,0 mg/dzień (zakres: 1,0-6,0 mg/dzień); doustną suplementację rysperydonem otrzymywali wszyscy pacjenci (173) z grupy RIS-LAI w ciągu pierwszych 4. tygodni badania, 31 pacjentów (20,4%) w 5. tygodniu badania (średnia dawka modalna 1,9 [SD: 0,4] mg/dzień) i 32 (22,1%) w 9. tygodniu badania (średnia dawka modalna 2,0 [SD: 0,4] mg/dzień);

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon.

#### 1.5.4. Skuteczność kliniczna

Bezpośrednią ocenę skuteczności klinicznej paliperidonu w porównaniu do rysperydonu (obydwa w postaci domięśniowej) wykonano w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*. Badania miały na celu ocenę, czy paliperidon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon (hipoteza „noninferiority”), co stwierdzano w przypadku uzyskania dolnej wartości przedziału ufności, obliczonego dla różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy analizowanymi grupami (rysperydon vs paliperidon), większej niż -5 (kryterium „noninferiority”), a w badaniu *Li 2011*: -5,5. Aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wyniki uzyskane przez autorów pomnożono przez -1 – w tym układzie kryterium „noninferiority” będzie spełnione, gdy górny zakres przedziału ufności będzie mniejszy niż 5 (5,5 w próbie *Li 2011*).

Odnaleziono również publikacje *Alphs 2013*, *Fu 2014*, oraz *Fu 2014a*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *Pandina 2011*. Celem analizy *post-hoc Alphs 2013* była ocena paliperidonu i rysperydonu w postaci długo działających iniekcji w podgrupach chorych, wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii doustnej w okresie 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem; w publikacji wyróżniono wyniki w podgrupach chorych leczonych doustnym rysperydonem, innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz niestosujących doustnych leków przeciwpsychotycznych w tym okresie. Z kolei publikacje *Fu 2014* i *Fu 2014a* przedstawiały wyniki analiz *post-hoc* obejmujących odpowiednio podgrupy pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji

(wynik w skali CGI-S  $\geq 5$ ) lub z nowo zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat) włączonych do badania *Pandina 2011*. Autorzy publikacji *Fu 2014* i *Fu 2014a*, ze względu na wydłużony profil uwalniania długodziałającego rysperydonu w iniekcji oraz zastosowaną wstępną suplementację doustnym rysperydonem, przedstawili również wyniki porównania palmitynianu paliperidonu z rysperydonem doustnym (obejmujące okres do 22. dnia badania). W niniejszym raporcie nie przedstawiono jednak wyników tego porównania, ponieważ rysperydon doustny nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji. Z powyższych publikacji przedstawiono końcowe wyniki, z okresu 13 tygodni obserwacji, w których porównywano paliperidon z rysperydonem domięśniowym.

We wszystkich badaniach głównym punktem końcowym była ocena zmian całkowitego wyniku skali PANSS i na tej podstawie porównywano skuteczność leków w zmniejszaniu nasilenia objawów schizofrenii. Ocena wg skali PANSS oparta jest na informacjach zebranych w wywiadzie i porównywanych ze skalą, która składa się z 30 pozycji różnych objawów psychopatologicznych ocenianych w 7 stopniowym nasileniu. Oryginalnie każdy z 30 elementów pogrupowany jest w 3 podskale – oceniającą objawy pozytywne, negatywne oraz ogólną skalę psychopatologiczną. W związku ze złożonym obrazem choroby stosowane są modyfikacje skali PANSS polegające na odmiennym podziale 30 ocenianych czynników. W PANSS *Marder factor scores* są one pogrupowane w obrębie 5 domen: pozytywnej, negatywnej, poznawczej, pobudzenia oraz lękowo-depresyjnej (szczegółowe informacje w załączniku). W niniejszym raporcie przedstawiono zarówno wyniki oceny zmian podskal PANSS jak i wyniki zmian domen skali PANSS. Szczegółowe zestawienie punktów ocenianych w włączonych badaniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Punkty końcowe oceniane w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* (ocena skuteczności klinicznej).

Punkt końcowy	<i>Fleischhacker 2012</i>	<i>Li 2011</i>	<i>Pandina 2011</i>
<b>Główny punkt końcowy (weryfikacja hipotezy <i>non-inferiority</i>)</b>			
Ocena zmian całkowitego wyniku skali PANSS	+	+	+ <sup>a</sup>
Analiza czasu do wystąpienia nawrotu choroby	-	-	-
<b>Dodatkowe punkty końcowe</b>			
Ocena zmian wyniku podskal PANSS	-	+ <sup>b</sup>	-
Ocena zmian wyniku domen skali PANSS	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>c</sup>
Ocena odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS	+	+	+ <sup>a</sup>
Ocena zmian ogólnego wyniku skali PSP	+ <sup>d</sup>	+	+ <sup>a</sup>
Ocena zmian ogólnego wyniku skali CGI-S	+	+	+ <sup>a</sup>

Punkt końcowy	<i>Fleischhacker 2012</i>	<i>Li 2011</i>	<i>Pandina 2011</i>
Ocena zmian ogólnego wyniku skali SDS	-	-	+

- <sup>a</sup> ocenę tego punktu końcowego przedstawiono również w analizach *post-hoc* do badania *Pandina 2011* (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*);
- <sup>b</sup> w badaniach przedstawiono ocenę zmian podskal PANSS oceniających objawy pozytywne, objawy negatywne oraz ogólne objawy psychopatologiczne;
- <sup>c</sup> w badaniach przedstawiono ocenę zmian domen skali PANSS oceniających objawy pozytywne, objawy negatywne, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość, lęk i depresję; ocenę tego punktu końcowego przedstawiono również w analizie *post-hoc* do badania *Pandina 2011* (*Alphs 2013*);
- <sup>d</sup> autorzy badania *Fleischhacker 2012* podali również dane na temat odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę wyniku skali PSP;

W opisanych badaniach analiza głównego punktu końcowego przeprowadzona została w oparciu o populację *per-protocol*, jednak w każdej z prób populacja ta została inaczej zdefiniowana. We wszystkich badaniach do populacji *per-protocol* włączano chorych bez poważnego naruszenia protokołu, poddanych randomizacji, którzy oprócz pomiaru początkowego mieli wykonany przynajmniej jeszcze jeden pomiar. W badaniach *Li 2011* i *Fleischhacker 2012* wymagano także, aby pacjenci otrzymali przynajmniej 2 iniekcje leku (w drugiej próbie określono to kryterium jako  $\geq 4$  dawki interwencji – leku lub placebo w fazie podwójnie zaślepionej; natomiast w badaniu *Li 2011* nie zastosowano zaślepienia, więc chorzy nie otrzymywali placebo) oraz aby czas pomiędzy jakimikolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni dla paliperidonu i 21 dni dla rysperydonu (w próbie *Li 2011*), a w próbie *Fleischhacker 2012* czas ten miał być nie dłuższy niż 35 dni. Ponadto w badaniach *Pandina 2011* i *Li 2011* zaznaczono, że w analizie tej uwzględniano chorych z czasem ekspozycji na lek wynoszącym przynajmniej 5 tygodni. Z kolei w analizie mITT we wszystkich badaniach uwzględniano chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar oprócz początkowego. W analizach *post-hoc* *Fu 2014* i *Fu 2014a* do badania *Pandina 2011* oceny głównego punktu końcowego dokonywano w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymywali przynajmniej jedną dawkę badanego leku w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem, wykonano u nich oba pomiary początkowe PANSS i przynajmniej jeden pomiar w tej skali po procesie randomizacji. Zastosowanie takich kryteriów umożliwiło włączenie do analizy chorych ze znaczną do ciężkiej schizofrenią, którzy przerywali leczenie w ciągu pierwszych 36 dni badania *Pandina 2011*. Wszystkie analizy statystyczne w publikacji *Alphs 2013* wykonano oddzielnie dla grup leczonych paliperidonem oraz grup leczonych rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji, ze względu na brak randomizacji w trakcie włączania pacjentów do podgrup. Oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa tych leków dokonywano w populacji *per-protocol*, zdefiniowanej jak w badaniu *Pandina 2011*. Dla brakujących danych stosowano metodę LOCF (z ang. *last observation carried forward*), czyli imputację danych polegającą na zastępowaniu brakujących danych ostatnim dostępnym pomiarem. Zmiany, w stosunku do wartości wyjściowych, wyników poszczególnych skal (zarówno dla głównego, jak również dodatkowych punktów końco-

wych) analizowano za pomocą modelu ANCOVA, gdzie czynnikami była interwencja (a w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* także kraj), natomiast wynik wyjściowy stanowił kowariatę. Z tego względu w przeprowadzonych w niniejszym raporcie metaanalizach nie wykorzystywano wyjściowych danych z badań, tylko przeprowadzono obliczenia metodą odwrotnych wariancji (na podstawie wyników przedstawionych przez autorów badań). Aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów pomnożono przez -1.

W badaniu *Fleischhacker 2012* 177 pacjentów włączonych do grupy rysperydonu w wyniku błędu interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive voice response system*) w 8. dniu zamiast rysperydonu miało podane placebo. Błąd IVRS został naprawiony i badanie kontynuowano według planu. Zaistniały błąd nie został uznany za poważne naruszenie protokołu i tych pacjentów nie wykluczono z analizy *per-protocol*, chyba, że stwierdzono u nich inne poważne naruszenie protokołu badania.

#### 1.5.4.1. Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS

Głównym punktem końcowym ocenianym we wszystkich badaniach była różnica pomiędzy grupami średniej zmiany całkowitego wyniku skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*). Skala ta ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów psychopatologicznych u chorych ze schizofrenią. Każdemu z objawów nadaje się siedmiopunktową ocenę – przy czym 0 oznacza brak danego objawu w obrazie choroby, a 7 jego ekstremalnie ciężkie nasilenie. W związku z tym zwiększenie wyniku w tej skali oznacza pogorszenie stanu chorego i nasilenie choroby (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). W każdym z badań analiza dla tego punktu końcowego wykonywana była w obrębie populacji *per-protocol*. Dodatkowo w próbach *Li 2011* i *Pandina 2011* przedstawiono wyniki dla populacji mITT. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące tego punktu końcowego. Przedstawiono również wyniki analizy *noninferiority*, „+” oznaczając wykazanie nie mniejszej skuteczności paliperidonu od rysperydonu. W przypadku znamiennej różnicy pomiędzy grupami, wynik przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 16. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)	Analiza <i>noninferiority</i>	
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)			Średnia zmiana (SD)
<b>Analiza <i>per-protocol</i></b>									
<i>Fleischhacker 2012</i> <sup>1</sup>	13 tyg.	288	82,1 (12,35)	-8,56 (16,9) <sup>^</sup>	282	81,3 (13,01)	-11,39 (16,7) <sup>^</sup>	<b>2,83 (0,07; 5,59); IS*</b>	-

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Risperidon		Różnica zmian paliperidon vs risperidon (95% CI)	Analiza noninferiority
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		
	53 tyg.	288	82,1 (12,35)	-11,6 (21,22)	282	81,3 (13,01)	-14,4 (19,76)	2,6 (-0,61; 5,84); NS <sup>&amp;</sup>	-
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	82,1 (11,95)	-23,6 (16,28)	208	84,4 (12,69)	-26,9 (15,43)	2,3(-0,63; 5,20); NS <sup>&amp;</sup>	+
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	389	84,9	-18,6 (15,45)	376	83,5	-17,9 (14,24)	-0,4 (-2,38; 1,62); NS <sup>&amp;</sup>	+
Analiza mITT									
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	228	bd.	bd.	218	bd.	bd.	<b>4,0 (0,89; 7,13); IS<sup>&amp;</sup></b>	-
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	84,7 (11,85)	bd.	460	84,4 (11,25)	bd.	-1,2(-3,16; 0,78); NS <sup>&amp;</sup>	+

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z risperidonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;

<sup>1</sup> wyniki uzyskane dla populacji mITT były zgodne z wynikami dla populacji *per-protocol*, autorzy podali również informację, że uwzględnienie w analizie mITT danych z dwóch wykluczonych ośrodków nie zmieniło wniosku;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach w każdej z grup całkowity wynik skali PANSS zmniejszył się w czasie, co oznacza, że uzyskano poprawę objawów choroby. W większości analiz *per-protocol* włączonych badań zmiany były porównywalne w grupach z paliperidonem i z risperidonem i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie w badaniu *Fleischhacker 2012* dla oceny w 13. tygodniu wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami – średnia redukcja wyniku w grupie paliperidonu była mniejsza niż w grupie risperidonu (-8,56 vs -11,39), różnica zmian wyniosła 2,83 (95% CI: 0,07; 5,59) i wskazywała na większą skuteczność risperidonu w zmniejszaniu wyniku skali PANSS.

W badaniu *Pandina 2011* analiza populacji mITT potwierdziła wynik uzyskany dla populacji *per-protocol* – różnica zmian pomiędzy grupami nie była statystycznie znamienne. Natomiast analiza mITT wykonana w badaniu *Li 2011* wskazywała na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a grupą stosującą risperidon, MD = 4,0 (95% CI: 0,89; 7,13), na korzyść risperidonu.

W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano, że paliperidon ma nie mniejszą skuteczność niż risperidon – w obydwu badaniach górny zakres przedziału ufności był mniejszy niż odpowiednio 5,5 i 5. Natomiast w próbie *Fleischhacker 2012* kryterium „noninferiority” nie zostało spełnione, górny przedział ufności dla różnicy zmian pomiędzy grupami był większy niż 5, zarówno w ocenie autorów dla okresu obserwacji wynoszącego 53 tygodnie, jak również w obliczeniach wykonanych dla 13. ty-

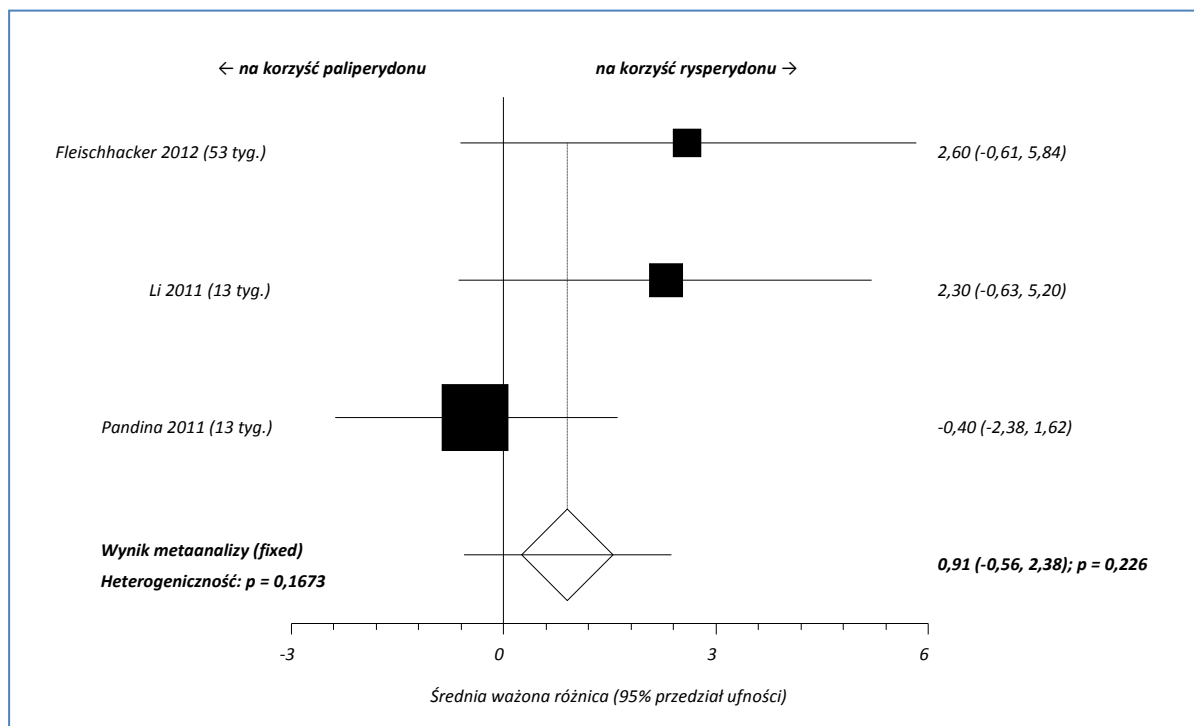
godnia leczenia, należy jednak zaznaczyć, że w badaniu tym zastosowano suboptymalny schemat dawkowania paliperidonu.

W badaniu *Fleischhacker 2012* wykonano również analizę *post-hoc* zależności wartości wskaźnika BMI ze zmianą uzyskiwanego całkowitego wyniku skali PANSS – u otyłych chorych leczonych paliperidonem obserwowano mniejszą zmianę wyniku PANSS niż u chorych o prawidłowej masie ciała i z nadwagą, co świadczy o mniejszej skuteczności leczenia u otyłych chorych, efektu takiego nie obserwowano w grupie leczonej rysperydonem. Podobnie jak w głównej analizie, u chorych z prawidłową masą ciała lub nadwagą nie zaobserwowano mniejszej skuteczności paliperidonu w stosunku do rysperydonu, MD = 0,5 (95% CI: -3,08; 4,01;) – spełnione kryterium „*non-inferiority*”, natomiast w podgrupie chorych otyłych kryterium „*non-inferiority*” nie zostało spełnione, MD = 7,5 (95% CI: 2,82; 12,1), przy czym w badaniu zastosowano suboptymalne dawkowanie paliperidonu, co mogło mieć szczególne znaczenie u osób otyłych. Podobnie w badaniu *Li 2011* w analizie eksploracyjnej dla głównego punktu końcowego u chorych leczonych paliperidonem wykazano mniejszą poprawę wyniku skali PANSS wraz ze wzrostem wartości wskaźnika BMI, w grupie rysperydonu nie zaobserwowano takiej zależności. Dla porównania między grupami leczonymi paliperidonem lub rysperydonem w długodziałającej iniekcji nie wykazano istotnej statystycznie interakcji dla wpływu leczenia na zmianę wyniku skali PANSS z wyjściową wartością BMI, przy założeniu 10% poziomu istotności.

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a grupą stosującą rysperydon w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji dla populacji *per-protocol*.



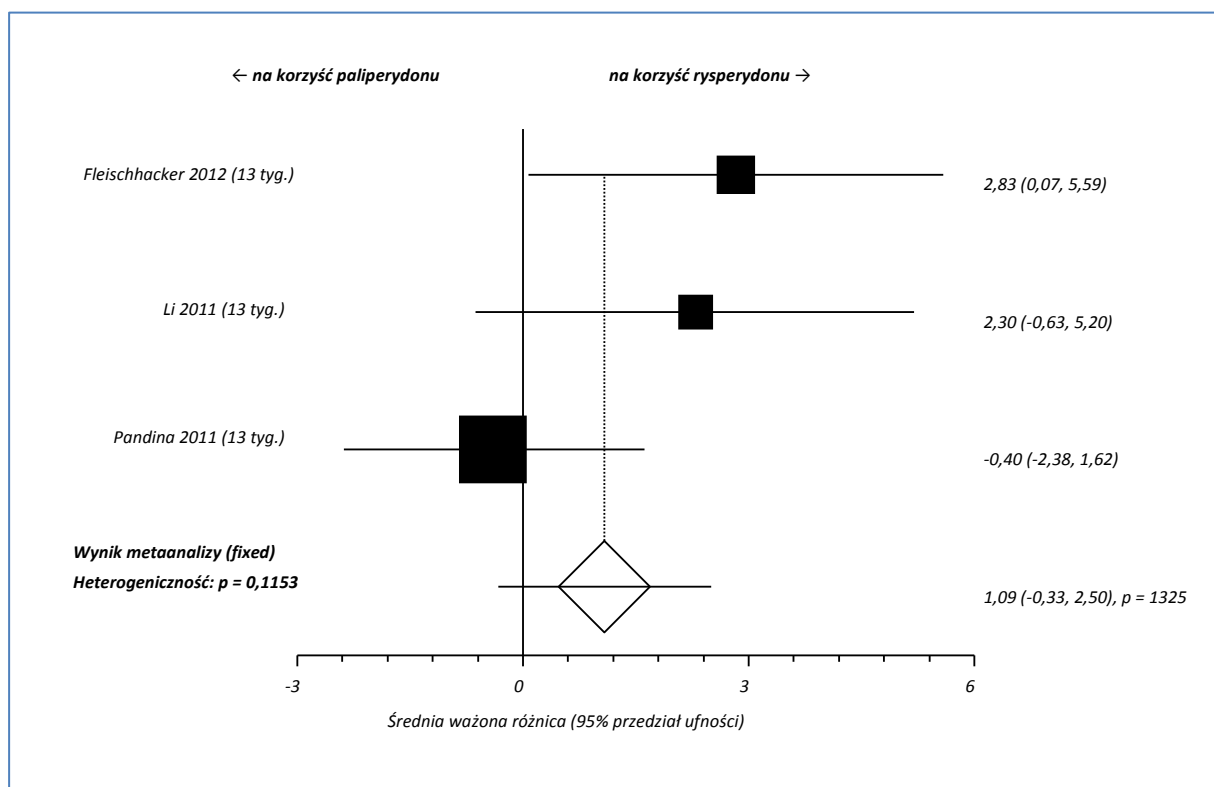
Wykres 2. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; najdłuższy okres obserwacji; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Otrzymana w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS w grupie paliperydonu w porównaniu do rysperydonu wyniosła 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,226$ ) i wskazuje na podobny wpływ paliperydonu i rysperydonu na poprawę objawów choroby. Metaanaliza została wykonana na podstawie modelu efektów stałych, ponieważ nie wykazano istotnej heterogeniczności danych ( $p = 0,1673$ ). Wynik nie przekracza także założonego progu „*non-inferiority*” pomiędzy interwencjami.

Uwzględnienie w metaanalizie danych z 13. tygodnia leczenia w badaniu *Fleischhacker 2012* nie zmieniło jakościowo wyniku, średnia ważona różnica zmian wyniosła 1,09 (95% CI: -0,33; 2,50), a wynik nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,1325$ ). Wynik tej metaanalizy zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon vs rysperydon; 13. tyg. okres obserwacji; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



#### 1.5.4.1.1.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

W analizie dodatkowej *Alphas 2013* przedstawiono dane dotyczące zmian wyniku ogólnego skali PANSS wśród pacjentów, którzy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowano u nich doustnych antypsychotyków a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji. Wyniki dotyczące oceny tego punktu końcowego zaprezentowano poniżej.

Tabela 17. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
		RIS	126	84,3 (11,2)	-18,7 (13,7) <sup>a</sup>	107	83,7 (10,4)	-18,3 (13,2) <sup>a</sup>	-0,4 (-3,87; 3,07); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	85,3 (11,7)	-18,5 (17,3) <sup>a</sup>	203	83,2 (10,9)	-17,6 (14,1) <sup>a</sup>	-0,9 (-3,98; 2,18); NS
		AP-	56	84,9 (12,1)	-19,5 (12,8) <sup>a</sup>	56	83,9 (11,3)	-17,5 (16,1) <sup>a</sup>	-2 (-7,39; 3,39); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku ogólnego w skali PANSS w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienne statystycznie we wszystkich grupach i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie..

We wszystkich podgrupach pacjentów odnotowano istotne statystycznie obniżenie wyjściowego wyniku w skali PANSS, zarówno po podaniu paliperidonu jak i rysperydonu w długo działającej iniekcji. Różnica zmian między grupami w żadnym z przypadków nie była istotna statystycznie i nie przekraczała progu „*non-inferiority*”.

#### 1.5.4.1.1.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014* zaprezentowali dane na temat zmian wyniku ogólnego skali PANSS wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią choroby ocenianą w skali CGI-S  $\geq 5$ . Wyniki dotyczące tego porównania zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana <sup>#</sup> (SD <sup>a</sup> )	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana <sup>#</sup> (SD <sup>a</sup> )	
Fu 2014	13 tygodni	142	93,3 (10,8)	-21,5 (22,64) <sup>a</sup>	150	93,3 (9,5)	-18,6 (23,27) <sup>a</sup>	-2,9 (-8,17; 2,37); NS

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Fu 2014* podali, że średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku ogólnego w skali PANSS w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienne statystycznie we wszystkich grupach i wyniosła  $p < 0,001$ ;

<sup>#</sup> średnia różnica najmniejszych kwadratów;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką schizofrenią odnotowano obniżenie wyniku ogólnego w skali PANSS, średnio o 21,5 (SD: 22,64) w grupie paliperidonu i 18,6 (SD: 23,27) w grupie rysperydonu. Różnica zmian między grupami wyniosła: MD = -2,9 (95% CI: -8,17; 2,37) i nie była znamienne statystycznie.

#### 1.5.4.1.1.3. Analiza post-hoc badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* została opisana w publikacji *Fu 2014a*. Wyniki dotyczące tego porównania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana# (SD*)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana# (SD*)	
Fu 2014a	13 tygodni	161	83,4 (10,3)	-17,9 (25,38)	173	82,7 (11,4)	-17,8 (24,99)	-0,1 (-5,50; 5,30); NS

# średnia różnica najmniejszych kwadratów;  
 \* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych w obu grupach odnotowano zmniejszenie wyniku ogólnego skali PANSS, średnio o 17,9 (SD: 25,28) w grupie paliperidonu i o 17,8 (SD: 24,99) w grupie rysperydonu. Różnica zmian między grupami wyniosła: MD = -0,1 (95% CI: -5,41; 5,21) i nie była istotna.

#### 1.5.4.1.2. Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

W badaniu Li 2011 przedstawiono dane dotyczące średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne. Podskala ta ocenia tzw. objawy wytwórcze, które nie występują w prawidłowym stanie zdrowia psychicznego, takie jak: urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, podniecenie, wielkościowość, podejrzliwość oraz wrogość. Poprawa stanu chorego reprezentowana jest przez zmniejszenie wyniku. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące opisywanego punktu końcowego, wyniki znamienne pogrubiono.

Tabela 20. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca pozytywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
Li 2011	13 tyg.	205	20,6 (5,59)	-7,7 (6,26)	208	20,7 (4,86)	-9,0 (5,83)	<b>1,2 (0,21; 2,14); IS</b>

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;  
 IS istotne statystycznie.

W grupie paliperidonu odnotowano istotnie mniejszą redukcję wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne niż w grupie rysperydonu. Różnica średnich zmian wyniosła 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14) i była istotna statystycznie.

#### 1.5.4.1.3. Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne. Określają one przejawy schizofrenii związane z ograniczeniem różnych czynności

psychicznych, do których należą m.in. wycofanie emocjonalne i społeczne, otępienie afektywne czy zubożenie kontaktu. Takie dane odnaleziono w badaniu *Li 2011*.

*Tabela 21. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca negatywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza <i>per-protocol</i> z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	21,3 (6,46)	-5,2 (5,85)	208	22,2 (6,98)	-5,6 (5,68)	0,0 (-0,93; 0,95); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1; NS nieistotne statystycznie.

Średnie zmiany wyniku opisywanej podskali PANSS były podobne w grupie paliperidonu i rysperydonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic zmian pomiędzy grupami, MD = 0,0 (95% CI: -0,93; 0,95).

#### 1.5.4.1.4. Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne

Trzecim elementem skali PANSS jest podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne, obejmujące następujące punkty: troska o zdrowie, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i pozy, depresyjność, spowolnienie ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia oraz dezorientację. Dane dotyczące średnich zmian wyniku tego punktu końcowego odnaleziono w badaniu *Li 2011* i zebrano w poniższej tabeli.

*Tabela 22. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza <i>per-protocol</i> z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	40,2 (6,57)	-9,5 (9,27)	208	41,4 (6,76)	-12,3 (8,04)	0,9 (-0,55; 2,30); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1; NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano, aby paliperidon w sposób bardziej istotny niż rysperydon zmniejszał wynik opisywanej podskali PANSS; średnie zmiany wyniku w stosunku do wartości początkowych były porównywalne w obu grupach, MD = 0,9 (95% CI: -0,55; 2,30).

### 1.5.4.2. Zmiana wyniku domeny skali PANSS

#### 1.5.4.2.1. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy

W badaniach *Pandina 2011* i *Li 2011* jednym z dodatkowych punktów końcowych była ocena zmian pomiędzy grupami wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii, czyli związane z omamami i urojeniami. Ze względu na złożony obraz psychopatologiczny choroby, wyjściowy podział składowych skali PANSS jest modyfikowany – w tym przypadku skala dzielona jest na pięć domen a podział nazywany jest, od nazwiska autora, *PANSS Marder factor scores* (szczegóły w załączniku). W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące opisywanego punktu końcowego – w przypadku znamienych różnic pomiędzy grupami, wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 23. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperydon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	26,7 (6,08)	-9,1 (7,28)	208	27,3 (5,91)	-10,9 (7,07)	<b>1,4 (0,24; 2,61); IS</b>
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	24,1 (4,76)	-5,6 (5,53)	460	24,1 (4,76)	-5,3 (5,04)	-0,3 (-0,95; 0,35); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperydonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;

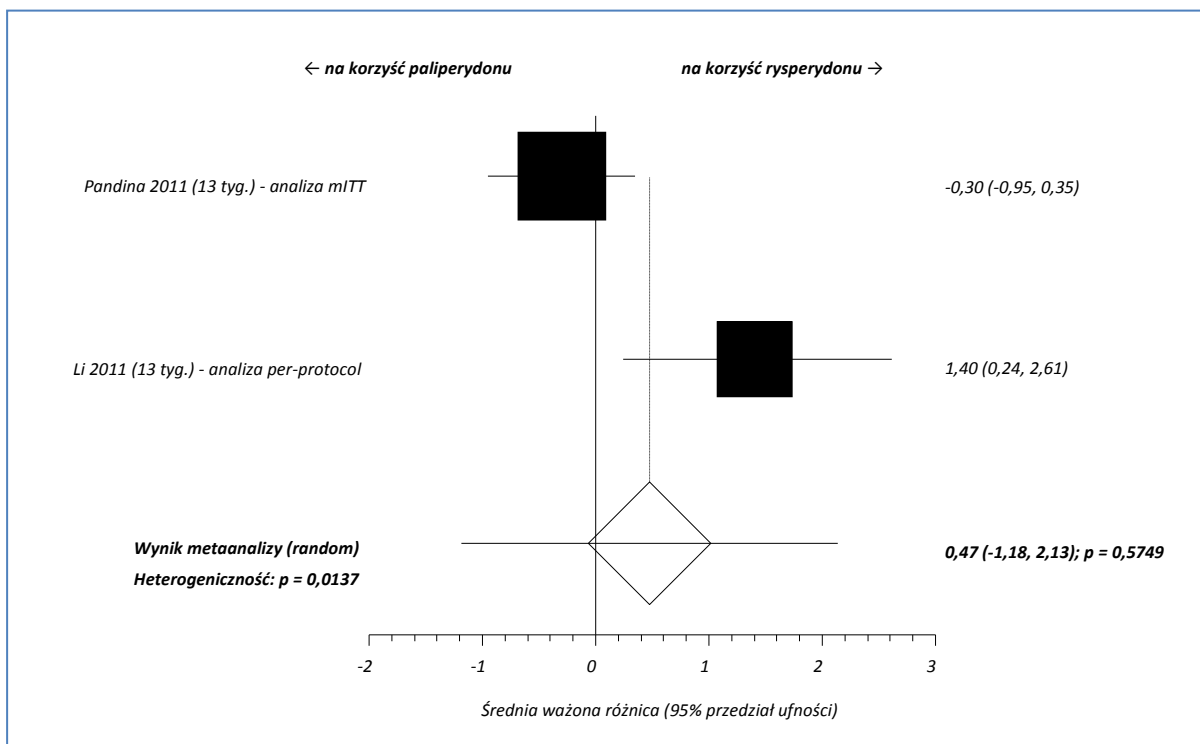
IS istotne statystycznie

NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach w obu grupach średni wynik domeny skali PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii obniżył się, co oznacza, że w wyniku leczenia paliperydonem oraz rysperydonem nastąpiło złagodzenie objawów pozytywnych choroby. Autorzy próby klinicznej *Li 2011* wykazali, że paliperydon w mniejszym stopniu niż rysperydon redukuje objawy pozytywne – różnica średnich zmian wyniosła 1,4 (95% CI: 0,24; 2,61), a wynik był istotny statystycznie. Z kolei w badaniu *Pandina 2011* wielkość zmian była podobna w obydwu grupach, a różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, MD = -0,3 (95% CI: -0,95; 0,35). W żadnym jednak wypadku różnica nie przekroczyła progu „non-inferiority”.

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji mITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 4. Metaanaliza różnicy w średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne u chorych leczonych paliperidonem w stosunku do grupy otrzymującej rysperydon wyniosła 0,47 (95% CI: -1,18; 2,13). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5749$ ). Ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,0137$ ), obliczenia wykonano modelem efektów losowych.

#### 1.5.4.2.1.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013

Autorzy analizy *Alphs 2013* przedstawili dane dotyczące oceny zmian pomiędzy grupami wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii wśród pacjentów, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem otrzymywali lub nie dostępnym leki przeciwpsychotyczne. W publikacji wyróżniono wyniki w podgrupach chorych leczonych w tym okresie doustnym rysperydonem, innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz w podgrupie chorych niestosujących leków przeciwpsychotycznych w tym okresie, które zebrano w poniższej tabeli.



Tabela 24. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	23,3 (4,5)	-5,6 (4,8) <sup>a</sup>	107	23,8 (4,6)	-5,8 (4,7) <sup>a</sup>	0,2 (-1,03; 1,43); NS
		AP+	199	24,3 (4,8)	-6,2 (5,8) <sup>a</sup>	203	23,6 (4,5)	-5,7 (4,8) <sup>a</sup>	-0,5 (-1,54; 0,54); NS
		AP-	56	24,4 (4,3)	-6,2 (4,5) <sup>a</sup>	56	24,1 (4,4)	-5,9 (4,9) <sup>a</sup>	-0,3 (-2,04; 1,44); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienna statystycznie i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperidol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Obniżenie średniego wyniku domeny skali PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii odnotowano we wszystkich grupach w analizie *Alphas 2013*, co oznacza, że w wyniku leczenia paliperidonem lub rysperydonem nastąpiła redukcja nasilenia pozytywnych objawów choroby. Różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była istotna w żadnej podgrupie.

#### 1.5.4.2.2. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy

Zmiana wyniku domeny skali PANSS oceniającej negatywne objawy schizofrenii stanowiła jeden z punktów końcowych prób klinicznych *Li 2011* i *Pandina 2011*. W pierwszym badaniu autorzy podali wynik dla populacji *per-protocol*, a w drugim dla populacji mITT. Domena ta ma na celu ocenę nasilenia tzw. negatywnych objawów choroby, czyli związanych z wycofaniem emocjonalnym i społecznym, stopniem afektywnym i zubożeniem kontaktu – zmniejszenie wyniku oznacza poprawę (szczegółowy opis w załączniku). Wszelkie dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

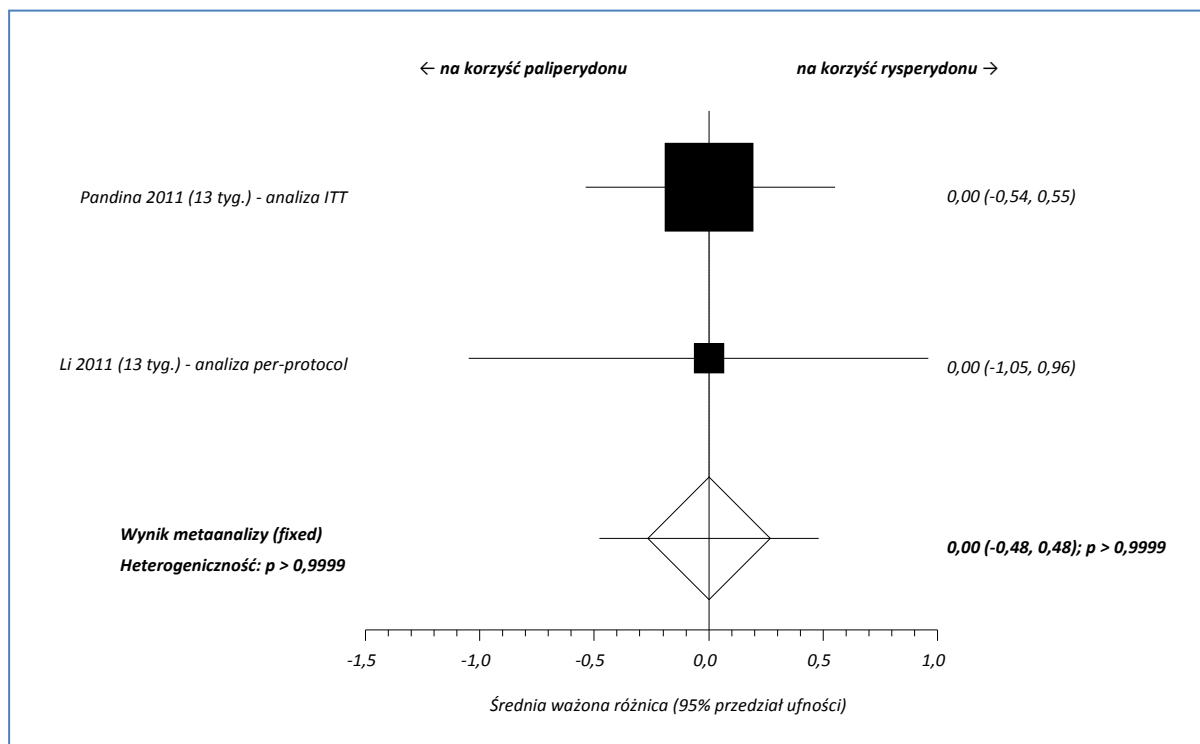
Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	22,2 (6,87)	-5,3 (6,39)	208	23,0 (7,45)	-5,6 (5,96)	0,0 (-1,05; 0,96); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	22,0 (4,80)	-3,8 (4,61)	460	21,9 (4,69)	-3,8 (4,61)	0,0 (-0,54; 0,55); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;  
NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach zaobserwowano, że zarówno paliperidon, jak również rysperydon powodują zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych choroby. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w wielkości zmian wyniku tej domeny – wynik różnicy pomiędzy paliperidonem a rysperydonem w obydwu badaniach nie był istotny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji MITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 5. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami paliperidonu vs rysperydonu w zmniejszaniu wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne – WMD = 0,00 (95% CI: -0,48; 0,48),  $p > 0,9999$ . Metaanalizę wykonano na podstawie modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie ( $p > 0,9999$ ).

#### 1.5.4.2.2.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013

W publikacji *Alphs 2013* przedstawiono dane dotyczące oceny zmian pomiędzy grupami wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy schizofrenii, u chorych, którzy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowano u nich terapii lekami przeciwpsychotycznymi. Wyniki tego porównania przedstawiono w poniższej tabeli, a jeśli były istotne statystycznie wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 26. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	22,7 (4,6)	-4,6 (3,8) <sup>a</sup>	107	22,0 (4,7)	-4,0 (4,3) <sup>a</sup>	-0,6 (-1,64; 0,44); NS
		AP+	199	22,2 (4,6)	-4,0 (5,2) <sup>a</sup>	203	21,8 (4,4)	-4,2 (4,2) <sup>a</sup>	0,2 (-0,72; 1,12); NS
		AP-	56	21,4 (5,2)	-3,9 (3,8) <sup>a</sup>	56	21,2 (4,6)	-3,6 (4,8) <sup>a</sup>	-0,3 (-1,90; 1,30); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienna statystycznie i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

W analizie *Alphas 2013* we wszystkich podgrupach odnotowano znamienne zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych. Różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była znamienna statystycznie w żadnej podgrupie chorych.

#### 1.5.4.2.3. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia

Domena skali PANSS oceniająca dezorganizację myślenia dotyczy objawów schizofrenii związanych z trudnościami w myśleniu abstrakcyjnym i koncepcyjnym, zubożeniu uwagi i dezorientacji (szczegóły w załączniku). Dane związane z oceną tego punktu końcowego, pochodzące z badań *Li 2011* (analiza *per-protocol*) i *Pandina 2011* (analiza mITT), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	16,2 (4,52)	-4,2 (4,00)	208	16,8 (4,76)	-4,6 (4,26)	0,1 (-0,54; 0,77); NS
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	20,0 (3,81)	-3,4 (4,14)	460	19,8 (3,62)	-3,2 (3,92)	-0,2 (-0,67; 0,32); NS

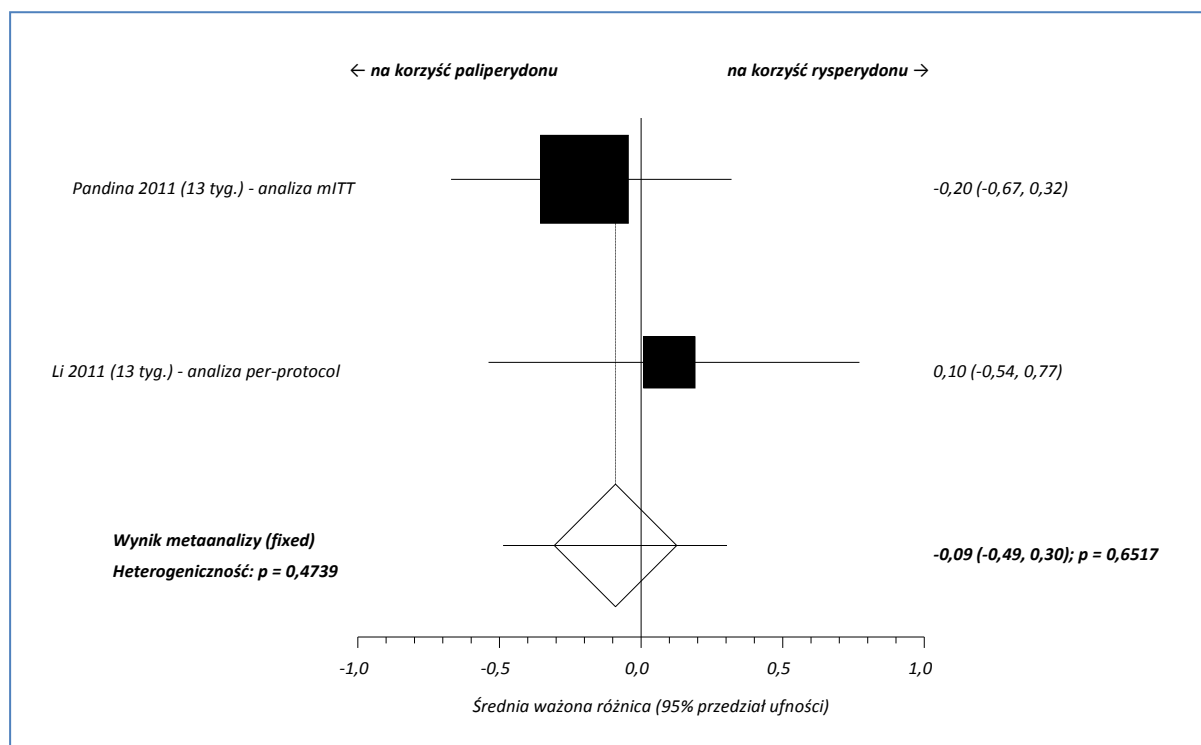
<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;

NS nieistotne statystycznie.

Średnie zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia były podobne w grupach leczonych paliperidonem i grupach otrzymujących rysperydon. W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Odnotowano natomiast, że oba leki wpływają na redukcję objawów ocenianych za pomocą tej domeny (w każdej z grup zaobserwowano redukcję wyników w czasie).

Wykres poniżej przedstawia wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji mITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 6. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi paliperidon w porównaniu do rysperydonu w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia, WMD = -0,09 (95% CI: -0,49; 0,30),  $p = 0,6517$ . Obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne ( $p = 0,4739$ ).

## 1.5.4.2.3.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Dane dotyczące oceny zmian pomiędzy grupami wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia wśród pacjentów, którzy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowano u nich terapii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji przedstawiono w analizie *post-hoc Alphas 2013*. Wyniki zawiera tabela poniżej, jeśli wynik był statystycznie istotny wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 28. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie *Pandina 2011* (analiza *post-hoc Alphas 2013*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
		RIS	126	19,9 (3,8)	-3,7 (3,6) <sup>a</sup>	107	19,8 (3,7)	-4,0 (3,5) <sup>a</sup>	0,3 (-0,62; 1,22); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	20,3 (3,7)	-3,5 (4,4) <sup>a</sup>	203	19,7 (3,7)	-3,4 (3,5) <sup>a</sup>	-0,1 (-0,88; 0,68); NS
		AP-	56	19,6 (3,9)	-4,1 (3,6) <sup>a</sup>	56	19,4 (3,5)	-3,0 (4,5) <sup>a</sup>	-1,1 (-2,61; 0,41); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamieną statystycznie i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chloropromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich grupach podczas leczenia obydwoma lekami odnotowano istotne zmniejszenie się nasilenia dezorganizacji myślenia. Różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była znamieną statystycznie w żadnej z wyróżnionych podgrup.

## 1.5.4.2.4. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie

Jednym z punktów końcowych uwzględnionych w próbach klinicznych *Li 2011* i *Pandina 2011* była analiza zmian wartości uzyskanych dla domeny skali PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie u chorych ze schizofrenią, czyli cech takich jak podniecenie, wrogość, brak współpracy oraz osłabienie kontroli impulsów. Zmniejszenie nasilenia tych objawów związane jest z redukcją

wyniku danej domeny. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego – autorzy badania *Li 2011* przedstawili wyniki analizy *per-protocol*, a badania *Pandina 2011* – analizy mITT.

Tabela 29. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	8,9 (3,85)	-3,1 (3,71)	208	8,8 (3,80)	-3,4 (3,67)	0,4 (-0,07; 0,86); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	8,5 (2,98)	-1,7 (3,01)	460	8,6 (2,89)	-1,5 (2,97)	-0,2 (-0,56; 0,14); NS

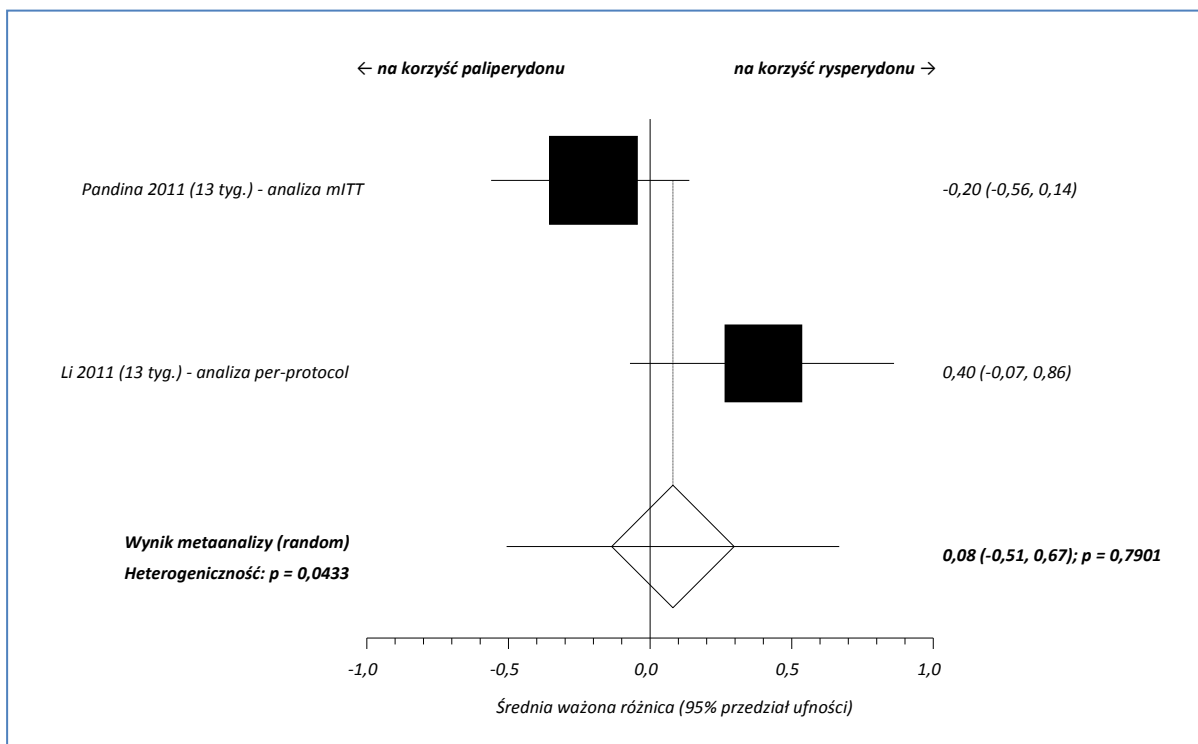
<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;  
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno u pacjentów leczonych paliperidonem, jak również rysperydonem wynik domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie uległ redukcji, co oznacza, że leki te skutecznie zmniejszają nasilenie opisywanych objawów schizofrenii. W obu badaniach wielkość tych zmian była podobna w obydwu grupach – oszacowane przez autorów różnice zmian pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy niekontrolowanej wrogości i pobudzenia pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji mITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.



Wykres 7. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowana różnica średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie pomiędzy grupami leczonymi paliperidonem a rysperydonem wyniosła 0,08 (95% CI: -0,51; 0,67). Wynik metaanalizy nie był istotny statystycznie ( $p = 0,7901$ ). Ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,0433$ ), obliczenia wykonano metodą efektów losowych.

#### 1.5.4.2.4.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Zmiana pomiędzy grupami wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie wśród pacjentów, którzy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowano u nich takiej terapii a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji opisana została w analizie *post-hoc Alphas 2013*, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku, gdy wynik był statystycznie istotny wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 30. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	8,5 (2,9)	-1,9 (2,8) <sup>a</sup>	107	8,4 (2,7)	-2,1 (2,4) <sup>a</sup>	0,2 (-0,48; 0,88); NS
		AP+	199	8,5 (3,0)	-1,9 (3,0) <sup>a</sup>	203	8,2 (3,0)	-1,6 (3,0) <sup>a</sup>	-0,3 (-0,89; 0,29); NS
		AP-	56	8,8 (2,8)	-1,9 (2,4) <sup>a</sup>	56	8,9 (2,8)	-1,7 (3,1) <sup>a</sup>	-0,2 (-1,23; 0,83); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienna statystycznie i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Znamienne zmniejszenie się nasilenia niekontrolowanej wrogości i pobudzenia obserwowano we wszystkich grupach w ramach analizy *Alphas 2013*, jednakże różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była istotna statystycznie w żadnej podgrupie.

#### 1.5.4.2.5. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję

Zmiana nasilenia objawów schizofrenii w postaci lęku, napięcia, depresji stanowiła jeden z punktów końcowych badań *Li 2011* i *Pandina 2011* – ocena na podstawie zmiany wyniku domeny skali PANSS dotyczącej takich objawów (w pierwszym badaniu przedstawiono wyniki analizy w obrębie populacji *per-protocol*, a w drugim – ITT). Tabela poniżej zawiera dane związane z tym punktem końcowym.

Tabela 31. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	8,1 (3,02)	-1,9 (3,02)	208	8,5 (3,10)	-2,3 (3,16)	0,1 (-0,34; 0,54) <sup>^</sup> ; NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina</i>	13 tyg.	453	10,1 (2,64)	-2,7 (3,15)	460	10,0 (2,60)	-2,4 (2,88)	-0,2 (-0,51; 0,18) <sup>^</sup> ; NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	

2011

<sup>^</sup> autorzy publikacji *Li 2011* podali różnicę zmian wyniku skali PANSS rysperydon vs paliperidon -0,1 (95% CI: -0,54; -0,34), która była jednak nielogiczna i wskazywała na błąd autorów publikacji, dlatego jako właściwą przyjęto -0,1 (95% CI: -0,54; 0,34); w celu przedstawienia porównania paliperidon vs rysperydon przez autorów niniejszego raportu została pomnożona przez -1;

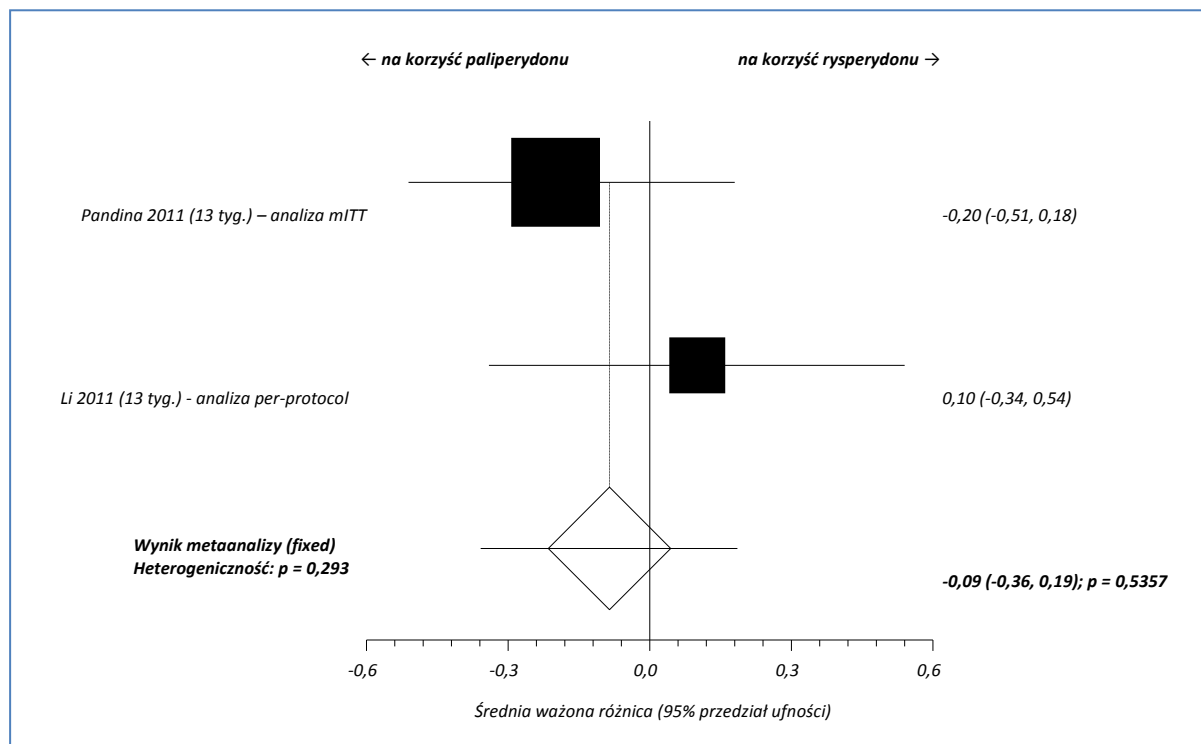
<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;

NS nieistotne statystycznie.

W każdej z grup uzyskano redukcję wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperidon vs rysperydon) w wielkości tych zmian.

Poniższy wykres przedstawia wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Li 2011* i *Pandina 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji *per-protocol*, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji mITT.

Wykres 8. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon w zmniejszaniu wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję, WMD = -0,09 (95% CI: -0,36; 0,19), p = 0,5357. Obliczenia

wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,293).

#### 1.5.4.2.5.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013

W analizie *Alphs 2013* przedstawiono wyniki oceny punktu końcowego, jakim była zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję. Pacjenci włączeni do tej analizy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowali żadnych leków przeciwpsychotycznych a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji. Wyniki zebrano w tabeli poniżej, a jeśli wynik był statystycznie istotny wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
		RIS	126	9,9 (2,5)	-3,0 (2,5) <sup>a</sup>	107	9,7 (2,7)	-2,4 (2,5) <sup>a</sup>	-0,6 (-1,24; 0,04); NS
<i>Alphs 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	10,1 (2,7)	-2,8 (3,3) <sup>a</sup>	203	9,8 (2,5)	-2,6 (2,8) <sup>a</sup>	-0,2 (-0,80; 0,40); NS
		AP-	56	10,6 (2,2)	-3,4 (2,8) <sup>a</sup>	56	10,3 (2,4)	-3,4 (2,6) <sup>a</sup>	0,0 (-1,00; 1,00); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Alphs 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienne statystycznie i wyniosła p ≤ 0,0002;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

W ramach analizy *Alphs 2013* u chorych ze wszystkich grup obserwowano znamienne zmniejszenia się nasilenia objawów lęku i depresji, jednakże różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była znamienne statystycznie w żadnej podgrupie.

#### 1.5.4.3. Zmiana wyniku skali PSP

Ocenę problemów związanych z relacjami społecznymi i osobistymi, zdolnością do zadbania o siebie, zachowaniami agresywnymi oraz zajęciami użytecznymi społecznie (praca, nauka) oraz wyników le-

czenia chorych ze schizofrenią we wszystkich próbach klinicznych wykonano za pomocą skali PSP (z ang. *Personal and Social Performance Scale*). Zwiększenie wyniku uzyskanego w tej skali oznacza poprawę funkcjonowania chorego (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). Zmiana wyniku skali PSP stanowiła jeden z dodatkowych punktów końcowych – dane z nim związane zamieszczono w poniższej tabeli. W badaniu *Li 2011* autorzy podali wyniki dla analizy *per-protocol*, a w pozostałych dwóch próbach przeprowadzono analizy w populacji mITT.

Tabela 33. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

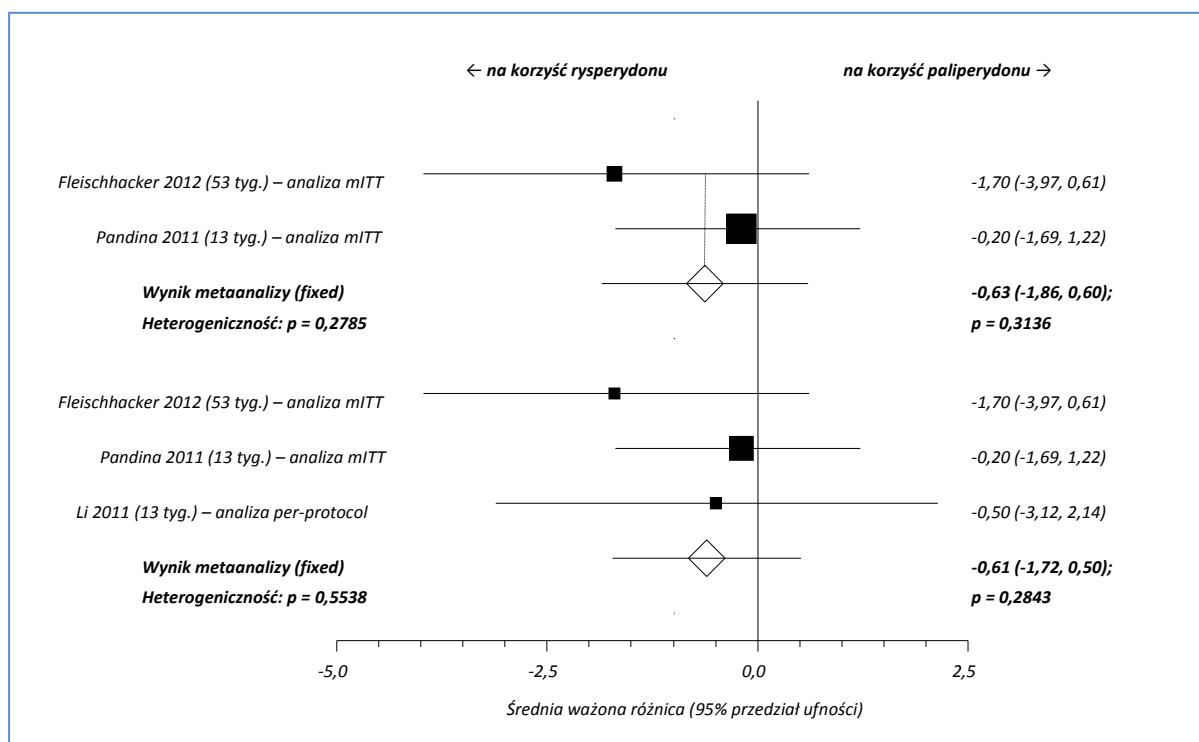
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza <i>per-protocol</i></b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	184	47,8 (12,42)	16,8 (14,76)	190	45,3 (11,29)	18,6 (13,92)	-0,5 (-3,12; 2,14); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	322	55,5 (14,19)	3,7 (16,39)	323	55,3 (14,10)	5,2 (15,13)	-1,7 (-3,97; 0,61); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	448	54,6 (12,46)	8,5 (11,82)	452	54,7 (12,52)	8,8 (11,65)	-0,2 (-1,69; 1,22); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1; NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach zarówno w grupie leczonej rysperydonem, jak również w grupie otrzymującej paliperidon, średni wynik skali PSP zwiększył się w stosunku do wartości początkowych wskazując na poprawę stanu pacjentów. Oszacowane różnice średnich zmian pomiędzy grupami (paliperidon vs rysperydon) nie były istotne statystycznie.

Dane z badań oceniających zmiany funkcjonowania chorych na schizofrenię według skali PSP umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz pomiędzy grupami pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon. Przeprowadzono dwie metaanalizy – na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*, w których autorzy przedstawili wyniki dla populacji mITT oraz analizę uwzględniającą także wyniki badania *Li 2011* (populacja *per-protocol*). Uzyskane wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Średnia ważona różnica zmian wyniku skali PSP obliczona dla danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* (analizy w oparciu o populację mITT) wyniosła -0,63 (95% CI: -1,86; 0,60), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,3136$ ). W przypadku uwzględnienia danych z badania *Li 2011* (analiza w obrębie populacji *per-protocol*) uzyskany wynik nie zmienił się jakościowo – WMD = -0,61 (95% CI: -1,72; 0,50),  $p = 0,2843$ . Obydwie metaanalizy przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (odpowiednio  $p = 0,2785$  i  $p = 0,5538$ ).

#### 1.5.4.3.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Również w analizie *Alphas 2013* przedstawiono wyniki oceny punktu końcowego, jakim była zmiana wyniku skali PSP. Pacjenci włączeni do tej analizy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowali żadnych leków przeciwpsychotycznych a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji. Wyniki zebrano w tabeli poniżej (pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie).

Tabela 34. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	55,5 (12,6)	9,9 (10,5) <sup>a</sup>	107	55,7 (11,1)	9,9 (10,7) <sup>a</sup>	0,0 (-2,73; 2,73); NS
		AP+	199	52,8 (11,7)	9,7 (11,8) <sup>a</sup>	203	54,5 (12,6)	9,2 (11,2) <sup>a</sup>	0,5 (-1,75; 2,75); NS
		AP-	56	56,6 (12,5)	8,6 (10,7) <sup>a</sup>	56	56,9 (12,0)	10,5 (10,5) <sup>a</sup>	-1,9 (-5,83; 2,03); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wyniku wewnątrz grupy domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienna statystycznie i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmowali wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Istotną poprawę funkcjonowania chorych wg wyniku skali PSP obserwowano u chorych ze wszystkich grup wyróżnionych w ramach analizy *Alphas 2013*, jednakże różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była znamienna w żadnej podgrupie.

#### 1.5.4.3.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014* zaprezentowali dane na temat zmian wyniku skali PSP wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią choroby ocenianą w skali CGI-S  $\geq 5$ . Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Fu 2014	13 tyg.	142	45,1 (10,2)	10,8 (17,87)	150	45,2 (11,1)	10,7 (18,37)	0,1 (-4,06; 4,26); NS p = 0,98

# średnia różnica najmniejszych kwadratów;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką schizofrenią nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami paliperidonu i rysperydonu w zmianie wyniku skali PSP. Różnica zmian między grupami wyniosła: MD = 0,1 (95% CI: -4,06; 4,26).



## 1.5.4.3.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc Fu 2014a* zaprezentowano dane na temat zmian wyniku skali PSP wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, wśród pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 36. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana <sup>#</sup> (SD*)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana <sup>#</sup> (SD*)	
<i>Fu 2014a</i>	13 tyg.	161	56,9 (11,6)	8,1 (17,76)	173	56,0 (12,1)	9,2 (17,10)	-1,1 (-4,84; 2,64); NS

<sup>#</sup> średnia różnica najmniejszych kwadratów;  
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy pacjentami z grup paliperidonu vs rysperydonu włączonych do analizy *post-hoc Fu 2014a* w zmianie wyniku skali PSP. Różnica zmian między grupami wyniosła - 1,1 (95% CI: -4,84; 2,64).

## 1.5.4.3.4. Poprawa wyniku skali PSP

Autorzy badania *Fleischhacker 2012* podali dane na temat odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę wyniku skali PSP. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; badanie *Fleischhacker 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	322	138	43%	323	148	46%	0,94 (0,79; 1,11); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach u podobnego odsetka chorych (43-46%) odnotowano poprawę wyniku skali PSP. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku skali PSP u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do stosowania rysperydonu było podobne, RB = 0,94 (95% CI: 0,79; 1,11).

## 1.5.4.4. Zmiana wyniku skali CGI-S

Jednym z punktów końcowych wszystkich trzech badań była ocena zmian wyniku skali CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), która skupia się na oszacowaniu stopnia ciężkości choroby w danym momencie. Większy wynik świadczy o gorszym stanie pacjenta (szczegółowy opis skali znaj-

duje się w załączniku). Dane dotyczące zmian tego punktu końcowego w trakcie badania przedstawiono w tabeli poniżej – znamienne wyniki zaprezentowano pogrubioną czcionką. Autorzy próby *Li 2011* przedstawili wynik w oparciu o populację *per-protocol*, a w *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* – w obrębie populacji mITT.

Tabela 38. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza <i>per-protocol</i></b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	204	4,9 (0,82)	-1,5 (1,24)	207	5,0 (0,81)	-1,7 (1,16)	0,1 (-0,10; 0,33); NS
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	343	4,3 (0,83)	-0,4 (1,25)	331	4,2 (0,91)	-0,6 (1,24)	<b>0,2 (0,06; 0,41); IS</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	4,2 (0,68)	-0,9 (0,97)	460	4,3 (0,70)	-0,9 (0,93)	0,0 (-0,17; 0,07); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;

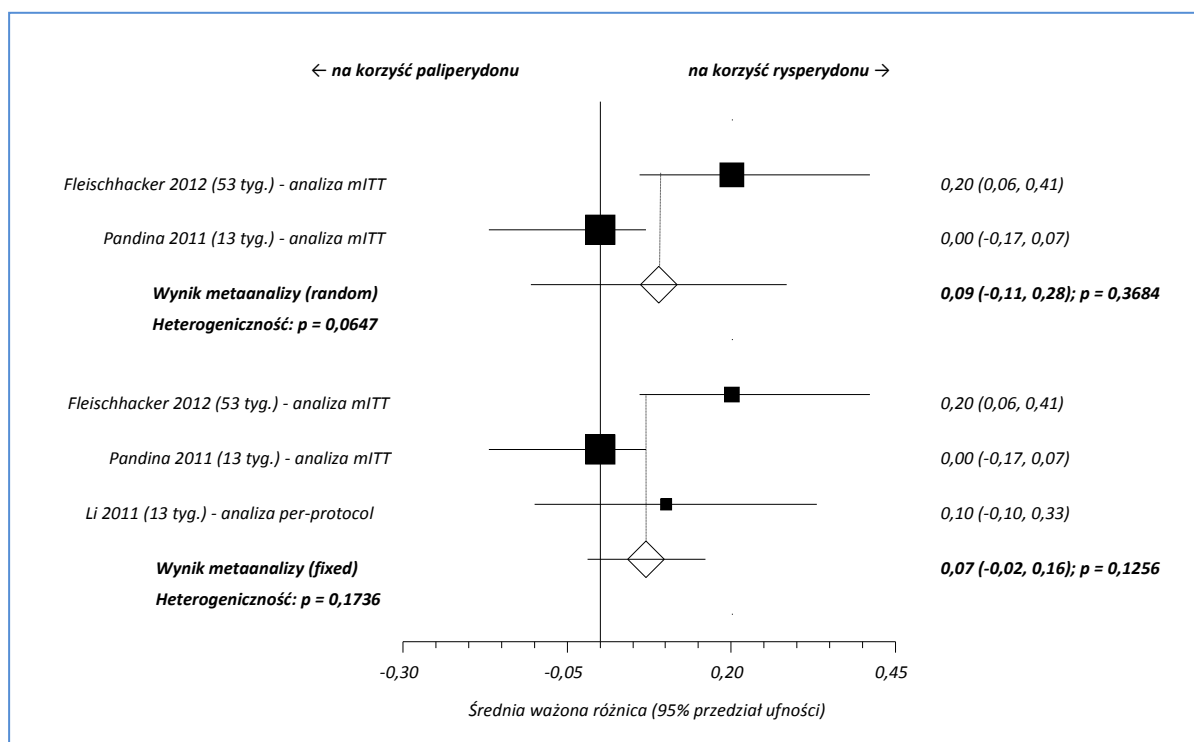
IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach (rysperydon i paliperidon) wykazano poprawę stanu pacjentów – w punkcie końcowym średni wynik skali CGI-S zmniejszył się w każdej z grup we wszystkich badaniach. Jednak tylko w badaniu *Fleischhacker 2012* różnice pomiędzy grupami w wielkości tych zmian okazały się statystycznie znamienne, MD = 0,2 (95% CI: 0,06; 0,41).

Dane z badań oceniających zmiany funkcjonowania chorych na schizofrenię według skali CGI-S umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz pomiędzy grupami pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon. Przeprowadzono dwie metaanalizy, jedną w oparciu o wyniki badań dla populacji mITT (badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*), drugą uwzględniającą także wyniki przedstawione dla populacji *per-protocol* z badania *Li 2011*. Uzyskane wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 10. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali CGI-S (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



W wyniku metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi paliperidon w porównaniu do rysperydonu w zmniejszaniu wyniku skali CGI-S, WMD = 0,09 (95% CI: -0,11; 0,28),  $p = 0,3684$ . Obydwa leki w podobny sposób zmniejszają nasilenie objawów schizofrenii. Dodatkowa analiza, poszerzona o dane z badania *Li 2011*, potwierdziła to wnioskowanie – oszacowana różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, WMD = 0,07 (95% CI: -0,02; 0,16),  $p = 0,1256$ . Pierwsza analiza ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,0647$ ) wykonana była modelem efektów losowych, a druga wykorzystywała model efektów stałych, ponieważ wyjściowe dane nie były istotnie heterogeniczne ( $p = 0,1736$ ).

#### 1.5.4.4.1.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013

W analizie *Alphs 2013* przedstawiono wyniki oceny punktu końcowego, jakim była zmiana wyniku skali CGI-S. Pacjenci włączeni do tej analizy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowali żadnych leków przeciwpsychotycznych, a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji. Wyniki zebrano w tabeli poniżej (pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie).

Tabela 39. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	4,2 (0,6)	-1,0 (0,9) <sup>a</sup>	107	4,2 (0,7)	-1,0 (0,9) <sup>a</sup>	0,0 (-0,23; 0,23); NS
		AP+	199	4,3 (0,6)	-1,0 (1,0) <sup>a</sup>	203	4,2 (0,7)	-0,9 (0,9) <sup>a</sup>	-0,1 (-0,29; 0,09); NS
		AP-	56	4,3 (0,8)	-1,1 (0,9) <sup>a</sup>	56	4,2 (0,6)	-0,9 (0,9) <sup>a</sup>	-0,2 (-0,53; 0,13); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> autorzy publikacji *Alphas 2013* podali, że w każdym z okresów obserwacji średnia zmiana wewnątrz grupy wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne w stosunku do wyniku wyjściowego była znamienna statystycznie i wyniosła  $p \leq 0,0002$ ;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem, przyjmowali wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

W ramach analizy *Alphas 2013* u chorych ze wszystkich podgrup obserwowano istotną poprawę wyniku skali CGI-S, jednakże różnica zmian wyniku u chorych leczonych paliperidonem vs rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji nie była istotna statystycznie w żadnej podgrupie.

#### 1.5.4.4.1.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014* do badania *Pandina 2011* zaprezentowali dane na temat zmian wyniku skali CGI-S wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią choroby (oceniającą w momencie rozpoczęcia badania w skali CGI-S  $\geq 5$ ) wśród pacjentów z grup paliperidonu i rysperydonu w postaci długo działających iniekcji. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 40. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<i>Fu 2014</i>	13 tyg.	142	bd.	-1,3 (1,19)	150	bd.	-1,2 (1,22)	-0,1 (-0,38; 0,18); p = 0,46

# średnia różnica najmniejszych kwadratów;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obydwu grupach (rysperydon i paliperidon) wykazano niewielką poprawę stanu pacjentów – w punkcie końcowym średni wynik skali CGI-S zmniejszył się w każdej z grup. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne: MD = -0,1 (95% CI: -0,38; 0,18).

1.5.4.4.1.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Jednym z punktów końcowych ocenianych w analizie post-hoc Fu 2014a była zmiana wyniku w skali CGI-S u pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 41. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI)*
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana <sup>#</sup> (SD*)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana <sup>#</sup> (SD*)	
Fu 2014a	13 tyg.	161	4,1 (0,6)	-0,9 (1,27)	173	4,2 (0,7)	-0,9 (1,32)	0,0 (-0,28; 0,28); NS

<sup>#</sup> średnia różnica najmniejszych kwadratów;  
<sup>\*</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Poprawa wyniku w skali CGI-S była taka sama wśród pacjentów leczonych paliperidonem vs rysperydonem i wyniosła 0,9. Różnice zmian w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy tymi grupami nie były znamienne statystycznie: MD = 0,0 (95% CI: -0,28; 0,28).

1.5.4.5. Zmiany wyniku skali SDS

W próbie klinicznej Pandina 2011 oceniano u chorych zmianę wyniku skali SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*), czyli oceniano czy objawy negatywne związane ze schizofrenią zmniejszają się (zmniejszenie wyniku skali oznacza poprawę) w różnym stopniu w wyniku leczenia paliperidonem i rysperydonem – szczegółowy opis skali zamieszczono w załączniku. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 42. Zmiany wyniku skali SDS; paliperidon vs rysperydon; badanie Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		Różnica zmian paliperidon vs rysperydon (95% CI) <sup>&amp;</sup>
			Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)		Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
Pandina 2011	13 tyg.	447	12,5 (4,49)	-1,9 (3,03)	452	12,3 (4,39)	-1,8 (2,91)	0,0 (-0,38; 0,36); NS

<sup>&</sup> aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;  
 NS nieistotne statystycznie.

W trakcie leczenia obydwooma lekami (rysperydonem i paliperidonem) uzyskano poprawę objawów negatywnych u chorych, o czym świadczy ujemna zmiana wyniku skali SDS w obydwu grupach – odpowiednio -1,8 (SD: 2,91) i -1,9 (SD: 3,03). Leki w podobny sposób wpływały na zmianę wyniku tej skali – MD = 0,0 (95% CI: -0,38; 0,36).

#### 1.5.4.6. Odpowiedź na leczenie

Jednym z punktów końcowych ocenianych we wszystkich próbach klinicznych była odpowiedź na leczenie, porównywana pomiędzy grupami za pomocą odsetka chorych uzyskujących  $\geq 30\%$  redukcję całkowitego wyniku skali PANSS w momencie punktu końcowego w stosunku do wartości wyjściowej (kryterium odpowiedzi). Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie. W przypadku znamiennych różnic pomiędzy grupami, wynik przedstawiono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 43. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RB (95% CI) <sup>&amp;</sup>
		N	n	%	N	n	%	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	145*	70,7%	208	163*	78,4%	0,9 (0,81; 1,01); NS
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	343	152	44%	329	179	54%	<b>0,8 (0,70; 0,95); NNT = 10 (6; 40)</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	240*	53%	460	223*	48,5%	1,1 (0,97; 1,25); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

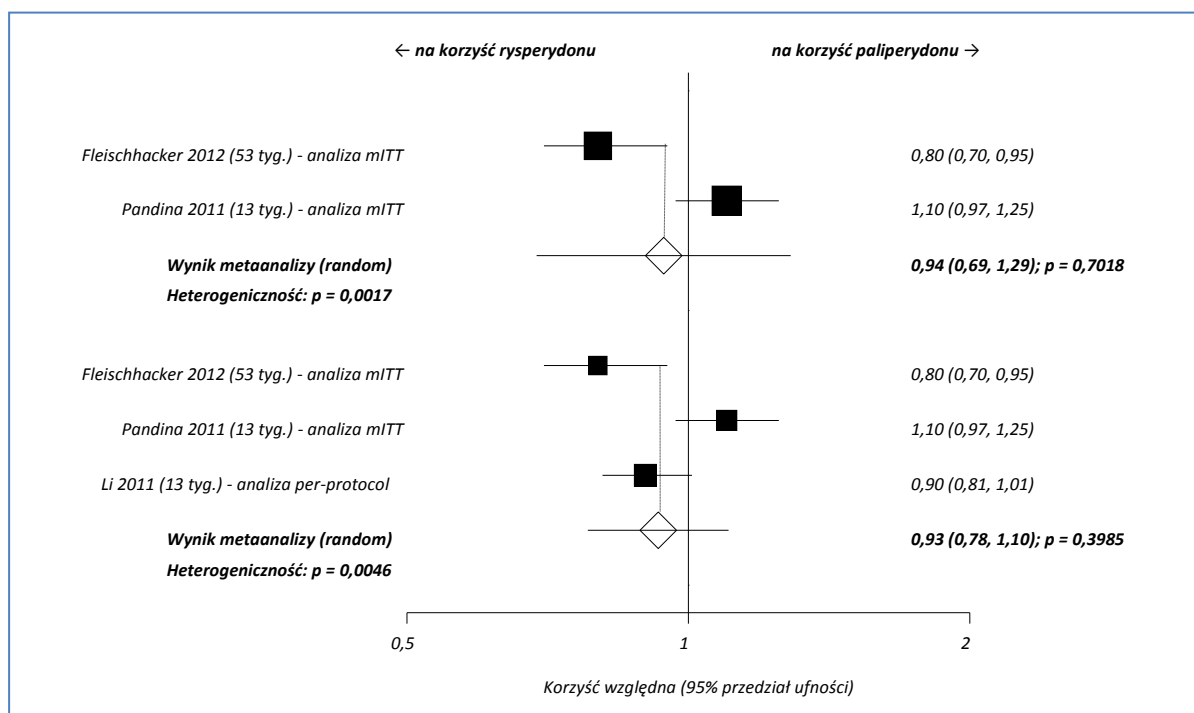
& aby przedstawić porównanie paliperidonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów badania pomnożono przez -1;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* odpowiedź na leczenie wykazywało ponad 40% do ponad 50% chorych. Natomiast w próbie *Li 2011*, w której analiza wykonana była w obrębie populacji *per-protocol*, odsetek ten wynosił 70-80%. Istotne statystycznie różnice w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie odnotowano tylko w badaniu *Fleischhacker 2012*, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie mniejsze u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu, RB = 0,8 (95% CI: 0,70; 0,95), NNT = 10 (95% CI: 6; 40).

Ze względu na fakt, że autorzy badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* przedstawili wyniki dla populacji mITT, a badania *Li 2011* dla populacji *per-protocol*, wykonano dwie metaanalizy – jedną dla danych z dwóch pierwszych badań, drugą uwzględniającą także wyniki próby *Li 2011*. Poniższy wykres prezentuje wyniki tych metaanaliz.

Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie paliperidonem w porównaniu do rysperydonu wyniosło 0,94 (95% CI: 0,69; 1,29), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,7018$ ). Druga metaanaliza, uwzględniająca dane z badania *Li 2011*, potwierdziła uzyskane wyniki, RB = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,10),  $p = 0,3985$ . Obydwie metaanalizy wykonano modelem efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była statystycznie znamienne (odpowiednio  $p = 0,0017$  i  $p = 0,0046$ ).

#### 1.5.4.6.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

W analizie *Alphas 2013* przedstawiono wyniki oceny punktu końcowego, jakim była odpowiedź na leczenie, rozumiana jako uzyskanie  $\geq 30\%$  poprawy całkowitego wyniku skali PANSS w momencie oceny punktu końcowego w stosunku do wartości wyjściowej (kryterium odpowiedzi). Wyniki zebrano w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 44. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RB (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>Pandina 2011</b>									
<b>Alphas</b>	13 tygodni	RIS	126	72	57,1%	107	56	52,3%	<b>1,09 (0,86; 1,39); NS</b>



Badanie <i>Pandina</i> 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Risperidon			RB (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
2013		AP+	199	107	53,8%	203	108	53,2%	1,01 (0,84; 1,21); NS
		AP-	56	37	66,1%	56	27	48,2%	1,37 (0,99; 1,24); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, risperidon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

IS istotne statystycznie;

RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmowali wyłącznie doustny risperidon;

NS nieistotne statystycznie.

Wśród chorych, którzy przyjmowali wcześniej wyłącznie doustny risperidon częstość uzyskiwania odpowiedzi wyniosła 57,1% dla paliperidonu oraz 52,3% dla risperidonu. Wśród chorych przyjmujących różne doustne leki przeciwpsychotyczne częstości te wyniosły odpowiednio 53,8% i 53,2% a w grupie chorych, którzy wcześniej nie stosowali leków przeciwpsychotycznych 56% (różnice w częstości uzyskiwania odpowiedzi nie były znamienne istotne).

#### 1.5.4.6.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Jednym z punktów końcowych ocenianych w analizie *post-hoc Fu 2014* była odpowiedź na leczenie, czyli uzyskanie  $\geq 30\%$  poprawy całkowitego wyniku skali PANSS w momencie oceny punktu końcowego w stosunku do wartości wyjściowej. Analizę przeprowadzono w populacji mITT z imputacją danych (LOCF). Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie.

*Tabela 45. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs risperidon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina</i> 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Risperidon			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tyg.	142	79*	55,6%	150	71*	47,3%	1,18 (0,94; 1,47)*; p = 0,73

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii, włączonych do analizy *post-hoc Fu 2014* odpowiedź na leczenie uzyskało 55,6% pacjentów z grupy paliperidonu i 47,3% pacjentów z grupy risperidonu. Częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie nie różniły się istotnie pomiędzy terapiami; RB = 1,18 (95% CI: 0,94; 1,47).

## 1.5.4.6.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Podobnie w analizie *post-hoc Fu 2014a* jako jeden z punktów końcowych oceniano odpowiedź na leczenie ( $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS w momencie oceny punktu końcowego w stosunku do wartości wyjściowej – kryterium odpowiedzi sformułowane jak w badaniu głównym *Pandina 2011*). Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych wykazujących odpowiedź na leczenie.

Tabela 46. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie *Pandina 2011* (analiza post-hoc *Fu 2014a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014a</i>	13 tyg.	161	89	55,3%	173	94	54,3%	1,02 (0,84; 1,24)*; p = 0,863

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość odpowiedzi klinicznej na leczenie u chorych z niedawno postawioną diagnozą schizofrenii była zbliżona w grupach leczonych paliperidonem (55,3%) lub rysperydonem (54,3%), RB = 1,02 (95% CI: 0,84; 1,24).

## 1.5.4.7. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

We wszystkich włączonych do niniejszego raportu badaniach podano informacje na temat liczby pacjentów przerywających leczenie (*withdrawn*) z powodu braku skuteczności (*lack of efficacy*). Wyniki zebrano w poniższej tabeli, a jeśli były istotne statystycznie wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 47. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%*	N	n	%*	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	379	95	25,1%	370	56	15,1%	<b>1,66 (1,23; 2,23); IS</b> <b>NNT = 11 (7; 24)</b>
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	229	22	9,6%	223	9	4,0%	<b>2,38 (1,14; 4,99); IS</b> <b>NNT = 18 (10; 105)</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	607	40	6,6%	613	43	7,0%	0,94 (0,62; 1,42); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

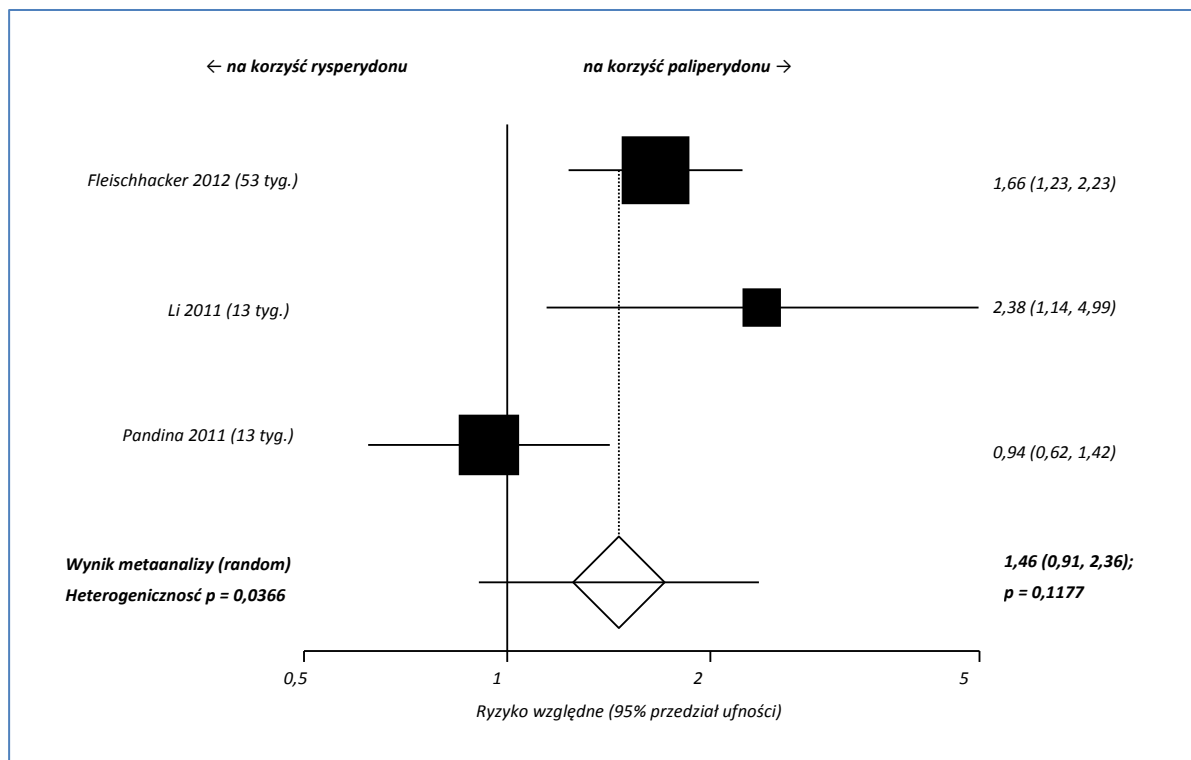
IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Li 2011* odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności był istotnie statystycznie wyższy podczas terapii paliperidonem vs rysperydonem, odpowiednio RR = 1,66 (95% CI: 1,23; 2,23), NNT = 11 (95% CI: 7; 24) i RR = 2,38 (95% CI: 1,14; 4,99), NNT = 18 (95% CI: 10; 105).

Dane z powyższych badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy pomiędzy grupami pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 12. Metaanaliza ryzyka względnego przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* ryzyko względne przerwania leczenia paliperidonem vs rysperydonem z powodu braku skuteczności wyniosło 1,46 (95% CI: 0,91; 2,36), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,1177$ ). Metaanalizę wykonano modelem efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była statystycznie znaczna ( $p = 0,0366$ ).

#### 1.5.4.7.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Również w analizie *Alphas 2013* przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności (*lack of efficacy*). Pacjenci włączeni do tej analizy w okresie 2 tygodni przed przeprowadzonym w badaniu *Pandina 2011* procesem randomizacji otrzymywali wyłącznie doustny rysperydon lub inne doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym rysperydon, jeśli nie był to jedyny lek) lub nie stosowali żadnych leków przeciwpsychotycznych a następnie stosowano u nich palmitynian paliperidonu lub rysperydon w postaci długo działających iniekcji. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	1	0,8%	107	4	3,7%	0,21 (0,03; 1,39); NS
		AP+	199	15	7,5%	203	13	6,4%	1,18 (0,58; 2,38); NS
		AP-	56	1	1,8%	56	1	1,8%	1,00 (0,11; 9,44); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmowali wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności leczonych paliperidonem vs rysperydonem były podobne w grupie chorych przyjmujących wcześniej doustne leki przeciwpsychotyczne (7,5% vs 6,4%) i takie same wśród chorych, którzy wcześniej nie stosowali leków przeciwpsychotycznych (1,8%) (w żadnym z przypadków częstości przerwania leczenia nie różniły się znamienne). Wśród chorych, którzy wcześniej stosowali wyłącznie doustny rysperydon odsetki te wyniosły odpowiednio 0,8% dla paliperidonu i 3,7% dla rysperydonu (oszacowane różnice częstości nie były istotne statystycznie).

#### 1.5.4.7.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Autorzy analizy *post-hoc* Fu 2014 zaprezentowali odsetki chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności (*lack of efficacy*) wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią choroby ocenianą w skali CGI-S  $\geq 5$ . Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 49. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Analiza mITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
Fu 2014	13 tyg.	142	14	9,9%	150	15	10,0%	0,99 (0,50; 1,94); NS

\* obliczona na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach (rysperydon i paliperidon) odnotowano podobny odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności (odpowiednio 9,9% i 10,0%). Różnice w częstości przerywania leczenia pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

#### 1.5.4.7.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc Fu 2014a* zaprezentowano dane na temat odsetka chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności (*lack of efficacy*) wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* leczonych paliperidonem lub rysperydonem w postaci długo działającej iniekcji. Wyniki dotyczące tego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie *Pandina 2011* (analiza *post-hoc Fu 2014a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014a</i>	13 tyg.	161	12	7,5%	173	13	7,5%	0,99 (0,47; 2,07); NS

\* obliczona na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności była taka sama w grupie paliperidonu i rysperydonu (7,5%) i nie wykazano znamienych różnic pomiędzy tymi grupami.

#### 1.5.5. Bezpieczeństwo

We wszystkich próbach klinicznych (*Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011*) przedstawiono szczegółową ocenę bezpieczeństwa stosowania paliperidonu podawanego domięśniowo w porównaniu z rysperydonem długo działającym w postaci domięśniowej. W przypadku niektórych działań niepożądanych, konieczne było odczytanie danych z wykresu, ponieważ w publikacjach nie przedstawiono informacji o liczbie chorych lub odsetkach, u których je odnotowano (każdorazowo dane odczytane z wykresu zostały oznaczone ^). Autorzy badań przedstawiali głównie dane dotyczące działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniali chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizy wyjściowych danych z poszczególnych badań.

Dodatkowo publikacje *Fu 2014* i *Fu 2014a* przedstawiały wyniki analiz *post-hoc* obejmujących odpowiednio podgrupy pacjentów ze znaczą lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji (wynik w skali CGI-S  $\geq 5$ ) lub z nowo zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat) włączonych do badania *Pandina 2011*. W ich przypadku również przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa, oceniane w zmody-

fikowanej (w porównaniu z badaniem *Pandina 2011*) populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem, wykonano u nich oba pomiary początkowe PANSS i przynajmniej jeden pomiar w tej skali po procesie randomizacji. Z kolei celem analizy *post-hoc Alphas 2013* była ocena paliperidonu i rysperydonu w postaci długo działających iniekcji w podgrupach chorych, wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii doustnej w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem: leczonych doustnym rysperydonem, innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi lub niestosujących doustnych leków przeciwpsychotycznych. W publikacji *Alphas 2013* autorzy nie wykonali statystycznego porównania pomiędzy domięśniowym paliperidonem a domięśniowym rysperydonem w obrębie wyróżnionych powyżej podgrup, ponieważ rodzaj wcześniejszego leczenia nie stanowił czynnika stratyfikacji w procesie losowego przydzielania chorych do grup. Oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa tych leków dokonywano w populacji *per-protocol*, zdefiniowanej jak w badaniu *Pandina 2011*.

#### 1.5.5.1. Jakiegokolwiek działania niepożądane obserwowane podczas leczenia (TEAEs)

We wszystkich badaniach przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) u chorych leczonych paliperidonem oraz rysperydonem – informacje na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 51. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	289	76%	368	289	79%	0,97 (0,90; 1,05); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	168*	73,4%	223	167*	74,9%	0,98 (0,88; 1,09); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	351*	57,9%	608	321*	52,8%	1,10 (0,99; 1,21); NS

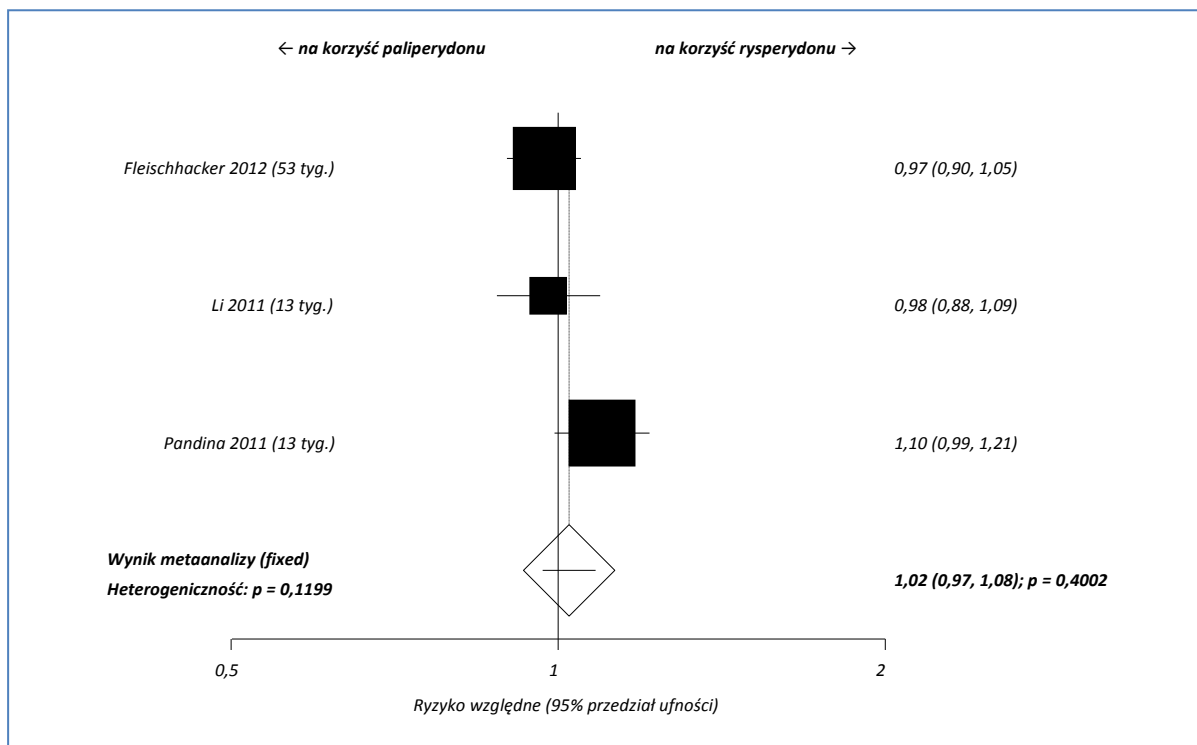
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach (paliperidonu i rysperydonu) u podobnego odsetka chorych (> 50% w badaniu *Pandina 2011* i > 70% w pozostałych dwóch badaniach) wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w trakcie leczenia paliperidonem lub rysperydonem. Oszacowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w trakcie leczenia u pacjentów otrzymu-

jących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08), p = 0,4002. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,1199).

#### 1.5.5.1.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013

Dane na temat odsetka chorych, u których raportowano przynajmniej jedno działanie niepożądane odnaleziono w publikacji *Alphs 2013* prezentującej wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania (lub nie) doustnych leków przeciwpsychotycznych. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	68	54,0%	107	56	52,3%	1,03 (0,81; 1,32); NS
		AP+	199	122	61,3%	203	109	53,7%	1,14 (0,96; 1,35); NS
		AP-	56	31	55,4%	56	29	51,8%	1,07 (0,76; 1,52); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

IS istotne statystycznie;

RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmowali wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane raportowano u podobnego odsetka chorych w każdej z wyróżnionych podgrup z częstością 51,8-61,3%. Dla żadnego z porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu.

#### 1.5.5.1.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane dotyczące chorych częstości występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych w podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii ocenianą w skali CGI-S (dodatkowa analiza do badania Pandina 2011, Fu 2014) zawiera poniższa tabela.

Tabela 53. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014	13 tygodni	142	101*	71,1%	150	97*	64,7%	1,10 (0,94; 0,78); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii działania niepożądane ogółem odnotowano u 71,1% chorych leczonych paliperidonem i 64,7% chorych stosujących rysperydon. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych ogółem.

## 1.5.5.1.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Również w publikacji *Alphs 2013* zamieszczono dane na temat odsetków pacjentów, którzy raportowali jakiegokolwiek TEAEs (podgrupa chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią z badania *Pandina 2011*). Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 54. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	88	54,7%	173	87	50,3%	1,09 (0,89; 1,33); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie pacjentów z analizy dodatkowej *Alphs 2013* działania niepożądane ogółem raportowano u 54,7% chorych z grupy paliperidonu i 50,3% z grupy rysperydonu (różnice pomiędzy grupami nie były znamienne).

## 1.5.5.2. Poważne TEAEs

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby odsetka chorych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, u których obserwowano poważne działania niepożądane w trakcie leczenia.

Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	111	29%	368	80	22%	<b>1,35 (1,05; 1,73); NNH = 14 (8; 78)</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	3	1,3%	223	8	3,6%	0,37 (0,11; 1,25); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	41*	6,8%	608	29*	4,8%	1,42 (0,90; 2,24); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Z wyjątkiem badania *Fleischhacker 2012*, w którym wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia poważnych TEAEs w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, szacowane różnice ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą leczoną paliperidonem a rysperydonem nie były istotne statystycznie.

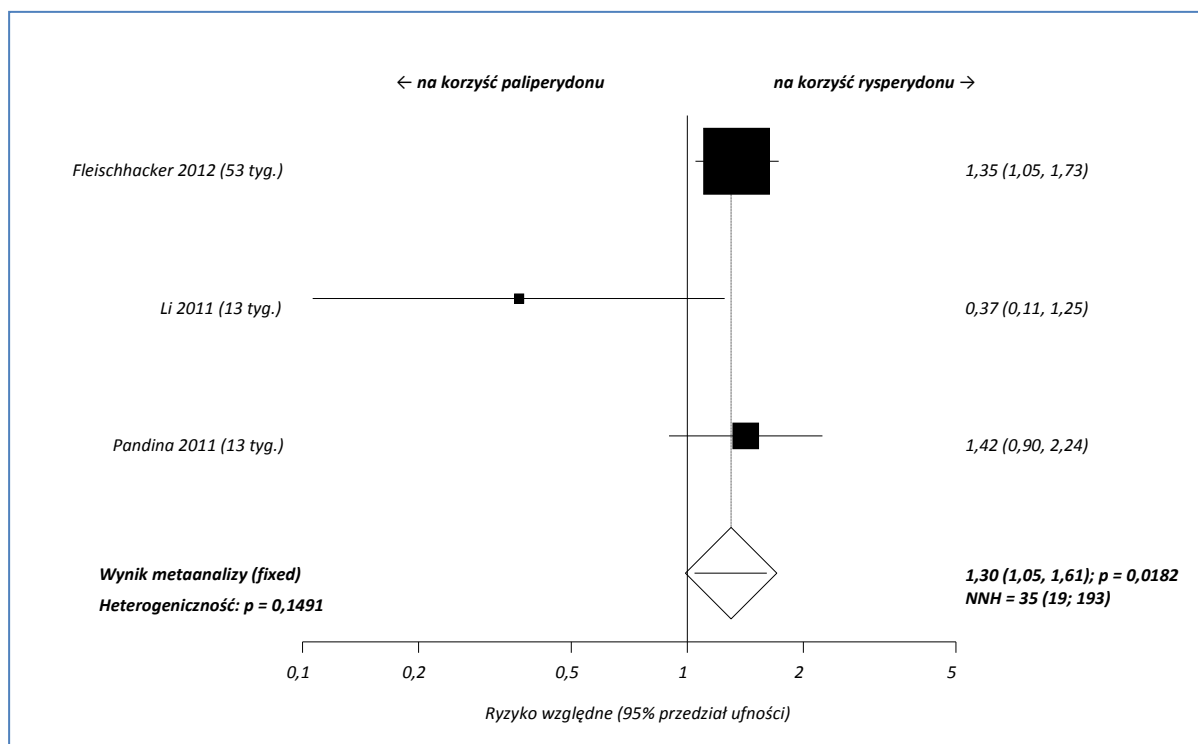
Najczęściej odnotowywanymi poważnymi działaniami niepożądanymi były: pogorszenie schizofrenii i zaburzenia psychiatryczne – opisane w poniższych podrozdziałach. W badaniu *Fleischhacker 2012*

podano informację, że wśród odnotowanych poważnych TEAEs większość związana była z zaburzeniami psychiatrycznymi u 20-25% chorych (n = 72-96) – najczęstszymi były zaburzenia psychotyczne (8-9%) i pogorszenie schizofrenii (6-8%). Tłumaczyć to może odnotowaną różnicę w poważnych TEAEs w tej próbie klinicznej, gdzie zastosowano suboptymalne dawkowanie paliperidonu. W badaniu *Pandina 2011* pogorszenie schizofrenii odnotowano u 2,1-2,5% chorych a zaburzenia psychiatryczne u 1,2-2,1% chorych.

Autorzy badania *Li 2011* także podali informacje o poważnych TEAEs – w grupie paliperidonu u jednego pacjenta wystąpiło pogorszenie schizofrenii, natomiast w grupie rysperydonu u 3 chorych raportowano nudności i wymioty, napad padaczkowy oraz przedawkowanie benzheksolu.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne TEAEs na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych TEAEs; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.



Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było o 30% większe u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do terapii rysperydonem, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61). Wynik był statystycznie znamieny, p = 0,0182. Lecząc 35 chorych ze schizofrenią paliperidonem zamiast rysperydonem w czasie do 13-53 tygodni należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poważnych TEAEs, NNH = 35 (95% CI: 19; 193). Przy interpretacji wyniku należy wziąć pod uwagę, że

obserwowane różnice generowane są przez badanie *Fleischhacker 2012*, w którym zastosowano suboptymalne dawkowanie paliperidonu, a najczęstsze z poważnych TEAEs stanowiły zaburzenia psychiatryczne i pogorszenie schizofrenii. Metaanaliza została wykonana na podstawie założeń modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych była nieistotna ( $p = 0,1491$ ).

#### 1.5.5.2.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych w podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii ocenianą w skali CGI-S (dodatkowa analiza do badania *Pandina 2011, Fu 2014*) zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 56. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	13*	9,2%	150	9*	6,0%	1,53 (0,69; 3,39); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii poważne działania niepożądane wystąpiły u 9,2% chorych z grupy paliperidonu i 6,0% chorych z grupy rysperydonu. Najczęstszymi były zaburzenia psychiatryczne i pogorszenie schizofrenii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

#### 1.5.5.2.2. Poważne pogorszenie schizofrenii

Dane dotyczące pogorszenia schizofrenii, ocenionego jako poważne działanie niepożądane, odnaleziono w badaniu *Pandina 2011* i zamieszczono w tabeli poniżej

*Tabela 57. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne pogorszenie schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; badanie Pandina 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	15*	2,5%	608	13*	2,1%	1,16 (0,56; 2,38); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Poważne pogorszenie schizofrenii odnotowano u 2,5% i 2,1% pacjentów leczonych odpowiednio paliperidonem i rysperydonem. Oszacowana pomiędzy grupami różnica ryzyka wystąpienia poważnego pogorszenia schizofrenii nie była istotna statystycznie.

## 1.5.5.2.3. Poważne zaburzenia psychiatryczne

Poważne działania niepożądane w postaci zaburzeń psychiatrycznych obserwowano u niewielkiego odsetka chorych w badaniu *Pandina 2011* – dane w poniższej tabeli.

Tabela 58. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zaburzenia psychiatryczne; paliperidon vs rysperydon; badanie *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	13*	2,1%	608	7*	1,2%	1,86 (0,77; 4,51); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Poważne zaburzenia psychiatryczne wystąpiły u trochę większego odsetka chorych leczonych paliperidonem niż rysperydonem, odpowiednio 2,1% vs 1,2%. Jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi paliperidonem a rysperydonem w ryzyku wystąpienia poważnych zaburzeń psychicznych.

## 1.5.5.2.4. Poważne TEAEs związane z nawrotem

Autorzy badania *Fleischhacker 2012* przedstawili dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z nawrotem. Dane te zebrano w poniższej tabeli. Wynik znamieny pogrubiono.

Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs związane z nawrotem; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	95	25%	368	67	18%	<b>1,38 (1,04; 1,82); NNH = 15 (8; 106)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie badania *Fleischhacker 2012* 25% chorych leczonych paliperidonem i 18% chorych stosujących rysperydon doświadczyło poważnych działań niepożądanych związanych z nawrotem. Należy uwzględnić jednak, że w ocenianym badaniu zastosowano suboptymalne dawkowanie paliperidonu. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia takich TEAEs było statystycznie istotnie większe w grupie paliperidonu, RR = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,82). Wskaźnik NNH = 15 (95% CI: 8; 106) oznacza, że lecząc 15 pacjentów ze schizofrenią paliperidonem zamiast rysperydonem w czasie 53 tygodni należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku poważnych TEAEs związanych z nawrotem.

### 1.5.5.3. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

Dane dotyczące działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odnaleziono w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*. Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych z takimi TEAEs.

Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	27*	7%	368	22*	6%	1,19 (0,70; 2,04); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	8	3,5%	223	9	4%	0,87 (0,35; 2,14); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	18*	3%	608	10*	1,6%	1,81 (0,86; 3,82); NS

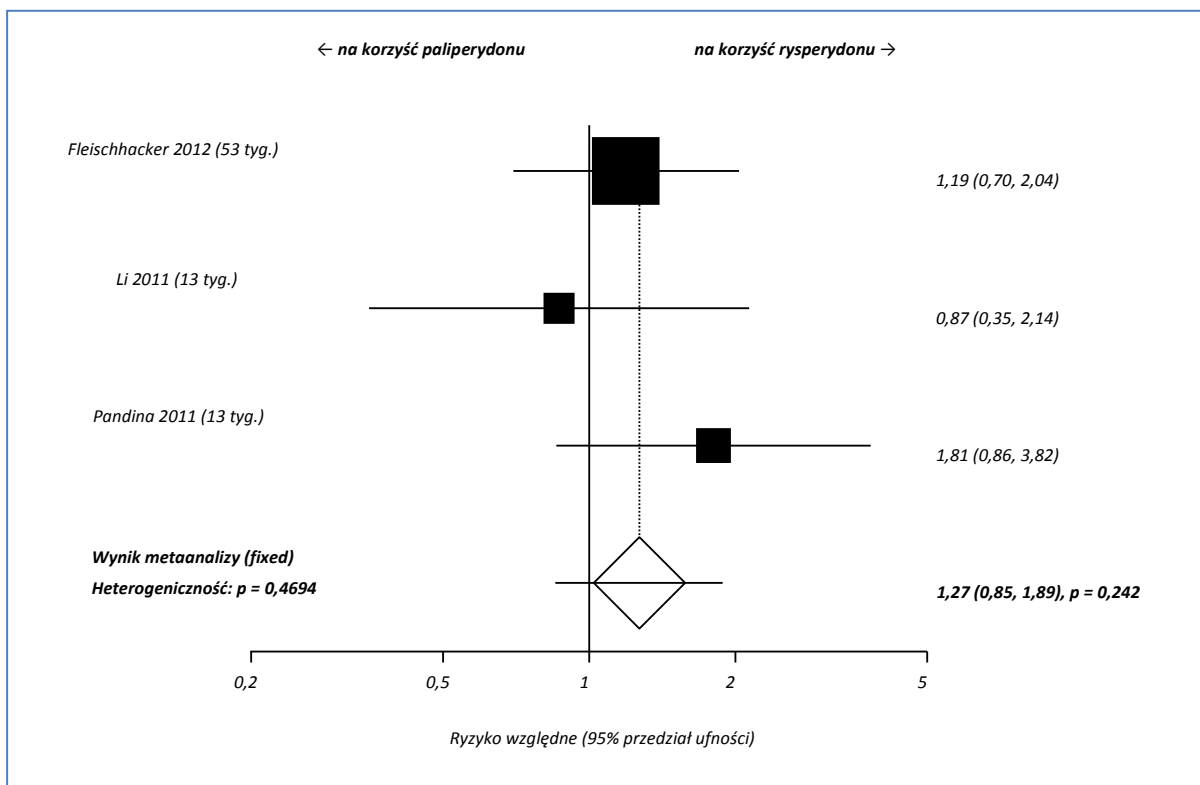
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach kilka procent chorych z obu grup zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperidon vs rysperydon) w ryzyku zakończenia leczenia z powodu TEAEs.

Najczęstszymi TEAEs (występującymi u  $\geq 2$  pacjentów) prowadzącymi do zakończenia leczenia w badaniu *Li 2011* były drażliwość i objawy psychiatryczne. Jako najczęstsze TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia uznano przypadki pogorszenia schizofrenii, lęku, paranoi i zaburzeń psychotycznych zachodzące w 0,3-0,5% przypadków. Natomiast w próbie *Fleischhacker 2012* były to zaburzenia psychiatryczne (5% i 3% odpowiednio w grupie paliperidonu i rysperydonu).

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 1,27 (95% CI: 0,85; 1,89). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,242$ ). Ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,4694$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### 1.5.5.3.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych podgrupach przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.



Tabela 61. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leżeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	1	0,8%	107	0	0,0%	2,55 (0,21; 30,89); NS
		AP+	199	5	2,5%	203	2	1,0%	2,55 (0,58; 11,31); NS
		AP-	56	0	0,0%	56	2	3,6%	0,20 (0,02; 2,17); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

IS istotne statystycznie;

RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmowali wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość przerywania leczenia z powodu występujących działań niepożądanych była podobna we wszystkich podgrupach chorych włączonych do analizy *Alphas 2013*, a różnice pomiędzy grupami leczonymi paliperidonem oraz rysperydonem nie były znamienne statystycznie.

#### 1.5.5.3.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc Fu 2014a* przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	3	1,9%	173	5	2,9%	0,64 (0,17; 2,40); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych kończących leczenie w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, w obrębie podgrupy pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią, wynosił 1,9% w grupie paliperidonu i 2,9% w grupie rysperydonu. Do działań niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia występujących wśród chorych leczonych paliperidonem należały: wydłużenie odcinka QT, paranoja i zaburzenia psychotyczne oraz nadmierne wydzielanie śliny natomiast wśród chorych leczonych rysperydonem

była to bradykardia zatokowa, nieskuteczność leku, próba samobójcza, zmiany elektrokardiogramu i bóle stawów. Oszacowane ryzyko względne pomiędzy grupami nie było istotne statystycznie, RR = 0,64 (95% CI: 0,17; 2,40).

#### 1.5.5.4. Bezsenność

Autorzy wszystkich badań przedstawili informacje o częstości występowania bezsenności. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła bezsenność.

Tabela 63. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	57*	15%	368	55*	15%	1,01 (0,72; 1,41); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	41*	17,9%^	223	30*	13,4%^	1,33 (0,87; 2,05); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	57*	9,4%	608	41*	6,7%	1,39 (0,95; 2,05); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

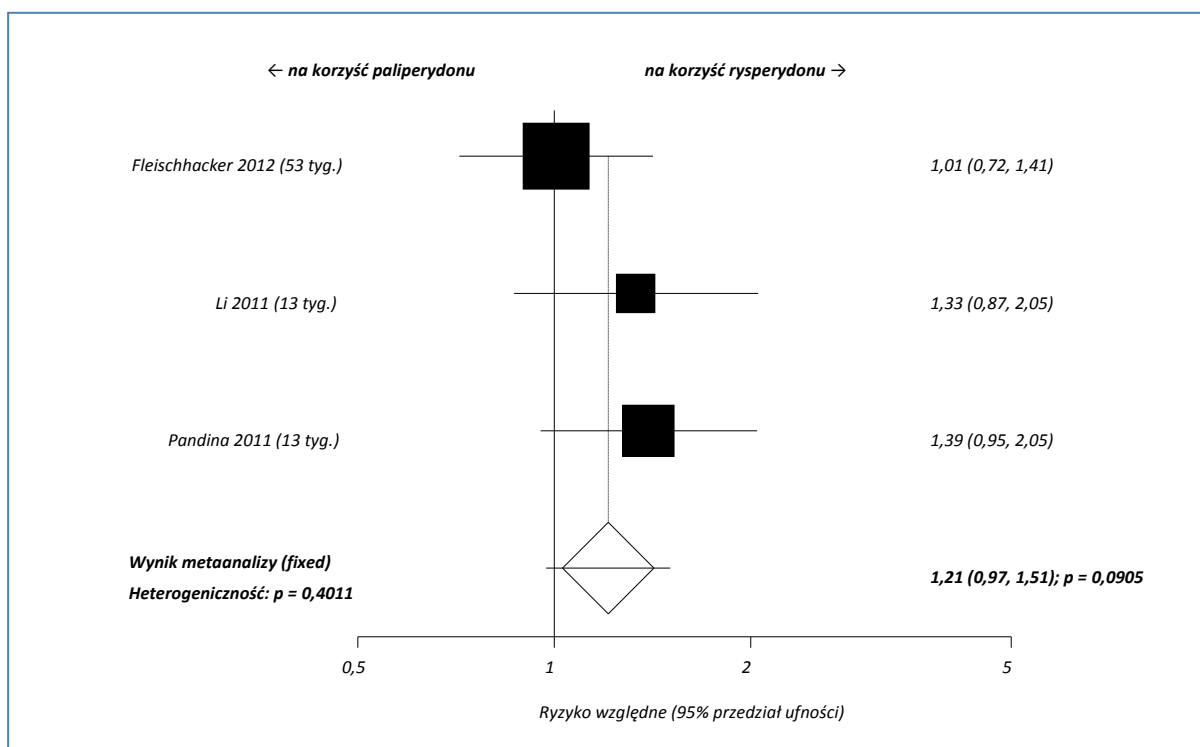
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyko wystąpienia bezsenności było porównywalne w grupach paliperidonu i rysperydonu (odsetki chorych z tym działaniem niepożądanym wyniosły odpowiednio kilka procent w badaniu *Pandina 2011* i kilkanaście w pozostałych próbach). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których raportowano wystąpienie bezsenności na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowane ryzyko wystąpienia bezsenności było porównywalne pomiędzy grupami, wyniosło 1,21 (95% CI: 0,97; 1,51), a wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,0905). Ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (p = 0,4011), w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych.

#### 1.5.5.4.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych doświadczających bezsenności w poszczególnych podgrupach. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 64. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Pandina 2011	13 tygodni	RIS	126	13	10,3%	107	6	5,6%	1,84 (0,75; 4,56); NS
		AP+	199	25	12,6%	203	17	8,4%	1,50 (0,84; 2,67); NS
		AP-	56	4	7,1%	56	4	7,1%	1,00 (0,29; 3,50); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne,

loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;  
 AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;  
 IS istotne statystycznie;  
 RIS pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmowali wyłącznie doustny rysperydon;  
 NS nieistotne statystycznie.

Bezsennaść raportowano u 7% do 12,6% chorych w zależności od wyróżnionej podgrupy. W podgrupach, w których chorzy przyjmowali wcześniej wyłącznie doustny rysperydon lub inne leki przeciwpsychotyczne częstość występowania bezsennaści była nieco większa w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Z kolei w podgrupie chorych, którzy wcześniej nie stosowali leków przeciwpsychotycznych była ona taka sama u chorych z grup paliperidonu i rysperydonu.

#### 1.5.5.4.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane dotyczące chorych z bezsennaścią uwzględniono także w dodatkowej analizie do badania *Pandina 2011 (Fu 2014)*, obejmującej chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii ocenianą w skali CGI-S. Wyniki dla tego punktu oceny zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsennaść; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	15	10,6%	150	16	10,7%	0,99 (0,51; 1,90); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Bezsennaść wystąpiła u podobnego odsetka pacjentów ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii, leczonych paliperidonem lub rysperydonem (odpowiednio 10,6% i 10,7%). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie, RR = 0,99 (95% CI: 0,51; 1,90).

#### 1.5.5.4.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc Fu 2014a*, w której oceniano podgrupę chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące chorych z bezsennaścią. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 66. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	8	5,0%	173	9	5,2%	0,96 (0,39; 2,34); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobny odsetek (5,0% vs 5,2%) chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu raportował występowanie bezsenności. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło RR = 0,96 (95% CI: 0,39; 2,34) i było nieistotne statystycznie.

#### 1.5.5.5. Ból głowy

Liczby i odsetki chorych odczuwających ból głowy w trakcie badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

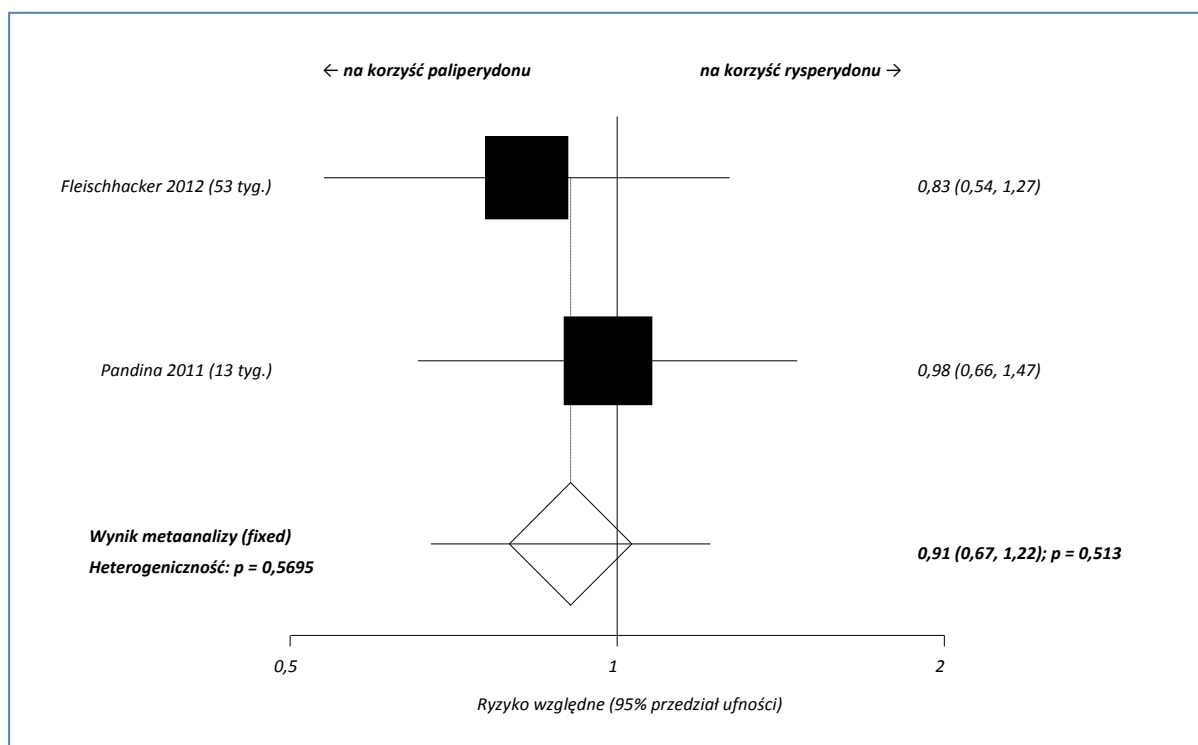
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	34*	9%	368	40*	11%	0,83 (0,54; 1,27); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	43*	7,1%^	608	44*	7,2%^	0,98 (0,66; 1,47); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobny odsetek pacjentów leczonych paliperidonem i rysperydonem (odpowiednio 9% i 11% w badaniu *Fleischhacker 2012*, oraz 7,1% i 7,2% w badaniu *Pandina 2011*) odczuwał bóle głowy w trakcie badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia bólu głowy.

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia bólu głowy u pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do chorych otrzymujących iniekcje rysperydonu. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia bólu głowy było o 9% mniejsze u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,22), wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,513). Metaanaliza wykonana została na podstawie modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna (p = 0,5695).

#### 1.5.5.5.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych podgrupach, u których raportowano ból głowy. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 68. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychoetyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	RIS	126	8	6,3%	107	6	5,6%	1,13 (0,42; 3,05); NS
		AP+	199	18	9,0%	203	19	9,4%	0,97 (0,53; 1,77); NS
		AP-	56	5	8,9%	56	3	5,4%	1,67 (0,46; 6,10); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne,

loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazybę, prometazybę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;  
 AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;  
 RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;  
 NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania bólu głowy wynosiła kilka procent w każdej z wyróżnionych podgrup, zarówno wśród pacjentów leczonych paliperidonem jak i rysperydonem. W żadnym przypadku oszacowana różnica ryzyka występowania tego działania niepożądanego nie była istotna statystycznie.

#### 1.5.5.5.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

W analizie *post-hoc Fu 2014*, obejmującej chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii (oceniającą w skali CGI-S) z badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące bólu głowy w obrębie tej podgrupy. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej. W przypadku, gdy wynik był znamieny statystycznie oznaczono go pogrubioną czcionką.

Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	9	6,3%	150	21	14,0%	<b>0,45 (0,22; 0,93); NNT = 14 (7; 139)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów odczuwających ból głowy, wśród chorych włączonych do analizy *Fu 2014*, był ponad dwukrotnie wyższy w grupie rysperydonu (14,0%) w porównaniu z grupą paliperidonu (6,3%). Oszacowane ryzyko wystąpienia bólu głowy było istotnie mniejsze, RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,93), wśród chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu. Lecząc 14 chorych na schizofrenię paliperidonem zamiast rysperydonem przez 13 tygodni unikniemy jednego dodatkowego przypadku bólu głowy, NNT = 14 (95% CI: 7; 139).

#### 1.5.5.5.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Dane dotyczące bólu głowy w obrębie podgrupy chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* zaprezentowano w analizie *post-hoc Fu 2014*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 70. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	9	5,6%	173	10	5,8%	0,97 (0,41; 2,26); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów z niedawną diagnozą schizofrenii ból głowy odnotowano u podobnego odsetka w grupach paliperidonu i rysperydonu, odpowiednio 5,6% i 5,8%. Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 0,97 (95% CI: 0,41; 2,26) i był to wynik nieistotny statystycznie.

#### 1.5.5.6. Senność

Dane na temat częstości występowania senności przedstawili autorzy badań Li 2011 i Pandina 2011. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące liczby i odsetka chorych odczuwających senność.

Tabela 71. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

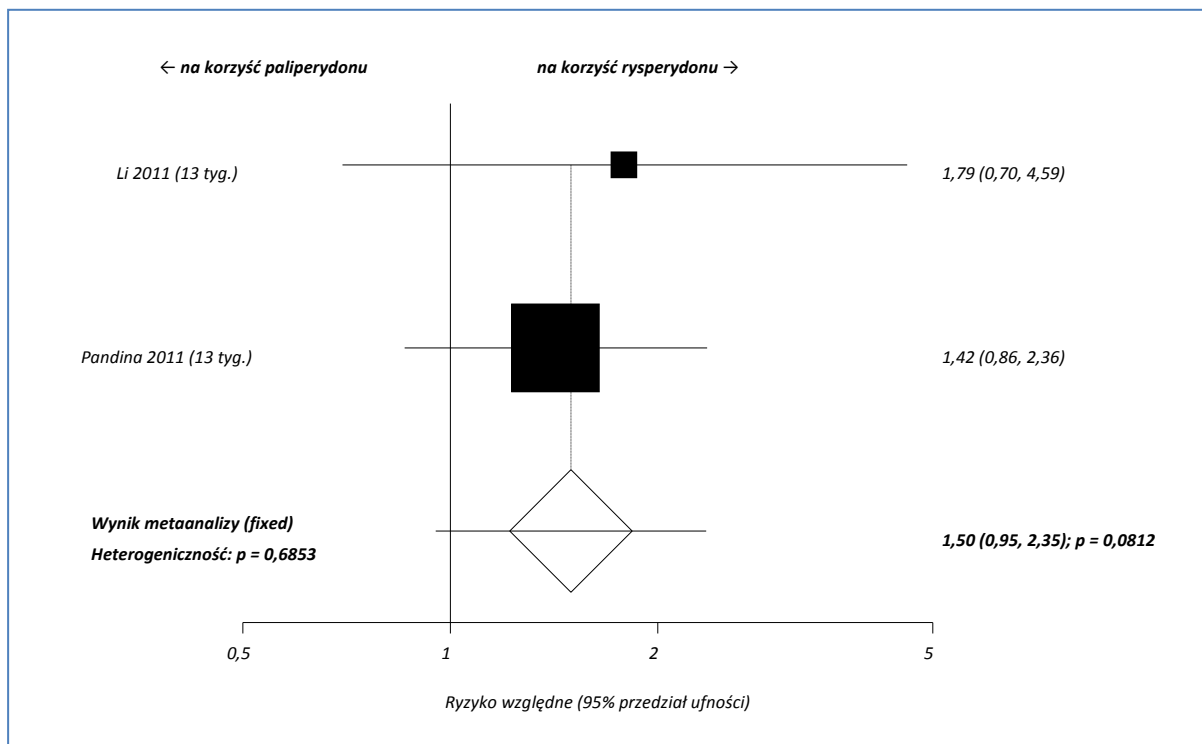
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	11	4,8%	223	6	2,7%	1,79 (0,70; 4,59); NS
Pandina 2011	13 tygodni	606	34*	5,6%^	608	24*	3,9%^	1,42 (0,86; 2,36); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach senność raportowano u kilku procent chorych w obydwu grupach. Ryzyko wystąpienia senności było porównywalne pomiędzy grupami – różnice nieistotne statystycznie.

Dane z badań Li 2011 i Pandina 2011 umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia senności w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia senności u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych stosujących rysperydon wyniosło 1,50 (95% CI: 0,95; 2,35). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,0812). Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych (p = 0,6853), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

#### 1.5.5.6.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych grupach, u których odnotowano senność. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła senność; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychoetyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	5	4,0%	107	6	5,6%	0,71 (0,24; 2,13); NS
		AP+	199	12	6,0%	203	7	3,4%	1,75 (0,73; 4,23); NS
		AP-	56	3	5,4%	56	1	1,8%	3,00 (0,44; 20,63); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne,

loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazybę, prometazybę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazybę;  
 AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;  
 IS istotne statystycznie;  
 RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;  
 NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania senności była porównywalna w wyróżnionych podgrupach chorych i wynosiła od 1,8% do 6,0%. Oszacowane różnice ryzyka występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupami paliperidonu i rysperydonu nie były istotne statystycznie.

#### 1.5.5.6.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane dotyczące chorych częstości występowania senności uwzględniono także w dodatkowej analizie do badania *Pandina 2011 (Fu 2014)*, obejmującej chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii ocenianą w skali CGI-S. Wyniki dla tego punktu oceny zebrano w tabeli poniżej a jeśli wynik był znamienne statystycznie wyróżniono go pogrubioną czcionką.

*Tabela 73. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	11	7,8%	150	2	1,3%	<b>5,81 (1,48; 23,13); NNH = 16 (9; 53)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie *Fu 2014* odsetek pacjentów odczuwających senność był wyższy wśród chorych z grupy paliperidonu w porównaniu do rysperydonu (7,8% vs 1,3%). Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło RR = 5,81 (95% CI: 1,48; 23,13) i było znamienne statystycznie. Lecząc 16 chorych paliperidonem zamiast rysperydonem do 13 tygodni należy się spodziewać jednego dodatkowego przypadku senności, NNH = 16 (95% CI: 9; 53).

#### 1.5.5.6.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a* przedstawili dane dotyczące częstości występowania senności w podgrupie chorych z nowo zdiagnozowaną schizofrenią. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu  $\leq 5$  lat; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	6	3,7%	173	8	4,6%	0,81 (0,30; 2,18); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie  $\leq 5$  przed rozpoczęciem badania Pandina 2011 senność odczuwało 3,7% chorych leczonych paliperidonem i 4,6% chorych z grupy rysperydonu. Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie, RR = 0,81 (95% CI: 0,30; 2,18).

#### 1.5.5.7. Pogorszenie lub nawrót schizofrenii

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano pogorszenie lub nawrót schizofrenii w trakcie badań Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.

Tabela 75. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie lub nawrót schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fleischhacker 2012	53 tygodni	379	45*	12%	368	33*	9%	1,32 (0,87; 2,02); NS
Pandina 2011	13 tygodni	606	29*	4,8%^	608	30*	4,9%^	0,97 (0,59; 1,59); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

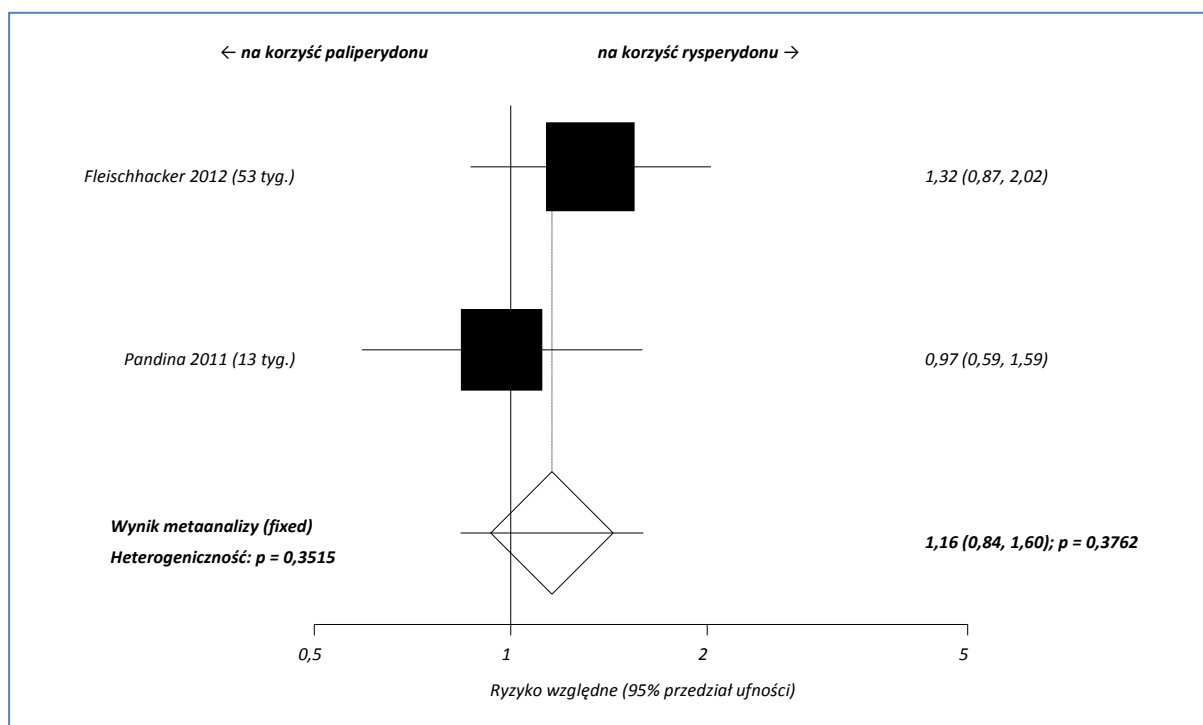
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Objawy pogorszenia schizofrenii stwierdzono u około 5% chorych w obydwu grupach badania Pandina 2011 oraz u 12% i 9% chorych odpowiednio z grup paliperidonu i rysperydonu badania Fleischhacker 2012. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły pogorszenie lub nawrót schizofrenii na podstawie danych z badań Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia lub nawrotu schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia pogorszenia lub nawrotu schizofrenii było o 16% większe u chorych otrzymujących paliperidon w porównaniu do grupy stosującej rysperydon, RR = 1,16 (95% CI: 0,84; 1,60), ale wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,3762). Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,3515).

#### 1.5.5.7.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych grupach, u których raportowano pogorszenie objawów schizofrenii. Wyniki te zawiera poniższa tabela.

Tabela 76. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
		RIS	126	3	2,4%	107	3	2,8%	0,85 (0,20; 3,62); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	11	5,5%	203	7	3,4%	1,60 (0,65; 3,94); NS
		AP-	56	1	1,8%	56	2	3,6%	0,50 (0,07; 3,72); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentylsol, flufenazynę, haloperidol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;  
 RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;  
 NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania pogorszenia schizofrenii była zbliżona we wszystkich wyróżnionych podgrupach: wśród chorych leczonych wcześniej wyłącznie doustnym rysperydonem lub różnymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi lub niestosującymi takiego leczenia. Oszacowane różnice ryzyka występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupą paliperidonu a rysperydonu nie była znamienne statystycznie.

#### 1.5.5.7.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

W analizie *post-hoc Fu 2014* przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych, u których stwierdzono pogorszenie objawów schizofrenii. Analizę przeprowadzono w podgrupie chorych ze znaczą lub ciężką postacią schizofrenii (CGI-S  $\geq$  5 przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczą lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	12	8,5%	150	8	5,3%	1,58 (0,69; 3,68); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Objawy pogorszenia schizofrenii stwierdzono u 8,5% chorych z grupy paliperidonu i 5,3% z grupy rysperydonu. Oszacowane pomiędzy grupami ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia było nieistotne statystycznie, RR = 1,58 (95% CI: 0,69; 3,68).

#### 1.5.5.7.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Dane dotyczące częstości występowania pogorszenia objawów schizofrenii w podgrupie pacjentów z diagnozą tej choroby w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* zaprezentowali autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a*. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	8	5,0%	173	10	5,8%	0,86 (0,36; 2,06); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych 5,0% pacjentów leczonych paliperidonem i 5,8% stosujących rysperydon raportowało pogorszenie objawów schizofrenii. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło  $RR = 0,86$  (95% CI: 0,36; 2,06) i było nieistotne statystycznie.

### 1.5.5.8. Lęk

We wszystkich badaniach odnotowano przypadki lęku w trakcie leczenia paliperidonem i rysperydonem. Dane dotyczące chorych, u których obserwowano to działanie niepożądane, zamieszczono w tabeli poniżej. W przypadku znamiennej różnicy wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpi lęk; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fleischhacker 2012	53 tygodni	379	38*	10%	368	55*	15%	<b>0,67 (0,46; 0,99);</b> <b>NNT = 21 (11; 548)</b>
Li 2011	13 tygodni	229	10*	4,3%^	223	13*	5,8%^	0,75 (0,34; 1,64); NS
Pandina 2011	13 tygodni	606	26*	4,3%	608	13*	2,1%	<b>2,01 (1,05; 3,83);</b> <b>NNH = 47 (24; 570)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

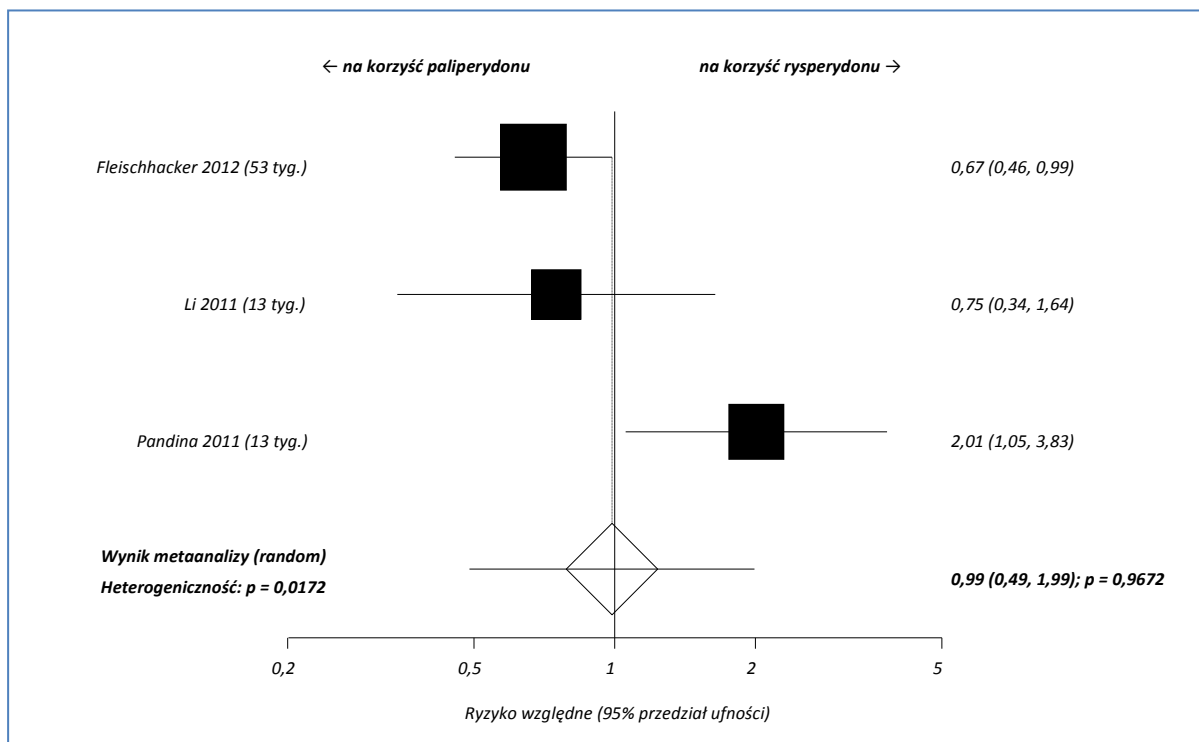
Istotnie mniej chorych z grupy paliperidonu w porównaniu do grupy rysperydonu zgłaszało wystąpienie lęku w trakcie leczenia w badaniu Fleischhacker 2012,  $RR = 0,67$  (95% CI: 0,46; 0,99). Lecząc 21 chorych na schizofrenię paliperidonem zamiast rysperydonem przez 53 tygodnie unikniemy jednego więcej przypadku lęku,  $NNT = 21$  (95% CI: 11; 548). Natomiast w badaniu Pandina 2011 dwa razy więcej chorych leczonych paliperidonem niż rysperydonem odczuwało lęk. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 2,01 (95% CI: 1,05; 3,83) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 47 (95% CI: 24; 570), co oznacza, że lecząc paliperidonem przez 13 tygodni 47 chorych ze schizofrenią zamiast rysperydonem, należy spodziewać się



wystąpienia jednego dodatkowego przypadku lęku. W badaniu *Li 2011* obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia lęku w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.



Ryzyko wystąpienia lęku było zbliżone u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy rysperydonu, RR = 0,99 (95% CI: 0,49; 1,99). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,9672$ ). Metaanaliza wykonana została na podstawie założeń modelu efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była istotna ( $p = 0,0172$ ).

#### 1.5.5.8.1. Analiza post-hoc do badania *Pandina 2011* – *Fu 2014a*

W analizie *post-hoc Fu 2014a*, w której oceniano podgrupę chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące chorych odczuwających lęk. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej. W przypadku znamiennego wyniku wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	11	6,8%	173	3	1,7%	<b>3,94 (1,21; 12,96); NNH = 20 (10; 113)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IS nieistotne statystycznie.

W obrębie podgrupy z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią lęk odczuwało 6,8% chorych stosujących paliperidon i 1,7% pacjentów otrzymujących rysperydon. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 3,94 (95% CI: 1,21; 12,96) i był to wynik statystycznie znamienny. Wskaźnik NNH wyniósł 20 (95% CI: 10; 113), co oznacza, że lecząc paliperidonem przez 13 tygodni 20 chorych ze schizofrenią zamiast rysperydonem, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku lęku.

#### 1.5.5.9. Akatyżja

Dane dotyczące akatyżji, obserwowanej u chorych z prób klinicznych *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, zamieszczono w poniższej tabeli. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyżja; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	18*	4,7% <sup>^</sup>	368	31*	8,3% <sup>^</sup>	<b>0,56 (0,32; 0,98); NNT = 28 (14; 803)</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	30	13,1%	223	44	19,7%	0,66 (0,43; 1,01); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	26*	4,3% <sup>^</sup>	608	28*	4,6% <sup>^</sup>	0,93 (0,56; 1,56); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

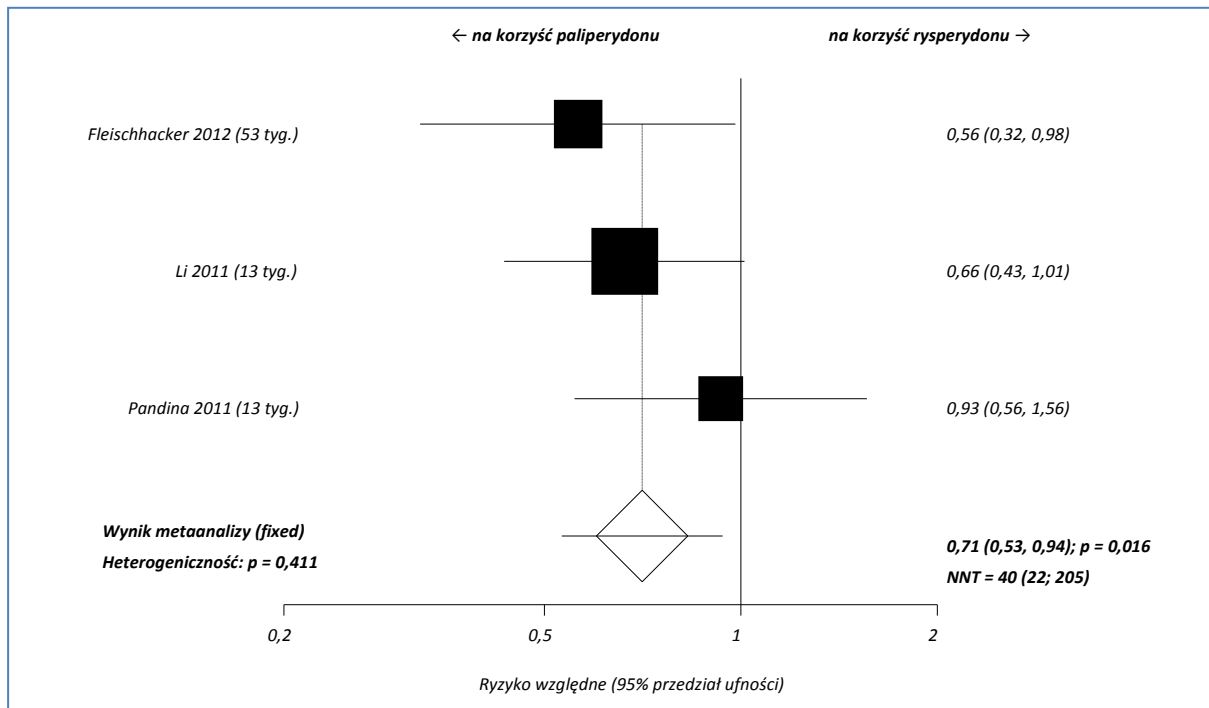
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach akatyżja występowała rzadziej u chorych leczonych paliperidonem niż u pacjentów otrzymujących rysperydon. Wyniki istotne statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Fleischhacker 2012* – oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,56 (95% CI: 0,32; 0,98). Lecząc 28 chorych ze schizofrenią paliperidonem zamiast rysperydonem przez 53 tygodnie unikniemy jednego przypadku akatyżji więcej, NNT = 28 (95% CI: 0,32; 0,98).

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia akatyżji u pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia akatyzzji; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia akatyzzji było o 29% mniejsze u chorych leczonych paliperidonem niż rysperydonem, RR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94). Uzyskany wynik był istotny statystycznie (p = 0,016). Wskaźnik NNT wyniósł 40 (95% CI: 22; 205), co oznacza, że lecząc 40 pacjentów ze schizofrenią paliperidonem do 53 tygodni zamiast podawać w tym czasie rysperydon unikniemy jednego dodatkowego przypadku akatyzzji. Z powodu nieznamiennej heterogenicznosci danych (p = 0,411), do wykonania metaanalizy użyto modelu efektów stałych.

#### 1.5.5.9.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych z akatyzzją w poszczególnych wyróżnionych podgrupach. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 82. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła akatyzzja; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychozyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	5	4,0%	107	4	3,7%	1,06 (0,32; 3,58); NS
		AP+	199	13	6,5%	203	7	3,4%	1,89 (0,80; 4,53); NS
		AP-	56	3	5,4%	56	1	1,8%	3,00 (0,44; 20,63); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;  
 AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;  
 RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;  
 NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych raportujących akatyzię był zbliżony w wyróżnionych podgrupach chorych: leczonych wcześniej wyłącznie doustnym rysperydonem, przyjmujących wcześniej różne doustne leki przeciwpsychotyczne lub nie stosujących takiego leczenia, i wynosił 1,8% do 6,5%. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie paliperidonu w porównaniu do grupy rysperydonu nie było znamienne statystycznie.

#### 1.5.5.9.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane dotyczące częstości akatyzi w obrębie podgrupy chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią (wynik w skali CGI-S w momencie włączania  $\geq 5$ ) zaprezentowano w analizie dodatkowej do badania *Pandina 2011 (Fu 2014)*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyzię; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	10	7,0%	150	8	5,3%	1,32 (0,55; 3,16); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią, w grupie paliperidonu akatyzię występowała u 7,0% chorych w porównaniu do 5,3% u chorych leczonych rysperydonem. Oszacowane ryzyko wystąpienia akatyzię wyniosło RR = 1,32 (95% CI: 0,55; 3,16) i nie było istotne statystycznie.

#### 1.5.5.9.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Odsetki chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, którzy doświadczyli akatyzię, przedstawiono w analizie *post-hoc Fu 2014a*. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyzyja; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a)

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	5	3,1%	173	4	2,3%	1,34 (0,40; 4,55); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych opisywanych w analizie Fu 2014a akatyzyję raportowano z podobną częstością wśród chorych leczonych paliperidonem (3,1%) i rysperydonem (2,3%). Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło RR = 1,34 (95% CI: 0,40; 4,55), i nie był to wynik znamienne istotny.

#### 1.5.5.10. Niepokój

Dane dotyczące częstości występowania niepokoju (ang. *restlessness*) odnaleziono tylko w badaniu Li 2011. Tabela poniżej przedstawia liczby i odsetki chorych z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 85. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	16*	7,0%^	223	22*	9,8%^	0,71 (0,39; 1,30); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie paliperidonu niepokój raportowało 7% pacjentów, natomiast w grupie rysperydonu to działanie niepożądane odnotowano u prawie 10% chorych. Oszacowane ryzyko wystąpienia niepokoju było mniejsze u pacjentów leczonych paliperidonem, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

#### 1.5.5.11. Spowolnienie ruchowe

Dane na temat częstości występowania spowolnienia ruchowego (ang. *bradykinesia*) odnaleziono w jednym badaniu, Li 2011. Liczby i odsetki chorych raportujących to działanie niepożądane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło spowolnienie ruchowe; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	16*	7,0%^	223	9*	4,0%^	1,73 (0,80; 3,77); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Spowolnienie ruchowe odnotowano u kilku procent chorych w obu grupach (7% u chorych stosujących paliperidon i 4% z grupy rysperydonu). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się znacząco między grupami.

### 1.5.5.12. Sztywność mięśniowo-szkieletowa

Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące częstości występowania sztywności mięśniowo-szkieletowej, dane te pochodzą z badania Li 2011.

Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła sztywność mięśniowo-ruchowa; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	10*	4,3%^	223	16*	7,1%^	0,61 (0,29; 1,29); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Sztywność mięśniowo-szkieletowa występowała u kilku procent chorych w obydwu grupach badania Li 2011. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperidon vs rysperydon) w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego.

### 1.5.5.13. Zaburzenia psychiatryczne

W badaniach Fleischhacker 2012 i Pandina 2011 odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych w postaci zaburzeń psychiatrycznych – dane dotyczące odsetka i liczby chorych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.

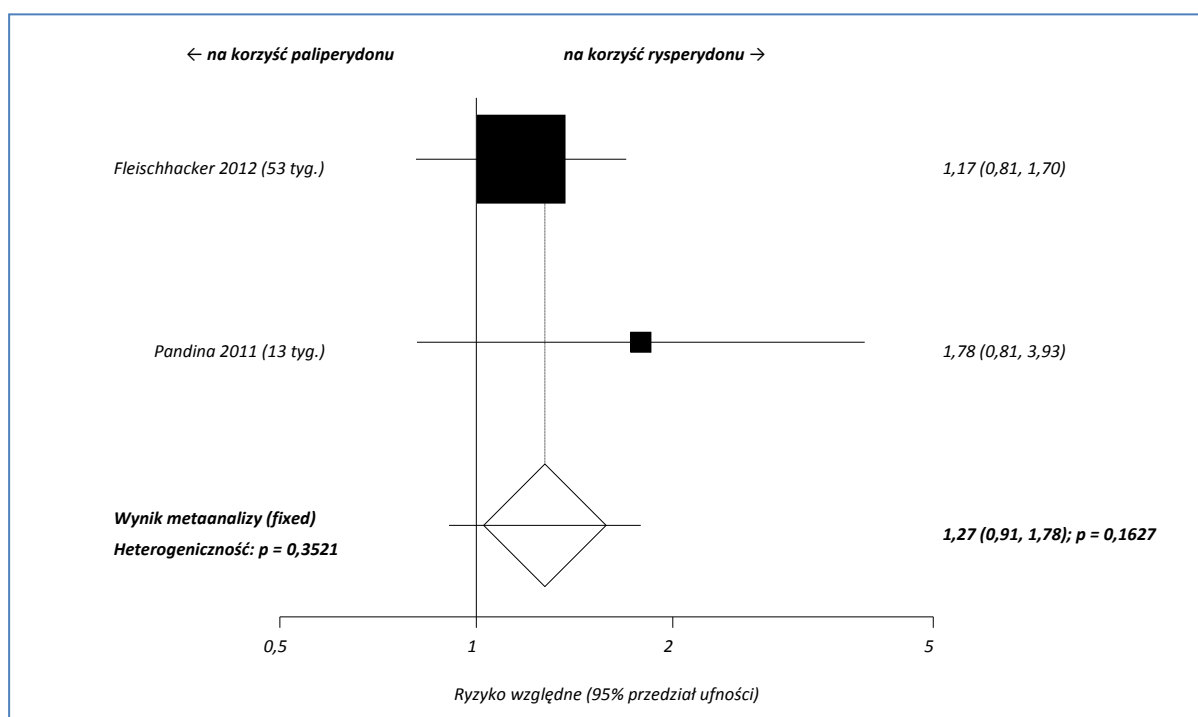
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fleischhacker 2012	53 tygodni	379	53*	14%	368	44*	12%	1,17 (0,81; 1,70); NS
Pandina 2011	13 tygodni	606	16*	2,6%^	608	9*	1,5%^	1,78 (0,81; 3,93); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 ^ dane odczytane z wykresu;  
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* zaburzenia psychiatryczne raportowano u kilkunastu procent chorych, a w próbie *Pandina 2011* u < 3%. Nieco więcej chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon miało zaburzenia psychiatryczne, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.



U chorych leczonych paliperidonem ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych było o 27% większe niż w grupie z rysperydonem, RR = 1,27 (95% CI: 0,91; 1,78), jednak wynik nie okazał się znamienny statystycznie ( $p = 0,1627$ ). Ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych ( $p = 0,3521$ ), metaanalizę wykonano z użyciem modelu efektów stałych.

#### 1.5.5.13.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc Fu 2014a*, obejmującej zdiagnozowanych nie wcześniej niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące częstości występowania zaburzeń psychiatrycznych w obrębie tej podgrupy. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.



Tabela 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	4	2,5%	173	2	1,2%	2,15 (0,47; 9,94); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia psychiatryczne odnotowano u 2,5% pacjentów z grupy paliperidonu i 1,2% z grupy rysperydonu. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło RR = 2,15 (95% CI: 0,47; 9,94) i była to wartość nieistotna statystycznie.

#### 1.5.5.14. Drżenie

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące chorych, u których odnotowano działanie niepożądane w postaci drżenia. Dane pochodzą z badań Li 2011 i Pandina 2011. W przypadku wyników istotnych statystycznie wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 90. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	24	10,5%	223	40	17,9%	<b>0,58 (0,37; 0,93); NNT = 14 (8 ; 97)</b>
Pandina 2011	13 tygodni	606	15*	2,5%^	608	12*	2,0%^	1,25 (0,60; 2,61); NS

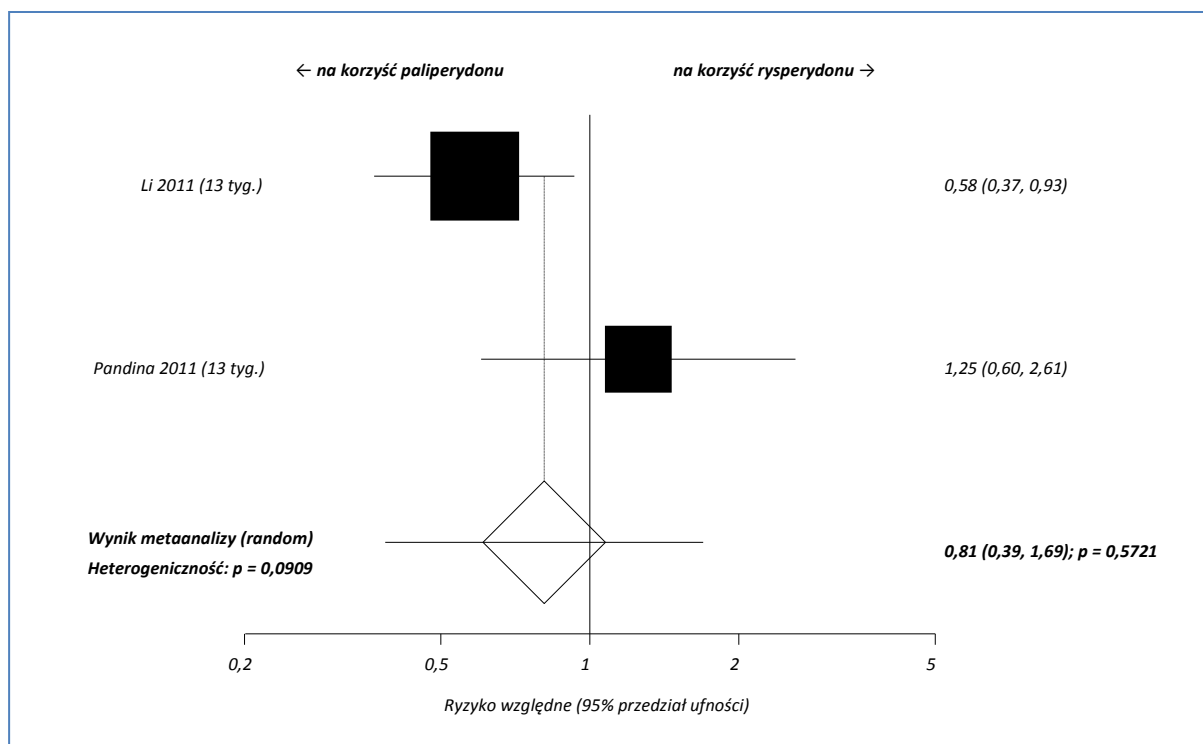
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu Pandina 2011 drżenie odnotowano u podobnego odsetka chorych w grupie paliperidonu i rysperydonu, odpowiednio u 2,5% vs 2,0% pacjentów. Oszacowane ryzyko wystąpienia drżenia u chorych leczonych paliperidonem nie różniło się znamienne w porównaniu do pacjentów z grupy rysperydonu.

Z kolei w badaniu Li 2011 raportowano wyższe odsetki pacjentów odczuwających drżenie, odpowiednio 10,5% w grupie paliperidonu i 17,9% w grupie rysperydonu. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było znamienne statystycznie, RR = 0,58 (95%CI: 0,37; 0,93). Wskaźnik NNT wyniósł 14 (95% CI: 8; 97), co oznacza, że lecząc 14 pacjentów ze schizofrenią paliperidonem do 13 tygodni zamiast podawać w tym czasie rysperydon unikniemy jednego dodatkowego przypadku drżenia.

Na podstawie danych z badań *Li 2011* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia drżenia u pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drżenia; paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia drżenia było o 19% mniejsze w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, RR = 0,81 (95% CI: 0,39; 1,69). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,5721). Wynik obliczony został na podstawie modelu efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była istotna (p = 0,0909).

#### 1.5.5.14.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych podgrupach, u których raportowano drżenie. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 91. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło drżenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychoetyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas	13 tygodni	RIS	126	0	0,0%	107	2	1,9%	0,17 (0,02; 1,87); NS

Badanie <i>Pandina</i> 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
2013		AP+	199	8	4,0%	203	5	2,5%	1,63 (0,57; 4,68); NS
		AP-	56	3	5,4%	56	0	0,0%	7,00 (0,68; 74,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperidol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, risperidon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny risperidon;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z wyróżnionych podgrup nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą paliperidonu a risperidonu w częstości występowania drżenia, które stwierdzano u 0% do 5,4% chorych w zależności od podgrupy.

#### 1.5.5.14.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a* opisali częstość występowania drżenia wśród chorych z diagnozą schizofrenii w czasie  $\leq 5$  lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperidon vs risperidon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	4	2,5%	173	2	1,2%	2,15 (0,47; 9,94); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło drżenie były zbliżone w grupach paliperidonu i risperidonu (2,5% vs 1,2%), a różnice ryzyka względnego były nieistotne statystycznie, RR = 2,15 (95% CI: 0,47; 9,94).

#### 1.5.5.15. Pobudzenie

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* odnotowano przypadki chorych, których wystąpiło pobudzenie. Dane dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.

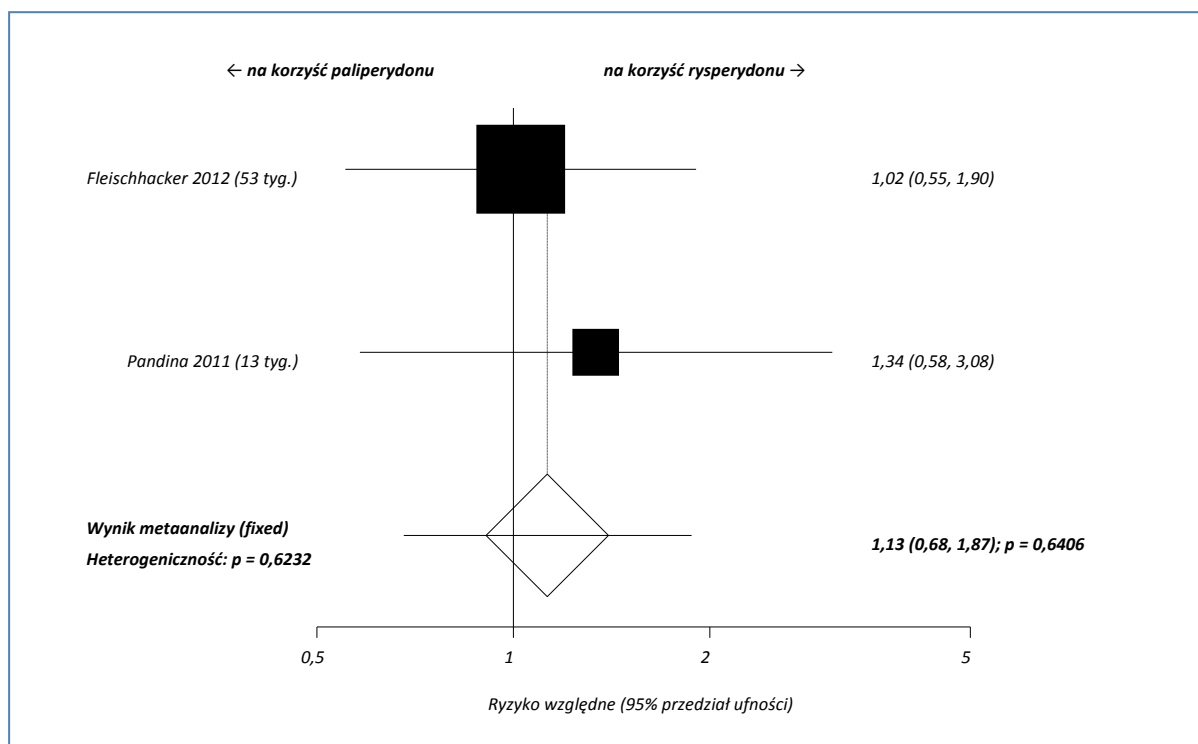
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fleischhacker 2012	53 tygodnie	379	19*	5%^	368	18*	5%^	1,02 (0,55; 1,90); NS
Pandina 2011	13 tygodni	606	12*	2,0%^	608	9*	1,5%^	1,34 (0,58; 3,08); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 ^ dane odczytane z wykresu;  
 NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych leczonych paliperidonem i rysperydonem odczuwających pobudzenie wynosił w badaniu Fleischhacker 2012 5%, a w Pandina 2011 1,5-2%. Oszacowane różnice ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Dane z badań Fleischhacker 2012 i Pandina 2011 umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia pobudzenia w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia pobudzenia u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 1,13 (95% CI: 0,68; 1,87), ale wynik nie był istotny statystycznie

( $p = 0,6406$ ). Metaanalizę przeprowadzono modelem efektów stałych, ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych ( $p = 0,6232$ ).

#### 1.5.5.15.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Ocenę częstości występowania pobudzenia, wśród pacjentów przyjmujących paliperidon lub rysperydon z podgrupy chorych ze znaczą lub ciężką postacią schizofrenii uwzględniono w analizie dodatkowej do badania *Pandina 2011 (Fu 2014)*. Wyniki przedstawione w tej publikacji zebrano poniżej.

*Tabela 94. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	8	5,6%	150	3	2,0%	2,82 (0,83; 9,65); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, którzy doświadczyli pobudzenia był nieco wyższy wśród pacjentów przyjmujących paliperidon (5,6%) niż w grupie rysperydonu (2,0%). Oszacowane ryzyko względne wyniosło  $RR = 2,82$  (95% CI: 0,83; 9,65) i było nieistotne statystycznie.

#### 1.5.5.16. Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* zamieszczono dane dotyczące chorych, u których w trakcie leczenia odnotowano zwiększenie masy ciała, ponadto w pierwszej próbie przedstawiono również dane dotyczące liczby chorych, u których masa ciała zwiększyła się o  $\geq 7\%$ . Również w badaniu *Li 2011* przedstawiono dane o pacjentach, u których obserwowano zwiększenie ( $\geq 7\%$ ) lub zmniejszenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ). Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała.

*Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Jakiegolwiek zwiększenie masy ciała</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	24*	6,3%^	368	29*	7,9%^	0,80 (0,48; 1,35); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	21*	3,5%^	608	13*	2,1%^	1,62 (0,83; 3,17); NS
<b>Zwiększenie masy ciała <math>\geq 7\%</math></b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	346	50	14%	338	52	15%	0,94 (0,66; 1,34); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	32	15,5%	223	35	17,3%	0,89 (0,57; 1,38); NS
<b>Zmniejszenie masy ciała o <math>\geq</math> 7%</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	2	1,0%	223	3	3,0%	0,65 (0,13; 3,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

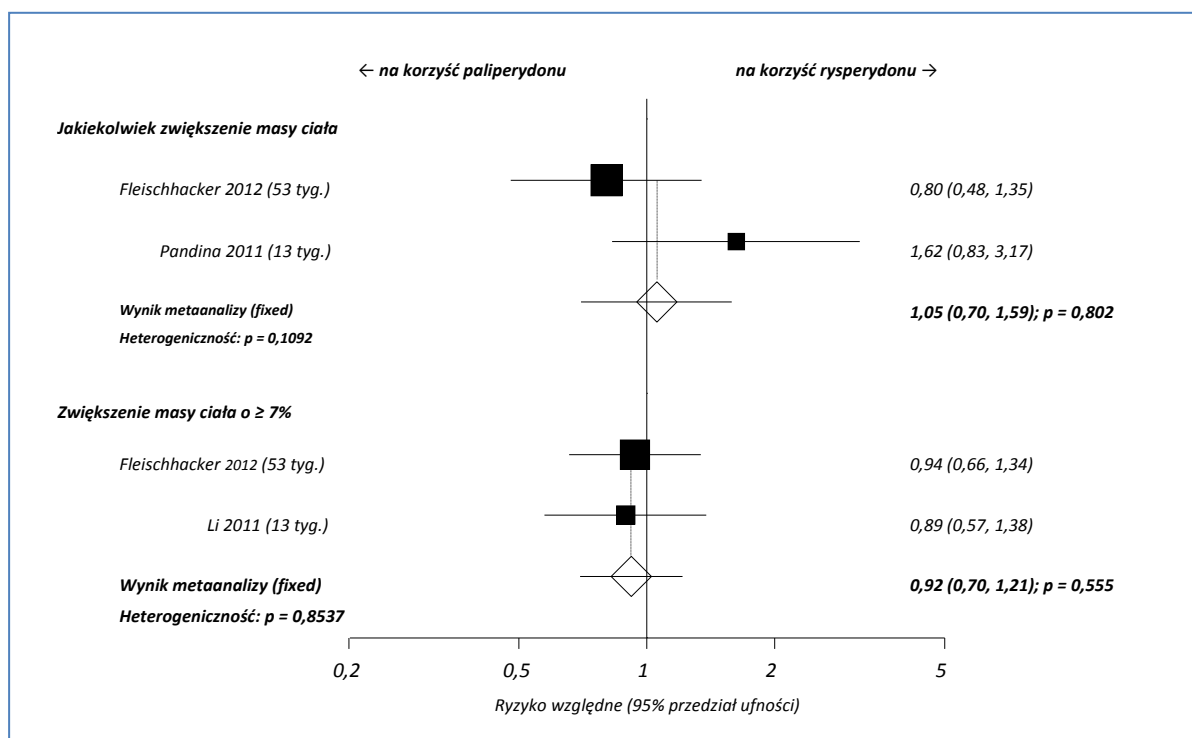
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Pandina 2011* zwiększenie masy ciała obserwowano u podobnego odsetka chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do tych stosujących risperidon (odpowiednio 3,5% vs 2,1%) – oszacowana różnica ryzyka pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Również w przypadku badania *Fleischhacker 2012* oszacowane ryzyko względne wystąpienia zwiększenia masy ciała nie było statystycznie istotne, RR = 0,80 (95%CI: 0,48; 1,35), jednakże obserwowana częstość tego zdarzenia była wyższa niż w badaniu *Pandina 2011* (paliperidon vs risperidon: 6,3% i 7,9%). W obu badaniach podano również informacje na temat średnich zmian masy ciała chorych, które przedstawia Tabela 98 poniżej.

Zmniejszenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) raportowano u 1% pacjentów z grupy paliperidonu u 3% z grupy risperidonu w badaniu *Li 2011*, jednak ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia nie było istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała (jakikolwiek lub  $\geq 7\%$ ) na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka zwiększenia masy ciała – jakiegokolwiek oraz o  $\geq 7\%$ ; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Ryzyko jakiegokolwiek zwiększenia masy ciała u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy otrzymującej rysperydon wyniosło 1,05 (95% CI: 0,70; 1,59), wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,802$ ). Również ryzyko zwiększenia masy ciała o  $\geq 7\%$  nie było istotne statystycznie:  $p = 0,555$ , RR = 0,92 (95% CI: 0,70; 1,21). Obydwe metaanalizy przeprowadzono z użyciem modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (odpowiednio  $p = 0,1092$  i  $p = 0,8537$ ).

#### 1.5.5.16.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych wyróżnionych podgrupach, u których odnotowywano zwiększenie masy ciała. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	5	4,0%	107	2	1,9%	2,12 (0,49; 9,37); NS
		AP+	199	3	1,5%	203	3	1,5%	1,02 (0,24; 4,38); NS



Badanie <i>Pandina</i> 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
		AP-	56	3	5,4%	56	3	5,4%	1,00 (0,24; 4,19); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Zwiększenie masy ciała było raportowane u podobnego odsetka chorych leczonych wcześniej wyłącznie doustnym rysperydonem lub którzy przyjmowali wcześniej różne doustne leki przeciwpsychotyczne lub którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwpsychotycznych, u 1,5% do 5,4% pacjentów. Oszacowane różnice ryzyka występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupami paliperidonu a rysperydonu nie były znamienne statystycznie.

#### 1.5.5.16.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a* zaprezentowali dane na temat odsetka chorych, u których raportowano zwiększenie masy ciała w podgrupie pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

*Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	8	5,0%	173	4	2,3%	2,15 (0,70; 6,61); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią zwiększenie masy ciała raportowano u 5,0% chorych z grupy paliperidonu i 2,3% pacjentów z grupy rysperydonu. Oszacowane ryzyko względne nie wykazało znamienych różnic między grupami, RR = 2,15 (95% CI: 0,70; 6,61).

#### 1.5.5.16.3. Średnie zwiększenie masy ciała

Autorzy wszystkich trzech badań przedstawili dane dotyczące średniego zwiększenia masy ciała u chorych w poszczególnych grupach. Dane te zebrano w poniższej tabeli a w przypadku znamienego wyniku wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 98. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			MD (95% CI)*
		N	Średnia różnica vs w.p. [kg]	SD	N	Średnia różnica vs w.p. [kg]	SD	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	346	-0,2	6,01	338	0,8	5,65	<b>-1,00 (-1,87; -0,13); IS</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1,5	3,10	223	1,5	3,24	0,00 (-0,58; 0,58); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	1,1	3,36	608	1,0	3,14	0,10 (-0,27; 0,47); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

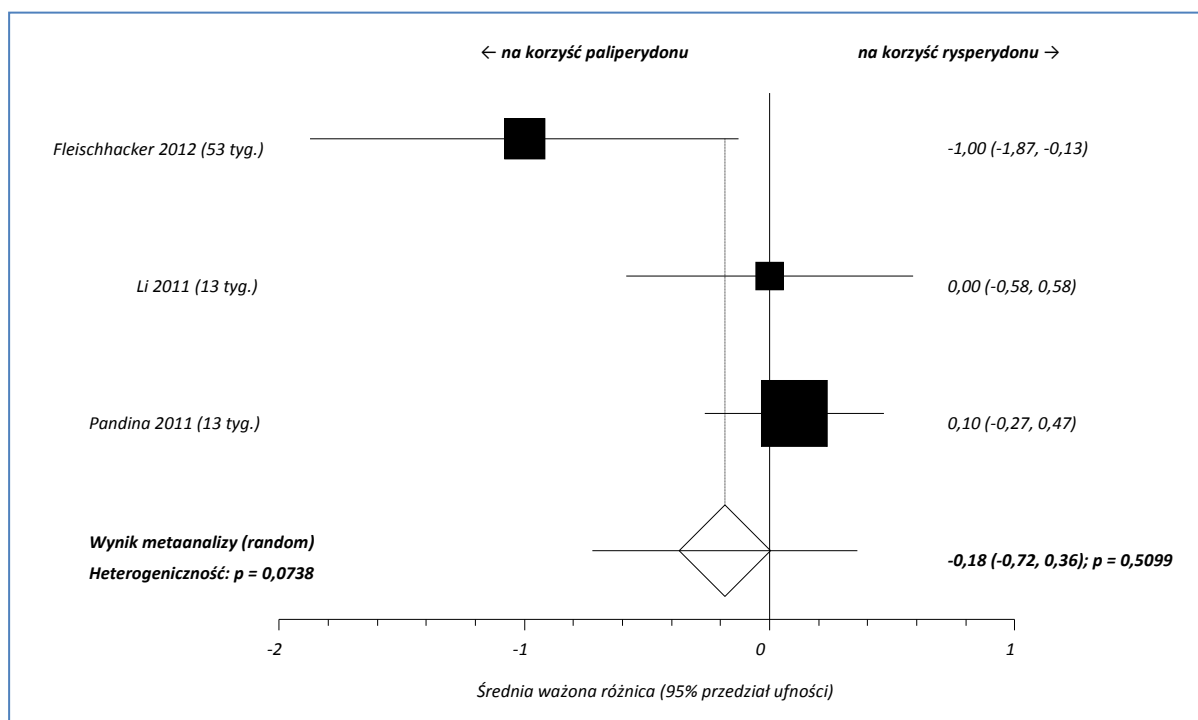
IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie paliperidonu średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,2 (SD: 6,01), a w grupie rysperydonu 0,8 (SD: 5,65). Różnica średnich zmian pomiędzy grupami wyniosła -1,00 (95% CI: -1,87; -0,13), wynik był istotny statystycznie. W pozostałych dwóch badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę zmian średniego zwiększenia masy ciała u pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 26. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami średniego zwiększenia masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian masy ciała pomiędzy grupami wyniosła -0,18 (95% CI: -0,72; 0,36), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5099$ ). Obliczenia wykonano modelem efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była istotna statystycznie ( $p = 0,0738$ ).

#### 1.5.5.16.4. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Zmiana masy ciała była oceniana w analizie *Fu 2011*, do której włączono podgrupę chorych z znaczą lub ciężką postacią schizofrenii z badania *Pandina 2011*. Wyniki przedstawione w tej publikacji zebrano poniżej.

Tabela 99. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z znaczą lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		MD (95% CI)*
			Średnia różnica <sup>#</sup> vs w.p. [kg]	SD*		Średnia różnica <sup>#</sup> vs w.p. [kg]	SD*	
Fu 2014	13 tygodni	142	1,0	3,57	150	0,6	3,67	0,40 (-0,43; 1,23); p = 0,249

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
# średnia różnica najmniejszych kwadratów;  
NS nieistotne statystycznie.

Autorzy analizy odnotowali zwiększenie masy ciała wśród chorych ze znaczą lub ciężką postacią choroby (paliperidon vs rysperydon: 1,0 kg i 0,6 kg), jednak średnia różnica zmian między grupami nie była znamienna statystycznie: MD = 0,4 (95% CI: -0,43; 1,23).

#### 1.5.5.16.5. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a* zaprezentowali dane na temat średnich zmian masy ciała wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 100. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Rysperydon		MD (95% CI)*
			Średnia różnica <sup>#</sup> vs w.p. [kg]	SD*		Średnia różnica <sup>#</sup> vs w.p. [kg]	SD*	
Fu 2014a	13 tygodni	161	1,62	5,08	173	1,53	5,26	0,09 (-1,02; 1,20); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
# średnia różnica najmniejszych kwadratów;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych odnotowano podobne zwiększenie masy ciała, średnio o 1,62 kg w grupie paliperidonu i 1,53 kg w grupie rysperydonu. Różnica zmian między grupami wyniosła MD = 0,09 (95% CI: -1,02; 1,20) i nie był to wynik istotny statystycznie.

#### 1.5.5.17. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Liczby i odsetki chorych, u których w trakcie badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	16*	4,2%^	368	31*	8,4%^	<b>0,50 (0,28; 0,89); NNT = 24 (13; 136)</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	12*	2%	608	12*	2%	1,00 (0,46; 2,17); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

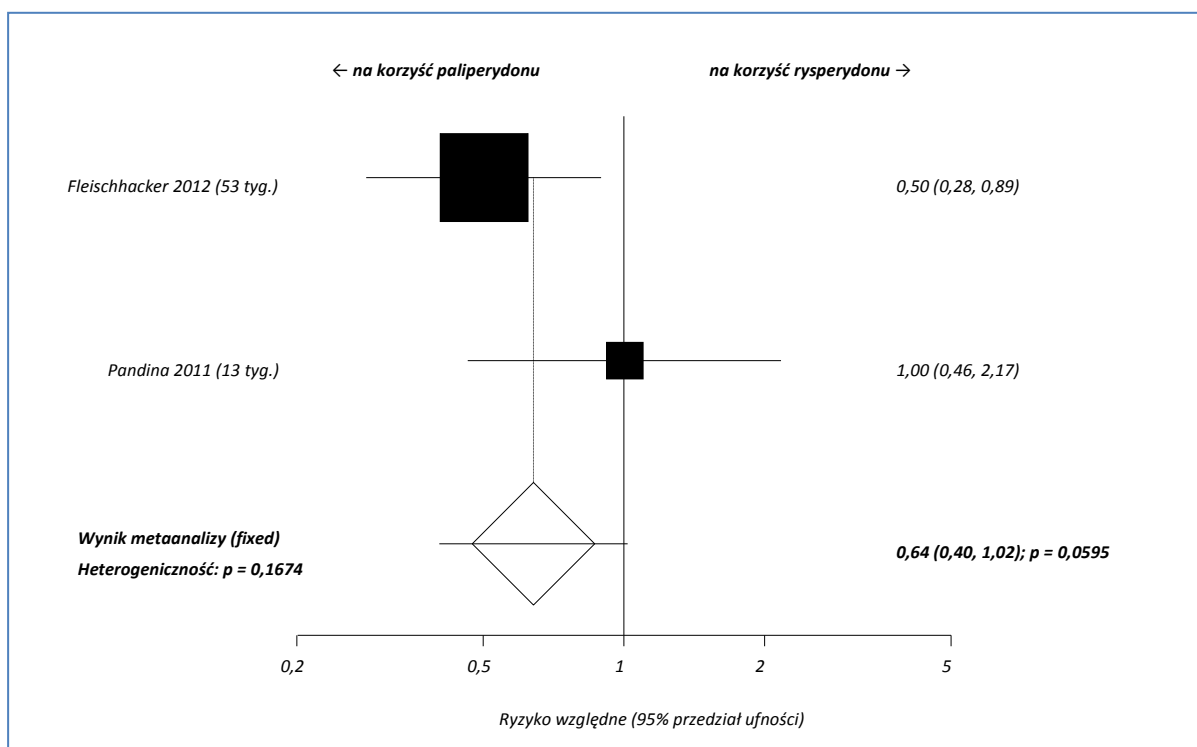
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* istotnie mniej chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu miało zapalenie śluzówki nosa i gardła; oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 0,50 (95% CI: 0,28; 0,89). Lecząc 24 chorych ze schizofrenią paliperidonem przez 53 tygodnie zamiast rysperydonem unikniemy jednego dodatkowego przypadku zapalenia śluzówki nosa i gardła, NNT = 24 (95% CI: 13; 136). W badaniu *Pandina 2011* zapalenie śluzówki nosa i gardła odnotowano z taką samą częstością w obu grupach.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.



Oszacowane ryzyko wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła było o 36% mniejsze w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, RR = 0,64 (95% CI: 0,40; 1,02). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,0595). Ze względu na nieznamienne heterogeniczność (p = 0,1674), obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych.

#### 1.5.5.17.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych podgrupach, u których odnotowywano zapalenie śluzówki nosa i gardła. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	RIS	126	2	1,6%	107	2	1,9%	0,85 (0,15; 4,76); NS
		AP+	199	5	2,5%	203	4	2,0%	1,28 (0,38; 4,33); NS
		AP-	56	2	3,6%	56	3	5,4%	0,67 (0,14; 3,23); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazynę, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Zapalenie śluzówki nosa i gardła odnotowano u podobnego odsetka chorych leczonych wcześniej wyłącznie doustnym rysperydonem lub którzy przyjmowali wcześniej różne doustne leki przeciwpsychotyczne lub którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwpsychotycznych. Oszacowane różnice ryzyka występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupami paliperidonu a rysperydonu (podawanymi w iniekcji) nie były istotne statystycznie.

#### 1.5.5.17.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc* Fu 2014a, obejmującej chorych zdiagnozowanych nie wcześniej niż 5 lat przed rozpoczęciem badania Pandina 2011, podano dane dotyczące częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła w obrębie tej podgrupy. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 103. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	4	2,5%	173	2	1,2%	2,15 (0,47; 9,94); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Zapalenie śluzówki nosa i gardła odnotowano u 2,5% pacjentów z grupy paliperidonu i 1,2% z grupy rysperydonu. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło RR = 2,15 (95% CI: 0,47; 9,94) i była to wartość nieistotna statystycznie.

#### 1.5.5.18. Zakażenie górnych dróg oddechowych

Dane na temat częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, zamieszczone w poniższej tabeli, odnaleziono w badaniu Li 2011.

Tabela 104. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	18*	7,8%^	223	13*	5,8%^	1,35 (0,69; 2,66); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Zakażenie górnych dróg oddechowych stwierdzono u kilku procent chorych w grupie paliperidonu i rysperydonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupami.

### 1.5.5.19. Zaparcia

Jednym z działań niepożądanych obserwowanych w próbach klinicznych Li 2011 i Pandina 2011 były zaparcia. Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 105. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	17*	7,4%^	223	12*	5,3%^	1,38 (0,69; 2,79); NS
<b>Pandina 2011</b>	13 tygodni	606	5*	0,8%	608	19*	3,1%	<b>0,26 (0,10; 0,68); NNT = 44 (25; 126)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

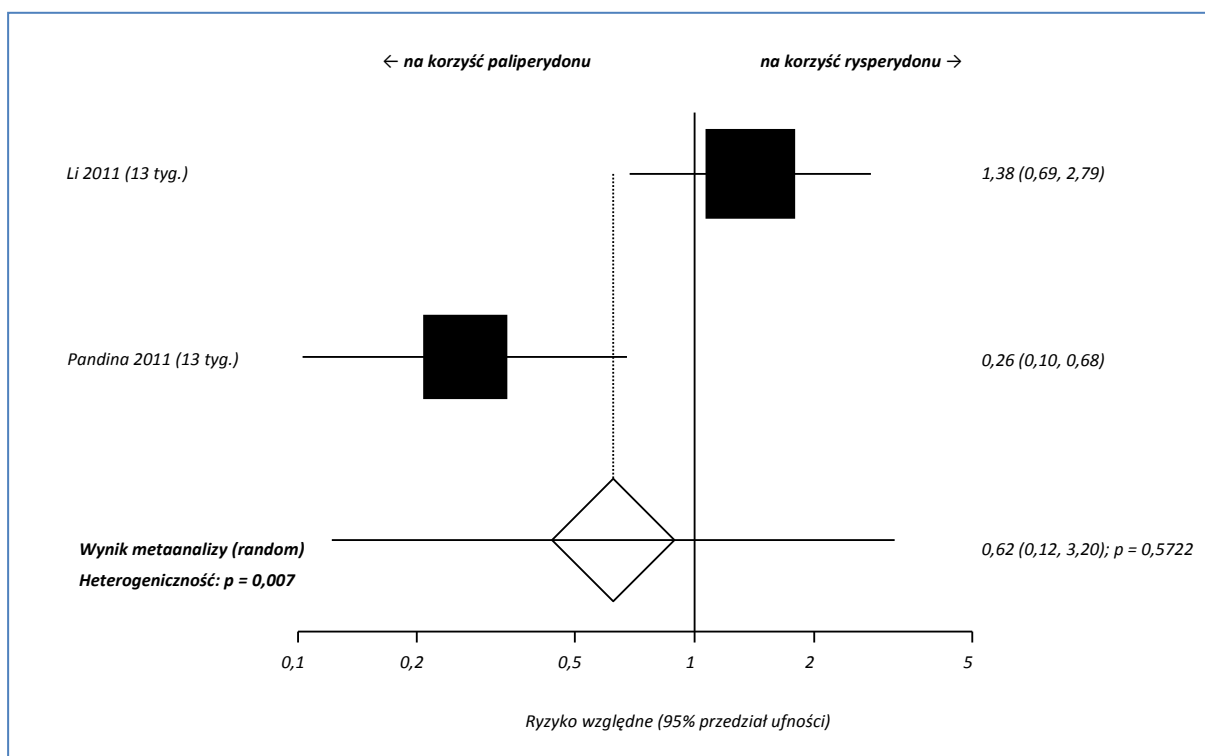
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu Pandina 2011 zaparcia odnotowano istotnie rzadziej u pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon, RR = 0,26 (95% CI: 0,10; 0,68). Wskaźnik NNT wyniósł 44 (95% CI: 25; 126), co oznacza, że lecząc 44 chorych ze schizofrenią paliperidonem przez 13 tygodni zamiast podawać w tym czasie rysperydon unikniemy jednego dodatkowego przypadku zaparcia. W badaniu Li 2011 częstość występowania tego działania niepożądanego była podobna w obu grupach (kilka procent).

Dane z badań Li 2011 i Pandina 2011 umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zaparcia w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.



Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparć; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia zaparcia było o 38% mniejsze u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do stosowania rysperydonu, RR = 0,62 (95% CI: 0,12; 3,20). Wynik nie był istotny statystycznie,  $p = 0,5722$ . Obliczenia przeprowadzono modelem efektów losowych, ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,007$ ).

#### 1.5.5.20. Reakcje w miejscu iniekcji

Według oceny badaczy okolice administracji leków oraz placebo wyglądały podobnie w obydwu grupach w badaniu *Pandina 2011*. W ocenie pacjentów, w obydwu grupach ból w miejscu iniekcji osiągał najwyższe wartości (według oceny w skali VAS, z ang. *Visual Analogue Scale*) po podaniu pierwszego zastrzyku. Mimo iż istotnie mniej chorych otrzymywało iniekcje w mięsień pośladkowy niż naramienny, średni wynik był mniejszy (wskazując na mniejszy ból), kiedy paliperidon był podawany w mięsień pośladkowy, niż mięsień naramienny. Większość iniekcji paliperidonu i dopasowanego placebo ( $\geq 85\%$ ) w mięsień naramienny było administrowanych w dniach 36 i 64.

Z kolei autorzy badania *Li 2011* podali, że ogółem tolerancja w miejscu iniekcji była dobra. Większość działań niepożądanych związanych z miejscem podania była łagodna.

## 1.5.5.20.1. Ból w miejscu iniekcji

Informacje na temat bólu w miejscu iniekcji, który obserwowano u chorych w trakcie badania przedstawili autorzy wszystkich prób klinicznych. Wszelkie dostępne dane zawiera tabela poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotny wynik.

Tabela 106. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ból w miejscu iniekcji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	6*	2,6%	223	1*	0,4%	5,84 (0,93; 36,81); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	31*	5,1%	608	5*	0,8%	<b>6,22 (2,52; 15,42); NNH = 24 (16; 40)</b>
<b>Stwardnienie w miejscu iniekcji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	2*	0,9%	223	0	0%	4,87 (0,44; 54,09); NS
<b>Opuchlizna w miejscu iniekcji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	4*	1,7%	223	0	0%	8,76 (0,85; 91,33); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było większe u chorych otrzymujących paliperidon w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon. Jednak istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko dla danych z badania *Pandina 2011*, RR = 6,22 (95% CI: 2,52; 15,42), NNH = 24 (95% CI: 16; 40). Pozostałe reakcje w miejscu iniekcji (takie jak stwardnienie i opuchlizna) występowały z podobną częstością w obu grupach.

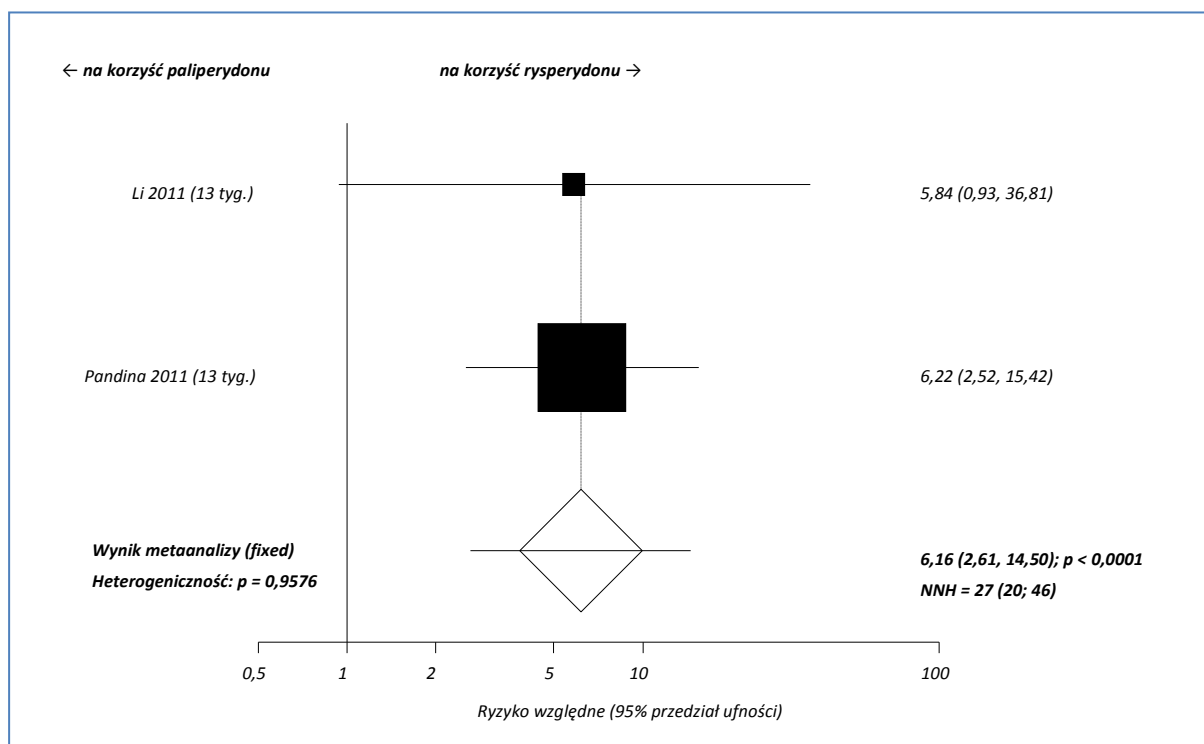
W badaniu *Fleischhacker 2012* podano jedynie, że ból w miejscu iniekcji raportowano z podobną częstością w obydwu grupach (2-3%). W opinii badaczy liczba chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaczerwienieniem, bólem lub opuchlizną w miejscu iniekcji była mniejsza na końcu badania w porównaniu do początku. Ocena bólu w miejscu iniekcji za pomocą skali VAS (0-100 mm) wskazywała na jego zmniejszenie w czasie – w grupie paliperidonu wynik zmniejszył się z 7,8 (SD: 14,12) do 3,4 (SD: 7,22), a w grupie rysperydonu z 9,6 (SD: 14,3) do 3,4 (SD: 7,64), autorzy nie podali informacji o liczbie chorych, dla których wykonana została ta ocena, więc niemożliwe było obliczenie różnicy średnich zmian między grupami. Żaden z chorych nie zakończył leczenia z powodu bólu w miejscu iniekcji.

Autorzy badania *Li 2011* stwierdzili, że działania niepożądane w miejscu iniekcji (stwardnienie, opuchlizna i zaczerwienienie) były głównie łagodne i wystąpiły u < 12% chorych w obydwu grupach. Na

podstawie oceny pacjentów wykazano, że ból w miejscu iniekcji był największy w pierwszym dniu podawania interwencji i średnie nasilenie bólu zmniejszało się w czasie w obu grupach, ale zmiany te nie były istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji na podstawie danych z badań *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.



Oszacowane ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było ponad 6-krotnie większe u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów otrzymujących rysperydon, RR = 6,16 (95% CI: 2,61; 14,50). Wynik był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Lecząc 28 chorych ze schizofrenią paliperidonem zamiast rysperydonem przez 13 tygodni ryzykujemy wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu iniekcji, NNH = 27 (95% CI: 20; 46). Ze względu na brak istotnych różnic w heterogeniczności danych ( $p = 0,9576$ ), obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

#### 1.5.5.20.1.1. Analiza post-hoc do badania *Pandina 2011 – Alphas 2013*

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych grupach, którzy raportowali ból w miejscu iniekcji. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli, a jeśli wynik był znamieny statystycznie wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
		RIS	126	9	7,1%	107	0	0,0%	<b>16,15 (1,66; 160,68); NNH = 14 (8; 29)</b>
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	6	3,0%	203	2	1,0%	3,06 (0,72; 13,16); NS
		AP-	56	6	10,7%	56	0	0,0%	<b>13,00 (1,34; 131,24); NNH = 10 (5; 26)</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych, którzy przyjmowali wcześniej różne doustne leki przeciwpsychotyczne ból w miejscu iniekcji odnotowano u podobnego odsetka chorych leczonych paliperidonem lub rysperydonem w długodziałającej iniekcji. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się znamienne między grupami.

Wśród chorych leczonych wcześniej wyłącznie rysperydonem doustnym, ból w miejscu iniekcji znamienne częściej raportowano u chorych z grupy paliperidonu w porównaniu do grupy rysperydonu, RR = 16,15 (95% CI: 1,66; 160,68). Stosując paliperidon zamiast rysperydonu u 15 chorych z tej grupy przez 13 tygodni należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu iniekcji, NNH = 14 (95% CI: 8; 29). Również w podgrupie chorych, którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwpsychotycznych, w grupie paliperidonu znamienne częściej odnotowywano to działanie niepożądane w porównaniu do grupy rysperydonu, RR = 13,00 (95% CI: 1,34; 131,24); NNH = 10 (95% CI: 5; 26).

#### 1.5.5.20.1.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane na temat częstości występowania bólu w miejscu iniekcji wśród chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii (analiza post-hoc do badania *Pandina 2011*) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014	13 tygodni	142	8	5,6%	150	2	1,3%	<b>4,23 (1,04; 17,41); NNH = 24 (11; 702)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią ból w miejscu iniekcji raportowano istotnie częściej u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do chorych stosujących rysperydon, RR = 4,23 (95% CI: 1,04; 17,41), NNH = 24 (95% CI: 11; 702).

#### 1.5.5.20.1.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

W analizie *post-hoc* Fu 2014a przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych raportujących ból w miejscu iniekcji, w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania Pandina 2011). Wyniki zebrano w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 109. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fu 2014a	13 tygodni	161	7	4,3%	173	1	0,6%	<b>7,52 (1,23; 46,62); NNH = 27 (13; 163)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych raportujących ból w miejscu iniekcji, w obrębie podgrupy pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią, był większy u chorych otrzymujących iniekcje paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, odpowiednio 4,3% vs 0,6%. Oszacowane pomiędzy grupami ryzyko względne wyniosło 7,52 (95% CI: 1,23; 46,62) i był to wynik istotny statystycznie. Lecząc 27 chorych paliperidonem zamiast rysperydonem przez 13 tygodni należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu iniekcji, NNH = 27 (95% CI: 13; 163).

#### 1.5.5.21. TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi

Informacje o działaniach niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi (EPS) odnaleziono w badaniach Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat częstości występowania hiperkinezy u pacjentów z badania Fleischhacker 2012.

Tabela 110. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkineza; paliperidon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Fleischhacker 2012	53 tygodni	379	23*	6%	368	37*	10%	<b>0,60 (0,37; 0,99); NNT = 26 (13; 1157)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowana w próbie klinicznej *Fleischhacker 2012* częstość TEAEs związanych z EPS była mała i podobna pomiędzy obydwoma grupami, z wyjątkiem hiperkinezy, którą stwierdzono u 6% i 10% chorych odpowiednio w grupie paliperidonu i rysperydonu. Oszacowane ryzyko wystąpienia hiperkinezy wyniosło 0,60 (95% CI: 0,37; 0,99) i wynik był statystycznie znamieny. Lecząc przez 53 tygodnie 26 pacjentów ze schizofrenią paliperidonem zamiast rysperydonem unikniemy wystąpienia jednego przypadku hiperkinezy więcej, NNT = 26 (95% CI: 13; 1157). Akatyzia (poważne TEAE) wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy paliperidonu, ale nie skutkowała zakończeniem leczenia. Ponadto w tej grupie odnotowano jeden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego, w wyniku którego pacjent zakończył przedwcześnie leczenie. Nie odnotowano przypadków późnej dyskinezy.

W badaniu *Pandina 2011* odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był podobny w obydwu grupach, żaden odnotowany przypadek nie był poważny. Akatyzia występowała u mniej niż 5% pacjentów w obydwu grupach, a drżenie u mniej niż 3%. W trakcie badania u dwóch chorych (po jednym w każdej z grup) zaobserwowano dyskinezy późne. Żaden z przypadków nie był ciężki ani poważny. U chorego z grupy paliperidonu działanie niepożądane ustąpiło po 19 dniach od wystąpienia, w późniejszym czasie chory otrzymał jeszcze dwie iniekcje leku, a całkowity wynik skali AIMS (z ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) nie pogorszył się. Z kolei chory z grupy rysperydonu stosował wcześniej flufenazyne, która również może prowadzić do wystąpienia dyskinez późnych – nie jest więc wiadome, który z leków był przyczyną wystąpienia tego działania niepożądanego. Ten pacjent mimo kontynuowania leczenia rysperydonem uzyskał poprawę wyniku skali AIMS. W badaniu podano również informację, że nie odnotowano istotnych zmian w wyniku skali oceniającej objawy pozapiramidowe.

#### 1.5.5.21.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphs 2013

W analizie *Alphs 2013* przedstawiono dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych wyróżnionych podgrupach, którzy raportowali poszczególne działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi (EPS). W publikacji opisano te działania niepożądane, które występowały u  $\geq 2\%$  chorych z którejkolwiek podgrupy. Wyniki zebrano w poniższej tabeli, a jeśli były znamienne statystycznie wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>≥ 1 działanie niepożądane związane z EPS</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	10	7,9%	107	9	8,4%	0,94 (0,41; 2,19); NS
		AP+	199	31	15,6%	203	22	10,8%	1,44 (0,87; 2,39); NS
		AP-	56	9	16,1%	56	2	3,6%	<b>4,50 (1,16; 18,00); NNH = 8 (5; 61)</b>
<b>Akatyzja</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	5	4,0%	107	4	3,7%	1,06 (0,32; 3,58); NS
		AP+	199	13	6,5%	203	7	3,4%	1,89 (0,80; 4,53); NS
		AP-	56	3	5,4%	56	1	1,8%	3,00 (0,44; 20,63); NS
<b>Szttywność mięśni</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	2	1,6%	107	3	2,8%	0,57 (0,11; 2,79); NS
		AP+	199	3	1,5%	203	3	1,5%	1,02 (0,24; 4,38); NS
		AP-	56	1	1,8%	56	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,20); NS
<b>Zwiększenie napięcia mięśni</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	0	0,0%	107	0	0,0%	0,85 (0,05; 14,66); NS
		AP+	199	1	0,5%	203	1	0,5%	1,02 (0,11; 9,73); NS
		AP-	56	2	3,6%	56	0	0,0%	5,00 (0,46; 55,21); NS
<b>Szttywność mięśni i stawów</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	2	1,6%	107	1	0,9%	1,70 (0,23; 12,88); NS
		AP+	199	1	0,5%	203	0	0,0%	3,06 (0,25; 37,13); NS
		AP-	56	2	3,6%	56	0	0,0%	5,00 (0,46; 55,21); NS
<b>Drżenie</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	0	0,0%	107	2	1,9%	0,17 (0,02; 1,87); NS
		AP+	199	8	4,0%	203	5	2,5%	1,63 (0,57; 4,68); NS
		AP-	56	3	5,4%	56	0	0,0%	7,00 (0,68; 74,22); NS



Badanie <i>Pandina</i> 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>Parkinsonizm</b>									
<i>Alphas</i> 2013	13 tygodni	RIS	126	0	0,0%	107	0	0,0%	0,85 (0,05; 14,66); NS
		AP+	199	5	2,5%	203	2	1,0%	2,55 (0,58; 11,31); NS
		AP-	56	1	1,8%	56	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,20); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amilsulpyrid, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazynę, prometazyne, kwetiapinę, risperidon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny risperidon;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych, którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwpsychotycznych, w trakcie badania w grupie paliperidonu znamienne częściej raportowano działania niepożądane związane z EPS w porównaniu do grupy risperidonu, RR = 4,50 (95% CI: 1,16; 18,00); NNH = 8 (95% CI: 5; 61). W przypadku pozostałych podgrup (chorzy stosujący wcześniej wyłącznie doustny risperidon lub inne leki przeciwpsychotyczne) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami paliperidonu a risperidonu. Analiza częstości poszczególnych działań niepożądanych związanych z EPS nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w każdej z wyróżnionych podgrup.

#### 1.5.5.21.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014a

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a* przedstawili dane na temat częstości poszczególnych działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi (EPS) występujących wśród chorych z diagnozą schizofrenii w czasie  $\leq 5$  lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki dotyczące tego punktu przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs risperidon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obser- wacji	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b><math>\geq 1</math> działanie niepożądane związane z EPS</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	18	11,2%	173	14	8,1%	1,38 (0,72; 2,66); NS
<b>Drżenie mięśni</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	0	0,0%	3,22 (0,27; 39,09); NS

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obser- wacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Dystonia</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	0	0,0%	173	2	1,2%	0,21 (0,02; 2,37); NS
<b>Skurcze mięśni</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	0	0,0%	3,22 (0,27; 39,09); NS
<b>Akatyzja</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	5	3,1%	173	4	2,3%	1,34 (0,40; 4,55); NS
<b>Niepokój</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	2	1,2%	173	0	0,0%	5,37 (0,49; 59,62); NS
<b>Spowolnienie ruchowe</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	0	0,0%	3,22 (0,27; 39,09); NS
<b>Ślinotok</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	0	0,0%	3,22 (0,27; 39,09); NS
<b>Zaburzenia pozapiramidowe</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	0	0,0%	173	1	0,6%	0,36 (0,03; 4,33); NS
<b>Hipokinezja</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	0	0,0%	3,22 (0,27; 39,09); NS
<b>Szttywność mięśni</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	3	1,9%	173	4	2,3%	0,81 (0,20; 3,17); NS
<b>Zwiększenie napięcia mięśni</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	2	1,2%	173	1	0,6%	2,15 (0,28; 16,32); NS
<b>Szttywność mięśni i stawów</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	1	0,6%	1,07 (0,11; 10,24); NS
<b>Chód parkinsonowski</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	0	0,0%	173	1	0,6%	0,36 (0,03; 4,33); NS
<b>Parkinsonizm</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	1	0,6%	1,07 (0,11; 10,24); NS
<b>Drżenie</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	4	2,5%	173	2	1,2%	2,15 (0,47; 9,94); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Żadne z działań niepożądanych związanych z EPS nie zostało zaobserwowane u  $\geq 5\%$  pacjentów z obu grup, nie odnotowano także znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych AEs w grupach paliperidonu i rysperydonu. Przynajmniej jedno takie działanie odnotowano u 11,2% chorych z grupy paliperidonu i 8,1% z grup rysperydonu.

#### 1.5.5.21.3. Pogorszenie EPS

Ocena objawów pozapiramidowych wykonywana jest za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Pierwsza skala służy do oceny występowania parkinsonizmu, druga opisuje nasilenie akatyzji, a w trzeciej ocenie poddaje się nasilenie ruchów mimowolnych (tzw. dyskinez późnych). W każdej z nich zwiększenie uzyskanego wyniku wskazuje na pogorszenie się stanu chorego i nasilenie objawów. W tabeli poniżej przedstawiono dane z badania *Fleischhacker 2012* dotyczące odsetków chorych, u których stwierdzono zwiększenie wyników w poszczególnych skalach oceniających nasilenie objawów EPS.

Tabela 113. Liczba i odsetek pacjentów ze zwiększonymi wynikami w skalach SAS, BARS i AIMS; paliperidon vs rysperydon; badanie *Fleischhacker 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Skala SAS</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	47	12%	368	53	14%	0,86 (0,60; 1,24); NS
<b>Skala BARS</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	24	6%	368	24	7%	0,97 (0,57; 1,67); NS
<b>Skala AIMS</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	15	4%	368	12	3%	1,21 (0,59; 2,52); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku pogorszenia objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Ogółem otrzymane wyniki wskazują, że leczenie paliperidonem lub rysperydonem wiązało się z małą częstością działań niepożądanych związanych z EPS.

#### 1.5.5.21.3.1. Analizy post-hoc do badania *Pandina 2011 – Fu 2014 i Fu 2014a*

W analizach *post-hoc* do badania *Pandina 2011 (Fu 2014 – pacjenci ze znaczną lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji i Fu 2014a – pacjenci ze schizofrenią zdiagnozowaną  $\leq 5$  lat przed włączeniem do badania)* przedstawiono opisowo wyniki dotyczące oceny objawów pozapiramidowych, które wykonywane są za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Średnie wyniki oceny objawów pozapi-

ramidowych w tych skalach w obu analizach wynosiły < 1 dla grup paliperidonu i rysperydonu w trakcie całego okresu obserwacji. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zmianie wyników w czasie.

#### 1.5.5.21.4. Zużycie leków anti-EPS

Na początku badania *Pandina 2011* w grupie paliperidonu 28% chorych stosowało leki anti-EPS, a w grupie rysperydonu 24%. W trakcie badania 33% chorych w grupie PP i 29% w grupie RIS-LAI używało benzodiazepiny – najczęściej stosowano lorazepam. Po 13 tygodniach leczenia odnotowano istotne zmniejszenie zużycia dodatkowych leków w obydwu grupach. Na końcu okresu obserwacji odsetek chorych stosujących takie leki wynosił odpowiednio 7% i 5%. Również w badaniu *Fleischhacker 2012* odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na stosowanie leków anti-EPS w miarę upływu czasu trwania terapii – w grupie paliperidonu odsetek pacjentów stosujących takie leki dodatkowe zmniejszył się z 21% do 9%, a w grupie rysperydonu z 19% do 12%. W badaniu tym w trakcie fazy z randomizacją leki anti-EPS podawano 18% chorym z grupy paliperidonu i 21% chorym z grupy rysperydonu. Z kolei w momencie rozpoczęcia badania *Li 2011* leki anti-EPS przyjmowało 8,8% chorych z grupy paliperidonu i 10,6% chorych z grupy rysperydonu. Dane na ten temat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114. Liczba i odsetek pacjentów stosujących leki anti-EPS; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>W trakcie badania</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	67	18%	368	76	21%	0,86 (0,64; 1,15); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	72*	31,4%	223	103*	46,2%	<b>0,68 (0,54; 0,86); NNT = 7 (5; 18)</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	170*	28%	688	165*	24%	1,17 (0,97; 1,41); NS
<b>Na końcu okresu obserwacji</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	36	9%	368	44	12%	0,79 (0,53; 1,20); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	42*	7%	608	30*	5%	1,40 (0,90; 2,21); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

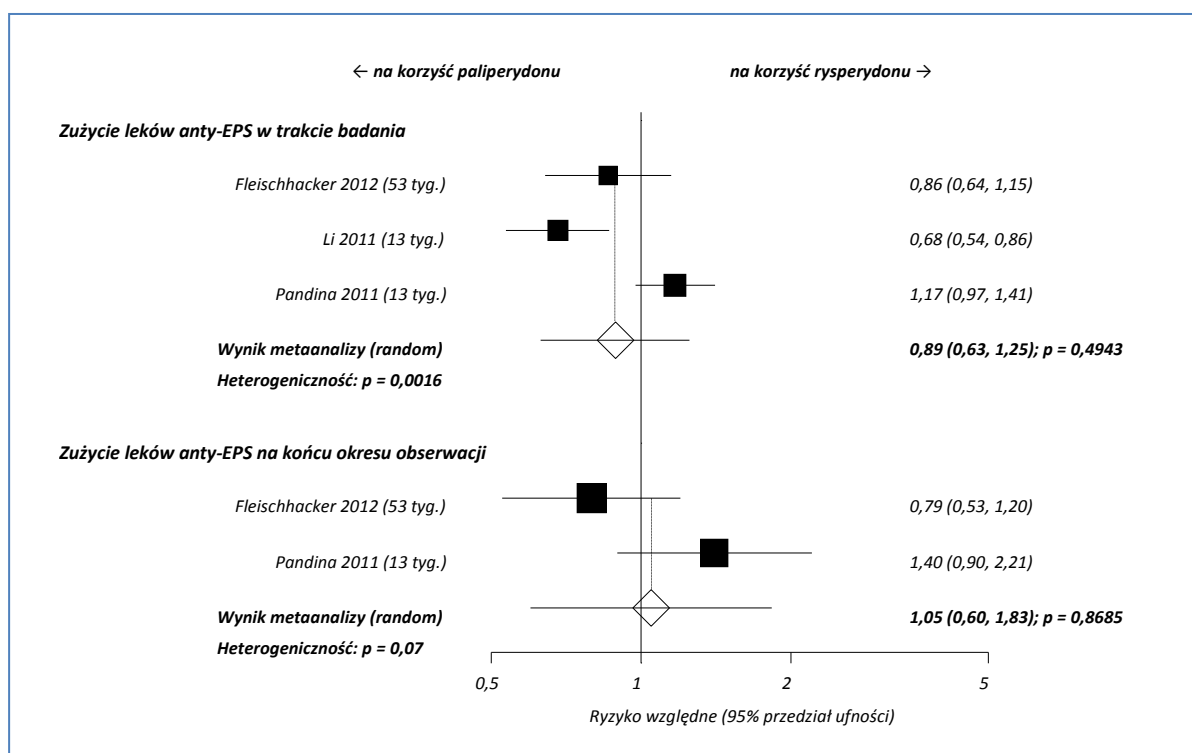
W badaniu *Li 2011* istotnie mniej chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy rysperydonu stosowało dodatkowo leki anti-EPS. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86). Wskaźnik NNT wyniósł 7 (95% CI: 5; 18), co oznacza, że lecząc 7 chorych ze schizofrenią paliperidonem zamiast rysperydonem unikniemy jednego przypadku stosowania leków anti-EPS więcej.

W pozostałych próbach klinicznych odsetek pacjentów korzystających z leków anti-EPS w trakcie badania nie różnił się znacząco między grupami.

Odsetek chorych stosujących leki anti-EPS na końcu okresu obserwacji nie różnił się w sposób znaczący między grupami. Oszacowane ryzyko względne pomiędzy grupami paliperidon vs rysperydon nie było znaczące statystycznie.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka konieczności stosowania leków anti-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji (w tym przypadku dane pochodziły z dwóch badań – *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*) u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 30. Metaanaliza ryzyka konieczności stosowania leków anti-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko konieczności stosowania leków anti-EPs w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji wyniosło odpowiednio  $RR = 0,89$  (95% CI: 0,63; 1,25) i  $RR = 1,05$  (95% CI: 0,60; 1,83). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (odpowiednio  $p = 0,4943$  i  $p = 0,8685$ ). Ze względu na znaczącą heterogeniczność danych z badań (odpowiednio  $p = 0,0016$  i  $p = 0,07$ ), obydwie metaanalizy przeprowadzono modelem efektów losowych.

#### 1.5.5.21.4.1. Analizy post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014 i Fu 2014a

W analizach *post-hoc* do badania *Pandina 2011 (Fu 2014* – pacjenci ze znaczą lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji i *Fu 2014a* – pacjenci ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie  $\leq 5$  lat przed włączeniem do badania) raportowano zużycie leków anty-EPS. W podgrupie z analizy *Fu 2014* w trakcie badania stosowania takich leków wymagało 15,5% pacjentów stosujących paliperidon oraz 11,3% pacjentów stosujących rysperydon – różnica nieistotna statystycznie, RR = 1,37 (95% CI: 0,76; 2,45). Autorzy analizy *Fu 2014a* również podali, że leki antycholinergiczne stosował podobny odsetek pacjentów w obu grupach (paliperidon vs rysperydon: 6,8% i 8,7%, RR = 0,79 [95% CI: 0,38; 1,63]).

#### 1.5.5.22. TEAEs związane z metabolizmem glukozy

Dane na temat działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy odnaleziono w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano takie działania niepożądane.

Tabela 115. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

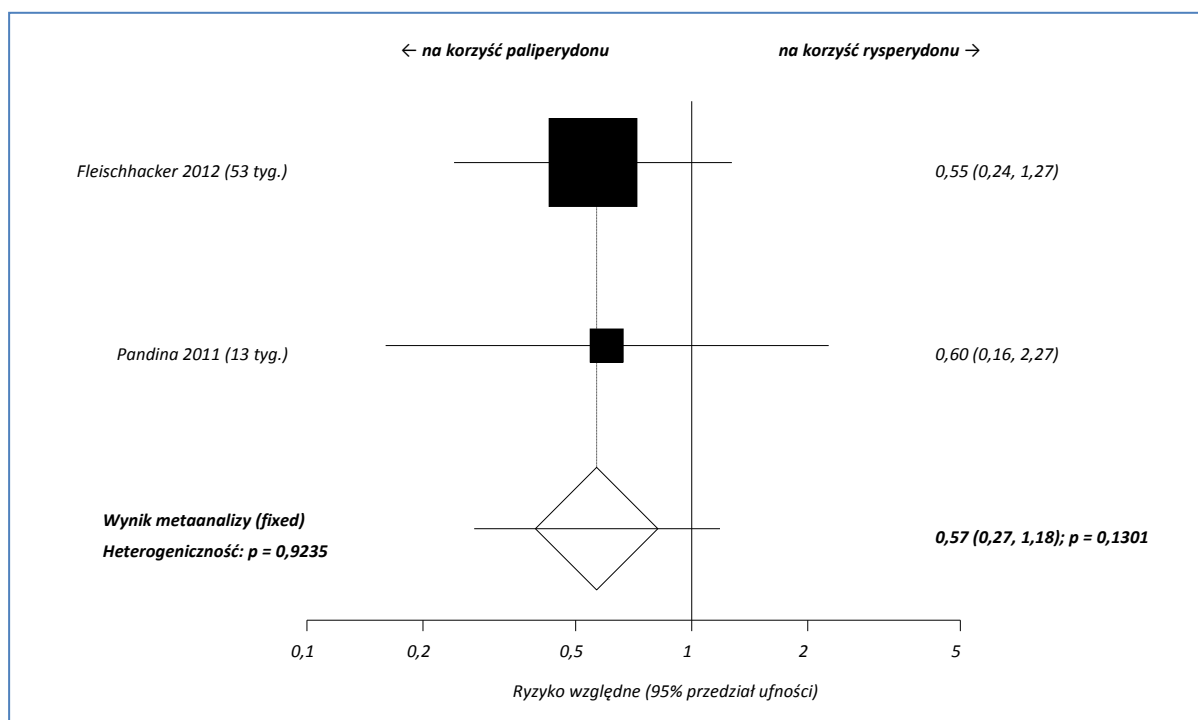
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	8	2,1%*	368	14	3,8%*	0,55 (0,24; 1,27); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	3*	0,5%	608	5*	0,8%	0,60 (0,16; 2,27); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z glukozą było mniejsze w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie. Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obydwu badaniach (< 4%).

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z glukozą na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych związanych z glukozą u chorych z grupy paliperidonu w porównaniu do chorych z grupy rysperydonu wyniosło 0,57 (95% CI: 0,27; 1,18). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,1301). Obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,9 235).

#### 1.5.5.22.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *Alphas 2013* przedstawili dane dotyczące odsetków chorych w poszczególnych podgrupach, którzy raportowali  $\geq 1$  działanie niepożądane związane z metabolizmem glukozy. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 116. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło  $\geq 1$  działanie niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc *Alphas 2013*).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<i>Alphas</i> 2013	13 tygodni	RIS	126	0	0,0%	107	0	0,0%	0,85 (0,05; 14,66); NS
		AP+	199	1	0,5%	203	0	0,0%	3,06 (0,25; 37,13); NS



Badanie <i>Pandina</i> 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
		AP-	56	0	0,0%	56	0	0,0%	1,00 (0,06; 17,17); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chloropromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazynę, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazynę, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Autorzy analizy *Alphas 2013* opisali jeden przypadek zwiększenia stężenia glukozy, odnotowany u chorego z grupy leczonej paliperidonem, który wcześniej otrzymywał różne doustne leki przeciwpsychotyczne (różnice w stosunku do grupy rysperydonu nie były znamienne statystycznie).

#### 1.5.5.22.2. Analizy post-hoc do badania *Pandina 2011 – Fu 2014 i Fu 2014a*

Również w autorzy analiz *post-hoc* do badania *Pandina 2011 (Fu 2014 – pacjenci ze znaczą lub ciężką postacią choroby w momencie randomizacji i Fu 2014a – pacjenci ze schizofrenią zdiagnozowaną ≤ 5 lat przed włączeniem do badania)* przedstawili wyniki odnoszące się do zmian metabolizmu glukozy. W obu analizach wyniki te były zbliżone w grupach paliperidonu i rysperydonu i nie były istotne statystycznie. W analizie *Fu 2014a* oprócz zmian stężenia glukozy w surowicy, przedstawiono również dane na temat zmian HDL, LDL i stężenie trójglicerydów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 117. Zmiana stężenia parametrów metabolicznych; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu2014a).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres ob- serwacji	Paliperidon			Risperidon			MD (95% CI)*
		N	Wynik wyj- ściowy [mg/dl] (SD)	Średnia zmia- na <sup>#</sup> [mg/dl] (SD*)	N	Wynik wyj- ściowy [mg/dl] (SD)	Średnia zmia- na <sup>#</sup> [mg/dl] (SD*)	
<b>Średnia zmiana stężenia glukozy</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	97,13 (13,97)	7,16 (27,28)	173	97,42 (15,48)	5,34 (27,88)	1,82 (-4,10; 7,74); NS
<b>Średnia zmiana stężenia trójglicerydów</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	28,39 (22,932)	5,44 (26,77)	173	27,55 (22,099)	3,88 (27,36)	1,56 (-4,25; 7,37); NS
<b>Średnia zmiana stężenia LDL</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	53,39 (14,53)	0,11 (18,78)	173	54,02 (17,99)	3,20 (19,86)	-3,09 (-7,24; 1,06); NS
<b>Średnia zmiana stężenia HDL</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	22,27 (5,76)	0,04 (6,98)	173	22,94 (6,39)	0,32 (7,37)	-0,28 (-1,82; 1,26); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# średnia różnica najmniejszych kwadratów;  
NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy pacjentami z grup paliperidonu vs rysperydonu włączonych do analizy *post-hoc Fu 2014a* w zmianie stężenia glukozy we krwi. Różnica zmian między grupami wyniosła: MD = 1,82 (95% CI: -4,10; 7,74).

W publikacji *Fu 2014* zaznaczono, że w obrębie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami paliperidonu i rysperydonu w średnich zmianach stężenia glukozy, trójglicerydów, HDL i LDL w jakimkolwiek punkcie czasowym badania *Pandina 2011*.

### 1.5.5.22.3. Zwiększone stężenie glukozy we krwi

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Li 2011* przedstawiono dane na temat liczby i odsetka chorych, u których stężenie glukozy we krwi zwiększyło się. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

*Tabela 118. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększone stężenie glukozy we krwi; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	4	1,1%*	368	6	1,6%*	0,65 (0,20; 2,12); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1	0,4%	223	2	0,9%	0,49 (0,06; 3,69); NS

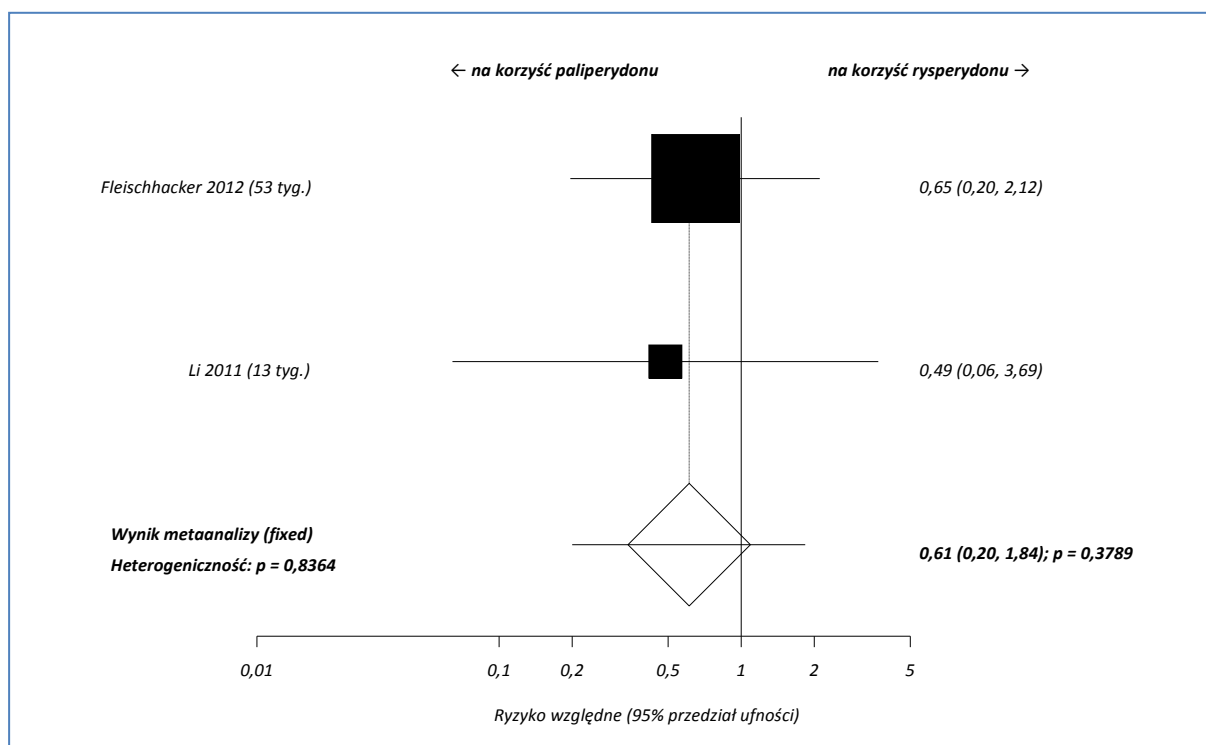
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zwiększone stężenie glukozy we krwi odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w grupach paliperidonu i rysperydonu (< 2%). W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami.

Autorzy badania *Pandina 2011* podali informację, że w trakcie badania nie odnotowano przypadków nieprawidłowego stężenia glukozy i tylko niewielki odsetek chorych (≤ 0,1%) miał nieprawidłowe stężenie lipidów.

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Li 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka zwiększenia stężenia glukozy u pacjentów leczonych paliperidonem w porównaniu do chorych otrzymujących iniekcje rysperydonu. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 32. Metaanaliza ryzyka zwiększenia stężenia glukozy we krwi; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011.



Ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi było o 39% mniejsze u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do grupy rysperydonu, RR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,84), ale wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,3789). Metaanalizę wykonano w oparciu o model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna (p = 0,8364).

#### 1.5.5.22.4. Poszczególne TEAEs związane z metabolizmem glukozy

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat poszczególnych działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy odnotowanych w badaniu *Fleischhacker 2012*.

Tabela 119. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; badanie *Fleischhacker 2012*.

TEAEs	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Hiperglikemia	53 tygodni	379	3	0,8%*	368	4	1,1%*	0,73 (0,18; 2,89); NS
Cukrzyca	53 tygodni	379	1 <sup>1</sup>	0,3%*	368	4	1,1%*	0,24 (0,04; 1,61); NS
Cukromocz	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	0	0%*	2,91 (0,24; 35,39); NS
Ketonuria	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	0	0%*	2,91 (0,24; 35,39); NS
Ciała ketonowe w moczu	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	0	0%*	2,91 (0,24; 35,39); NS

TEAEs	Okres obserwacji	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Hipoglikemia	53 tygodni	379	0	0%*	368	1	0,3%*	0,32 (0,03; 3,92); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> cukrzyca insulino-niezależna;

NS nieistotne statystycznie.

U pacjentów leczonych w trakcie badania *Fleischhacker 2012* paliperidonem wystąpiły przypadki hiperglikemii, cukrzycy insulino-niezależnej, cukromoczu, ketonurii oraz ciał ketonowych w moczu, natomiast w grupie risperidonu raportowano hiperglikemię, cukrzycę i hipoglikemię. Żadne z tych działań niepożądanych nie występowało częściej niż u 1% chorych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy grupami. U jednego chorego z grupy risperidonu przypadek cukrzycy był poważnym działaniem niepożądanym, jednakże uznano, że wynikał z nieprzestrzegania przepisanej lekcji cukrzycy.

### 1.5.5.23. TEAEs związane z prolaktyną

W badaniu *Pandina 2011* najczęstszymi działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z prolaktyną były zaburzenia erekcji u mężczyzn oraz brak menstruacji u kobiet. Z kolei w badaniu *Fleischhacker 2012* podano, że TEAEs prawdopodobnie związane z prolaktyną występowały z podobną częstością w obydwu grupach i nie były częste (< 4%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u żadnej z płci w ocenie sprawności seksualnej (ocena za pomocą skali *Global Impression of Sexual Function*).

W tabeli poniżej zaprezentowano liczby i odsetki chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z prolaktyną odnotowanymi w próbach *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Tabela 120. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs risperidon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	19	8,3%	223	20	9,0%	0,93 (0,51; 1,67); NS
<b>Mlekokot</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1	0,4%	223	1	0,4%	0,97 (0,10; 9,29); NS
<b>Hiperprolaktynemia</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1	0,4%	223	5	2,2%	0,19 (0,03; 1,24); NS

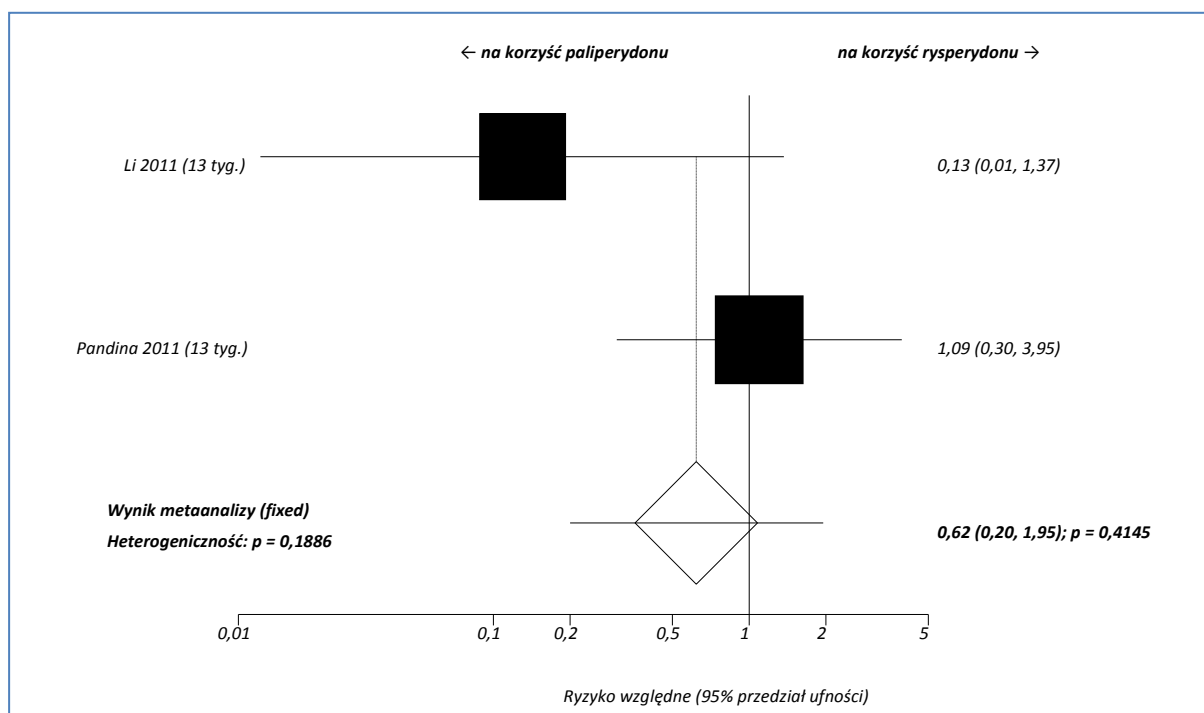
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Risperidon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Zespół braku miesiączki i mlekotoku</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	142	0	0%	129	1	0,8%	0,30 (0,02; 3,66); NS
<b>Zaburzenia erekcji</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	361	4	1,1%*	340	3	0,9%*	1,26 (0,32; 4,98); NS
<b>Brak menstruacji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	142	0	0%	129	3	2,3%	0,13 (0,01; 1,37); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	245	4	1,6%*	268	4	1,5%*	1,09 (0,30; 3,95); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w przypadku ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji u mężczyzn, jak również braku menstruacji u kobiet, różnice pomiędzy grupą paliperidonu a risperidonu nie były statystycznie znamienne i występowały u niewielkiego odsetka chorych (do 1,6%). Ogółem w badaniu *Li 2011* działania niepożądane związane z prolaktyną odnotowano u 8% chorych z grupy paliperidonu i 9% pacjentów leczonych risperidonem – oprócz opisanych powyżej odnotowano przypadki mlekotoku, hiperprolaktynemii oraz zespołu braku miesiączki i mlekotoku. Częstość poszczególnych działań niepożądanych była mała (< 3%) i nie różniła się znamienne pomiędzy grupami.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia braku menstruacji u kobiet w trakcie leczenia paliperidonem w porównaniu do stosowania risperidonu na podstawie danych z badań *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia braku menstruacji u kobiet; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia braku menstruacji u kobiet leczonych paliperidonem w porównaniu do stosowania rysperydonu wyniosło 0,62 (95% CI: 0,20; 1,95), wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,4145). Ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych (p = 0,1886), obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

#### 1.5.5.23.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Autorzy analizy *post-hoc* Alphas 2013 przedstawili dane dotyczące działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z prolaktyną, które raportowano w poszczególnych wyróżnionych podgrupach. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 121. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>≥ 1 działanie niepożądane związane z prolaktyną</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	2	1,6%	107	2	1,9%	0,85 (0,15; 4,76); NS
		AP+	199	6	3,0%	203	5	2,5%	1,22 (0,40; 3,73); NS

Badanie <i>Pandina</i> <i>2011</i>	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
		AP-	56	2	3,6%	56	4	7,1%	0,50 (0,11; 2,24); NS
<b>Brak menstruacji</b>									
		RIS	126	0	0,0%	107	1	0,9%	0,28 (0,02; 3,41); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	2	1,0%	203	2	1,0%	1,02 (0,18; 5,74); NS
		AP-	56	1	1,8%	56	1	1,8%	1,00 (0,11; 9,44); NS
<b>Zaburzenia erekcji</b>									
		RIS	126	1	0,8%	107	1	0,9%	0,85 (0,09; 8,08); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	0	0,0%	203	1	0,5%	0,34 (0,03; 4,11); NS
		AP-	56	0	0,0%	56	1	1,8%	0,33 (0,03; 3,98); NS
<b>Mlekotok</b>									
		RIS	126	0	0,0%	107	0	0,0%	0,85 (0,05; 14,66); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	0	0,0%	203	0	0,0%	1,02 (0,06; 17,62); NS
		AP-	56	0	0,0%	56	1	1,8%	0,33 (0,03; 3,98); NS
<b>Brak orgazmu</b>									
		RIS	126	0	0,0%	107	0	0,0%	NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	1	0,5%	203	0	0,0%	3,06 (0,25; 37,13); NS
		AP-	56	0	0,0%	56	1	1,8%	0,33 (0,03; 3,98); NS
<b>Opóźniona ejakulacja</b>									
		RIS	126	0	0,0%	107	0	0,0%	NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	0	0,0%	203	0	0,0%	NS
		AP-	56	1	1,8%	56	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,20); NS
<b>Zmniejszenie libido</b>									
		RIS	126	1	0,8%	107	0	0,0%	2,55 (0,21; 30,89); NS
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	AP+	199	2	1,0%	203	1	0,5%	2,04 (0,27; 15,51); NS
		AP-	56	0	0,0%	56	0	0,0%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chloropromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.



Ogółem, działania niepożądane związane z prolaktyną występowały z podobną częstością wśród chorych leczonych paliperidonem i rysperydonem we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych. Zarówno w przypadku ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji u mężczyzn, jak i braku menstruacji u kobiet, jak i pozostałych odnotowanych działań niepożądanych, różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne i występowały u niewielkiego odsetka chorych.

#### 1.5.5.23.2. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 - Fu 2014

Dane na temat działań niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem prolaktyny w podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii z badania *Pandina 2011* (analiza *post-hoc Fu 2014*) przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 122. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	4	2,8%*	150	5	3,3%*	0,85 (0,5; 2,85); NS
<b>Brak menstruacji</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	60	3	5,0%*	62	3	4,8%*	1,03 (0,25; 4,34); NS
<b>Bolesne menstruacje</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	60	1	1,7%*	62	1	1,6%*	1,03 (0,11; 9,77); NS
<b>Zaburzenia ejakulacji</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	82	0	0,0%*	88	1	1,1%*	0,36 (0,03; 4,29); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotnie statystycznie.

W podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii działania niepożądane związane z prolaktyną raportowano u około 3% chorych z grup paliperidonu i rysperydonu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia takich AEs. Wśród AEs związanych z podwyższonym stężeniem prolaktyny raportowano brak lub bolesne menstruacje u kobiet, a u mężczyzn zaburzenia ejakulacji.

#### 1.5.5.23.3. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 - Fu 2014a

W analizie *post-hoc Fu 2014a*, w którym oceniano podgrupę chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z prolaktyną. Wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 123. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	1	0,6%	1,07 (0,11; 10,24); NS
<b>Kobiety</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	54	2	3,7%	66	1	1,5%	2,44 (0,33; 18,38); NS
<b>Mężczyźni</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	107	1	0,9%	107	2	1,9%	0,50 (0,07; 3,77); NS
<b>Zaburzenia erekcji</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	107	1	0,9%	107	2	1,9%	0,50 (0,07; 3,77); NS
<b>Brak menstruacji</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	54	2	3,7%	66	1	1,5%	2,44 (0,33; 18,38); NS
<b>Wydzielina z piersi (<i>breast discharge</i>)</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	1	0,6%	173	0	0,0%	3,22 (0,27; 39,09); NS
<b>Ból piersi</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	161	0	0,0%	173	1	0,6%	0,36 (0,03; 4,33); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem, działania niepożądane związane z prolaktyną występowały z tą samą częstością wśród chorych leczonych paliperidonem i rysperydonem. Zarówno w przypadku ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji u mężczyzn, braku menstruacji u kobiet, jak również pozostałych raportowanych AEs związanych z prolaktyną różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne i występowały u niewielkiego odsetka chorych (do 3,7%).

#### 1.5.5.23.4. Zwiększenie stężenia prolaktyny

W badaniu *Fleischhacker 2012* dane dotyczące chorych, u których zaobserwowano wzrost stężenia prolaktyny przedstawiono oddzielnie dla kobiet i mężczyzn, natomiast w *Li 2011* ogółem dla całej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z nieprawidłowym stężeniem prolaktyny (zbyt wysokie).

Tabela 124. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nieprawidłowo wysokie stężenie prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011.

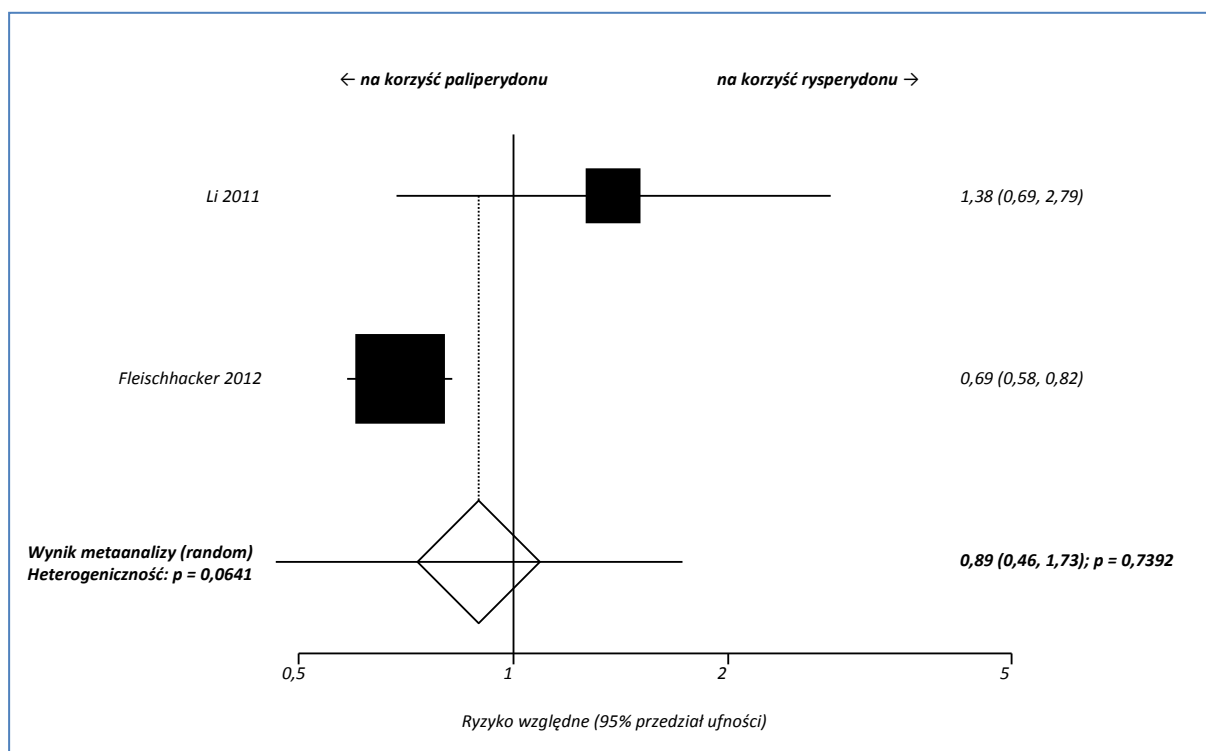
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	17	7,4%	223	12	5,4%	1,38 (0,69; 2,79); NS
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	366*	132*	36,1%*	352*	183*	52,0%*	<b>0,69 (0,58; 0,82); NNT = 7 (5; 12)</b>
<b>Kobiety</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	161	68	42%	133	68	51%	0,83 (0,65; 1,06); NS
<b>Mężczyźni</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	205	64	31%	219	115	53%	<b>0,59 (0,47; 0,75); NNT = 5 (4; 9)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie rysperydonu odsetek chorych z nieprawidłowo wysokim stężeniem prolaktyny był podobny w podgrupie kobiet i mężczyzn (wynosił 51-53%), natomiast w grupie paliperidonu odsetek ten był mniejszy u mężczyzn niż u kobiet (31% vs 42%). W podgrupie mężczyzn wykazano, że ryzyko podwyższenia stężenia prolaktyny powyżej normy jest istotnie mniejsze u chorych leczonych paliperidonem przez 53 tygodnie niż rysperydonem, RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,75), NNT = 5 (95% CI: 4; 9). W podgrupie kobiet nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Obliczone ryzyko względne w całej populacji było znamienne i wskazywało na mniejsze ryzyko pojawienia się nieprawidłowego stężenia prolaktyny u chorych otrzymujących paliperidon, w porównaniu do pacjentów otrzymujących rysperydon, RR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,82). W badaniu *Li 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieprawidłowego stężenia prolaktyny u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia nieprawidłowego stężenia prolaktyny u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nieprawidłowego stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Fleischhacker 2012.



Wynik metaanalizy danych z obu analizowanych badań wskazywał na podobne ryzyko wystąpienia nieprawidłowego stężenia prolaktyny u chorych otrzymujących paliperidon oraz rysperydon: RR = 0,89 (95% CI: 0,49; 1,73); p = 0,7392. Obliczenia wykonano w oparciu o model efektów losowych (z ang. *random*), gdyż stwierdzono znamiennej heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,0641).

W badaniu *Li 2011* autorzy przedstawili szczegółowe dane dotyczące chorych ze stężeniem prolaktyny powyżej górnej granicy normy (> 1 × GGN, > 2 × GGN oraz > 5 × GGN) oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło stężenie prolaktyny > 1, > 2 i > 5 × GGN; paliperidon vs rysperydon; badanie *Li 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Płeć	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>Wyjściowe stężenie ≤ 1 × GGN; końcowe &gt; 1 × GGN</b>									
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	kobiety	120	30	25%	103	30	29%	0,86 (0,56; 1,32); NS
		mężczyźni	76	17	22%	80	24	30%	0,75 (0,44; 1,26); NS
<b>Wyjściowe stężenie ≤ 2 × GGN; końcowe &gt; 2 × GGN</b>									
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	kobiety	120	43	36%	103	41	40%	0,90 (0,64; 1,26); NS
		mężczyźni	76	21	28%	80	25	31%	0,88 (0,54; 1,43); NS

Badanie	Okres obserwacji	Płeć	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>Wyjściowe stężenie <math>\leq 2 \times</math> GGN; końcowe <math>&gt; 5 \times</math> GGN</b>									
Li 2011	13 tygodni	kobiety	120	25	21%	103	28	27%	0,77 (0,48; 1,22); NS
		mężczyźni	76	7	9%	80	6	8%	1,23 (0,45; 3,35); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Dla żadnego przeprowadzonego porównania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania stężenie prolaktyny przekraczającego górną granicę normy pomiędzy grupami leczonymi paliperidonem a rysperydonem. Dla stężenia prolaktyny  $> 1 \times$  GGN odsetek kobiet i mężczyzn był podobny, ale już dla większego stężenia ( $> 2 \times$  GGN i  $> 5 \times$  GGN) odsetki były większe w podgrupie kobiet.

#### 1.5.5.23.5. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny

We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące średniego wzrostu stężenia prolaktyny oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. W tabeli poniżej zamieszczono informacje o zmianach tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych oraz policzono różnicę średnich zmian pomiędzy grupami.

Tabela 126. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

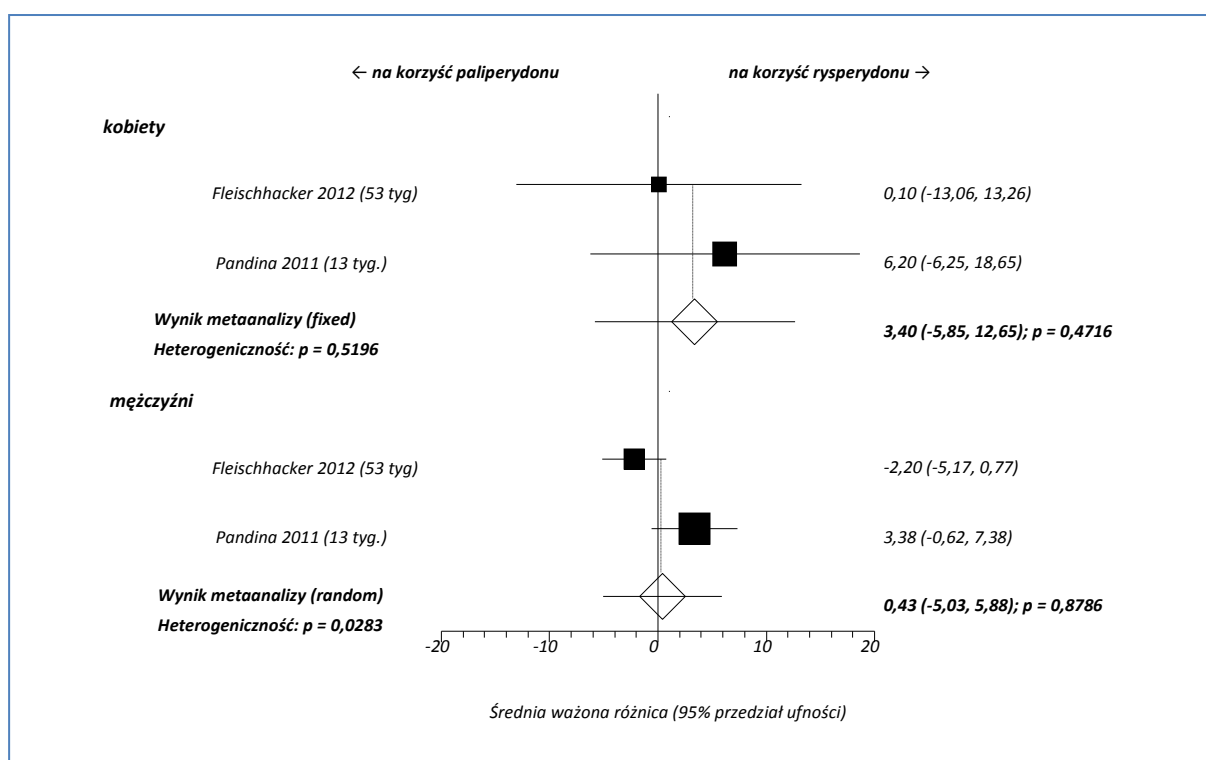
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			MD (95% CI)*
		N	Średnia różnica vs w.p. [ng/ml]	SD	N	Średnia różnica vs w.p. [ng/ml]	SD	
<b>Kobiety</b>								
Fleischhacker 2012	53 tygodni	161	22,5	45,89	133	22,4	68,65	0,1 (-13,06; 13,26); NS
Li 2011	13 tygodni	120	37,7	bd.	103	31,1	bd.	6,6 (bd.)
Pandina 2011	13 tygodni	245	21,8	80,34	268	15,6	63,12	6,2 (-6,25; 18,65); NS
<b>Mężczyźni</b>								
Fleischhacker 2012	53 tygodni	205	6,9	16,73	219	9,1	14,46	-2,2 (-5,17; 0,77); NS
Li 2011	13 tygodni	76	9,8	bd.	80	8,2	bd.	1,6 (bd.)
Pandina 2011	13 tygodni	361	9,38	27,80	340	6,0	26,18	3,38 (-0,62; 7,38); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn różnice pomiędzy grupami w zmianach stężenia prolaktyny nie były istotne statystycznie. W obydwu grupach odnotowano wzrost stężenia prolaktyny, był on większy u kobiet niż u mężczyzn.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy różnicy w średnim wzroście stężenia prolaktyny w stosunku do wartości początkowych na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*. Wyniki zaprezentowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn.

Wykres 35. Metaanaliza różnicy zmian pomiędzy grupami w średnim wzroście stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych; podgrupa kobiet i podgrupa mężczyzn; paliperidon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.



Różnica średnich zmian stężenia prolaktyny u kobiet leczonych paliperidonem w porównaniu do stosujących rysperydon wyniosła 3,40 (95% CI: -5,85; 12,65), a w podgrupie mężczyzn MD = 0,43 (95% CI: -5,03; 5,88). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (odpowiednio p = 0,4716 i p = 0,8786). Pierwszą metaanalizę, ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych (p = 0,5196), wykonano modelem efektów stałych, natomiast w drugiej posłużono się założeniami modelu efektów losowych, ponieważ dane były istotnie heterogeniczne (p = 0,0283).

1.5.5.23.5.1. Analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

Dane na temat zmian stężenia prolaktyny wśród pacjentów ze znaczą lub ciężką schizofrenią, włączonych do badania *Pandina 2011*, raportowano w analizie *post-hoc Fu 2014*. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 127. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie *Pandina 2011* (analiza *post-hoc Fu 2014*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			MD (95% CI)*
		N	Średnia <sup>#</sup> vs w.p. [ng/ml]	SD*	N	Średnia <sup>#</sup> vs w.p. [ng/ml]	SD*	
<b>Kobiety</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	60	17,6	59,64	62	0,4	61,42	17,2 (-4,29; 38,69); p = 0,081
<b>Mężczyźni</b>								
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	82	17,7	40,75	88	9,6	42,21	8,1 (-4,39; 20,59); p = 0,120

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# średnia różnica najmniejszych kwadratów.

Wśród chorych z tej podgrupy odnotowano zwiększenie stężenia prolaktyny, średnio było ono większe wśród kobiet. Wśród kobiet, różnica zmian między grupami paliperidonu vs rysperydonu wyniosła MD = 17,2 (95% CI: -4,29; 28,69), natomiast wśród mężczyzn MD = 8,1 (95% CI: -4,39; 20,59).

1.5.5.23.5.2. Analiza post-hoc do badania *Pandina 2011 – Fu 2014a*

Autorzy analizy *post-hoc Fu 2014a* zaprezentowali dane na temat zmian stężenia prolaktyny wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej

Tabela 128. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie *Pandina 2011* (analiza *post-hoc Fu 2014a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			MD (95% CI)*
		N	Średnia <sup>#</sup> vs w.p. [ng/ml]	SD*	N	Średnia <sup>#</sup> vs w.p. [ng/ml]	SD*	
<b>Kobiety</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	54	12,2	70,55	66	17,5	68,24	-5,3 (-30,22; 19,62); NS
<b>Mężczyźni</b>								
<i>Fu 2014a</i>	13 tygodni	107	8,5	32,07	107	6,3	34,14	2,2 (-6,68; 11,08); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# średnia różnica najmniejszych kwadratów;



NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych w trakcie terapii paliperidonem lub rysperydonem raportowano zwiększenie stężenia prolaktyny; które średnio było większe wśród kobiet. Różnica zmian między grupami leczonymi paliperidonem i rysperydonem wyniosła -5,3 (95% CI: -30,22; 19,62) u kobiet i 2,2 (95% CI: -6,68; 11,08) u mężczyzn.

#### 1.5.5.24. Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W trakcie próby klinicznej *Fleischhacker 2012* odnotowano trzy przypadki niedokrwienności – niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca (skutkujący zgonem) i przemijający atak niedokrwienności (poważny). Odnotowano również łagodny przypadek dławicy piersiowej. Przypadek niedokrwienności mięśnia sercowego wystąpił u chorego z grupy rysperydonu, pozostałe odnotowano w grupie paliperidonu. Dławica piersiowa i atak niedokrwienności prawdopodobnie były związane ze stosowanym leczeniem, pozostałe AEs uznano za niezwiązane z leczeniem. U 12 chorych z grupy paliperidonu (3%) i 4 (1%) z grupy rysperydonu stwierdzono obecność tachykardii, RR = 2,91 (95% CI: 1,001; 8,511), NNH = 49 (95% CI: 23; 71543), ale żaden z przypadków nie był poważny i nie skutkował zakończeniem leczenia. Nie odnotowano przypadków częstoskurczu komorowego i migotania komór, *torsade de pointes*, ani zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Żaden pacjent nie miał wartości QTcLD  $\geq$  480 ms w trakcie leczenia ani też wzrostu o  $>$  60 ms w stosunku do wartości początkowej.

Autorzy próby klinicznej *Li 2011* podali informację, że w trakcie badania nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z sercem. Częstość występowania tachykardii związanej z leczeniem była podobna w obydwu grupach (u 4 pacjentów w każdej z grup,  $<$  2%). Żaden z chorych nie miał związanego z leczeniem niedociśnienia ortostatycznego (zdefiniowanego jako zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi o  $>$  20 mmHg, rozkurczowego o  $>$  10 mmHg podczas pomiarów wykonanych po przynajmniej 2 minutach spędzonych w pozycji stojącej i wzrost tętna o  $>$  15 bpm w porównaniu do wartości uzyskanej podczas pomiarów w pozycji leżącej). Odnotowano jeden przypadek łagodnego niedociśnienia ortostatycznego u pacjenta z grupy paliperidonu w dniu 64 (dzień administracji leku). Żaden z pacjentów nie doświadczył istotnych klinicznie zmian wartości odstępu QTc. Nie odnotowano przypadków częstoskurczu komorowego, migotania komór, *torsade de pointes*, hipertermii, reakcji anafilaktycznych, działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki, złośliwego zespołu neuroleptycznego, zdarzeń potencjalnie związanych z rabdomiolizą, ani zdarzeń potencjalnie związanych z nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego.

W badaniu *Pandina 2011* podano jedynie informację, że przypadki zaburzenia rytmu serca, odstępu QT, niedokrwienia i zdarzeń sercowo-naczyniowych były rzadkie i występowały z podobną częstością w obydwu grupach. Podano również, że w żadnej z grup nie odnotowano klinicznie istotnych zmian oznak życiowych, EKG oraz innych parametrów laboratoryjnych (włącznie ze stężeniem glukozy i lipidów).

#### 1.5.5.25. Zmiany parametrów laboratoryjnych

Zarówno w badaniu *Pandina 2011*, jak i analizach dodatkowych do niego (*Fu 2014* i *Fu 2014a*) nie odnotowano istotnych zmian oznak życiowych, EKG i innych parametrów laboratoryjnych (włącznie ze stężeniem glukozy na czczo, stężeniem lipidów w surowicy). Podobnie w badaniu *Fleischhacker 2012* nie odnotowano istotnych zmian oznak życiowych lub zauważalnych zmian parametrów biochemicznych, hematologicznych lub moczu. Również próbie *Li 2011* nie odnotowano klinicznie istotnych zmian oznak życiowych i hematologicznych parametrów laboratoryjnych. Tylko u jednego pacjenta z grupy paliperidonu na końcu badania wystąpiła nieprawidłowo wysoka aktywność AlAT (w trakcie skryningu 15 U/l, na końcu badania 341 U/l, zakres 0-55 U/l), a u jednego chorego z grupy rysperydonu nieprawidłowo wysokie stężenie bilirubiny (w trakcie skryningu 17,8 µmol/l, na końcu badania 134 µmol/l, zakres 0-20,5 µmol/l).

#### 1.5.5.26. Działania niepożądane związane z próbą samobójczą

Dan na temat działań niepożądanych związanych z próbą samobójczą odnaleziono w badaniu *Li 2011*. Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych z takimi działaniami niepożądanymi.

Tabela 129. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z próbą samobójczą; paliperidon vs rysperydon; badanie *Li 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	0	0%	223	3	1,3%*	0,14 (0,01; 1,47); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Li 2011* działania niepożądane związane z próbą samobójczą odnotowano tylko u jednego pacjenta z grupy rysperydonu, w grupie paliperidonu nie stwierdzono takich działań niepożądanych. Oszacowane ryzyko nie różniło się pomiędzy grupami.

### 1.5.5.27. Nadmierne wydzielanie śliny – analizy post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013 i Fu 2014a

W dodatkowych analizach do badania *Pandina 2011 – Alphas 2013 i Fu 2014a* przedstawiono dane na temat liczby chorych, u których stwierdzano nadmierne wydzielanie śliny (ang. *Salivary hypersecretion*). W pierwszej z nich przedstawiono wyniki porównania paliperidonu z rysperydonem w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie stosowania (lub nie) w okresie 2 tygodni przez randomizacją doustnych leków przeciwpsychotycznych, wyłącznie rysperydonu lub innych. Natomiast w drugiej leki porównywano w podgrupie pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*). Wszelkie dostępne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 130. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło nadmierne wydzielanie śliny; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne oraz podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analizy post-hoc Alphas 2013 i Fu 2014a).*

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>Podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne</b>									
Alphas 2013	13 tygodni	RIS	126	1	0,8%	107	3	2,8%	0,28 (0,04; 1,95); NS
		AP+	199	7	3,5%	203	0	0,0%	<b>15,30 (1,54; 154,13); NNH = 29 (15; 62)</b>
		AP-	56	3	5,4%	56	1	1,8%	3,00 (0,44; 20,63); NS
<b>Podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat</b>									
Fu 2014a	13 tygodni	-	161	4	2,5%	173	3	1,7%	1,43 (0,36; 5,65); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chlorpromazynę, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazynę, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazynę, prometazynę, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazynę;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przez rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

Nadmierne wydzielanie śliny występowało rzadko, raportowano je ogółem u nie więcej niż 5,4% chorych. Działanie to stwierdzano istotnie częściej w grupie paliperidonu w porównaniu do rysperydonu, ale tylko w podgrupie chorych stosujących inne doustne leki przeciwpsychotyczne (analiza *Alphas 2013*), RR = 15,30 (95% CI: 1,54; 154,13), NNH = 29 (95% CI: 15; 62).

Wśród chorych z niedawną diagnozą schizofrenii (analiza *Fu 2014a*) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między paliperidonem a rysperydonem w ryzyku wystąpienia nadmiernego wydzielania śliny; działanie to raportowano u 2,5% vs 1,7% chorych.

### 1.5.5.28. Ospałość – analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Alphas 2013

Dane na temat częstości występowania ospałości (ang. *lethargy*) przedstawili autorzy analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2011*, w której prezentowano porównanie paliperidonu z rysperydonem w podgrupie chorych stosujących w okresie 2 tygodni przed randomizacją doustne leki przeciwpsychotyczne (rysperydon lub inne) lub wśród chorych nie stosujących takich leków. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 131. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła ospałość; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie *Pandina 2011* (analiza *post-hoc* *Alphas 2013*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Grupa	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<i>Alphas 2013</i>	13 tygodni	RIS	126	2	1,6%	107	0	0,0%	4,25 (0,39; 47,12); NS
		AP+	199	2	1,0%	203	0	0,0%	5,10 (0,46; 56,64); NS
		AP-	56	0	0,0%	56	4	7,1%	0,11 (0,01; 1,12); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AP+ pacjenci przyjmujący w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem następujące leki: amisulpryd, aripiprazol, chloropromazyne, chlorprotiksen, klotiapinę, flupentyksol, flufenazyne, haloperydol, dekanonian haloperidolu, lewomepromazyne, loksapinę, melperon, olanzapinę, perazyne, perfenazyne, promazyne, prometazyne, kwetiapinę, rysperydon (uwzględniony, ponieważ nie był to jedyny lek psychotyczny stosowany w tej grupie pacjentów), sertindol, sulpiryd i tiorydazyne;

AP- pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych;

RIS pacjenci w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem przyjmujący wyłącznie doustny rysperydon;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z wyróżnionych podgrup nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ospałości u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do rysperydonu. Opiswane działanie niepożądane raportowano u 0% do 7,1% chorych.

### 1.5.5.29. Zaburzenia ruchu związane z działaniami niepożądanymi – analiza post-hoc do badania Pandina 2011 – Fu 2014

W analizie *post-hoc* do badania *Pandina 2011* (*Fu 2014*), w której przedstawiono wyniki w podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii przedstawiono dane na temat częstości występowania zaburzeń ruchu związanych z działaniami niepożądanymi. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 132. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ruchu związane z działaniami niepożądanymi; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie *Pandina 2011* (analiza *post-hoc* *Fu 2014*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fu 2014</i>	13 tygodni	142	21*	14,8%	150	24*	16,0%	0,92 (0,54; 1,57); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii zaburzenia ruchu związane z działaniami niepożądanymi odnotowano u kilkunastu procent chorych z grupie paliperidonu i rysperydonu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia takich zaburzeń.

### 1.5.5.30. Zgony

Dane na temat częstości występowania zgonów przedstawili autorzy wszystkich trzech badań – dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 133. Liczba i odsetek zgonów; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

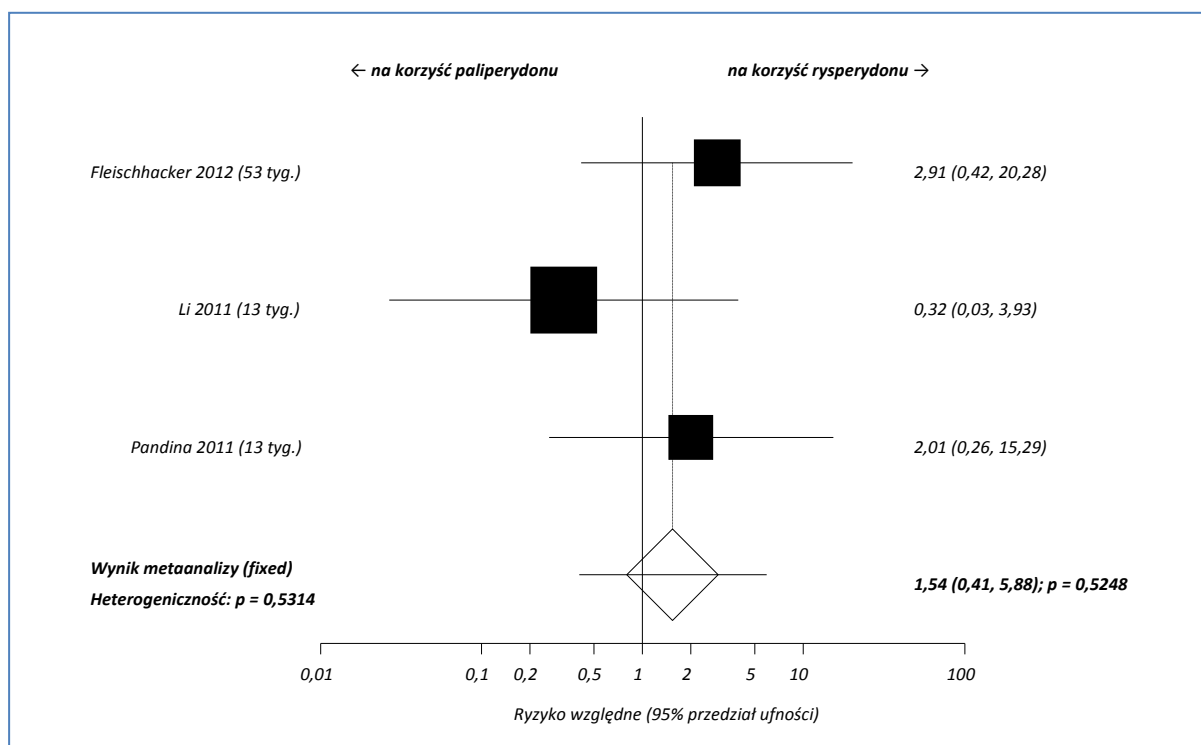
Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	3	0,8%*	368	1	0,3%*	2,91 (0,42; 20,28); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	0	0%	223	1	0,5%*	0,32 (0,03; 3,93); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	2	0,3%*	608	1	0,2%*	2,01 (0,26; 15,29); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyko wystąpienia zgonu nie różniło się w sposób znamieny statystycznie pomiędzy grupami w żadnym z badań. Spośród dwóch zgonów odnotowanych w próbie *Pandina 2011* w grupie paliperidonu, jeden nastąpił w wyniku samobójstwa, natomiast przyczyna drugiego nie była znana. Z kolei zgon chorego leczonego rysperydonem wystąpił po ukończeniu badania i spowodowany był zatorem tętnicy płucnej. W badaniu *Li 2011* odnotowano jeden zgon – pacjent z grupy rysperydonu popełnił samobójstwo. W badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie paliperidonu przyczynami zgonów był ostry zawał serca, udławienie (*food aspiration*), a w jednym przypadku przyczyna była nieznana, natomiast w grupie rysperydonu pacjent zmarł w wyniku raka płuc – zgony nie były uznane za związane z leczeniem, jedynie udławienie było rozważane jako mało prawdopodobnie związane z leczeniem.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia zgonu u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 1,54 (95% CI: 0,41; 5,88). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5248$ ). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienne ( $p = 0,5314$ ).

## 1.6. Paliperydon – poszerzona ocena

### 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W celu wykonania poszerzonej oceny efektywności paliperydonu podawanego w postaci domięśniowej włączono 6 badań klinicznych: 2 badania z randomizacją (*Hough 2009*; w którym wyróżniono grupy poszczególnych dawek paliperydonu i *Hough 2010*), 3 prospektywne badania bez randomizacji i grupy kontrolnej (*Coppola 2012*, *PALMFlexS* oraz *Zhang 2015*), umożliwiające ocenę efektywności praktycznej, a także retrospektywną próbę *Bressington 2015* oceniającą zmiany w częstości hospitalizacji pacjentów po wprowadzeniu u nich terapii paliperydonem w formie depot. Należy dodać, że główną analizę z próby *Hough 2010*, dotyczącą fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, przedstawiono w innym rozdziale raportu, a w niniejszym podano wyniki z etapów ją poprzedzających: otwartego etapu przejściowego (z ang. *transition phase*) oraz fazy ustalania dawki (z ang. *maintenance phase*) – stąd potraktowano je jako prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

Celem badania *Hough 2009* była ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania paliperydonu administrowanego w mięsień naramienny (D, z ang. *deltoid*) w porównaniu do iniekcji w mięsień pośladkowy (G, z ang. *gluteal*). Była to prospektywna, otwarta próba z randomizacją, prowadzona w układzie naprzemiennym (z ang. *crossover*). Badanie prowadzone było od lipca 2005 do listopada 2006 w 34 ośrodkach na terenie 6 krajów (Belgii, Bułgarii, Czech, Niemiec, Słowacji i USA). Właściwy etap badania poprzedzony był 7-dniowym okresem skryningu, w czasie którego następowało wypłukiwanie niedozwolonych leków psychotropowych (z ang. *washout*), oraz dodatkowo u chorych, którzy nie posiadali dokumentacji stwierdzającej wcześniejszą ekspozycję na przynajmniej 4 dawki doustnego rysperydonu lub paliperydonu albo jedną iniekcję długo działającego rysperydonu lub paliperydonu podawanych domięśniowo, przeprowadzano 4-dniowy test tolerancji leku (podawano paliperydon o przedłużonym uwalnianiu, ER, z ang. *extended release*). Następnie chorzy poddawani byli randomizacji do trzech grup z różnymi dawkami paliperydonu (50, 75 lub 100 mg eq. – nie było możliwe ich dostosowywanie) oraz, wewnątrz tych grup, do jednej z dwóch sekwencji podawania leku: DG lub GD (DG – najpierw w mięsień naramienny, a następnie pośladkowy albo odwrotnie – GD). Proces randomizacji generowany był przez komputer (z użyciem permutacji blokowej ze stratyfikacją w oparciu o ośrodek), a wdrożony za pomocą interaktywnego systemu głosowego. Właściwy etap badania trwał 25 tygodni – podzielony był na dwa okresy: pierwszy (13 tygodni) i drugi (12 tygodni), na początku których zmieniano miejsce podawania leku.

W prospektywnej próbie I fazy *Coppola 2012* oceniano długoterminowe bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę paliperydonu stosowanego w maksymalnej dostępnej dawce (150 mg eq.) u chorych ze



schizofrenią. Wszyscy włączeni pacjenci rozpoczęli leczenie powyższą dawką, ale w badaniu wyróżniono również grupę chorych otrzymujących dawkę dostosowaną w postaci 50, 100 lub 150 mg eq., z powodu nietolerancji stałej dawki 150 mg eq., lub braku zgody na stosowanie tej dawki. Okres obserwacji badania wynosił 1 rok, a chorych poddano ocenie w 30 ośrodkach z 10 krajów (Belgia, Chorwacja, Hiszpania, Republika Korei, Malezja, Polska, Słowacja, Tajlandia, Tajwan, USA). Badanie składało się z 21-dniowej fazy skryningu oraz wyfukiwania z organizmu poprzednich terapii (w tej fazie wykonywano również test na tolerancję paliperidonu, przy pomocy doustnego paliperidonu ER podawanego w dawce 6 mg/dzień przez 4-6 kolejnych dni, u chorych bez udokumentowanej wcześniejszej ekspozycji na rysperydon bądź paliperidon), a także 53-tygodniowej fazy właściwego leczenia (łącznie około 56 tygodni).

Wieloośrodkowe badanie *Hough 2010* składało się z 5 etapów: skryningu (okres do 7 dni wyfukiwania niedozwolonych substancji oraz oceny tolerancji leku), 9-tygodniowego otwartego etapu przejściowego (zmiana dotychczasowych leków przeciwpsychotycznych na domięśniowe iniekcje paliperidonu), 24-tygodniowy etap ustalania dawki (wybór i stabilizacja dawki leku), etapu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (właściwy etap badania) oraz dodatkowego, otwartego 52-tygodniowego etapu wydłużonego (opcjonalnie). W niniejszej części raportu skupiono się na dwóch etapach poprzedzających fazę z randomizacją – otwartym etapie przejściowym (z ang. *transition phase*) oraz fazie ustalania dawki (z ang. *maintenance phase*).

Retrospektywne badanie *Bressington 2015* miało na celu porównanie częstości hospitalizacji pacjentów na rok przed przejściem na terapię paliperidonem oraz po roku takiej terapii. Próba była jednoośrodkowym badaniem, a dane odnośnie przypadków hospitalizacji zaczerpnięto z elektronicznej bazy danych tego ośrodka, uwzględniając w analizie jedynie ostre przypadki hospitalizacji.

Próba *Zhang 2015* była 18-miesięcznym, prospektywnym badaniem wieloośrodkowym bez grupy kontrolnej przeprowadzonym w krajach azjatyckich oraz pacyficznych, które miało na celu ocenę efektywności klinicznej paliperidonu u pacjentów z wczesną schizofrenią, przechodzących na paliperidon z terapii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Badanie składało się z 7-dniowej fazy skryningowej (wraz z okresem wymywania niedozwolonych leków), następnie z 18-miesięcznej właściwej fazy leczenia, gdzie paliperidon podawano w dawkach 50, 75, 100 lub 150 mg eq. w miesiąc naramienny lub pośladowy, w zależności od decyzji lekarza, badanie kończyła ostatnia wizyta przeprowadzana miesiąc po otrzymaniu ostatniej zaplanowanej dawki paliperidonu.

Ostatnim włączonym do tej części raportu prospektywnym badaniem była wieloośrodkowa otwarta próba *PALMFlexS*, w której analizowano efektywność kliniczną paliperidonu podawanego w indywi-

dualnie dopasowanej dawce chorym ze schizofrenią, rozpoczynającym tą terapię po niepowodzeniu doustnego lub długo działającego iniekcyjnego leczenia przeciwpsychotycznego. Próba składała się z 7-dniowego okresu skryningu (na który składał się co najmniej 2-dniowy okres oceny tolerancji paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu u chorych bez udokumentowanego wcześniejszego leczenia rysperydonem lub paliperidonem), 6-miesięcznej, właściwej fazy badania, która rozpoczynała się w momencie podania pierwszej dawki paliperidonu i w której uczestniczyli pacjenci z dodatnim wynikiem testu tolerancji oraz opcjonalnej fazy dodatkowej (nie przedstawiono wyników). W badaniu wyróżniono 3 podgrupy chorych: z ostrymi objawami po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (publikacja *Hargarter 2015*), z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (*Schreiner 2014*) oraz z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia długo działającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji (podgrupa opisana jedynie w protokole badania ze strony *clinicaltrials.gov: PALMFlexS CT 2013*). Badanie przeprowadzono w 160 ośrodkach w 21 krajach.

Trzy próby kliniczne sponsorowane były przez firmę Johnson & Johnson (*Coppola 2012, Hough 2009* i *Hough 2010*), a trzy kolejne przez firmę Jansen (*PALMFlexS CT 2013, Bressington 2015, Zhang 2015*).

W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystyki badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu.

Tabela 134. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu.

Badanie	Rodzaj badania	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad /NICE/NOS	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Bressington 2015</i>	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	Brak	2 lata (rok przed rozpoczęciem PP oraz rok po)	Brak	NICE: 4/8	IVA	1	Jansen
<i>Coppola 2012</i>	prospektywne badanie I fazy, bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	Brak	1 rok	Brak	NICE: 6/8	IVA	30 (10 krajów)	Johnson & Johnson
<i>Hough 2009</i>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z aktywną kontrolą, w układzie naprzemiennym	Brak <sup>1</sup>	25 tyg. (13 + 12 tyg.)	Różne dawki leku lub sekwencja podawania	Jadad: 3 (R2;B0;W1)	IIA	34 ośrodki (6 krajów)	Johnson & Johnson
<i>Hough 2010</i>	prospektywne badanie III fazy bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i> <sup>2</sup>	Brak <sup>2</sup>	33 tyg. (9 + 24 tyg.) <sup>2</sup>	Brak <sup>2</sup>	NICE: 7/8 <sup>2</sup>	IVA	56 ośrodków (9 krajów)	Johnson & Johnson
<i>PALM-FlexS</i>	prospektywne otwarte badanie III fazy, bez grupy kontrolnej, typu	Brak	6 miesięcy	Brak <sup>3</sup>	NICE: 7/8	IVA	160 ośrodków w 21 krajach	Jansen Cilag Internat-

Badanie	Rodzaj badania	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad /NICE/NOS	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
	<i>pre-test/posttest</i>							tional NV
Zhang 2015	prospektywne otwarte badanie III fazy, bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	Brak	18 miesięcy	Brak	NICE: 7/8	IVA	wieloośrodkowe (9 krajów)	Jansen

<sup>1</sup> brak zaślepienia sekwencji podawania leku, zaślepienie było obecne jedynie w przypadku dawki paliperidonu;

<sup>2</sup> właściwy etap badania z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo opisano w innym rozdziale (został oceniony na 5 pkt. w skali Jadad); 2 poprzedzające etapy (otwarty etap przejściowy [z ang. *transition phase*] oraz fazę ustalania dawki [z ang. *maintenance phase*]) opisano w niniejszym rozdziale łącznie, traktując je jako prospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej;

<sup>3</sup> wyróżniono następujące podgrupy pacjentów: z ostrymi objawami po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (DLP) (publikacja Hargarter 2015), z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (Schreiner 2014) oraz z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia długo działającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji (LAI, z ang. *long-acting injectable*) (informacje z *clinicaltrials.gov*, brak publikacji z danymi dla tej podgrupy); niepowodzenie wcześniejszego leczenia musiało zostać stwierdzone w ciągu 4 tygodni przed włączeniem.

Próba kliniczna Hough 2009 ze względu na brak zaślepienia sekwencji podawania (DG vs GD) miała obniżoną ocenę według skali Jadad na 3 punkty (chorzy byli jedynie zaślepieni w stosunku do dawki podawanego paliperidonu). Wszystkie prospektywne badania obserwacyjne (Coppola 2012, Hough 2010 i PALMFlexS, Zhang 2015) uwzględnione w analizie charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 6-7 punktów w skali NICE. Retrospektywne badanie Bressington 2015 uzyskało 4 punkty na 8 możliwych w skali NICE.

W poniższej tabeli przedstawiono przeptyw chorych w poszczególnych analizowanych badaniach.

Tabela 135. Przeptyw chorych w badaniach włączonych do poszerzonej oceny paliperidonu.

Badanie	Grupa/ podgrupa/faza	Przeptyw chorych w badaniu				
		Włączenie	Leczenie	Ukończenie badania	Przyczyna przerwania leczenia	Utrata z obserwacji
Bressington 2015		Próba miała charakter retrospektywny na podstawie bazy danych, ustalone kryteria włączenia/wykluczenia zastosowano do 148 początkowo zidentyfikowanych rekordów pacjentów, ostatecznie uwzględniono dane dla 66 chorych. Głównymi przyczynami wykluczenia poszczególnych przypadków był zbyt krótki okres obserwacji z dostępnymi danymi przed rozpoczęciem PP, niedostateczne dane po rozpoczęciu PP oraz brak diagnozy schizofrenii. Wszyscy chorzy kończący terapię PP byli wykluczeni z analizy w ramach kryteriów wykluczenia.				
Coppola 2012	PP 150 mg eq. (grupa A) (N = 186)	Do badania włączono 212 chorych, z czego wszyscy otrzymali ≥ 1 dawkę paliperidonu 150 mg eq. – 186 pacjentów (88%*) kontynuowało leczenie tą dawką, a 26 (12%) stosowało dawkę dopasowaną (50-150 mg eq.)	100 (53,8%*)		Rezygnacja pacjenta: 27 (14,5%*) Działania niepożądane: 23 (12,4%*) Brak skuteczności: 15 (8,1%*) Inne: 12 (6,5%*)	9 (4,8%*)
	PP 50-150 mg eq. (grupa B) (N = 26)		13 (50%*)		Rezygnacja pacjenta: 2 (7,7%*) Działania niepożądane: 5 (19,2%*) Brak skuteczności: 2 (7,7%*) Inne: 1 (3,8%*)	3 (11,5%*)
	PP 50 mg eq. DG	42	42 (100%)	27 (64,3%*)	Rezygnacja pacjenta: 5 (3,9%*) Działania niepożądane: 11 (8,6%*)	
Hough 2009	PP 75 mg eq. DG	40	38 (95%*)	28 (70,0%*)	Brak skuteczności: 13 (10,2%*) Inne: 6 (4,7%*)	5 (3,9%*)
	PP 100 mg eq. DG	46	46 (100%)	32 (69,6%*)	Zgon: 1 (0,8%*)	

Badanie	Grupa/ podgrupa/faza	Przebieg chorych w badaniu				
		Włączenie	Leczenie	Ukończenie badania	Przyczyna przerwania leczenia	Utrata z obserwacji
	PP 50 mg eq. GD	40	40 (100%)	23 (57,5%*)	Rezygnacja pacjenta: 8 (6,5%*) Działania niepożądane: 8 (6,5%*)	6 (4,8%*)
	PP 75 mg eq. GD	44	43 (97,7%*)	31 (70,5%*)	Brak skuteczności: 13 (10,5%*) Inne: 5 (4,0%*)	
	PP 100 mg eq. GD	40	40 (100%)	29 (72,5%*)	Zgon: 1 (0,8%*)	
Hough 2010	Faza przejściowa	849	bd.	681 (80,2%)* <sup>§</sup>	Kryteria włączenia: 27 (3,2%*) Rezygnacja pacjenta: 52 (6,1%*) Działania niepożądane: 25 (2,9%*) Inne: 64 (7,5%*)	bd.
	Faza ustalenia dawki	681	bd.	410 (60,2%)* <sup>§</sup>	Kryteria włączenia: 25 (3,7%*) Rezygnacja pacjenta: 55 (8,1%*) Działania niepożądane: 26 (3,8%*) Inne: 86 (12,6%*) Zgon: 3 (0,4%*) Zakończenie badania <sup>#</sup> : 76 (11,2%*)	bd.
PALMFlexS	Objawy ostre po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych (Hargarter 2015)	212	212 (100%)	149 (70,3%)	Rezygnacja pacjenta <sup>**</sup> : 20 (9,4%) Działania niepożądane: 19 (9,0%) Brak skuteczności: 6 (2,8%)	10 (4,7%)
	Objawy niebędące ostrymi po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych (Schreiner 2014)	595	593 (99,7%)	442 (74,5%)	Rezygnacja pacjenta <sup>**</sup> : 60 (10,1%) Działania niepożądane: 36 (6,1%) Brak skuteczności: 15 (2,5%)	19 (3,2%)
	Objawy niebędące ostrymi po niepowodzeniu leczenia długo działającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji (PALM-FlexS CT 2013)	231*	230 (99,6%)	bd.	Rezygnacja pacjenta: 2,9-18,2% Działania niepożądane: 4,8-10,7%	bd.
Zhang 2015	cała badana populacja	585	521 (populacja ITT)	303 (58,2%)	Wycofanie zgody: 67 (12,9%) Brak skuteczności: 50 (9,6%) Działania niepożądane: 42 (8,1%) Powyżej przedstawiono tylko najczęstsze przyczyny przerwania leczenia; ponadto w jednym z ośrodków nie przestrzegano zasad dobrej praktyki klinicznej, przez co chorych z tego ośrodka usunięto z analizy (25 pacjentów, nie uwzględnieni w analizie ITT)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* podano przyczyny występujące u > 2% chorych;

<sup>§</sup> dane dotyczą chorych, którzy ukończyli odpowiednio fazę przejściową i fazę ustalania dawki paliperidonu;

<sup>#</sup> zgodnie z protokołem badanie mogło być zakończone w momencie wykazania istotnej wyższości paliperidonu nad placebo w fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w momencie wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu choroby.

Próba *Bressington 2015*, ze względu na retrospektywny charakter, nie prezentowała przebiegu pacjentów, gdyż zostali oni wybrani z bazy danych ośrodka przeprowadzającego badanie według przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia. Rozpatrywano początkowo 148 rekordów pacjentów, wśród

których po zastosowaniu wspomnianych kryteriów zidentyfikowano 66 chorych ostatecznie uwzględnionych w analizie.

W badaniu *Coppola 2012* w grupie chorych otrzymujących paliperidon w dawce 150 mg eq. najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia było wycofanie zgody na udział w badaniu ( $n = 27$ , 14,5%), natomiast w grupie z dopasowanym dawkowaniem – działania niepożądane ( $n = 5$ , 19,2%). Podobny odsetek chorych w obu grupach zakończył przedwcześnie leczenie z powodu braku skuteczności: 8,1% w grupie otrzymującej paliperidon 150 mg eq. oraz 7,7% w grupie otrzymującej indywidualnie dopasowane dawkowanie. Ogółem z obserwacji utracono 12 chorych, 9 (4,8%) w grupie ze stałą dawką paliperidonu, oraz 3 (11,5%) w grupie z dopasowanym dawkowaniem.

W próbie *Hough 2009* skryningowi poddano 290 chorych, 38 pacjentów nie spełniło kryteriów selekcji i zostało wykluczonych z udziału w badaniu (3 z powodu działań niepożądanych i 35 z innych przyczyn). Randomizacji poddano 252 chorych: 128 włączono do grupy o schemacie DG (50 mg eq.  $n = 42$ , 75 mg eq.  $n = 40$ , 100 mg eq.  $n = 46$ ), 124 do grupy o schemacie GD (50 mg eq.  $n = 40$ , 75 mg eq.  $n = 44$ , 100 mg eq.  $n = 40$ ). Fazę podwójnie zaślepioną ukończyło 170/252 (67,5%) pacjentów, 87/128 (68,0%) w grupie DG (50 mg eq.  $n = 27$ , 75 mg eq.  $n = 28$ , 100 mg eq.  $n = 32$ ) i 83/124 (70,0%) w grupie GD (50 mg eq.  $n = 23$ , 75 mg eq.  $n = 31$ , 100 mg eq.  $n = 29$ ). Głównymi przyczynami przerwania leczenia były działania niepożądane (7,5%) i brak skuteczności terapii (10,3%). Z obserwacji utracono 11 chorych, 5/128 (3,9%) w grupach chorych otrzymujących schemat DG i 6/124 (4,8%) w grupach otrzymujących schemat GD.

Z kolei w próbie *Hough 2010* spośród 951 chorych poddanych skryningowi, do fazy przejściowej badania włączono 89% ( $N = 849$ ) osób, z czego 80% ( $N = 681$ ) uczestniczyło w fazie ustalania dawki. Spośród 102 pacjentów, którzy po skryningu nie zostali włączeni do kolejnego etapu, jeden (1%) chory wycofał zgodę, 25 (24,5%) miało działania niepożądane, 76 (74,5%) wykluczono z innych przyczyn. Z kolei 168 (20%) uczestników fazy przejściowej nie wzięło udziału w etapie ustalania dawki – 27 (3,2%) nie spełniło kryteriów włączenia do kolejnego etapu, 52 (6,1%) wycofało zgodę, 25 (2,9%) z powodu działań niepożądanych, 64 (7,5%) z innych przyczyn. Natomiast z fazy ustalania dawki wykluczono 195 (27%) pacjentów – 25 (3,7%) nie spełniło wymaganych kryteriów, 55 (8,1%) wycofało zgodę, 26 (3,8%) wykluczono z powodu działań niepożądanych, 86 (12,6%) z innych przyczyn, a 3 (0,4%) osoby zmarły. Ponadto 76 (11%) pacjentów było w trakcie fazy ustalania dawki, w momencie gdy badanie zostało zakończone. W trakcie etapu z randomizacją wzięło udział 410 pacjentów (206 w grupie paliperidonu i 204 w grupie placebo).

Do poszczególnych podgrup w badaniu *PALMflexS* włączono 212, 595 i 231 chorych. W dwóch pierwszych, podgrupie pacjentów z ostrymi objawami i objawami niebędącymi ostrymi, po niepowodzeniu wcześniejszej doustnej terapii przeciwpsychotycznej, próbę ukończyło 70,3% i 74,5% chorych. W ostatniej wyróżnionej podgrupie nie przedstawiono takich informacji, wiadomo jedynie, że najczęstszymi przyczynami przedwczesnego przerwania leczenia były: rezygnacja chorych z terapii (2,9-18,2%) i wystąpienie działań niepożądanych (4,8-10,7%). W badaniu podano informacje o odsetkach chorych utraconych z obserwacji jedynie w podgrupach pacjentów z objawami ostrymi oraz objawami niebędącymi ostrymi u chorych po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych, w których wyniosły odpowiednio 4,7% i 3,2%.

W próbie *Zhang 2015* uwzględniono ogółem 585 chorych, spośród których populację uwzględnioną w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa (nazwaną populacją ITT) stanowiło 521 (89%) chorych. Nie podano informacji o przyczynach wykluczenia chorych przed ustaleniem populacji ITT, jednak zaznaczono, że nie uwzględniono w obliczeniach 25 pacjentów z jednego ośrodka, który nie stosował się do zasad dobrej praktyki klinicznej. Badanie ukończyło 303 (58,2%) chorych, a najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia które podano w publikacji były wycofanie zgody na udział w badaniu (67/521, 12,9%), brak skuteczności (50/521, 9,6%) oraz działania niepożądane (42/521, 8,1%).

W opisywanych badaniach ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano w różnie zdefiniowanych populacjach. W próbach *Hough 2009* i *Hough 2010* (etap przejściowy i stabilizacji dawki) analizy przeprowadzano w populacji mITT (z ang. *modified intention-to-treat*), a więc pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanego leku. Ponadto w badaniu *Hough 2009* wyróżniono populację maITT (z ang. *matched intention-to-treat*) w skład której wchodziła pacjenci, którzy w każdym z okresów (1 i 2) otrzymali przynajmniej dwie iniekcje leku – w ramach tej populacji przeprowadzono ocenę tolerancji i bezpieczeństwa zmiany miejsca podawania leku oraz całkowitą ocenę po zmianie miejsca podawania. W badaniach *Coppola 2012* i *PALMflexS* ocenę skuteczności klinicznej wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonaną  $\geq 1$  ocenę psychiatryczną. W pierwszej próbie ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, a w drugiej uwzględniając pacjentów z  $\geq 1$  oceną jakiegokolwiek parametru bezpieczeństwa podczas okresu obserwacji. W próbie *Zhang 2015* analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonano w populacji określanej jako ITT, jednak nie zdefiniowano jej dokładnie; natomiast w próbie *Bressington 2015* ocenę wykonano w całej wyselekcjonowanej populacji (próba retrospektywna).



## 1.6.2. Charakterystyka ocenianej populacji – kryteria selekcji oraz wyjściowa charakterystyka

### 1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W większości analizowanych badaniach (*Coppola 2012*, *Hough 2009*, *Hough 2010* i *PALMFlexS*, *Zhang 2015*) włączano pacjentów ze schizofrenią, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów DSM-IV (w 3 pierwszych wymagano diagnozy co najmniej 1 rok przed skryningiem, natomiast w próbie *Zhang 2015* wymagano diagnozy nie później niż na 5 lat przed skryningiem). W próbie *Bressington 2015* również wymagano diagnozy schizofrenii, jednak nie przedstawiono kryteriów według których była przeprowadzona.

W retrospektywnej próbie *Bressington 2015* uwzględniono chorych ze schizofrenią bez względu na płeć, w wieku 18-65 lat. Z uwagi na charakter tego badania (próba retrospektywna) wymagano przede wszystkim, by chorzy byli uwzględniani w bazie danych przynajmniej na rok przed rozpoczęciem terapii paliperidonem, oraz na rok po rozpoczęciu tej terapii (wymagano również, by samo leczenie paliperidonem trwało przynajmniej rok). W badaniu wykluczano chorych otrzymujących paliperidon poza wskazaniem, w tym chorych przechodzących z klozapiny na terapię paliperidonem.

Do badania *Coppola 2012* włączano pacjentów z wyjściowym wynikiem skali PANSS  $\leq 70$  pkt. Od chorych wymagano wyrażenia zgody na udział w dodatkowym badaniu z zakresu farmakogenomiki. Kryteriami wykluczającymi związanymi z jednostką chorobową były: pierwotna diagnoza według osi I DSM-IV inna niż schizofrenia, złośliwy zespół neuroleptyczny lub późne dyskinezy w wywiadzie oraz obecność klinicznie istotnych lub nieustabilizowanych schorzeń, które mogłyby zaburzać kontynuowanie leczenia przez chorego. Z badania wykluczano także chorych, którzy byli przymusowo hospitalizowani w zakładzie psychiatrycznym, pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne w iniekcji (z wyjątkiem paliperidonu i rysperydonu), u których włączenie do próby nastąpiło w okresie pomiędzy ostatnią, a kolejną planowaną dawką, oraz chorych leczonych paliperidonem domięśniowym w okresie 10 miesięcy lub rysperydonem domięśniowym w okresie 100 dni przed rozpoczęciem badania. Z udziału dyskwalifikowano pacjentów z istotnym ryzykiem wystąpienia zachowania agresywnego lub prób samobójczych oraz z nadwrażliwością na rysperydon lub paliperidon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

W przypadku badania *Hough 2010* szczegółowy opis kryteriów włączenia przedstawiono w rozdziale, opisującym charakterystykę populacji włączonej do porównania paliperidonu z placebo (patrz rozdział 1.7.2.1. ), a w także tabelce zamieszczonej poniżej. Kryteria etapów opisywanych w niniejszym rozdziale obejmowały: spełnienie ogólnych kryteriów włączenia do badania i uzyskanie wyniku wg



skali PANSS < 70 pkt. w fazie przejściowej, a dla fazy ustalania dawki osiągnięcie wyniku skali PANSS ≤ 75 pkt. w 9. tygodniu fazy przejściowej.

W próbie *Hough 2009*, z racji tego, że celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku, a nie jego skuteczności, uwzględniano pacjentów leczonych ambulatoryjnie w dobrym ogólnym stanie zdrowia, stabilnych pod względem objawów (całkowity wynik w skali PANSS ≤ 70 pkt.). Z badania wykluczano pacjentów z pierwotnym zdiagnozowanym schorzeniem według DSM-IV innym niż schizofrenia. Chorzy musieli także wykazywać określone wartości parametrów sercowych i ciśnienia. Nie włączano również pacjentów opornych na leczenie oraz tych, których hospitalizowano z powodu nawrotów schizofrenii w ciągu 90 dni lub ze zmianą dawki bądź rodzaju leczenia przeciwpsychotycznego w ciągu 45 dni przed skryningiem (zdefiniowano także ściśle określony czas przed włączeniem, w którym nie mogły być stosowane poszczególne terapie). U pacjentów nie mogło występować istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub wystąpienia agresywnego toku myślenia.

W badaniu *PALMflexS* ocenie poddano chorych z potwierdzoną schizofrenią, zarówno z ostrymi objawami choroby (wyjściowa ocena pozytywnych i negatywnych objawów ≥ 80 pkt. wg podskali PANSS i wynik skali CGI-S ≥ 4 pkt., pomimo stosowania doustnego leku przeciwpsychotycznego), jak i objawami innymi niż ostre (choroba stabilna i objawowa, zdefiniowana jako zmiana skali CGI-S ≤ 1 pkt. w wyniku stosowania tej samej terapii doustnej lub iniekcyjnej w dawkach terapeutycznych). U wszystkich chorych wymagano, aby niepowodzenie wcześniejszego leczenia wystąpiło w okresie 4 tygodni przed planowanym włączeniem (szczegółowe kryteria określające wystąpienie niepowodzenia terapii zamieszczono w tabeli poniżej). Włączano przy tym takich pacjentów, u których w ocenie badacza, przejście z dotychczas stosowanej terapii na paliperidon mogło przynieść korzyść kliniczną. Natomiast kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były choroby psychiatryczne wywołane farmakologicznym wpływem leków lub wynikające z ogólnego stanu zdrowia, a także późne dyskinezy i złośliwy zespół neuroleptyczny, występujące obecnie lub w przeszłości. Wykluczano również pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwpsychotycznie, stosujących klozapinę w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem, lub przyjmujących dożylnie substancje psychoaktywne (przy czym dopuszczano udział pacjentów stosujących lub nadużywających innych rodzajów substancji psychoaktywnych). U chorych nie mogły występować alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja rysperydonu, paliperidonu i substancji pomocniczych tychże leków, a także istotne ryzyko wystąpienia prób samobójczych.

W próbie *Zhang 2015* wymagano, poza wspomnianą diagnozą schizofrenii, by uwzględniani pacjenci mieli niepowodzenie stosowanych wcześniej doustnych leków przeciwpsychotycznych, które rozumiano jako brak skuteczności wcześniejszego leczenia, jego nietolerancję, lub niestosowanie się chorego do przepisanej terapii (brak *compliance*). Chorzy otrzymujący wcześniej leczenie w formie

długo działających iniekcji zostali wykluczeni z próby, podobnie jak pacjenci stosujący klozapinę na 3 miesiące przed skryningiem. Z badania wykluczano chorych uzależnionych od leków lub innych substancji, a także tych których stan ogólny nie pozwalał na udział w badaniu. Wykluczono również chorych ze złośliwym zespołem neuroleptycznym lub późną dyskinezą w wywiadzie. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących abstinencji seksualnej, wymagano stosowania uznanej metody antykoncepcji.

Szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia/wykluczenia w analizowanych badaniach zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 136. Kryteria selekcji chorych w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu.

Badanie	Kryteria selekcji		
	Jednostka chorobowa	Leczenie	Inne
Bressington 2015	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowana schizofrenia</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie paliperidonem w warunkach ambulatoryjnych oraz w hospitalizacji</li> <li>• czas trwania terapii paliperidonem przez przynajmniej 1 rok</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie paliperidonem poza zalecanymi wskazaniami</li> <li>• przejście z terapii klozapiną na paliperidon</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety lub mężczyźni w wieku 18-65 lat;</li> <li>• dane przynajmniej na rok przed rozpoczęciem terapii paliperidonem, oraz przynajmniej rok po jej rozpoczęciu</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>
Coppola 2012	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• wynik PANSS <math>\leq 70</math> w momencie skryningu</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny lub późna dyskineza w wywiadzie</li> <li>• istotne kliniczne lub nieustabilizowane schorzenia ogólnoustrojowe w wywiadzie albo obecność schorzeń zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> lub nagłego zgonu związanego zużyciem leków wydłużających odstęp QT</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przymusowa hospitalizacja w zakładzie psychiatrycznym</li> <li>• wcześniejsze leczenie antypsychotyczne w formie iniekcji (poza paliperidonem i rysperydonem długo działającym), które trwało w momencie oceny możliwości włączenia chorego do próby, a kolejną planowaną dawką, wcześniejsze leczenie paliperidonem domięśniowym w okresie 10 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub rysperydonem długo działającym w okresie 100 dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat</li> <li>• wskaźnik BMI <math>&gt; 17,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• możliwość wyrażenia zgody na dodatkowe badania z zakresu farmakogenomiki</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne ryzyko wystąpienia zachowania agresywnego lub prób samobójczych</li> <li>• nadwrażliwość na rysperydon, paliperidon lub substancje pomocnicze stosowane w podawanych preparatach</li> </ul>
Hough 2009	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacja psychiatryczna z powodu nawrotu objawów schi-</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wskaźnik BMI <math>&gt; 17,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji		
	Jednostka chorobowa	Leczenie	Inne
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• ogólny stan zdrowia dobry (na podstawie wywiadu medycznego, testów laboratoryjnych, badania lekarskiego, EKG)</li> <li>• chorzy leczeni ambulatoryjnie stabilni pod względem objawów schizofrenii (wynik skali PANSS <math>\leq 70</math>) – celem badania była głównie ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku, a nie jego skuteczności</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i>,</li> <li>• wydłużony odstęp QT lub skorygowany (QTc) <math>&gt; 450</math> ms, skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt; 90</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&lt; 55</math> mmHg mierzone w pozycji leżącej w trakcie skryningu</li> </ul>	<p>zofrenii w ciągu 90 dni poprzedzających skryning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana dawki lub typu leków przeciwpsychotycznych w ciągu 45 dni poprzedzających skryning</li> <li>• stosowanie leków przeciwpsychotycznych długo działających lub elektrowstrząsów w ciągu 60 dni poprzedzających skryning, rysperydonu długo działającego w iniekcji w ciągu 5 tygodni poprzedzających skryning, paliperidonu długo działającego w ciągu 10 miesięcy poprzedzających skryning, antydepresantów (jeśli nie były stosowane w stabilnej dawce w ciągu 30 dni poprzedzających skryning), antydepresantów będących nieselektywnymi lub nieodwracalnymi inhibitorami oksydaz monoamin w ciągu 4 tygodni poprzedzających skryning, leków wydłużających odstęp QT</li> <li>• oporność na leczenie (brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne, stosowane przynajmniej przez 4 tygodnie w dawce terapeutycznej w ciągu 12 poprzednich miesięcy)</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywnego toku myślenia lub zachowania (klinicznie oszacowane przez badacza)</li> </ul>
Hough 2010	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• wynik w skali PANSS <math>&lt; 120</math> w trakcie skryningu i na początku badania</li> <li>• chorzy w stabilnym stanie lub wykazujący objawy choroby</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> </ul> <p>Do fazy przejściowej (z ang. <i>transition phase</i>) włączano chorych spełniających ogólne kryteria włączenia, natomiast do fazy ustalania dawki (z ang. <i>maintance phase</i>) włączani byli pacjenci, którzy w 9. tygodniu poprzedniej fazy uzyskali wynik w skali PANSS <math>\leq 75</math></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie któregośkolwiek z 4-tygodniowych leków przeciwpsychotycznych długo działających (<i>depot</i>) w ciągu 28 dni lub rysperydonu w iniekcji w ciągu 5 tygodni poprzedzających skryning</li> <li>• stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie</li> <li>• przymusowe skierowanie do szpitala psychiatrycznego</li> <li>• istotne przeciwwskazanie lub oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych)</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat (włącznie)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>
PALMFlexS	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia potwierdzona wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>), w tym:</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niepowodzenie wcześniejszego doustnego lub iniekcyjnego leczenia przeciwpsychotycznego w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do ba-</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena badacza wskazująca na korzyść z przejścia z leków przeciwpsychotycznych doustnych lub</li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji		
	Jednostka chorobowa	Leczenie	Inne
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z ostrymi objawami (wyjściowa ocena pozytywnych i negatywnych objawów PANSS <math>\geq 80</math> i wynik skali CGI-S <math>\geq 4</math>)</li> <li>chorzy stabilni, z objawami innymi niż ostre (zmiana wyniku skali CGI-S <math>\leq 1</math> pkt. w wyniku stosowania [bez zmian] terapii doustnej lub iniekcyjnej w dawkach terapeutycznych, w okresie 4 tygodni przed włączeniem)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza choroby psychiatrycznej spowodowanej wpływem farmakologicznym lub ogólnym stanem zdrowia</li> <li>późne dyskinezy lub złośliwy zespół neuroleptyczny, występujące obecnie lub w wywiadzie</li> </ul>	<p>dania, zdefiniowane jako wystąpienie przynajmniej jednego z następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak skuteczności (PANSS <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 2</math> składowe podskali objawów pozytywnych lub negatywnych podskali PANSS <math>\geq 4</math> lub <math>\geq 3</math> składowe podskali ogólnych objawów psychopatologicznych <math>\geq 4</math>)</li> <li>brak tolerancji leku (stwierdzenie klinicznie istotnych AEs)</li> <li>niestosowanie się chorego do założeń lekarskich</li> <li>przerwanie leczenia na prośbę chorego</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszego leczenia przeciwpsychotycznego</li> <li>stosowanie klozapiny w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>stosowanie substancji psychoaktywnych w podawanych dożylnie (dopuszczano udział pacjentów stosujących lub nadużywających innych rodzajów substancji psychoaktywnych)</li> </ul>	<p>w iniekcji na paliperidon (w przypadku chorych leczonych wcześniej preparatami doustnymi)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja rysperydonu lub paliperidonu lub ich składowych</li> <li>istotne ryzyko próby samobójczej (nawet po rozpoczęciu stosowania paliperidonu)</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>
Zhang 2015	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia potwierdzona wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>);</li> <li>diagnoza schizofrenii <math>\leq 5</math> lat przed skryningiem</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza psychiatryczna w wyniku uzależnienia od leków/substancji psychoaktywnych lub ogólnego stanu zdrowia</li> <li>zdiagnozowane uzależnienie (kryteria DSM-IV) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>złośliwy zespół neuroleptyczny lub późna dyskineza w wywiadzie</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie terapii lekami doustnymi (brak skuteczności, nietolerancja leczenia, niestosowanie się chorego do przepisanej terapii)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie</li> <li>stosowanie leków przeciwpsychotycznych w formie długo działającej iniekcji w ciągu trzech cykli iniekcji przed rozpoczęciem badania</li> <li>stosowanie klozapiny na 3 miesiące przed skryningiem</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-50 lat (włącznie)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak uznanej metody antykoncepcji w przypadku kobiet (&gt; 1 rok po menopauzie, wysterylizowanych lub pozostających w absencji seksualnej)</li> </ul>

### 1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ponieważ sposoby przedstawiania wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych chorych różniły się między badaniami, zdecydowano się je przedstawić osobno dla każdego badania celem uzyskania większej czytelności prezentowanych danych.

W retrospektywnej próbie *Bressington 2015* uwzględniono rekordy 66 chorych. Większą część pacjentów stanowili mężczyźni (71%), a średni wiek wyniósł 40,86 (SD: 12,87) lat. Pacjenci uwzględnieni w analizie mieli różne pochodzenie etniczne, przy czym najliczniej byli reprezentowani przedstawicie-

le rasy białej (76,7%). Większość chorych nie była zatrudniona, lub pozostawała na zwolnieniu chorobowym jako osoba przewlekle chora. Pacjenci z różnych powodów korzystali z usług medycznych (będąc w stałym kontakcie ze służbą zdrowia) średnio przez około 10 lat. Szczegółowe informacje na temat wyjściowych charakterystyk uwzględnianych chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bressington 2015.

Parametr wyjściowy		Wszyscy chorzy (N = 66)
Wiek [lata]	średnia (SD)	40,86 (12,87)
	zakres	18-65
Płeć	mężczyźni, n (%)	47 (71%)
	kobiety, n (%)	19 (29%)
Pochodzenie etniczne	czarni, n (%)	3 (4,5%)
	biali, n (%)	50 (76,7%)
	inne, n (%)	10 (15,0%)
	nie sprecyzowano, n (%)	3 (4,5%)
Czas trwania kontaktu ze służbą zdrowia [lata] (N = 63)	średnia (SD)	9,70 (8,20)
	zakres	1-50
Tryb opieki	hospitalizacja, n (%)	36 (54,5%)
	ambulatoryjna, n (%)	30 (45,5%)
Status zatrudnienia	zatrudniony, n (%)	4 (6,1%)
	niezatrudniony, n (%)	21 (31,8%)
	przewlekle chory, n (%)	23 (34,8%)
	inne, n (%)	18 (27,2%)
Stan cywilny	zamężna/żonaty, n (%)	5 (7,5%)
	wolny, n (%)	42 (63,6%)
	rozwidziony/w separacji/inne, n (%)	19 (28,7%)

W badaniu *Coppola 2012* wzięło udział 212 chorych, wśród których 26 przeszło na indywidualnie dopasowane dawkowanie paliperidonu, natomiast 186 kontynuowało leczenie paliperidonem w maksymalnie dopuszczonej dawce 150 mg eq. Średnia wieku chorych uwzględnionych w tym badaniu wynosiła 40,7 (SD: 10,17) lat, a większość (73%) chorych stanowili mężczyźni. Średnia masa ciała włączonych chorych wynosiła 77,5 (18,33) kg i najwięcej chorych (n = 84, 40%) miało prawo-

wą wartość wskaźnika BMI ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), choć odsetki chorych z nadwagą i otyłych były zbliżone – odpowiednio 34% oraz 26%. Dane na temat wyjściowych średnich wyników skal PANSS oraz PSP były dostępne dla  $n = 204$  chorych i wyniosły odpowiednio 55,0 (SD: 9,08) oraz 51,5 (SD: 9,86) punktów. Z kolei ocena w skali CGI-S była wykonana dla  $n = 208$  chorych – mediana wyniku dla tej oceny wyniosła 3,0 (zakres: 2-6). Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Coppola 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Coppola 2012*.

Parametr wyjściowy	Grupa A (paliperidon 150 mg eq.)	Grupa B (paliperidon 50-150 mg eq.)	Wszyscy chorzy
Liczba chorych	186	26	212
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,4 (10,24)	35,7 (8,17)	40,7 (10,17)
Liczba mężczyzn (%)	138 (74%)	16 (62%)	154 (73%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	78,1 (18,55)	73,5 (16,45)	77,5 (18,33)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	170,6 (10,24)	171,0 (9,97)	170,6 (10,18)
BMI, średnia (SD)	26,71 (5,55)	24,91 (4,16)	26,49 (5,42)
BMI $< 25$ , n (%) [ $\text{kg/m}^2$ ]	70 (38%)	14 (54%)	84 (40%)
BMI 25 do $< 30$ , n (%) [ $\text{kg/m}^2$ ]	66 (35%)	7 (27%)	73 (34%)
BMI $\geq 30$ , n (%) [ $\text{kg/m}^2$ ]	50 (27%)	5 (19%)	55 (26%)
Wynik skali PANSS, średnia (SD)	55,5 (8,87) (n = 178)	51,5 (9,86) (n = 26)	55,0 (9,08) (n = 204)
Wynik skali PSP, średnia (SD)	67,3 (10,41) (n = 178)	68,0 (10,01) (n = 26)	67,4 (10,33) (n = 204)
Wynik skali CGI-S, mediana (zakres)	3,0 (2-6) (n = 182)	3,0 (2-5) (n = 26)	3,0 (2-6) (n = 208)

Niemożliwe było przedstawienie szczegółowej charakterystyki chorych uczestniczących w fazie przejściowej (849 chorych) oraz ustalania dawki (681 chorych) badania *Hough 2010*, ponieważ w publikacji przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów włączonych do fazy z randomizacją. Odnaleziono tylko informację, że średnie wyniki skali PANSS i CGI-S uzyskane w fazie przejściowej sugerują, że populacja chorych była stabilna pod względem objawów, a w trakcie fazy ustalania dawki uzyskiwano odpowiednią kontrolę objawów. Średni wynik skali PSP dla 408 chorych włączonych do populacji mITT fazy z randomizacją (czyli dla 48% i 60% pacjentów uczestniczących odpowiednio w fazie przejściowej i ustalania dawki) wynosił 65,2 (SD: 12,08) na początku fazy przejściowej wskazując na łagodne zaburzenia i uległ poprawie – na początku fazy ustalania dawki wynosił 72,4 (SD: 10,65). Stan kliniczny większości tych chorych na początku fazy przejściowej został oceniony jako łagodny lub umiar-



kowany (według wyniku skali CGI-S). W tabeli poniżej zebrano dane na temat dostępnych charakterystyk wyjściowych pacjentów na początku fazy przejściowej (w oparciu populację mITT).

Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów na początku fazy przejściowej i fazy z podwójnym zaślepieniem badania Hough 2010.

Cechy demograficzne	Paliperydon		Placebo		
	Faza przejściowa	Faza z podwójnym zaślepieniem	Faza przejściowa	Faza z podwójnym zaślepieniem	
Średni całkowity wynik PANSS (SD) [zakres]	69,6 (17,22) [32-115]	52,1 (11,81) [30-74]	69,9 (16,97) [33-111]	53,1 (11,86) [30-83]	
Liczba chorych z poszczególnymi kategoriami skali CGI-S, oceniającej nasilenie choroby (%)	Brak choroby	3 (1%)	11 (5%)	2 (1%)	11 (5%)
	Bardzo łagodne	26 (13%)	69 (34%)	25 (12%)	77 (38%)
	Łagodne	66 (32%)	96 (47%)	66 (33%)	85 (42%)
	Umiarkowane	86 (42%)	27 (13%)	86 (42%)	30 (15%)
	Znaczące	19 (9%)	2 (1%)	24 (12%)	0 (0%)
	Ciężki	5 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

W próbie Hough 2009 populację mITT stanowiło 249 pacjentów – 126 miało podawany paliperidon w sekwencji DG (50 mg eq. n = 42, 75 mg eq. n = 38, 100 mg eq. n = 46), a 123 w sekwencji GD (50 mg eq. n = 40, 75 mg eq. n = 43, 100 mg eq. n = 40). W badaniu uczestniczyli chorzy średnio w wieku czterdziestu kilku lat, u których zdiagnozowano schizofrenię w wieku około 29 lat. Średnia masa ciała pacjentów była trochę większa niż 80 kg, a średnia wartość wskaźnika BMI większa niż 25 kg/m<sup>2</sup> (około 28), co oznacza nadwagę. Większość chorych (> 76%) było rasy białej, reszta pacjentów była rasy czarnej; dodatkowo około 1% analizowanej populacji stanowili rdzenni mieszkańcy Ameryki i Alaski. Przeważająca większość (około 80-90%) chorych miała zdiagnozowany paranoidalny typ schizofrenii, pozostałe rodzaje (zdezorganizowana, niezróżnicowana, rezydualna) obecne były u kilku procent pacjentów. Chorzy uzyskiwali średnio powyżej pięćdziesięciu punktów w skali PANSS. Natomiast w przypadku skali CGI-S, wyniki przedstawiono z rozgraniczeniem na stopień nasilenia choroby – większość pacjentów miała schizofrenię łagodną lub umiarkowaną. Najczęściej stosowaną wcześniej terapią przeciwpsychotyczną były atypowe leki psychotropowe (82%). W próbie nie stwierdzono znamienych różnic w charakterystykach pacjentów włączonych do populacji mITT. Poniżej zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów uczestniczących w badaniu Hough 2009.



Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hough 2009.

Cechy demograficzne	Sekwencja DG (naramienny-pośladkowy)			Sekwencja GD (pośladkowy-naramienny)			
	Paliperidon 50 mg eq.	Paliperidon 75 mg eq.	Paliperidon 100 mg eq.	Paliperidon 50 mg eq.	Paliperidon 75 mg eq.	Paliperidon 100 mg eq.	
Liczba pacjentów	42	38	46	40	43	40	
Średnia wieku w latach (SD)	44 (12,9)	43 (10,3)	44 (13,4)	42 (13,0)	43 (13,9)	41 (13,1)	
Liczba mężczyzn (%)	25 (60%)	20 (53%)	21 (46%)	23 (58%)	25 (58%)	27 (68%)	
Średnia masa ciała w kg (SD)	87 (18,8)	87 (28,6)	83 (21,8)	81 (15,6)	77 (15,0)	89 (18,4)	
Średnie BMI w kg/m <sup>2</sup> (SD) <sup>1</sup>	29 (6,3)	29 (8,8)	29 (7,5)	27 (4,5)	26 (4,8)	30 (6,2)	
Średni wynik skali PANSS (SD)	55,4 (11,5)	57,2 (11,1)	56,0 (11,1)	58,3 (13,8)	56,8 (11,4)	54,9 (10,2)	
Rasa n (%)	Biała	34 (91%)	29 (76%)	39 (85%)	33 (83%)	34 (79%)	32 (80%)
	Czarna	6 (14%)	9 (24%)	7 (15%)	6 (15%)	8 (19%)	8 (20%)
	Inna <sup>2</sup>	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)	0 (0%)
Typ schizofrenii n (%)	Paranoidalna	35 (83%)	33 (87%)	41 (89%)	37 (93%)	34 (79%)	34 (85%)
	Zdeorganizowana	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (14%)	1 (3%)
	Nieźródnicowana	2 (5%)	0 (0%)	3 (7%)	1 (3%)	2 (5%)	3 (8%)
	Rezydualna	2 (5%)	5 (13%)	2 (4%)	2 (5%)	1 (2%)	2 (5%)
Średni wiek w momencie diagnozy schizofrenii w latach (SD) <sup>3</sup>	31 (10,7)	27 (8,8)	29 (8,3)	27 (11,4)	29 (10,8)	27 (11,8)	
Początkowy wynik skali CGI-S, n (%)	Brak choroby/bardzo łagodny	8 (19%)	2 (5%)	6 (13%)	9 (23%)	7 (16%)	10 (25%)
	Łagodny	13 (31%)	18 (47%)	25 (54%)	9 (23%)	16 (37%)	15 (38%)
	Umiarkowany	16 (38%)	16 (42%)	12 (26%)	18 (45%)	16 (37%)	12 (30%)
	Znamienny/ciężki	5 (12%)	2 (5%)	3 (7%)	4 (10%)	4 (9%)	3 (8%)
Wcześniej- sze leczenie psychotropowe	atypowe LP						204* (82%)
	typowe LP						60* (24%)
	doustny rysperydon						127* (51%)
	doustny paliperidon						5* (2%)
	benzodiazepiny						77* (31%)
	antydepresanty						52* (21%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> N = 42 dla grupy 75 mg eq. GD;

<sup>2</sup> inna: rdzenni mieszkańcy Ameryki i Alaski;

<sup>3</sup> N = 39 dla grupy 50 mg eq. GD i N = 42 dla grupy 75 mg eq. GD.

W próbie PALMFlexS wyróżniono 3 podgrupy chorych: z ostrymi objawami po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (DLP) (N = 212), z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia DLP (N = 595) lub długo działającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji (LAI) (N = 231). Nie odnaleziono szczegółowych danych na temat charakterystyki pacjentów w grupie po niepowodzeniu leczenia LAI, poza wyjściowymi wartościami skal PANSS, CGI-S i PSP, które wyniosły odpowiednio średnio 73,3, 3,98 i 54,96 pkt. W dwóch pozostałych podgrupach średni wiek chorych wynosił 36,4 i 38,4 lat (odpowiednio w podgrupach z ostrymi objawami i objawami niebędącymi ostrymi, po niepowodzeniu DLP). Wartość wskaźnika BMI wskazywała na występującą u pacjentów nadwagę (> 27 kg/m<sup>2</sup>). U większości pacjentów (u około 80%) występowała schizofrenia paranoidalna, a u ponad 60% występowała co najmniej 1 choroba współtowarzysząca. Średnie wartości skal PANSS, CGI-S i PSP wyniosły odpowiednio 98,5, 5,0 i 43,9 pkt. oraz 71,5, 3,9 i 58,1 pkt.

Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania PALMFlexS.

Cechy demograficzne	Podgrupa chorych z ostrymi objawami; po niepowodzeniu DLP	Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu DLP	Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu LAI
Liczba pacjentów	212	593	231
Średnia wieku w latach (SD)	36,4 (12,1)	38,4 (11,8)	bd.
Liczba mężczyzn (%)	125* (59,0%)	374* (63,1%)	bd.
Średnia masa ciała w kg (SD)	78,9 (18,7)	81,0 (17,7)	bd.
Średnie BMI w kg/m <sup>2</sup> (SD)	27,3 (6,4)	27,6 (5,9)	bd.
Typ schizofrenii, n (%)	Paranoidalna	181 (85,4%)	466 (78,6%)
	Zdezorganizowana	13 (6,1%)	43 (7,3%)
	Katatoniczna	1 (0,5%)	5 (0,8%)
	Nieźródnicowana	11 (5,2%)	54 (9,1%)
	Rezydualna	6 (2,8%)	25 (4,2%)
Liczba pacjentów z ≥ 1 chorobą współtowarzyszącą (%)	139 (65,6%)	363 (61,2%)	bd.
Średni wynik skali PANSS (SD)	98,5 (20,1) (n = 207)	71,5 (14,6) (n = 589)	73,1* <sup>^</sup> (bd.) (n = 227)
Średni wynik skali CGI-S (SD)	5,0 (0,8) (n = 205)	3,9 (0,9) (n = 585)	3,98* <sup>^</sup> (bd.) (n = 227)
Średni wynik skali PSP (SD)	43,9 (15,0) (n = 197)	58,1 (13,4) (n = 589)	54,78* <sup>^</sup> (bd.) (n = 227)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> średnia ważona;

DLP doustne leki przeciwpsychotyczne; LAI długo działające leki przeciwpsychotyczne w iniekcji (z ang. *long-acting injectable*).

W badaniu *Zhang 2015* większość pacjentów stanowili mężczyźni (65,5%), średnio w wieku 28,7 (SD: 7,95) lat. Ponieważ badanie przeprowadzono głównie w krajach azjatyckich, przedstawiciele rasy azjatyckiej byli najliczniej reprezentowani (92,5%) w całej ocenianej populacji. Większość (68,9%) chorych miała zdiagnozowaną schizofrenię w ciągu ostatnich 3 lat przed włączeniem do badania. Wyjściowy wynik skali PANSS wynosił średnio 64,1 (SD: 19,09) punktów, przy czym większość chorych (63,7%) miała wynik PANSS < 70 punktów. Szczegółową charakterystykę wyjściową chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Zhang 2015*.

Parametr wyjściowy		Wszyscy chorzy (N = 521)
średni wiek [lata] (SD)		28,7 (7,95)
średnia masa ciała [kg] (SD)		68,4 (16,82)
płeć, n (%)	mężczyźni	341 (65,5%)
	kobiety	180 (34,5%)
rasa, n (%)	azjatycka	482 (92,5%)
	biała	31 (6,0%)
	Afroamerykanie	3 (0,6%)
	natywni mieszkańcy wysp hawajskich lub innych wysp Pacyfiku	1 (0,2%)
	inna	4 (0,8%)
rodzaj schizofrenii, n (%)	paranoidalna	387 (74,3%)
	niezróznicowana	86 (16,5%)
	hebefreniczna (zdezorganizowana)	28 (5,4%)
	rezydualna (ubytkowa)	20 (3,8%)
pacjenci z określonym czasem od diagnozy schizofrenii, n (%)	0 do < 1 lat	191 (36,7%)
	1 do < 2 lat	82 (15,7%)
	2 do < 3 lat	86 (16,5%)
	3 do < 4 lat	89 (17,1%)
	≥ 4 lat	73 (14,0%)
wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych, n (%)		323 (62,0%)
wyjściowy całkowity wynik skali PANSS, średnia (SD)		64,1 (19,09)
chorzy z określonym wynikiem < 70		332 (63,7%)

Parametr wyjściowy		Wszyscy chorzy (N = 521)
wyjściowym PANSS, n (%)	≥ 70	188 (36,1%)
chorzy z określonym wynikiem CGI-SCH, n (%)	< 4	283 (54,3%)
	≥ 4	237 (45,5%)
wcześniejsza (do 2 lat przed rozpoczęciem badania) hospitalizacja z powodu zaburzeń psychiatrycznych, n (%)	brak	334 (64,1%)
	przynajmniej jedna	187 (35,9%)

### 1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach chorzy otrzymywali paliperidon w iniekcji domięśniowej. Szczegóły na temat zastosowanych interwencji oraz zabronionych i dopuszczonych leków dodatkowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 143. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
Bressington 2015	<b>Palmitynian paliperidonu (PP)</b> podawany w iniekcji domięśniowej. Nie przedstawiono informacji o zastosowanym dawkowaniu leku.	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Coppola 2012	<p><b>Palmitynian paliperidonu (PP)</b> w dawce <b>150 mg eq.</b> w miesiąc naramienny (1. dawka).</p> <p>Kolejne dawki mogły być uzależnione od tolerancji leczenia i decyzji chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Grupa A: paliperidon</b> w stałej, maksymalnie dopuszczalnej dawce (<b>150 mg eq.</b>) – druga dawka w miesiąc naramienny, kolejne 12 dawek w miesiąc naramienny lub pośladowy</li> <li><b>Grupa B: paliperidon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>w zakresie 50-150 mg eq.</b>) – druga i kolejne dawki w miesiąc naramienny lub pośladowy.</li> </ul> <p>Leki dostarczano w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z odpowiednią średnicą igły: 23 lub 22. Wybór igły zależał od miejsca iniekcji leku (w miesiąc naramienny lub pośladowy) i masy ciała chorego.</p> <p>Średnia modalna dawki paliperidonu (SD): 144,8 (19,58) mg eq. (w grupie A: 150 mg eq., w grupie B: 109,6 mg eq.)</p> <p>Średni czas trwania ekspozycji na leczenie: 250 dni (w grupie A: 248 dni, w grupie B: 264 dni)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześnie otrzymywane doustne leki przeciwpsychotyczne (z wyjątkiem rysperydonu, paliperidonu ER oraz klozapiny) musiały być wycofane na 3 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>klozapina musiała być wycofana na 6 tygodni przed 1. dniem badania, natomiast rysperydon oraz paliperidon ER na przynajmniej 5 dni przed pierwszą iniekcją paliperidonu w ramach badania</li> <li>leki przeciw chorobie Parkinsona były dozwolone jedynie w razie konieczności, w pozostałych przypadkach przerywano ich stosowanie na 1 dzień przed skryningiem lub okresem wymywania</li> </ul>
Hough 2009	<b>Palmitynian paliperidonu (PP)</b> w dawce przyporządkowanej dla grupy ( <b>50, 75 lub 100 mg eq.</b> ); stosowane dawki były ustalone (indywidualne dopasowywanie dawki nie było możliwe).	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano – wymieniono jedynie rodzaje leków, których stosowanie w określonym czasie przed włączeniem stanowiło czynnik dyskwalifikujący z udziału w próbie (szczegóły: Tabela 136)</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
	<p>Leki dostarczano w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z określoną długością igły – do iniekcji w mięsień naramienny stosowano igły jednocalowe o średnicy 23, do iniekcji w mięsień pośladkowy igły półtoracalowe o średnicy 22.</p> <p><u>Porównanie schematów podawania leku:</u> najpierw w mięsień naramienny potem pośladkowy (DG) lub odwrotnie (GD).</p> <p>Strona ciała, w którą podawano lek, była zmieniana w trakcie kolejnych wizyt.</p> <p>Średni czas trwania ekspozycji na leczenie: 131,7-153,5 dnia (w zależności od grupy).</p>	<p>oraz podano, że w czasie badania 128 pacjentów (51%) stosowało benzodiazepiny w celu kontroli pobudzenia, niepokoju oraz trudności z zasypianiem, a leczenie anty-EPS (antycholinergiczne) 25 chorych (10%)</p>
<p><i>Faza przejściowa</i> [9 tyg.]</p> <p><i>Hough 2010</i></p> <p><i>Faza ustalania dawki</i> [24 tyg.]</p> <p>Ekspozycja</p>	<p><b>Palmitynian paliperydonu (PP)</b> w dawce indywidualnie dopasowanej (<b>25, 50 lub 100 mg eq.</b>).</p> <p>W 1. i 8. dniu tego etapu chorzy otrzymywali dawkę 50 mg eq.</p> <p>Końcowa dawka paliperydonu: 50 mg eq. u 53% chorych i 100 mg eq. u 46% chorych.</p> <p>Przez pierwsze 12 tygodni stabilni chorzy otrzymywali <b>paliperydon</b> w dawce dopasowywanej do potrzeb (<b>25, 50 lub 100 mg eq.</b>), następnie przez kolejne 12 tygodni leczenia byli ustaloną dawką.</p> <p>Końcowa dawka paliperydonu: 100 mg eq. u 69% chorych, 50 mg eq. u 28% chorych i 25 mg eq. u 2% chorych.</p> <p>Średnia dawka paliperydonu (SD): 82,6 (23,26) mg eq.</p> <p>Łącznie w obu fazach: 229 dni (zakres: 6-299)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano – wymieniono jedynie rodzaje leków, których stosowanie w określonym czasie przed włączeniem stanowiło czynnik dyskwalifikujący z udziału w próbie (szczegóły: Tabela 136)</li> </ul>
<p><i>PALMFlexS</i></p>	<p><b>Palmitynian paliperydonu (PP)</b> podawany w 1. dniu w dawce <b>150 mg eq.</b>, w 8. dniu (<math>\pm 2</math> dni) w dawce <b>100 mg eq.</b> (w mięsień naramienny), a następnie 1 raz na miesiąc (w dniach 38., 68., 98., 128. i 158. [<math>\pm 7</math> dni]) w indywidualnie dopasowanej dawce w zakresie <b>50-150 mg eq.</b> (w mięsień naramienny lub pośladkowy); dawkę dopasowywano w zależności od wyniku oceny skuteczności i bezpieczeństwa wykonanej przez badacza.</p> <p><b>Chorzy z objawami ostrymi:</b></p> <p>Średnia modalna dawki podtrzymującej (SD): 107,7 (34,0) mg eq.</p> <p>Końcowa wielkość dawki podtrzymującej: 150 mg eq. u 41,8% chorych, 100 mg eq. u 25,8% chorych, 75 mg eq. u 23,1% chorych i 25 mg eq. u 9,3% chorych.</p> <p><b>Chorzy z objawami nieostrymi po niepowodzeniu DLP:</b></p> <p>Średnia modalna dawki podtrzymującej (SD): 101,4 (33,4) mg eq.</p> <p>Końcowa wielkość dawki podtrzymującej: 150 mg eq. u 27,5% chorych, 100 mg eq. u 31,8% chorych, 75 mg eq. u 31,1% chorych i 25 mg eq. u 9,6% chorych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>dozwolone:</b> leki przeciwpsychotyczne lub inne leki psychotropowe, które przed badaniem były stosowane z przyczyn innych niż schizofrenia (np. indukcja snu i sedacja) (w trakcie badania musiały być podawane w stabilnej dawce); doustne leki przeciwpsychotyczne (zwłaszcza paliperydon o przedłużonym uwalnianiu) w akceptowalnych dawkach w przypadku zaostrzenia objawów psychotycznych; benzodiazepiny<sup>S</sup> stosowane po raz pierwszy jako leczenie ratunkowe (w okresie nieprzekraczającym 10 dni); benzotropina, biperydon (maksymalnie 4 mg/dzień<sup>#</sup>) lub triheksyfenidyl (maksymalnie 10 mg/dzień) w celu leczenia objawów pozapiramidowych</li> <li>w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia stopniowo zmniejszono stosowanie wcześniejszych doustnych leków przeciwpsychotycznych (na podstawie decyzji badacza)</li> <li><b>zabronione:</b> leki przeciwpsychotyczne o długim działaniu, inne niż paliperydon</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
Zhang 2015	<p><b>Palmitynian paliperidonu (PP)</b> podawany początkowo w dawce 150 mg eq pierwszego dnia, 100 mg eq 8 dnia (obie dawki w miesiąc naramienny), a następnie miesięczne dawki 50, 75, 100 lub 150 mg eq. w miesiąc naramienny lub pośladowy, w zależności od decyzji lekarza.</p> <p>Pacjenci musieli przerwać stosowanie dotychczasowej terapii przed 1 dniem w badaniu; w przypadku chorych otrzymujących leki o działaniu uspokajającym lub antycholinergicznym dozwolono stopniowe wycofywanie tych leków w ciągu 1 miesiąca badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dozwolone:</b> leki psychotropowe stabilizujące nastrój, leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem doustnych lub wstrzykiwanych leków innych niż paliperidon), lorazepam 0,5 mg (<math>\leq 6</math> mg/dzień doustnie) nie dłużej niż 10 dni w miesiącu (w miarę potrzeby), benzodiazepiny (jeśli były ustabilizowane i używane na <math>\geq 3</math> miesiące przed skryningiem), leki antycholinergiczne do 8 tygodnia od 1 dnia badania (po tym stopniowo wycofywane), według zaleceń lekarza (w celu leczenia zaburzeń ruchu)</li> </ul>

# lub ich równoważnik w przypadku braku możliwości zastosowania benzotropiny i biperydenu;

§ konieczność stosowania benzodiazepiny, podobnie jak leków antycholinergicznymi i doustnymi leków przeciwpsychotycznych, była oceniana przez badaczy na bieżąco; na początku badania benzodiazepiny otrzymywało 37,7% i 23,3% pacjentów, podczas trwania badania leczenie tego typu preparatami rozpoczęło 39,2% i 21,1% chorych (odpowiednio chorzy z objawami ostrymi i chorzy z objawami nieostrymi po niepowodzeniu DLP);

DLP doustne leki przeciwpsychotyczne.

W badaniu *Hough 2009* chorzy w wyniku randomizacji byli przyporządkowywani do konkretnej dawki paliperidonu – dawka ta nie mogła być zmieniona. W badaniu *Coppola 2012* większość pacjentów (88%) przyjmowała lek w stałym dawkowaniu, natomiast w próbach *Hough 2010*, *PALMFlexS* oraz *Zhang 2015* dawka paliperidonu była dopasowywana indywidualnie. W próbie *Bressington 2015* nie przedstawiono informacji o dawkowaniu paliperidonu.

W badaniu *Coppola 2012* wszyscy chorzy początkowo otrzymali dawkę 150 mg eq., jednak w przypadku braku tolerancji lub braku zgody na stosowanie tej dawki, w kolejnych dawkach (podtrzymujących) chorzy mogli otrzymywać paliperidon w indywidualnie dopasowanych dawkach (w zakresie 50-150 mg eq.). Wszyscy chorzy otrzymywali początkowo lek w miesiąc naramienny (1. dnia), a kolejną dawkę (8. dzień), w zależności od grupy, w miesiąc naramienny (grupa o stałym dawkowaniu 150 mg eq.) lub naramienny lub pośladowy (dopasowane dawkowanie). Kolejne dawki (12 wstrzyknięć, co 4 tygodnie) w obu grupach podawano w miesiąc naramienny lub pośladowy, zmieniając strony (lewa/prawa) przy kolejnych iniekcjach. Wcześniej otrzymywane doustne leki przeciwpsychotyczne (z wyjątkiem rysperydonu, paliperidonu ER oraz klozapiny) musiały być wycofane na 3 dni przed rozpoczęciem badania. Klozapina musiała być wycofana na 6 tygodni przed pierwszym dniem badania, natomiast rysperydon oraz paliperidon ER na przynajmniej 5 dni przed pierwszą iniekcją paliperidonu. Leki przeciw chorobie Parkinsona były dozwolone jedynie w razie konieczności, w pozostałych przypadkach przerywano ich stosowanie na 1 dzień przed skryningiem lub okresem wyptukiwania.

Chorzy uczestniczący w próbie klinicznej *Hough 2009*, poza randomizacją do określonej dawki leku, byli dodatkowo podzieleni na dwie grupy z różnymi sekwencjami podawania paliperidonu – w miesiąc naramienny w trakcie pierwszego okresu (13 tygodni), a następnie w drugim okresie (12 tygodni) w miesiąc pośladowy (schemat DG); drugi schemat rozpoczynał się iniekcjami w miesiąc pośladowo-

wy (schemat GD). W trakcie pierwszego okresu chorzy otrzymali 4 domięśniowe iniekcje paliperidonu (w dniach 1., 8., 36., 64.) w odpowiadający przyporządkowanemu schematowi miesięcy, a w czasie drugiego okresu podawano im 3 wstrzyknięcia leku (w dniach 92., 120., 148.) w drugi miesiąc. W publikacji *Hough 2009* podano informację, że leki dostarczane były w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z określoną długością igły – do iniekcji w miesiąc naramienny stosowano igły jednocalowe o średnicy 23, do iniekcji w miesiąc pośladowy igły półtoracalowe o średnicy 22. W trakcie kolejnych dawek zmieniano stronę administracji leku.

W próbie *Hough 2010* pod koniec fazy przejściowej większość pacjentów otrzymywała dawkę 50 lub 100 mg eq. (odpowiednio 53% i 46% chorych). W trakcie etapu ustalania dawki u 69% pacjentów ostateczną dawkę stanowiło 100 mg eq. paliperidonu, podczas gdy 28% stosowało 50 mg eq., a 2% 25 mg eq. Średnia dawka paliperidonu podawanego chorym w czasie fazy ustalania dawki wynosiła 82,8 mg eq. (SD: 23,26). Mediana czasu ekspozycji na paliperidon łącznie w fazie przejściowej i fazie ustalania dawki wynosiła 229 dni (zakres: 6-299).

Podczas badania *PALMFlexS* chorzy otrzymali najpierw dawkę 150 mg eq. paliperidonu, około tygodnia później dawkę 100 mg eq., a następnie 5 iniekcji podawanych co miesiąc każda w dawce dopasowanej indywidualnie na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa (50-100 mg eq.). W badaniu dopuszczano kontynuowanie wcześniejszych leków przeciwpsychotycznych lub psychotropowych podawanych z powodów innych niż schizofrenia (np. celem indukcji snu lub terapii sedacji). Istniała również możliwość stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych w akceptowalnych dawkach w wypadku zaostrzeń objawów psychotycznych, benzodiazepin stosowanych po raz pierwszy jako terapia ratunkowa, a także benzotropiny, biperydenu lub triheksyfenidylu podawanych w celu kontroli objawów pozapiramidowych.

Pacjenci uwzględnieni w badaniu *Zhang 2015* otrzymywali paliperidon początkowo w dawce 150 mg eq pierwszego dnia oraz 100 mg eq 8. dnia (obie dawki w miesiąc naramienny), a następnie leczenie prowadzono podając lek co miesiąc w dawkach 50, 75, 100 lub 150 mg eq w miesiąc naramienny lub pośladowy, w zależności od decyzji lekarza. W badaniu dozwolono leki psychotropowe stabilizujące nastrój, leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem doustnych lub wstrzykiwanych leków innych niż paliperidon), lorazepam 0,5 mg ( $\leq 6$  mg/dzień doustnie) nie dłużej niż 10 dni w miesiącu (w miarę potrzeby), benzodiazepiny (jeśli były ustabilizowane i używane na  $\geq 3$  miesiące przed skryningiem). Poprzednie leczenie musiało być wycofane przed 1. dniem w badaniu; w przypadku chorych otrzymujących leki o działaniu uspokajającym lub antycholinergicznym dozwolono stopniowe wycofywanie tych leków w ciągu 1 miesiąca badania – antycholinergiki mogły być podawane do 8 tygodnia badania, a następnie wycofywane według zaleceń lekarza (leki te stosowano w terapii zaburzeń ruchu).



### 1.6.4. Skuteczność kliniczna

#### 1.6.4.1. Ocena skuteczności w badaniu Bressington 2015

Głównymi punktami końcowymi badania *Bressington 2015* była ocena liczby hospitalizacji oraz czasu, przez jaki chorzy byli hospitalizowani (liczba dni hospitalizacji), na rok przed rozpoczęciem terapii paliperidonem oraz rok po rozpoczęciu tej terapii. Data od której oceniano hospitalizacje po zastosowaniu paliperidonu została ustawiona na 14 dni po otrzymaniu pierwszej dawki leku, w celu uniknięcia uwzględnienia w tym okresie hospitalizacji wynikających z niepowodzenia wcześniejszej terapii. W analizie wrażliwości oceniono hospitalizacje od daty wprowadzenia paliperidonu dla chorych rozpoczynających paliperidon w trybie ambulatoryjnym (ang. *outpatients*), natomiast w przypadku chorych pozostających w hospitalizacji (ang. *inpatients*) w momencie rozpoczęcia terapii paliperidonem uwzględniano jedynie kolejne hospitalizacje (po zakończeniu tej w czasie której nastąpiło rozpoczęcie paliperidonu), w związku z czym do liczby dni hospitalizacji nie liczonego okresu gdy chory rozpoczął terapię paliperidonem będąc hospitalizowanym. Ponieważ analizowane dane nie miały rozkładu normalnego, w oszacowaniu różnic pomiędzy okresem z przed wprowadzenia paliperidonu, a okresem po wprowadzeniu tego leku zastosowano test t dla par obserwacji z wykorzystaniem metody Bootstrap, a także test Wilcozona dla par obserwacji.

Wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 144. Średnia liczba hospitalizacji oraz średnia liczba dni hospitalizacji; badanie Bressington 2015.

Punkt końcowy	N = 66		
	Wynik przed wprowadzeniem PP	Wynik po wprowadzeniu PP	MD (95% CI)
<b>Analiza główna</b>			
Średnia liczba hospitalizacji (SD)	0,86 (0,88) mediana = 1	0,23 (0,55) mediana = 0	0,64 (0,42; 0,85); p = 0,001* p < 0,0001 <sup>^</sup>
Średnia liczba dni hospitalizacji (SD)	32,48 (44,76) mediana = 20	31,22 (53,33) mediana = 0	1,26 (-10,66; 13,95); p = 0,84* p = 0,50 <sup>^</sup>
<b>Analiza wrażliwości</b>			
Średnia liczba hospitalizacji (SD)	0,86 (0,88) mediana = 1	0,23 (0,55); mediana = 0	0,64 (0,42; 0,85); p = 0,001 p < 0,0001 <sup>^</sup>
Średnia liczba dni hospitalizacji (SD)	26,77 (43,17) mediana = 12	11,23 (30,41) mediana = 0	15,55 (3,66; 28,86); p = 0,016* p = 0,003 <sup>^</sup>

\* wartość p dla testu t dla par obserwacji z uwzględnieniem metody Bootstrap;

<sup>^</sup> wartość p dla testu Wilcozona dla par obserwacji;

Po wprowadzeniu terapii paliperidonem, średnia liczba hospitalizacji uległa zmniejszeniu z 0,86 (SD: 0,88) przypadków do 0,23 (SD: 0,55), co świadczyło o znamiennej redukcji liczby hospitalizacji: MD = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,85),  $p = 0,001$  (dla testu t i metody Bootstrap,  $p < 0,0001$  dla testu Wilcoxon). Przed wprowadzeniem paliperidonu średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 32,48 (SD: 44,76), natomiast po wprowadzeniu tej terapii wartość była podobna, 31,22 (SD: 53,33) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami: MD = 1,26 (95% CI: -10,66; 13,95),  $p = 0,84$  ( $p = 0,50$  w teście Wilcoxon). W analizie wrażliwości uzyskano takie same wyniki dla liczby hospitalizacji, ponieważ jednak nie liczono do czasu hospitalizacji dni tej hospitalizacji, podczas której chorzy rozpoczynali paliperidon, wyniki dla średniej liczby dni hospitalizacji różniły się od głównej analizy i wyniosły 26,77 (SD: 43,17) przed wprowadzeniem paliperidonu oraz 11,23 (SD: 30,41) po wprowadzeniu paliperidonu, co przekładało się na istotne różnice między grupami: MD = 15,55 (95% CI: 3,66; 28,86),  $p = 0,016$  ( $p = 0,003$  w przypadku testu Wilcoxon).

#### 1.6.4.2. Ocena skuteczności w badaniu Coppola 2012

Badanie *Coppola 2012* miało na celu ocenę głównie farmakokinetyki paliperidonu, dlatego punkty końcowe dotyczące oceny objawów psychiatrycznych opisano marginalnie. Z wykresu zamieszczonego w publikacji odczytano wartość całkowitego wyniku skali PANSS po 376 dniach – wyniki zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 145. Zmiana wyniku całkowitego skali PANSS po 376 dniach leczenia; paliperidon; badanie *Coppola 2012*.

Badanie <i>Coppola 2012</i>	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Zmiana (koniec - początek)
Grupa A (paliperidon w stałej dawce 150 mg eq.) (N = 186)	55,72 (8,85) <sup>^</sup>	55,64 (14,75) <sup>^</sup>	-0,08*
Grupa B (paliperidon w dopasowanej dawce 50-150 mg eq.) (N = 26)	51,78 (9,83) <sup>^</sup>	49,08 (13,44) <sup>^</sup>	-2,70*

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średni całkowity wynik skali PANSS utrzymywał się na podobnym poziomie podczas badania – zmiany od wartości początkowej były niewielkie i wyniosły -0,08 oraz -2,70 punktów, odpowiednio w grupach chorych otrzymujących paliperidon w stałej dawce 150 mg eq. lub w dopasowanej dawce (wyniki dla populacji z imputowaniem brakujących wartości metodą LOCF). Spośród 212 chorych uwzględnionych w badaniu, 209 miało przynajmniej jeden wynik oceny objawów psychiatrycznych poza wyjściowym. Autorzy publikacji podali również, że ogółem 30% chorych uzyskało  $\geq 30\%$  poprawę ogólnego wyniku skali PANSS. Z kolei u 204 chorych odnotowano pogorszenie wyniku skali PANSS, 25% tych chorych miało pogorszenie wynoszące  $\geq 30\%$ . Autorzy zaznaczyli, że nie stwierdzono kli-

nicznie istotnych zmian w średnich wartościach wyników PSP oraz CGI-S w analizowanych grupach chorych – w obu grupach zastosowanie leczenia prowadziło do podtrzymywania stabilizacji objawów choroby (do badania włączano pacjentów z ustabilizowaną chorobą).

#### 1.6.4.3. Ocena skuteczności w badaniu Hough 2010

W próbie *Hough 2010* przedstawiono na wykresie średnie zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w poszczególnych etapach badania (informacje dotyczyły 408 chorych, którzy w fazie z randomizacją byli włączeni do populacji mITT). W związku z tym, możliwe było odczytanie z wykresu wartości liczbowych dotyczących średniego wyniku uzyskiwanego przez chorych w momencie rozpoczęcia (tydzień 0.) i zakończenia (tydzień 9.) fazy przejściowej, a także na początku (tydzień 9.) i pod koniec fazy ustalania dawki (dostępne były dane z 29. tygodnia oraz momentu rozpoczynania fazy z randomizacją, czyli odpowiednio po 20 tygodniach fazy ustalania dawki i po jej zakończeniu). Ponieważ na wykresie prezentowano wartości średnie  $\pm$  błąd standardowy (SE), konieczne było przeliczenie błędu na odchylenie standardowe (SD). W tabeli poniżej zaprezentowano zmiany ogólnego wyniku skali PANSS w trakcie fazy przejściowej oraz fazy ustalania dawki w badaniu *Hough 2010*.

Tabela 146. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 9, 29 i 33 tygodniach leczenia; paliperidon; faza przejściowa i faza ustalania dawki w badaniu Hough 2010.

Badanie <i>Hough 2010</i> <sup>1</sup>		Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Zmiana (koniec - początek)
Faza przejściowa (tygodnie 0-9)		69,71 (17,82) <sup>^</sup>	59,99 (13,37) <sup>^</sup>	-9,72*
Faza ustalania dawki	(tygodnie 9-29)	59,99 (13,37) <sup>^</sup>	52,86 (12,48) <sup>^</sup>	-7,13*
	(pomiędzy tygodniem 9. a początkiem fazy z randomizacją)	59,99 (13,37) <sup>^</sup>	52,41 (16,00) <sup>^^</sup>	-7,58*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>1</sup> dane dotyczą 408 chorych włączonych do populacji ITT w fazie z randomizacją;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

<sup>^^</sup> na podstawie danych dla obydwu grup wyróżnionych w wyniku randomizacji (które odczytano z wykresu) obliczono wartość średnią.

Chorzy, którzy stanowili populację mITT w fazie z randomizacją badania *Hough 2010*, na początku fazy przejściowej mieli średnią wartość całkowitego wyniku skali PANSS wynoszącą 69,71 (SD: 17,82), po odstawieniu poprzednich leków i 9-tygodniowym stosowaniu comiesięcznych iniekcji paliperidonu całkowity wynik tej skali zmniejszył się o 9,72 punktu. Oznacza to, że w wyniku przyjmowania paliperidonu uzyskali oni poprawę objawów choroby. Kontynuacja leczenia w trakcie fazy ustalania dawki spowodowała dalszą poprawę, co miało odzwierciedlenie w zmniejszeniu się średnich wartości całkowitego wyniku skali PANSS. Na początku fazy ustalania dawki średni wynik tej skali wynosił 59,99 (SD: 13,37), a po jej zakończeniu 52,41 (SD: 16,00).

#### 1.6.4.4. Ocena skuteczności w badaniu Hough 2009

Próba kliniczna *Hough 2009* miała na celu głównie ocenę bezpieczeństwa, a nie skuteczności leczenia paliperidonem, jednakże prowadzono w niej ocenę zmian wyników skali PANSS i CGI-S w celu monitorowania stanu klinicznego chorych i stabilności objawów neuropsychiatrycznych. W tabeli poniżej zaprezentowano zmiany całkowitego wyniku skali PANSS u chorych w poszczególnych grupach.

*Tabela 147. Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS po 25 tygodniach (populacja ITT); paliperidon; badanie Hough 2009.*

Dawka paliperidonu	Mediana (zakres) zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowej	
	Sekwencja DG	Sekwencja GD
50 mg eq.	-1,5 (-40; 74)	2,0 (-31; 76)
75 mg eq.	-2,0 (-19; 65)	0,0 (-39; 64)
100 mg eq.	0,0 (-28; 42)	-3,5 (-20; 68)

Mediana zmian całkowitego wyniku skali PANSS wykazała brak lub niewielkie zmiany stanu klinicznego chorych w analizowanych grupach (oceniano pacjentów z ustabilizowaną chorobą).

W przypadku oceny pacjentów za pomocą skali CGI-S, autorzy badania podali odsetki chorych z poszczególnymi wynikami uzyskanymi w tej skali na początku i końcu badania. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 148. Odsetek pacjentów z różnymi ocenami skali CGI-S (populacja ITT); paliperidon; badanie Hough 2009.*

Wynik skali CGI-S	Odsetek pacjentów	
	Na początku badania	Na końcu badania
Ciężka lub znacząca choroba	9%	20%
Umiarkowana lub łagodna choroba	75%	54%
Bardzo łagodna lub brak choroby	17%	25%

Zarówno na początku, jak i końcu badania, większość chorych (odpowiednio 75% i 54%) wykazywała umiarkowany lub łagodny stopień ciężkości choroby. Na podstawie zmian wyników skali CGI-S autorzy badania stwierdzili, że pogorszenie choroby nastąpiło u 21% chorych, a poprawa lub brak zmian u pozostałych 79% pacjentów.

#### 1.6.4.5. Ocena skuteczności w badaniu PALMFlexS

W próbie *PALMFlexS* dane dotyczące skuteczności przedstawiono osobno dla podgrup chorych wyróżnionych pod względem objawów oraz rodzaju wcześniejszej terapii zakończonej niepowodzeniem

(publikacje Hargarter 2015, Schreiner 2014 oraz PALMFlexS CT 2013) – dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 149. Ocena skuteczności klinicznej paliperidonu w badaniu PALMFlexS.

Parametr efektywności	Dane			
	Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD)^	Średnia zmiana (SD)	95% CI zmiany; p
<b>Podgrupa chorych z ostrymi objawami schizofrenii; po niepowodzeniu DLP (Hargarter 2015)</b>				
Całkowity wynik PANSS (n = 207)	98,5 (20,1)	67,4 (24,0)	-31,0 (29,0)	-35,0; -27,1; p < 0,0001
Chorzy z ≥ 30% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>5</sup>	138* (66,7%)			
Chorzy z ≥ 50% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%)	90* (43,5%)			
Wynik podskali objawów pozytywnych PANSS (n = 207)	24,1 (5,9)	14,8 (6,6)	-9,3 (8,0)	-10,4; -8,2; p < 0,0001
Wynik podskali objawów negatywnych PANSS (n = 207)	25,0 (7,1)	18,3 (7,2)	-6,7 (8,1)	-7,8; -5,6; p < 0,0001
Wynik podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne (n = 207)	49,4 (11,2)	34,4 (12,7)	-15,0 (15,5)	-17,1; -12,9; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne (n = 207)	28,7 (6,3)	18,6 (7,8)	-10,1 (8,9)	-11,3; -8,9; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy negatywne (n = 207)	24,1 (6,9)	17,6 (7,1)	-6,6 (7,7)	-7,6; -5,5; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia (n = 207)	22,1 (5,8)	15,6 (5,9)	-6,6 (7,7)	-7,5; -5,6; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (n = 207)	10,9 (4,1)	7,1 (3,6)	-3,8 (4,7)	-4,5; -3,2; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej lęk i depresję (n = 207)	12,6 (4,0)	8,6 (3,8)	-4,0 (4,4)	-4,6; -3,4; p < 0,0001
Wynik CGI-S (n = 205)	5,0 (0,8)	3,5 (1,3)	-1,5 (1,3)	-1,7; -1,3; p < 0,0001
	Punkt czasowy	na początku próby	na końcu próby	
Ocena nasilenia objawów choroby wg skali CGI-S, n (%) (n = 205)	Brak choroby	0 (0%)	6* (2,9%)	
	Bardzo łagodne	0 (0%)	38* (18,5%)	
	Łagodne	2* (1,0%)	60* (29,3%)	
	Umiarkowane	49* (23,9%)	59* (28,8%)	
	Znaczące	99* (48,3%)	26* (12,7%)	
	Ciężki	54* (26,3%)	15* (7,3%)	
	Bardzo ciężkie	1* (0,5%)	1* (0,5%)	
Wynik SWN-S^^ (n = 207)	73,8 (15,5)	83,5 (17,9)	9,7 (20,6)	6,6; 12,7;

Parametr efektywności	Dane			
	Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD)^	Średnia zmiana (SD)	95% CI zmiany; p
				p < 0,0001
Wynik ogólnej satysfakcji TSQM <sup>^^</sup> (n = 170)	48,7 (22,4)	61,9 (25,3)	13,2 (30,3)	8,6; 17,7; p < 0,0001
Ocena jakości snu (n = 203)	6,5 (2,6)	7,3 (2,5)	0,8 (3,1)	0,4; 1,2; p < 0,0001
Ocena senności w ciągu dnia (n = 203)	4,5 (2,9)	3,0 (2,7)	-1,5 (3,6)	-2,0; -1,0; p < 0,0001
Wynik PSP (n = 197)	43,9 (15,0)	62,9 (17,1)	19,0 (18,7)	16,4; 21,6; p < 0,0001
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71**	na początku próby: 8* (4,1%); na końcu próby: 77* (37,1%)			
SF-36 (PCS/MCS) (n = 207)	47,3/28,7 (bd.)	bd.	1,9/11,0 (bd.)	bd.; p < 0,05/ p < 0,0001
EQ-5D VAS (n = 207)	55,30 (bd.)	bd.	12,15 (bd.)	bd.; p < 0,0001
Wynik skali Mini-ICF-APP (n = 207)	26,5 (8,5)	18,5 (9,8)	-8,0 (10,4)	-9,5; -6,5; p < 0,0001
<b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu DLP (Schreiner 2014)</b>				
Całkowity wynik PANSS (n = 589)	71,5 (14,6)	59,7 (18,1)	-11,7 (15,9)	-13,0; -10,5; p < 0,0001
Chorzy z ≥ 20% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>5</sup>	377* (64,0% [95% CI: 60-68])			
Chorzy z ≥ 30% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%)	303* (51,4% [95% CI: 47-55])			
Chorzy z ≥ 50% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%)	179* (30,4% [95% CI: 27-34])			
Wynik podskali objawów pozytyw- nych PANSS (n = 589)	15,5 (4,9)	12,7 (5,1)	-2,8 (4,9)	-3,2; -2,4; p < 0,0001
Wynik podskali objawów negatyw- nych PANSS (n = 589)	20,2 (5,4)	16,7 (5,9)	-3,5 (5,4)	-3,9; -3,0; p < 0,0001
Wynik podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne (n = 589)	35,8 (8,0)	30,3 (9,2)	-5,5 (8,4)	-7,3; -4,6; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne (n = 207)	19,4 (5,6)	16,0 (6,0)	-3,3 (5,4)	bd.; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy negatywne (n = 207)	19,6 (5,6)	16,1 (5,7)	-3,5 (5,3)	bd.; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia (n = 207)	16,2 (4,4)	13,9 (4,6)	-2,3 (3,9)	bd.; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (n = 207)	7,1 (2,6)	6,2 (2,7)	-0,9 (2,9)	bd.; p < 0,0001
Wynik domeny PANSS oceniającej lęk i depresję (n = 207)	9,3 (3,1)	7,6 (3,1)	-1,7 (3,2)	bd.; p < 0,0001
Wynik CGI-S (n = 585)	3,9 (0,9)	3,3 (1,1)	-0,6 (1,0)	-0,7; -0,5; p < 0,0001

Parametr efektywności	Dane			
	Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD)^	Średnia zmiana (SD)	95% CI zmiany; p
	Punkt czasowy	Na początku próby		Na końcu próby
Ocena nasilenia objawów choroby wg skali CGI-S, n (%) (n = 585)	Brak choroby	7* (1,2%)		22* (3,8%)
	Bardzo łagodne	22* (3,8%)		120* (20,5%)
	Łagodne	157* (26,8%)		228* (39,0%)
	Umiarkowane	260* (44,4%)		129* (22,1%)
	Znaczące	120* (20,5%)		71* (12,1%)
	Ciężki	19* (3,2%)		15* (2,6%)
	Bardzo ciężkie	0 (0%)		0 (0%)
Wynik SWN-S^^ (n = 521)	80,1 (17,2)	85,5 (17,3)	5,4 (15,7)	4,0; 6,7; p < 0,0001
Wynik ogólnej satysfakcji TSQM^^^ (n = 494)	55,9 (21,5)	65,0 (25,1)	9,1 (29,0)	6,6; 11,7; p < 0,0001
Ocena jakości snu (n = 582)	6,8 (2,6)	7,3 (2,4)	0,5 (2,8)	0,3; 0,7; p < 0,0001
Ocena senności w ciągu dnia (n = 582)	3,9 (2,9)	3,1 (2,8)	-0,9 (3,4)	-1,1; -0,6; p < 0,0001
Wynik PSP (n = 197)	58,1 (13,4)	66,1 (15,7)	8,0 (bd.)	bd.; p < 0,0001
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71**	na początku próby: 90* (15,3%); na końcu próby: 240 (40,8%)			
SF-36 (PCS/MCS) (n = 589)	48,5/35,3 (bd.)	bd.	1,4/5,7 (bd.)	bd.; p < 0,0001/ p < 0,0001
EQ-5D VAS (n = 589)	60,38 (bd.)	bd.	8,30 (bd.)	bd.; p < 0,0001
Wynik skali Mini-ICF-APP	19,8 (7,9)	15,9 (8,8)	-4,0 (bd.)	bd.; p < 0,0001
<b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu haloperidolu (n = 53) (PALMFlexS CT 2013)</b>				
Całkowity wynik PANSS	75,7 (bd.)	bd.	-8,8 (bd.)	bd.; p < 0,0001
Chorzy z ≥ 20% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>5</sup>	29* (54,7%)			
Wynik CGI-S	4,2 (bd.)	bd.	-0,4 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik PSP	48,7 (bd.)	bd.	5,2 (bd.)	bd.; p < 0,05
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71**	na początku próby: 2* (3,8%); na końcu próby: 7* (13,2%)			
Wynik SWN-S^^	83,7 (bd.)	bd.	3,2 (bd.)	bd.; p < 0,05
SF-36 (PCS/MCS)	49,4/38,1 (bd.)	bd.	1,4/4,4 (bd.)	bd.; NS/p < 0,05
EQ-5D VAS	60,37 (bd.)	bd.	8,10 (bd.)	bd.; NS



Parametr efektywności	Dane			
	Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD)^	Średnia zmiana (SD)	95% CI zmiany; p
Wynik skali Mini-ICF-APP	23,0 (bd.)	bd.	-3,3 (bd.)	bd.; p < 0,05
<b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu flupentyksolu (n = 34) (PALMFlex CT 2013)</b>				
Całkowity wynik PANSS	73,7 (bd.)	bd.	-10,1 (bd.)	bd.; p < 0,05
Chorzy z ≥ 20% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>5</sup>	21* (61,8%)			
Wynik CGI-S	3,9 (bd.)	bd.	-0,4 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik PSP	59,6 (bd.)	bd.	6,1 (bd.)	bd.; p < 0,05
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71**	na początku próby: 3* (8,8%); na końcu próby: 12* (35,3%)			
Wynik SWN-S^^	83,5 (bd.)	bd.	8,3 (bd.)	bd.; p < 0,05
SF-36 (PCS/MCS)	49,3/37,8 (bd.)	bd.	2,2/6,8 (bd.)	bd.; NS/p < 0,05
EQ-5D VAS	61,32 (bd.)	bd.	15,32 (bd.)	bd.; p < 0,0001
Wynik skali Mini-ICF-APP	20,5 (bd.)	bd.	-4,6 (bd.)	bd.; p < 0,05
<b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu flufenazyny (n = 44) (PALMFlex CT 2013)</b>				
Całkowity wynik PANSS	75,0 (bd.)	bd.	-7,5	bd.; p < 0,05
Chorzy z ≥ 20% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>5</sup>	26* (59,1%)			
Wynik CGI-S	4,0 (bd.)	bd.	-0,4 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik PSP	53,5 (bd.)	bd.	6,0 (bd.)	bd.; p < 0,0001
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71**	na początku próby: 3* (6,8%); na końcu próby: 8* (18,2%)			
Wynik SWN-S^^	81,0 (bd.)	bd.	2,9 (bd.)	bd.; NS
SF-36 (PCS/MCS)	46,9/36,6 (bd.)	bd.	2,6/2,9 (bd.)	bd.; p < 0,05/NS
EQ-5D VAS	61,53 (bd.)	bd.	4,95 (bd.)	bd.; NS
Wynik skali Mini-ICF-APP	21,7 (bd.)	bd.	-1,7 (bd.)	bd.; p < 0,05
<b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu zuklopentiksolu (n = 41) (PALMFlex CT 2013)</b>				
Całkowity wynik PANSS	74,6 (bd.)	bd.	-10,6 (bd.)	bd.; p < 0,05
Chorzy z ≥ 20% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>5</sup>	22* (53,7%)			
Wynik CGI-S	4,1 (bd.)	bd.	-0,5 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik PSP	52,9 (bd.)	bd.	6,4 (bd.)	bd.; p < 0,05
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71**	na początku próby: 4* (9,8%); na końcu próby: 9* (22,0%)			

Parametr efektywności	Dane			
	Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD) <sup>^</sup>	Średnia zmiana (SD)	95% CI zmiany; p
Wynik SWN-S <sup>^^</sup>	83,0 (bd.)	bd.	4,3 (bd.)	bd.; p < 0,05
SF-36 (PCS/MCS)	48,7/36,2(bd.)	bd.	-0,0/8,7 (bd.)	bd.; NS/p < 0,0001
EQ-5D VAS	64,21 (bd.)	bd.	7,30 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik skali Mini-ICF-APP	21,1 (bd.)	bd.	-2,5 (bd.)	bd.; p < 0,05
<b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu rysperydonu LAI (n = 55) (PALMFlexS CT 2013)</b>				
Całkowity wynik PANSS	67,5 (bd.)	bd.	-9,2 (bd.)	bd.; p < 0,05
Chorzy z ≥ 20% redukcją całkowitego wyniku PANSS (%) <sup>§</sup>	34* (61,1%)			
Wynik CGI-S	3,7 (bd.)	bd.	-0,4 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik PSP	60,1 (bd.)	bd.	5,2 (bd.)	bd.; p < 0,05
Liczba chorych z wynikiem skali PSP ≥ 71 <sup>**</sup>	na początku próby: 18* (32,7%); na końcu próby: 23* (41,8%)			
Wynik SWN-S <sup>^^</sup>	80,8 (bd.)	bd.	3,6 (bd.)	bd.; NS
SF-36 (PCS/MCS)	49,2/35,8 (bd.)	bd.	0,1/5,4 (bd.)	bd.; NS/ p < 0,05
EQ-5D VAS	56,26 (bd.)	bd.	9,31 (bd.)	bd.; p < 0,05
Wynik skali Mini-ICF-APP	18,4 (bd.)	bd.	-2,6 (bd.)	bd.; p < 0,05

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wynik oznacza pacjentów z łagodnym upośledzeniem w funkcjonowaniu lub funkcjonujących normalnie;

<sup>^</sup> brakujące wyniki zastępowano ostatnimi dostępnymi danymi (LOCF);

<sup>^^</sup> skala oceny samopoczucia podczas stosowania neuroleptyków (*Subjective Well-being under Neuroleptics-Scale*) – wyższy wynik oznacza lepsze samopoczucie pacjenta;

<sup>^^^</sup> skala oceny zadowolenia pacjenta z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) – wyższy wynik oznacza większe zadowolenie pacjenta;

<sup>§</sup> odpowiedź na leczenie wg PANSS;

DLP doustne leki przeciwpsychotyczne;

LAI długo działające leki przeciwpsychotyczne w iniekcji (z ang. *long-acting injectable*);

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie pacjentów z **ostrymi objawami schizofrenii** u 66,7% chorych odnotowano kliniczną odpowiedź na leczenie, a więc redukcję wyniku całkowitego skali PANSS o co najmniej 30%, natomiast 43,5% chorych uzyskała co najmniej 50% poprawę. Znamiennej poprawę odnotowano zarówno w wyniku całkowitym (-31,0 [SD: 29,0] pkt., p < 0,0001), jak i poszczególnych podskalach i domenach skali PANSS. Odnotowano, że ciężkość choroby oceniana wg skali CGI-S uległa redukcji w wyniku stosowania paliperidonu (-1,5 [SD: 1,3] pkt., p < 0,0001). Na końcu badania u większości (82,1%) chorych odnotowano minimalną, dużą lub bardzo dużą poprawę wyniku tej skali (odpowiednio 26,5%, 41,3% i 14,3%). Istotnej poprawie uległo także samopoczucie chorych oceniane wg skali SWN-S oraz zadowolenie pacjenta z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych analizowane według skali TSQM (znaczącą poprawę obserwowano także w podskali oceniającej efektywność leku oraz dogodność stosowania, odpowiednio średnia punktacja [SD] zwiększyła się z 48,7 [20,2] do 62,0 [23,1] i z

59,0 [21,7] do 72,5 [19,4], dla obu  $p < 0,0001$ ). Odnotowano także istotną poprawę funkcjonalności chorych wg skal PSP i Mini-ICF-APP, średnia zmiana wyniku obu skal wyniosła odpowiednio 19,0 (SD: 18,7) i -8,0 (SD: 10,4) pkt., dla obu  $p < 0,0001$ . Dodatkowo polepszyła się jakość snu oraz zmniejszyła senność w ciągu dnia. Ogółem jakość życia pacjentów uległa istotnej poprawie wg podskal fizycznej i psychicznej SF-36, których zmiany wyniosły odpowiednio 1,9 pkt. i 11,0 pkt., a także według skali EQ-5D, której średnia zmiana wynosiła 12,15 pkt. (dla wszystkich  $p < 0,05$ ).

W podgrupie chorych z **objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu DLP** zmniejszenie wyniku całkowitego skali PANSS o co najmniej 20% odnotowano u 64,0% pacjentów. Znamienne polepszenie stwierdzono we wszystkich podskalach i domenach skali PANSS oraz w całkowitym wyniku tej skali (średnia zmiana wyniosła -11,7 [SD: 15,9] pkt.,  $p < 0,0001$ ). Ciężkość choroby także uległa znamiennej ( $p < 0,0001$ ) redukcji, średnio o -0,6 (SD: 1,0) pkt. w skali CGI-S. U chorych odnotowano znamienne poprawę jakości życia: zmiana wyniku podskali fizycznej i psychicznej SF-36 wyniosła odpowiednio 1,4 pkt. i 5,7 pkt., a zmiana wyniku skali EQ-5D 8,30 pkt. ( $p < 0,0001$ ). Istotnej poprawie uległo także samopoczucie oceniane wg skali SWN-S, zadowolenie pacjenta z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych wg skali TSQM oraz funkcjonalność oceniana za pomocą skali PSP i Mini-ICF-APP. Dodatkowo na podstawie przedstawionych w publikacji danych można stwierdzić, że pacjenci rezygnujący z DLP z powodu braku skuteczności lub z innych powodów (tj. nietolerancji, rezygnacji pacjenta czy niestosowania się chorego do zaleceń lekarskich) wykazywali podobne istotne zmiany wyników skali PANSS, co chorzy z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu DLP ogółem.

W ostatniej wyróżnionej w badaniu *PALMflexS* podgrupie, a więc pacjentów **bez ostrych objawów po niepowodzeniu leczenia długo działającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji**, w większości analizowanych punktów końcowych (w tym skali PANSS, PSP i CGI-S) odnotowano istotną poprawę po wprowadzeniu chorym leczenia paliperidonem. Klinicznie istotną odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, czyli redukcję wyniku o co najmniej 20%, odnotowano co najmniej u 54% chorych w każdej z analizowanych podgrup. Brak znamienych różnic odnotowano tylko w przypadku fizycznej podskali SF-36 (dla wcześniejszej terapii haloperidolem, flupentyksolem, zuklopentiksolem oraz rysperydonem LAI), podskali psychicznej SF-36 (dla flufenazyny), oceny jakości życia wg EQ-5D (dla haloperidolu i flufenazyny) oraz oceny samopoczucia wg skali SWN-S (dla flufenazyny i rysperydonu LAI).

#### 1.6.4.6. Ocena skuteczności w badaniu Zhang 2015

Głównym punktem końcowym badania *Zhang 2015* była ocena zmiany wyniku skali PANSS od wartości wyjściowej do oceny końcowej w 18. miesiącu badania. Dodatkowo, autorzy wykonali analizę

w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego wyniku PANSS, wyróżniając chorych z wynikiem  $< 70$  oraz  $\geq 70$ . Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w tym badaniu były zmiany w domenach PANSS, zmiana wyniku skali CGI-SCH, wyniki oceny kwestionariusza MSQ, oraz ocena remisji objawów choroby, którą zdefiniowano jako brak lub obecność w stopniu łagodnym przez 6 lub więcej miesięcy następujących objawów (elementy skali PANSS): urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, stopień afektywne, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, brak spontaniczności i płynności konwersacji, manieryzm i pozy oraz niezwykle treści myślenia. W badaniu oceniono również odsetek chorych uzyskujących określone zmniejszenie wyniku PANSS, przy czym zmniejszenie o  $\geq 30\%$  traktowano jako odpowiedź na leczenie. Ponadto w badaniu oceniono przestrzeganie zalecanego leczenia (ang. *adherence*), obliczane jako stosunek liczby otrzymanych dawek do liczby zaplanowanych dawek, pomnożone przez 100, a także częstość występowania hospitalizacji.

Wyniki uzyskane w ramach badania *Zhang 2015* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 150. Ocena skuteczności klinicznej paliperidonu w badaniu Zhang 2015.

Parametr efektywności	N	Dane				
		Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD) <sup>#</sup>	Średnia zmiana (SD)	p	
Populacja ogółem	521	64,1 (19,09)	52,7 (bd.)	-11,3 (21,38); jednostronny 95% CI: -9,7 <sup>s</sup>	p < 0,0001	
Całkowity wynik PANSS	Chorzy z PANSS $\geq 70$	188	84,7 (bd.)	61,6 (bd.) (n = 182)	-23,1 (24,62)	p < 0,0001
	Chorzy z PANSS < 70	332	52,4 (bd.)	47,7 (bd.) (n = 328)	-4,7 (15,98)	p < 0,0001
Zmniejszenie PANSS o $\geq 30\%$ (odpowiedź na leczenie), n (%)	38. dzień: 185*/521 (35,5%) → 548. dzień: 385*/521 (73,9%)					
Zmniejszenie PANSS o $\geq 20\%$ , n (%)	koniec badania: 236*/521 (45,3%)					
Zmniejszenie PANSS o $\geq 90\%$ i $\leq 100\%$ , n (%)	38. dzień: 25*/521 (4,8%) → 548. dzień: 113*/521 (21,6%)					
Remisja objawów wg PANSS, n (%)	koniec badania: 173*/521 (33,3%) <sup>^</sup>					
Pogorszenie lub wahania wyniku PANSS, n (%)	32*/521 (6,1%) do 60*/521 (11,6%), w zależności od punktu czasowego					
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne	510	18,7 (6,94)	bd.	-3,8 (7,65)	p < 0,0001	
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy negatywne	510	16,9 (7,01)	bd.	-3,0 (6,19)	p < 0,0001	
Wynik domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia	510	14,0 (4,86)	bd.	-2,2 (5,30)	p < 0,0001	
Wynik domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie	510	6,7 (3,43)	bd.	-1,1 (3,69)	p < 0,0001	
Wynik domeny PANSS oceniającej lęk i depresję	510	7,7 (3,13)	bd.	-1,2 (3,45)	p < 0,0001	

Parametr efektywności	Dane					
	N	Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD) <sup>#</sup>	Średnia zmiana (SD)	p	
Populacja ogółem	517	3,4 (1,10)	bd.	-0,8 (1,35)	p < 0,0001	
Całkowity wynik skali CGI-SCH	Chorzy z CGI-SCH ≥ 4	237	bd.	bd.	-18,2 (bd.)	p < 0,0001
	Chorzy z CGI-SCH < 4	238	bd.	bd.	-5,5 (bd.)	p < 0,0001
Wynik skali CGI-SCH oceniającej objawy pozytywne	517	3,1 (1,40)	bd.	-0,8 (1,57)	p < 0,0001	
Wynik skali CGI-SCH oceniającej objawy negatywne	517	3,0 (1,23)	bd.	-0,6 (1,14)	p < 0,0001	
Wynik skali CGI-SCH oceniającej objawy depresji	517	1,9 (0,99)	bd.	-0,3 (1,08)	p < 0,0001	
Wynik skali CGI-SCH oceniającej objawy poznawcze	517	2,6 (1,13)	bd.	-0,4 (1,19)	p < 0,0001	
Wynik skali MSQ	515	4,3 (1,31)	bd.	0,8 (1,90)	p < 0,0001	
wykonanie zaplanowanego leczenia ( <i>adherence</i> )	515	średnie <i>adherence</i> 95,7% (SD: 12,28) 93,7% chorych miało <i>adherence</i> ≥ 70%				
Hospitalizacje	515	liczba hospitalizacji: 46 (8,8%); liczba dni hospitalizacji przypadających na osobę na rok: 18,93 vs 74,25 (w 18-miesięcznym okresie vs retrospektywne dane, p < 0,0001).				
<b>Podgrupa chorych z wyjściowym PANSS &lt; 70 pkt.</b>						
Zmiany wyniku skali PANSS, n (%)	poprawa (o ≥ 20 pkt.)	219/328 (66,8%); średnia w.k.: 40,0				
	brak zmian	11/328 (3,4%); średnia w.k.: 47,9				
	pogorszenie (o ≥ 20 pkt.)	98/328 (29,9%); średnia w.k.: 64,9				
Zmiany wyniku skali CGI-SCH, n (%)	poprawa	176/331 (53,2%); średnia w.k.: 1,7				
	brak zmian	105/331 (31,7%); średnia w.k.: 2,6				
	pogorszenie	50/331 (15,1%); średnia w.k.: 4,0				
Zmiany wyniku skali MSQ, n (%)	poprawa	172/330 (52,0%); średnia w.k.: 6,0				
	brak zmian	79/330 (23,9%); średnia w.k.: 4,9				
	pogorszenie	79/330 (23,9%); średnia w.k.: 4,5				

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# brakujące wyniki zastępowano ostatnimi dostępnymi danymi (LOCF);

\$ spełnione kryterium skuteczności klinicznej terapii paliperidonem (jednostronny 95% przedział ufności dla średniej zmiany całkowitego wyniku skali PANSS po 18 miesiącach leczenia < -3 punkty);

^ począwszy od 6. miesiąca obserwowano istotne zwiększenie odsetka chorych uzyskujących remisję objawów, p < 0,0001;

W badaniu odnotowano znamiennej statystycznie (p < 0,0001) oraz klinicznie poprawę średniego wyniku skali PANSS, który po 18 miesiącach terapii uległ zmniejszeniu o 11,3 (SD: 21,38) punktów w porównaniu do wartości wyjściowej. Efekt ten był znamiennej większy u chorych z wyjściowym

wynikiem PANSS  $\geq 70$ , w porównaniu do chorych z wynikiem PANSS  $< 70$ : -23,1 (SD: 24,62) vs -4,7 (SD: 15,98).

W przypadku dodatkowych punktów końcowych, odnotowano istotną poprawę podczas terapii paliperidonem w każdej z 5 domen oceniających objawy skali PANSS ( $p < 0,0001$ ), a także poprawę ogólnego wyniku skali CGI-SCH (oraz jej wszystkich podskal): -0,8 (SD: 1,35) oraz wyniku kwestionariusza MSQ: 0,8 (SD: 1,90) ( $p < 0,0001$  dla wszystkich wymienionych punktów końcowych).

Odpowiedź na leczenie (poprawa PANSS  $\geq 30\%$ ) z każdą wizytą ulegała zwiększeniu, od 35,5% w 38. dniu do 73,9% na końcu okresu obserwacji. Dodatkowo, u 45,3% chorych stwierdzono poprawę wskaźnika PANSS (zmniejszenie wyniku  $\geq 20\%$ ), podczas gdy u 44,1% obserwowano stabilizację choroby przy każdej z wizyt. Remisję choroby stwierdzono u 33,3% chorych.

W badaniu zaznaczono, że 93,7% chorych charakteryzowało się wysokim *adherence* (wynoszącym  $\geq 70\%$  przyjętych dawek z tych zaplanowanych), a średnia wartość tego parametru wyniosła 95,7% (SD: 12,28%). Średnia dawka paliperidonu administrowana w badaniu wyniosła 108,1 (SD: 24,23) mg eq. Ogółem, podczas badania hospitalizowano 46 (8,8%) chorych z powodów związanych z chorobą psychiczną, przy czym 7,7% chorych hospitalizowanych było tylko raz. Porównując okres leczenia paliperidonem retrospektywnie z okresem z przed terapii tym lekiem, stwierdzono znamienne ( $p < 0,0001$ ) zmniejszenie liczby dni hospitalizacji przypadających na osobę na rok: 18,93 vs 74,25 (w 18-miesięcznym okresie).

### 1.6.5. Bezpieczeństwo

Z wyjątkiem próby *Bressington 2015*, we włączonych badaniach (*Coppola 2012*, *Hough 2009*, *Hough 2010*, *PALMFlexS* oraz *Zhang 2015*) odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa paliperidonu stosowanego raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej.

#### 1.6.5.1. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Coppola 2012*

W badaniu *Coppola 2012* przedstawiono ocenę zarówno działań niepożądanych występujących podczas trwania leczenia (TEAE, z ang. *Treatment Emergent Adverse Event*), jak również innych działań niepożądanych o istotnym klinicznie znaczeniu. Przynajmniej jedno TEAE odnotowano u 184 (87%) chorych – większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Działania niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 151. TEAEs odnotowane u ≥ 5% chorych w badaniu Coppola 2012.

TEAE	N	n	%
Poważne TEAEs	212	33	15,6%
Hiperprolaktynemia	212	12*	5,57%^
Hipotonia ortostatyczna	212	18*	8,38%^
Tachykardia	212	28*	13%
Biegunka	212	13*	5,97%^
Zwiększenie masy ciała	212	19*	8,92%^
Wzrost stężenia prolaktyny we krwi	212	19*	8,92%^
Ból w miejscu iniekcji	212	32*	15%
Zakażenia górnych dróg oddechowych	212	12*	5,59%^
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	212	37*	17,5%
Drżenie	212	11*	5,14%^
Akatzja	212	19*	8,94%^
Ból głowy	212	28*	13%
Pobudzenie (z ang. <i>agitation</i> )	212	11*	5,15%^
Nasilenie objawów schizofrenii	212	12*	5,61%^
Lęk	212	15*	6,99%^
Bezesenność	212	32*	15%

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu.

Najczęściej (u 10% lub więcej chorych) obserwowano zapalenie śluzówki nosa oraz gardła (17,5%), bezsenność (15%) i ból w miejscu podania (15%), tachykardię (13%) oraz ból głowy (13%). Poważne TEAEs wystąpiły u 15,6% chorych – najczęściej stwierdzano pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychiatryczne (3%).

27 chorych (12,7%; 22 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperidonu, oraz 5 w grupie otrzymującej dawkę dopasowaną) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu jakichkolwiek TEAEs (głównie z powodu zaburzeń psychiatrycznych: 7,5%), natomiast 11 chorych (5,2%, 10 oraz 1 chory odpowiednio w rozpatrywanych grupach) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu poważnych TEAEs. Większość przypadków (84,2%, 16/19) dostosowywania dawki w grupie z indywidualnie dopasowanym schematem podawania paliperidonu była spowodowana TEAEs. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych TEAEs u chorych otrzymujących iniekcję wy-



łącznie w miesiąc naramienny w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek także w inny miesiąc (12,9% vs 15,6%). Żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu działań niepożądanych występujących w miejscu podawania leku.

Zwiększenie masy ciała o 7% lub więcej odnotowano u 55 (27%) chorych. Na końcu okresu obserwacji, średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, o około 2,5 (SD: 5,41) kg. W badaniu odnotowano 4 przypadki cukrzycy (< 2%), wszystkie u chorych z otyłością lub nadwagą, z wyjściowym stężeniem glukozy na czczo wskazującym na cukrzycę lub stan przedcukrzycowy. Jeden z tych chorych wyjściowo miał upośledzenie tolerancji glukozy w wywiadzie, natomiast u drugiego odnotowano podwyższoną zawartość HbA1c. Nie odnotowano innych działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy oraz istotnych statystycznie zmian w stężeniu lipidów.

TEAEs związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego (EPS) wystąpiły ogółem u 50 chorych (24%), u 38/186 (20%) w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperidonu oraz u 12/26 (46%) z grupy o indywidualnie dopasowanym schemacie dawkowania – najczęstszymi były akatyzyja (9%) i drżenie (5%). Większość obserwowanych przypadków tych działań niepożądanych nie była poważna i miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. W początkowym okresie leczenia częstość występowania analizowanych działań niepożądanych była niewielka (< 5% w dniach 1.-8.), następnie zwiększyła się do 13% (tygodnie 9.-36.), po czym znów uległa redukcji do < 5% w kolejnych miesięcznych przedziałach czasowych. Leki przeciw objawom pozapiramidowym stosowało przed rozpoczęciem badania 30% chorych (n = 64), 10% tych chorych kontynuowało to leczenie w trakcie badania. Łącznie podczas próby leczenia przeciw EPS otrzymywało 22% chorych. U 5 (2,4%) chorych konieczne było dostosowanie dawki paliperidonu z powodu działań niepożądanych związanych z EPS – 4 chorych doświadczyło poważnych działań niepożądanych tego typu, także 4 chorych wycofało się z badania z powodu AEs związanych z EPS. Wyniki oceny EPS według określonych skal wskazywały na występowanie przede wszystkim objawów akatyzyji, dyskinez oraz parkinsonizmu. Na końcu okresu obserwacji, częstości występowania tych objawów wynosiły: 1% (n = 3) dla akatyzyji (wg skali BARS), 2% (n = 5) dla dyskinezy (skala AIMS) oraz 16% (n = 34, 29 w grupie ze stałą dawką paliperidonu, 5 w grupie o indywidualnie dopasowanym schemacie dawkowania) dla parkinsonizmu (wynik ogólny skali SAS).

TEAEs potencjalne związane z gospodarką prolaktyny wystąpiły u 41 chorych (19%), w tym u 30 z grupy otrzymującej paliperidon w stałej dawce i u 11 otrzymujących ten lek w indywidualnie dopasowanym schemacie dawkowania. Działania te doprowadziły do przedwczesnego zakończenia leczenia u 3 (1,4%) pacjentów. Częstość występowania AEs związanych z prolaktyną była większa u kobiet niż u mężczyzn, odpowiednio 32,8% vs 14,3%. Spośród objawów związanych z prolaktyną, jedynie zmniejszenie libido (n = 4), zaburzenia wzrodu (n = 2) oraz brak miesiączki (n = 2) występowały

u więcej niż 1 chorego. U 78% chorych (n = 165, 144 w grupie otrzymującej paliperydon w stałej dawce, oraz 21 w grupie otrzymującej paliperydon w dopasowanej dawce) w trakcie leczenia odnotowano nieprawidłowe stężenie prolaktyny. Średnie stężenie prolaktyny uległo zwiększeniu od wartości wyjściowej zarówno u kobiet (78,3 [SD: 48,8] ng/ml w grupie ze stałą dawką paliperydonu oraz 92,3 [45,8] ng/ml w grupie z indywidualnie dopasowanym dawkowaniem tego leku), jak i u mężczyzn (28,6 [22,00] ng/ml oraz 29,6 [17,4] ng/ml, odpowiednio w obu grupach).

Autorzy badania zaznaczyli, że u jednego chorego odnotowano 1 łagodny przypadek późnej dyskinezy (w postaci mimowolnych ruchów warg), który ustąpił samoistnie – przypadek ten był prawdopodobnie związany z leczeniem. Hipotonia ortostatyczna (n = 18) odnotowana w badaniu miała łagodne nasilenie i nie prowadziła do przedwczesnego zakończenia leczenia, w przeciwieństwie do tachykardii (n = 27) oraz przypadków utraty przytomności (n = 2), z których każde spowodowało przerwanie leczenia u jednego chorego. W badaniu nie zaobserwowano znamienych zmian w wyniku EKG (odstęp QT), ani istotnych zmian w średnich wartościach parametrów laboratoryjnych. Zmiany parametrów życiowych w postaci zwiększenia częstości tętna mierzonego w pozycji stojącej odnotowano u 61% chorych, a w postaci zwiększenia częstości tętna w pozycji leżącej poza klinicznie istotne normy (zwiększenie o  $\geq 15$  uderzeń/minutę lub wartość pulsu  $\geq 100$  uderzeń/minutę) u 32% pacjentów. Ortostatyczne zmiany ciśnienia tętniczego krwi (definiowane jako zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi o  $\geq 10$  mmHg w pozycji stojącej przez przynajmniej 2 minuty, ze zwiększeniem tętna serca o  $\geq 15$  uderzeń na minutę) odnotowano u 22% chorych. Ogółem, tolerancja leku w miejscu podania była dobra.

Autorzy badania *Coppola 2012* przedstawili również dodatkową analizę bezpieczeństwa w podgrupach chorych, którzy ukończyli pełny okres leczenia otrzymując dawkę paliperydonu 150 mg eq. u chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawkowania leku. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 152. TEAEs występującej z częstością przynajmniej 5%, dodatkowa analiza przedstawiona w badaniu *Coppola 2012*.

TEAE	Chorzy, którzy ukończyli pełny okres leczenia paliperydonem 150 mg eq., n (%)			Chorzy, którzy nie ukończyli pełnego okresu leczenia paliperydonem 150 mg eq., n (%)		
	Grupa A (N = 100)	Grupa B (N = 4)	Wszyscy (N = 104)	Grupa C (N = 86)	Grupa D (N = 22)	Wszyscy (N = 108)
<b>Wszystkie TEAEs</b>						
TEAEs ogółem	83 (83,0%)	4 (100%)	87 (83,7%)	76 (88,4%)	21 (95,5%)	97 (89,8%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	19 (19,0%)	1 (25,0%)	20 (19,2%)	14 (16,3%)	3 (13,6%)	17 (15,7%)
Bezsennaść	11 (11,0%)	1 (25,0%)	12 (11,5%)	16 (18,6%)	4 (18,2%)	20 (18,5%)

TEAE	Chorzy, którzy ukończyli pełny okres leczenia paliperidonem 150 mg eq., n (%)			Chorzy, którzy nie ukończyli pełnego okresu leczenia paliperidonem 150 mg eq., n (%)		
	Grupa A (N = 100)	Grupa B (N = 4)	Wszyscy (N = 104)	Grupa C (N = 86)	Grupa D (N = 22)	Wszyscy (N = 108)
Zwiększenie masy ciała	10 (10,0%)	1 (25,0%)	11 (10,6%)	4 (4,7%)	4 (18,2%)	8 (7,4%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	6 (6,0%)	1 (25,0%)	7 (6,7%)	3 (3,5%)	2 (9,1%)	5 (4,6%)
Ból w miejscu iniekcji	15 (15,0%)	0 (0%)	15 (14,4%)	10 (11,6%)	7 (31,8%)	17 (15,7%)
Ból głowy	13 (13,0%)	0 (0%)	13 (12,5%)	11 (12,8%)	4 (18,2%)	15 (13,9%)
Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi	7 (7,0%)	0 (0%)	7 (6,7%)	8 (9,3%)	4 (18,2%)	12 (11,1%)
Tachykardia	20 (20,0%)	0 (0%)	20 (19,2%)	4 (4,7%)	3 (13,6%)	7 (6,5%)
Hipotonia ortostatyczna	9 (9,0%)	0 (0%)	9 (8,7%)	6 (7,0%)	3 (13,6%)	9 (8,3%)
Lęk	7 (7,0%)	0 (0%)	7 (6,7%)	4 (4,7%)	4 (18,2%)	8 (7,4%)
Biegunka	6 (6,0%)	0 (0%)	6 (5,8%)	6 (7,0%)	1 (4,5%)	7 (6,5%)
Nadciśnienie tętnicze	8 (8,0%)	0 (0%)	8 (7,7%)	1 (1,2%)	2 (9,1%)	3 (2,8%)
Drżenie	6 (6,0%)	0 (0%)	6 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gorączka	5 (5,0%)	1 (25,0%)	6 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból zęba	6 (6,0%)	0 (0%)	6 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Akatzja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (10,5%)	6 (27,3%)	15 (13,9%)
Zaburzenia psychiatryczne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9,3%)	1 (4,5%)	9 (8,3%)
Pogorszenie objawów schizofrenii	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9,3%)	1 (4,5%)	9 (8,3%)
Hiperprolaktynemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,8%)	3 (13,6%)	8 (7,4%)
Pobudzenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,8%)	2 (9,1%)	7 (6,5%)
<b>Poważne TEAEs</b>						
Poważne TEAEs ogółem	5 (5,0%)	0 (0%)	5 (4,8%)	24 (27,9%)	4 (18,2%)	28 (25,9%)
Pogorszenie objawów schizofrenii	3 (3,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	7 (8,1%)	1 (4,5%)	8 (7,4%)
Zaburzenia psychiatryczne	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	5 (5,8%)	0 (0%)	5 (4,6%)
Lęk	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Halucynacje słuchowe	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Halucynacje czuciowe	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pobudzenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,8%)	0 (0%)	5 (4,6%)
Bezsensacja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,5%)	0 (0%)	3 (2,8%)

TEAE	Chorzy, którzy ukończyli pełny okres leczenia paliperidonem 150 mg eq., n (%)			Chorzy, którzy nie ukończyli pełnego okresu leczenia paliperidonem 150 mg eq., n (%)		
	Grupa A (N = 100)	Grupa B (N = 4)	Wszyscy (N = 104)	Grupa C (N = 86)	Grupa D (N = 22)	Wszyscy (N = 108)
Nienormalne zachowanie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Agresja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Nadużywanie alkoholu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Urojenia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Halucynacje	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Paranoja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Załamanie psychiczne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Schizofrenia paranoidalna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Drżenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Akatzja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Konwulsje	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Dystonia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Objawy parkinsonizmu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Nadmierne wydzielanie śliny	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Choroba refluksowa przełyku	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Szttywność mięśni	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Bradykardia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Drażliwość	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Hipochloremia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Hiponatremia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)

**Grupa A:** chorzy, którzy przez cały okres leczenia otrzymywali paliperidon 150 mg eq. oraz byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej; **Grupa B:** chorzy, którzy przez cały okres leczenia otrzymywali paliperidon 150 mg eq. oraz nie byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej; **Grupa C:** chorzy, którzy wycofali się wcześniej z badania, otrzymywali paliperidon 150 mg eq. i byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej; **Grupa D:** chorzy, którzy ukończyli badanie otrzymując indywidualnie dopasowany schemat dawkowania i którzy zostali poddani nieintensywnej ocenie farmakokinetycznej (n = 9), chorzy wycofani z badania podczas otrzymywania dawki 150 mg eq., którzy zostali poddani nieintensywnej ocenie farmakokinetycznej (n = 3) oraz chorzy wycofani z badania podczas otrzymywania indywidualnie dopasowanego dawkowania, poddani nieintensywnej ocenie farmakokinetycznej (n = 10).

Ogółem TEAEs odnotowano u 87 (83,7%) chorych otrzymujących przez cały okres badania maksymalną dawkę paliperidonu (150 mg eq.), oraz u 97 (89,8%) chorych, którzy nie ukończyli badania na maksymalnej dawce leku, częstości te były więc zbliżone. Z kolei w przypadku poważnych TEAEs mniejszą ich częstość obserwowano u chorych otrzymujących przez cały czas maksymalną dawkę,

w porównaniu do chorych nie kończących leczenia na maksymalnej dawce leku, odpowiednio 4,8% vs 25,9%.

### 1.6.5.2. Ocena bezpieczeństwa różnych miejsc podania leku w badaniu Hough 2009

W próbie klinicznej *Hough 2009* porównywano częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u chorych, którym w trakcie pierwszego okresu leczenia podawano paliperidon w miesiąc pośladkowy z chorymi, którym w tym czasie lek administrowano w miesiąc naramienny. Poniżej w tabeli zaprezentowano dane dotyczące liczby i odsetka chorych z przynajmniej 1 ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym raportowanym w trakcie leczenia (TEAE) – dane zaprezentowano oddzielnie dla poszczególnych dawek leku oraz łącznie.

Tabela 153. Przynajmniej 1 ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie pierwszego okresu obserwacji (populacja ITT); paliperidon; badanie Hough 2009.

Dawka paliperidonu	Sekwencja GD*			Sekwencja DG*			Różnica proporcji DG-GD (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
50 mg eq.	40	24	60,0%	42	28	66,7%	-6,7 (-23,5; 10,7); NS
75 mg eq.	43	28	65,1%	38	25	65,8%	-0,7 (-17,6; 16,5); NS
100 mg eq.	40	23	57,5%	46	28	60,9%	-3,4 (-20,4; 13,8); NS
<b>łącznie</b>	123	75	61,0%	126	81	64,3%	-3,3 (-13,3; 6,7); NS

\* w trakcie pierwszego okresu w grupie o sekwencji GD lek podawano w miesiąc pośladkowy, a w grupie o sekwencji DG w miesiąc naramienny;  
NS nieistotne statystycznie.

W trakcie pierwszego okresu leczenia przynajmniej 1 ogólnoustrojowe działanie niepożądane odnotowano u podobnego odsetka chorych, którym podawano paliperidon w miesiąc pośladkowy lub naramienny – w grupie GD łącznie u 61,0% i 64,3% odpowiednio w grupach GD i DG. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna dla różnych dawek leku (50, 75, 100 mg eq.) i mieściła się w zakresie około 58-65% dla grupy GD i 61%-67% w grupie DG.

Badanie *Hough 2009* miało również na celu porównanie częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych odnotowanych u chorych, którym administrowano lek w miesiąc pośladkowy wobec tych, którym podawano lek w miesiąc naramienny, w trakcie ostatnich 8 tygodni pierwszego okresu leczenia z częstościami w ciągu ostatnich 8 tygodni drugiego okresu. Tabela poniżej zawiera dane na ten temat, oddzielnie dla grup GD i DG oraz dla poszczególnych dawek paliperidonu.

Tabela 154. Przynajmniej jedno ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie ostatnich 8 tygodni pierwszego i drugiego okresu obserwacji (populacja maITT); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperidon; badanie Hough 2009.

Dawka paliperidonu	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia			Różnica proporcji G-D (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<b>Sekwencja DG (naramienny → pośladkowy)</b>							
50 mg eq.	31	14	45,2%	31	10	32,3%	-12,9 (-26,7; 2,4); NS
75 mg eq.	31	13	41,9%	31	13	41,9%	0,0 (-15; 15); NS
100 mg eq.	34	11	32,3%	34	10	29,4%	-2,9 (-17,2; 11,7); NS
<b>łącznie</b>	<b>96</b>	<b>38</b>	<b>39,6%</b>	<b>96</b>	<b>33</b>	<b>34,4%</b>	<b>-5,2 (-13,6; 3,4); NS</b>
<b>Sekwencja GD (pośladkowy → naramienny)</b>							
50 mg eq.	27	10	37,0%	27	11	40,7%	-3,7 (-21,4; 14,5); NS
75 mg eq.	32	10	31,3%	32	10	31,3%	0,0 (-18,7; 18,7); NS
100 mg eq.	30	12	40,0%	30	9	30,0%	10,0 (-6,6; 25,4); NS
<b>łącznie</b>	<b>89</b>	<b>32</b>	<b>35,9%</b>	<b>89</b>	<b>30</b>	<b>33,7%</b>	<b>2,2 (-8,2; 12,6); NS</b>

G-D różnica proporcji pomiędzy podawaniem leku w miesiąc pośladkowy a naramienny (*gluteus vs deltoid*);  
 NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano istotnych różnic proporcji pacjentów raportujących jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działania niepożądane pomiędzy ostatnimi 8 tygodniami pierwszego a ostatnimi 8 tygodniami drugiego okresu leczenia, zarówno w grupie DG (łącznie dla wszystkich dawek 39,6% vs 34,4%), jak również GD (łącznie dla wszystkich dawek 35,9% vs 33,7%). Odsetki chorych z jakimkolwiek ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym były podobne pomiędzy grupami z różnymi dawkami leku – dla pierwszego miesiąca się w zakresie 32%-45% i 31-40% (odpowiednio dla grupy DG i GD), a dla drugiego 29-42% i 30-41% (odpowiednio dla grupy DG i GD).

#### 1.6.5.2.1. Preferencja miejsca podawania paliperidonu

Kwestionariusz dotyczący preferencji miejsca podawania leku wypełniło 195 chorych spośród 249 osób populacji ITT. Zaobserwowano istotną różnicę preferencji miejsca iniekcji – 77% pacjentów z USA i 30% chorych spoza USA preferowało administrację paliperidonu w miesiąc naramienny niż w pośladkowy. W podgrupie mężczyzn iniekcje leku w miesiąc naramienny lub pośladkowy preferował podobny odsetek chorych (odpowiednio 49% vs 47%), natomiast kobiety częściej wybierały wstrzyknięcie w miesiąc pośladkowy (odpowiednio 38% vs 58%). Najczęstszą przyczyną wyboru miejsca iniekcji w miesiąc naramienny (> 25% chorych) była łatwość i szybkość wstrzyknięcia oraz mniejsze skrępowanie i ból. Natomiast preferencję podawania leku w miesiąc pośladkowy (> 25% chorych)

chorzy tłumaczyli łatwością administracji oraz mniejszym bólem. Nie wykazano istotnych różnic w ocenie preferencji miejsca podawania leku pomiędzy poszczególnymi dawkami.

#### 1.6.5.2.2. Reakcje w miejscu iniekcji

Ocena bólu w miejscu iniekcji wykonywana była przy pomocy wizualnej skali analogowej (VAS, z ang. *Visual Analog Scale*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące różnic w ocenie bólu w trakcie iniekcji w mięsień pośladowkowy i naramienny. Dane przedstawiono oddzielnie dla trzech dawek paliperidonu. Znamienne różnice wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 155. Średnia różnica wyniku skali VAS (ocena bólu w miejscu iniekcji); mięsień pośladowkowy vs mięsień naramienny; paliperidon; badanie Hough 2009.

Średnia różnica wyniku skali VAS, mięsień pośladowkowy vs naramienny (90% CI)		
Paliperidon 50 mg eq.	Paliperidon 75 mg eq.	Paliperidon 100 mg eq.
<b>-2,1 (-3,44; -0,68); IS</b>	<b>-2,4 (-4,31; -0,57); IS</b>	-1,4 (-3,35; 0,46); NS

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

Chorzy, którym podawano paliperidon w dawkach 50 mg eq. lub 75 mg eq., odczuwali większy ból podczas iniekcji leku w mięsień naramienny niż pośladowkowy – różnice wyniku skali VAS wyniosły odpowiednio -2,1 (90% CI: -3,44; -0,68) i -2,4 (90% CI: -4,31; -0,57) i były istotne statystycznie. W przypadku największej dawki leku (100 mg eq.) różnica w ocenie bólu pomiędzy obydwojma miejscami iniekcji nie była znamieną.

Dane dotyczące poszczególnych reakcji w miejscu iniekcji w którymkolwiek momencie pierwszego i drugiego okresu leczenia przedstawiono łącznie dla wszystkich trzech dawek paliperidonu. W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące takich działań niepożądanych. Znamienne różnice proporcji pomiędzy iniekcją w mięsień pośladowkowy a naramienny wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 156. Reakcje w miejscu iniekcji łącznie dla trzech dawek leku (populacja mITT); mięsień pośladowkowy vs mięsień naramienny; paliperidon; badanie Hough 2009.

Dawka paliperidonu	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia			Różnica proporcji G-D (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<b>Sekwencja DG (naramienny → pośladowkowy)</b>							
<b>Zaczerwienienie</b>	96	20	21%	96	16	17%	-4,2 (-10,5; 2,4); NS
<b>Ból</b>	96	39	41%	96	25	26%	<b>-14,6 (-21,6; -7,0); IS</b>
<b>Opuchlizna</b>	96	14	15%	96	2	2%	<b>-12,5 (-17,9; -6,5); IS</b>
<b>Stwardnienie</b>	96	16	17%	96	9	9%	<b>-7,3 (-14,2; -0,1); IS</b>



Dawka paliperidonu	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia			Różnica proporcji G-D (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<i>Sekwencja GD (poślądkowy → naramienny)</i>							
Zaczerwienienie	89	15	17%	89	15	17%	0,0 (-6,5; 6,5); NS
Ból	89	32	36%	89	36	40%	-4,5 (-14,1; 5,3); NS
Opuchlizna	89	1	1%	89	7	8%	<b>-6,7 (-11,2; -1,9); IS</b>
Stwardnienie	89	4	4%	89	15	17%	<b>-12,4 (-19,0; -5,2); IS</b>

G-D różnica proporcji pomiędzy podawaniem leku w mięsień poślądkowy a naramienny (*gluteus vs deltoid*);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z grup (DG i GD) zaczerwienienie nie było obserwowane znamienne częściej dla jednego ze sposobów administracji leku (w mięsień poślądkowy, czy też naramienny). W grupie DG istotnie więcej chorych odczuwało ból w miejscu iniekcji w trakcie okresu administracji leku w mięsień naramienny (41%) niż poślądkowy (26%) – różnica proporcji wyniosła -14,6 (90% CI: -21,6; -7,0). Odsetek pacjentów z opuchlizną lub stwardnieniem w miejscu iniekcji był znamienne większy w trakcie administracji leku w mięsień naramienny dla obydwu sekwencji (grupy DG i GD). Opuchliznę w miejscu iniekcji w mięsień naramienny odnotowano u 15% i 8% chorych odpowiednio w grupach DG i GD, a w trakcie iniekcji w mięsień poślądkowy to działanie niepożądane wystąpiło odpowiednio u 2% i 1% pacjentów. Stwardnienie zaobserwowano u 17% chorych z grupy DG i 17% z grupy GD w okresie podawania leku w mięsień naramienny, a w trakcie administracji w mięsień poślądkowy odpowiednio u 9% i 4% pacjentów. W obydwu przypadkach różnice proporcji pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

#### 1.6.5.2.3. Poszczególne TEAEs

W publikacji *Hough 2009* przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia (TEAEs) u 5% chorych podczas pierwszego lub drugiego okresu terapii (oddzielnie dla dwóch miejsc podawania paliperidonu – mięsień naramienny i poślądkowy). Dane te zastawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 157. TEAEs obserwowane u ≥ 5% chorych w którejkolwiek z grup w pierwszym i drugim okresie leczenia (mięsień poślądkowy, mięsień naramienny); paliperidon; badanie Hough 2009.*

TEAEs	Pierwszy okres leczenia		Drugi okres leczenia	
	Mięsień poślądkowy	Mięsień naramienny	Mięsień poślądkowy	Mięsień naramienny
	%	%	%	%
Jakiegokolwiek działania niepożądane	63%	64%	46%	51%

TEAEs	Pierwszy okres leczenia		Drugi okres leczenia	
	Miesiąc pośladkowy	Miesiąc naramienny	Miesiąc pośladkowy	Miesiąc naramienny
	%	%	%	%
Bezsennaść	15%	14%	5%	8%
Lęk	7%	13%	< 5%^	7%
Ból głowy	10%	12%	< 5%^	5%
Pobudzenie	9%	9%	< 5%^	< 5%^
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	< 5%^	5%	< 5%^	< 5%^
Tachykardia	5%	< 5%^	5%	5%
Zwiększenie masy ciała	< 5%^	< 5%^	< 5%^	7%
Ból w miejscu iniekcji	< 5%^	< 5%^	< 5%^	7%
Zaburzenia psychiatryczne	< 5%^	< 5%^	6%	< 5%^

^ dane odczytano z wykresu.

Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (z wyjątkiem zaburzeń psychiatrycznych i pobudzenia), a ich ciężkość nie była związana ze stosowaną dawką paliperidonu. U 43% chorych działania niepożądane w trakcie leczenia zostały uznane przez badaczy za przypuszczalnie, prawdopodobnie lub bardzo możliwe związane ze stosowanym lekiem. Podczas pierwszego okresu leczenia u osób, którym administrowano lek w miesiąc naramienny jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 64% pacjentów i u 63% chorych, którym lek wstrzykiwano w miesiąc pośladkowy. W trakcie pierwszego okresu leczenia w trakcie administracji paliperidonu w miesiąc pośladkowy najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bezsennaść (15%), ból głowy (10%) i pobudzenie (9%), a podczas administracji w miesiąc naramienny bezsennaść (14%), lęk (13%) i ból głowy (12%). W przypadku drugiego okresu leczenia działania niepożądane obserwowano rzadziej (51% i 46%, odpowiednio podczas iniekcji w miesiąc naramienny i pośladkowy). Podczas iniekcji w miesiąc naramienny najczęściej występowały bezsennaść (8%), lęk (7%), zwiększenie masy ciała (7%) i ból w miejscu iniekcji (7%), a podczas wstrzyknięć w miesiąc pośladkowy zaburzenia psychiatryczne (6%), bezsennaść (5%) i tachykardia (5%).

## 1.6.5.2.4. Poważne działania niepożądane

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące chorych, u których w trakcie pierwszego i drugiego okresu leczenia (bez względu na miejsce podawania leku) wystąpiło przynajmniej jedno poważne TEAE.

*Tabela 158. Przynajmniej jedno poważne TEAE; pierwszy i drugi okres leczenia (łącznie miesiąc pośladowy i naramienny); paliperydon; badanie Hough 2009.*

Rodzaj TEAE	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia		
	N	n	%	N	n	%
≥ 1 poważne TEAE	267*	16	6%	200*	4	2%

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane częściej obserwowano w trakcie pierwszego okresu leczenia (6%) niż drugiego (2%), z czego najczęstszymi były zaburzenia psychiczne.

## 1.6.5.2.5. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji

W próbie klinicznej *Hough 2009* zaprezentowano dane dotyczące odsetka chorych, u których w trakcie administracji paliperydonu w miesiąc naramienny lub pośladowy (łącznie dla całego okresu obserwacji) obserwowano działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.

*Tabela 159. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji leku; miesiąc pośladowy i naramienny (łącznie pierwszy i drugi okres leczenia); paliperydon; badanie Hough 2009.*

Rodzaj TEAE	Miesiąc naramienny, %	Miesiąc pośladowy, %
TEAEs związane z miejscem iniekcji	6%	4%

Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji paliperydonu obserwowano u podobnego odsetka pacjentów w trakcie administracji leku w miesiąc naramienny (6%) i w miesiąc pośladowy (4%). Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia związanym z miejscem iniekcji był ból.

## 1.6.5.2.6. Działania niepożądane związane z samobójstwem

Działania niepożądane związane z samobójstwem (takie jak popełnienie samobójstwa, myśli i próby samobójcze, samookaleczenia) odnotowano u 5/250 (2%) chorych (włącznie z pacjentem który popełnił samobójstwo).

#### 1.6.5.2.7. Złośliwy zespół neuroleptyczny lub dyskineza późna

W trakcie badania nie wystąpił żaden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego ani dyskinezy późnej.

#### 1.6.5.2.8. Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące pacjentów, u których w trakcie badania *Hough 2009* odnotowano działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi (EPS, z ang. *extra-pyramidal symptoms*).

*Tabela 160. Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladowy, miesiąc naramienny); paliperidon; badanie Hough 2009.*

Rodzaj TEAE	Pierwszy okres leczenia		Drugi okres leczenia	
	Miesiąc pośladowy	Miesiąc naramienny	Miesiąc pośladowy	Miesiąc naramienny
	%	%	%	%
TEAEs związane z EPS	10%	7%	6%	2%

W trakcie badania działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi występowały rzadko i w większości były łagodne – w pierwszym okresie leczenia takie działania niepożądane wystąpiły u 10% chorych, którym administrowano lek w miesiąc pośladowy i u 7% pacjentów ze wstrzyknięciami w miesiąc naramienny. Natomiast w czasie drugiego okresu leczenia AEs związane z EPS odnotowano odpowiednio u 6% i 2% chorych. Liczba działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi nie zwiększała się wraz ze wzrostem dawki paliperidonu. Do najczęstszych ( $\geq 2\%$ ) należały: akatyzyja (3%, n = 8), skurcze mięśni (2%, n = 4) i drżenie (2%, n = 4). Wyniki skali oceniającej EPS nie uległy klinicznie istotnej zmianie.

W trakcie próby klinicznej leki anty-EPS (antycholinergiki) podawano 25/250 (10%) pacjentom. Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS był największy w grupie DG z dawką paliperidonu 100 mg eq. (15%), a najmniejszy w grupie GD z dawką 100 mg eq. (3%).

#### 1.6.5.2.9. Działania niepożądane związane z prolaktyną

W trakcie badania *Hough 2009* stężenie prolaktyny zwiększyło się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Średni wzrost tego stężenia na końcu badania wynosił od 5,81 do 16,67 ng/ml u mężczyzn i 0,00 do 43,11 ng/ml u kobiet. Większy wzrost stężenia prolaktyny u kobiet odnotowano w grupach stosujących paliperidon w dawce 75 i 100 mg eq. niż w trakcie leczenia dawką 50 mg eq. tego leku. U dwóch chorych w pierwszym okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane prawdopodobnie związane z prolaktyną: mlekotok i zmniejszenie libido.

## 1.6.5.2.10. Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy

Jeden pacjent z grupy DG badania *Hough 2009* stosującej paliperidon w dawce 75 mg eq. miał nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi w 177. dniu próby.

## 1.6.5.2.11. Inne działania niepożądane

W trakcie próby klinicznej *Hough 2009* u 19 chorych odnotowano 17 przypadków tachykardii i 3 tachykardii zatokowej. Ponadto stwierdzono 2 przypadki działań niepożądanych związanych z niedokrwiennością – udar mózgu (w grupie 50 mg eq. paliperidonu) i dusznicę bolesną (w grupie 100 mg eq.). Nie zaobserwowano przypadków częstoskurczu komorowego, migotania komór, częstoskurczu typu *Torsade de Pointes*, wzrostu wartości QTcLD > 60 ms lub wartości QTcLD > 480 ms.

Nie wystąpiły klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych była mała we wszystkich grupach (-1,0 do 0,5 kg), z wyjątkiem grupy DG stosującej dawkę 75 mg eq., gdzie odnotowano wzrost masy ciała o 2,6 kg.

## 1.6.5.2.12. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu *Hough 2009* przedstawiono dokładne dane dotyczące chorych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie. Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 161. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperidon; badanie *Hough 2009*.

Sekwencja DG			Sekwencja GD			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
128	11	8,6%*	124	8	6,5%*	1,33 (0,57; 3,13); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobny odsetek chorych kończył leczenie z powodu działań niepożądanych w trakcie obydwu sekwencji podawania paliperidonu – 8,6% i 6,5% odpowiednio w grupie DG i GD.

## 1.6.5.2.13. Zgony

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby zgonów odnotowanych w trakcie badania *Hough 2009*.

Tabela 162. Liczba i odsetek zgonów; paliperidon; badanie *Hough 2009*.

Sekwencja DG			Sekwencja GD			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
128	1	0,8%*	124	1	0,8%*	0,97 (0,10; 9,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu odnotowano 2 zgony (obydwa wystąpiły w trakcie pierwszego okresu leczenia), po jednym w każdej z grup sekwencji administracji paliperidonu – jeden pacjent zmarł z powodu aspiracji treści żołądkowej (po randomizacji, ale przed otrzymaniem leku), a drugi popełnił samobójstwo w 81. dniu po podaniu ostatniej dawki paliperidonu (100 mg eq. w grupie GD) (zgon nie został uznany za związany z leczeniem). Nie stwierdzono istotnych różnic między dwoma sekwencjami podawania leku (DG vs GD).

### 1.6.5.3. Ocena bezpieczeństwa w fazie przejściowej i fazie ustalania dawki w badaniu Hough 2010

W publikacji opisującej fazę przejściową i fazę ustalania dawki badania Hough 2010 przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w czasie trwania leczenia (TEAEs). W przypadku poszczególnych działań niepożądanych odnotowanych łącznie w trakcie etapu przejściowego i ustalania dawki informacje przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie, konieczne więc było ich odczytanie. W tabeli poniżej zamieszczono wszelkie dostępne dane dotyczące TEAEs zaobserwowanych w trakcie fazy przejściowej i fazy ustalania dawki badania Hough 2010.

Tabela 163. Działania niepożądane odnotowane w trakcie fazy przejściowej i fazy ustalania dawki w badaniu Hough 2010.

Badanie Hough 2010	Jakiegolwiek TEAEs	TEAEs związane z leczeniem <sup>1</sup>	TEAEs związane z EPS	TEAEs prowadzące do zgonu	Zgony <sup>2</sup>	≥ 1 poważne TEAEs	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia
	n (%)						
Faza przejściowa i faza ustalania dawki (N = 849)	569 (67%)	276 (33%)	76* (9%) <sup>3</sup>	3 (< 1%) <sup>4</sup>	2 (< 1%)	116 (14%)	52 (6%)
<b>Poszczególne TEAEs, n* (%<sup>^</sup>)</b>							
Faza przejściowa i faza ustalania dawki (N = 849)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezsenność: 130 (15,3%)</li> <li>▪ lęk: 82 (9,7%)</li> <li>▪ ból głowy: 78 (9,2%)</li> <li>▪ pogorszenie objawów schizofrenii: 60 (7,1%)</li> <li>▪ zwiększenie masy ciała: 55 (6,5%)</li> <li>▪ zapalenie śluzówki nosa i gardła: 41 (4,8%)</li> <li>▪ tachykardia: 9 (1%)<sup>#</sup></li> <li>▪ AEs potencjalnie związane z prolaktyną<sup>5</sup>: 28 (3%)<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia psychotyczne: 37 (4,3%)</li> <li>▪ pobudzenie: 30 (3,5%)</li> <li>▪ zawroty głowy: 27 (3,2%)</li> <li>▪ nudności: 25 (2,9%)</li> <li>▪ zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi: 22 (2,6%)</li> <li>▪ ból pleców: 22 (2,6%)</li> <li>▪ tachykardia zatokowa: 1<sup>#</sup> (0,1%*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ akatyzyja: 22 (2,6%)</li> <li>▪ zaparcia: 21 (2,5%)</li> <li>▪ zakażenia dróg moczowych: 19 (2,2%)</li> <li>▪ zaburzenia pozapiramidowe: 19 (2,2%)</li> <li>▪ zwiększenie stężenia glukozy we krwi: 18 (2,1%)</li> <li>▪ zwiększenie stężenia glukozy we krwi: 18 (2,1%)</li> <li>▪ ból w miejscu iniekcji: 20-24%*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakażenia górnych dróg oddechowych: 16 (1,9%)</li> <li>▪ zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi: 15 (1,8%)</li> <li>▪ drażliwość: 14 (1,6%)</li> <li>▪ omamy słuchowe: 14 (1,6%)</li> <li>▪ zmęczenie: 14 (1,6%)</li> <li>▪ depresja: 13 (1,5%)</li> <li>▪ późne dyskinezy: 1<sup>#</sup> (0,1%*)</li> <li>▪ zwiększenie odstępu QTcLD &gt; 480 ms: 2<sup>#</sup> (0,2%*)</li> </ul>			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> uważane za możliwe, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z leczeniem;

<sup>2</sup> odnotowane po zakończeniu fazy ustalania dawkowania;

- <sup>3</sup> u 12% pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia w celu kontroli działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi;  
<sup>4</sup> w tym samobójstwo, wypadek polegający na wypadnięciu z okna oraz udar;  
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;  
<sup>#</sup> dane przedstawiono w tekście publikacji;  
<sup>5</sup> u 1 chorego tachykardia była przyczyną przerwania leczenia;  
<sup>ss</sup> w okresie od początku fazy przejściowej do zakończenia fazy ustalania dawki stężenie prolaktyny uległo zwiększeniu średnio (SD) o 25,3 (45,04) ng/ml u kobiet i o 9,8 (15,83) ng/ml u mężczyzn;  
 EPS objawy pozapiramidowe (z ang. *extrapyramidal symptoms*).

W trakcie fazy przejściowej i fazy ustalania dawki w badaniu *Hough 2010* TEAEs odnotowano łącznie u 67% chorych – u 33% chorych uznano je za prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem. Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych był niski i wynosił 6%. Poważne działania niepożądane zaobserwowano u 14% pacjentów. Natomiast u mniej niż 1% chorych obecne były działania niepożądane prowadzące do zgonu. Również same zgony po zakończeniu fazy ustalania dawki odnotowano u < 1% uczestników. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (obserwowanymi u ≥ 5% chorych) była bezsenność (15,3%), lęk (9,7%), ból głowy (9,2%), pogorszenie objawów schizofrenii (7,1%) i zwiększenie masy ciała (6,5%). Pozostałe działania niepożądane obserwowane były u mniej niż 5% chorych. Dodatkowo w publikacji podano, że poza istotnym wzrostem stężenia prolaktyny, podczas fazy przejściowej i ustalania dawki nie stwierdzono znamienych zmian w parametrach chemicznych, hematologicznych oraz oceny moczu, a także w analizie parametrów życiowych. Tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra.

#### 1.6.5.4. Ocena bezpieczeństwa w badaniu PALMFlexS

W badaniu *PALMFlexS* dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania paliperydonu przedstawiono oddzielnie dla każdej z wyróżnionych podgrup pacjentów. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 164. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *PALMFlexS* (publikacje *Hargarter 2015*, *Schreiner 2014* oraz *PALMFlexS CT 2013*).

Rodzaj TEAE	Podgrupa chorych z ostrymi objawami; po niepowodzeniu DLP (N = 212)	Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu DLP (N = 593)	Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu LAI (N = 230)
≥ 1 TEAE <sup>^</sup>	135 (63,7%)	354 (59,7%)	117 (50,9%)*; po niepowodzeniu RIS-LAI: 35/56 (62,5%)
TEAEs związane z leczeniem	94 (44,3%)	228 (38,4%)	74 (32,2%)*; po niepowodzeniu RIS-LAI: 24/56 (42,9%)
Ciężkie ( <i>severe</i> ) TEAEs	31* (14,6%)	57 (9,6%)	21 (9,1%)*; po niepowodzeniu RIS-LAI: 2/56 (3,6%)
Poważne TEAEs**	25 (11,8%)	90 (15,2%)	34 (14,8%)*; po niepowodzeniu RIS-LAI: 8/56 (14,3%)
Ból w miejscu iniekcji	29* (13,7%)	73 (12,3%)	2,9-9,1%



Rodzaj TEAE	Podgrupa chorych z ostrymi objawami; po niepowodzeniu DLP (N = 212)	Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu DLP (N = 593)	Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi; po niepowodzeniu LAI (N = 230)
Bezsensowność	23* (10,8%)	51 (8,6%)	1,8-11,4%
Zaburzenia psychiatryczne	22* (10,4%)	36 (6,1%)	5,7-10,7%
Ból głowy	13* (6,1%)	33 (5,6%)	bd.
Lęk	13* (6,1%)	40 (6,7%)	bd.
TEAEs potencjalnie związane z prolaktyną	12 (5,7%)	18 (3,0%)	bd.
Hiperprolaktynemia	2 (0,9%)	4 (0,7%)	bd.
TEAEs potencjalnie związane z prolaktyną i hiperprolaktynemia	1 (0,5%)	7 (1,2%)	bd.
Poszczególne TEAEs potencjalnie związane z prolaktyną	brak menstruacji (2,4%), brak menstruacji i mlekotok (0,5%), zaburzenia erekcji (1,4%), mlekotok (0,5%), ginekomastia (0,5%) i zaburzenia seksualne (1,4%)		bd.
Przerwanie leczenia z powodu AEs	19 (9,0%) <sup>^^</sup> ; najczęstsze: zaburzenia psychiatryczne (1,9%), schizofrenia (0,9%) i brak menstruacji (0,9%)	42 (7,1%)	20 (8,7%)*; po niepowodzeniu RIS-LAI: 6/56 (10,7%)
Zgony <sup>^^^</sup>	2 (0,9%*); ostry zawał mięśnia sercowego i samobójstwo – uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem	2 (0,3%*); dwa przypadki samobójstwa – uznane przez badaczy za niezwiązane lub wątpliwie związane z leczeniem	0 (0%)
Nadużywanie substancji psychoaktywnych	bd.	41* (6,9%)	bd.
Ocena objawów pozapiramidowych wg skali ESRS	istotna redukcja motorycznych objawów pozapiramidowych: z 3,8 (SD: 6,3) do 2,3 (SD: 5,9) pkt.; p < 0,0001 <sup>***</sup>	istotna redukcja motorycznych objawów pozapiramidowych: z 2,8 (SD: 5,0) do 1,6 (SD: 3,8) pkt.; p < 0,0001 <sup>***</sup>	istotna redukcja
Zwiększenie masy ciała ≥ 7%	40 (22,5%)	81 (15,4%)	bd.
Średnia zmiana masy ciała (SD) [kg]	2,6 (5,6) (95% CI: 1,8; 3,4)	1,2 (5,0) (95% CI: 0,7; 1,6)	od -3,3 do 1,8
Średnia zmiana BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	0,9 (2,0)	0,4 (1,8) (95% CI: 0,3; 0,6)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* najczęstsze: zaburzenia psychiatryczne (4,4%), pogorszenie objawów schizofrenii (2,1%) oraz lęk (1,2%) (łącznie dla wszystkich podgrup);

\*\*\* na początku badania antycholinergiki otrzymywało 27 (12,7%) i 67 (11,3%) chorych, podczas badania terapię lekami antycholinergicznymi rozpoczęło 24 (11,3%) i 48 (8,1%) pacjentów, na końcu okresu obserwacji (zgodnie z analizą LOCF) 18 (8,5%) i 46 (7,8%) chorych; w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli badania w całości antycholinergiki stosowało 10 (6,7%) i 31 (7,0%) chorych (odpowiednio chorzy z objawami ostrymi i chorzy z objawami nieostryymi po niepowodzeniu DLP);

<sup>^</sup> w podgrupach chorych z ostrymi objawami lub objawami niebędącymi ostrymi (obie po niepowodzeniu wcześniejszego DLP) większość miała charakter łagodny i umiarkowany, odpowiednio 89,1% i 93,1% oraz nie wymagała zmiany dawki paliperidonu, odpowiednio 69,7% i 75,8%;

<sup>^^</sup> w publikacji ze strony *clinicaltrials.gov* podano wartość 21 (9,9%) – przyjęto, że poprawną jest wartość z publikacji recenzowanej Hargarter 2015;

<sup>^^^</sup> dodatkowo po > 70 dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku zmarł jeden chory – przypadek gruczolakoraka płuc nie został uznany za związany z leczeniem.

DLP doustne leki przeciwpsychotyczne;

LAI długo działające leki przeciwpsychotyczne w iniekcji (z ang. *long-acting injectable*);

ESRS *Extrapyramidal Symptom Rating Scale.*

W podgrupach pacjentów z ostrymi lub nieostrymi objawami schizofrenii, po niepowodzeniu wcześniejszych doustnych leków przeciwpsychotycznych, jakiegokolwiek TEAEs stwierdzono u około 60% chorych (większość przypadków miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie wymagała modyfikacji dawki paliperidonu). U około 40% pacjentów uznano je za związane z prowadzonym leczeniem. Nieco mniejszy odsetek pacjentów z  $\geq 1$  TEAE lub TEAE związanym z leczeniem odnotowano w podgrupie po niepowodzeniu wcześniejszych LAI, odpowiednio 50,9% i 32,2%. Poważne działania niepożądane obserwowano u około 12-15% chorych – najczęściej zaburzenia psychotyczne i pogorszenie objawów schizofrenii. Ciężkie TEAEs były najczęstsze u chorych z ostrymi objawami (14,6%) – w pozostałych podgrupach odsetek pacjentów z takimi działaniami wynosił około 9%. Najczęściej występującymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były ból w miejscu iniekcji, zaburzenia psychotyczne i bezsenność, których częstość wynosiła od kilku do  $< 15\%$ . W zależności od analizowanej podgrupy odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych wynosił 7,1-9,0%. W próbie zaobserwowano 4 zgony (w tym 3 samobójstwa), z których żaden nie został uznany za związany z prowadzonym leczeniem. Wśród chorych odnotowano istotną poprawę motorycznych objawów pozapiramidowych wg skali ESRS. Nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w parametrach życiowych takich jak ciśnienie tętnicze krwi i tętno.

#### 1.6.5.5. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Zhang 2015

W badaniu Zhang 2015 przedstawiono dane o częstości działań niepożądanych raportowanych w czasie trwania leczenia (TEAEs). W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat TEAEs raportowanych u  $\geq 5\%$  chorych leczonych palmitynianem paliperidonu w okresie 18 miesięcy.

Tabela 165. TEAEs odnotowane u  $\geq 5\%$  chorych w badaniu Zhang 2015.

TEAE	N	n	%
TEAEs ogółem	521	429	82,3%
Zgony	521	2	0,2%*
Poważne ( <i>serious</i> ) TEAEs	521	76	14,6%
• poważne pogorszenie objawów schizofrenii	521	27*	5,2%
• poważne zaburzenia psychotyczne	521	19*	3,6%
Zakończenie leczenia z powodu TEAEs	521	66	12,7%
• zakończenia leczenia z powodu zaburzeń psychiatrycznych	521	38*	7,3%
Ból w miejscu iniekcji	521	97	18,6%
Bezsenna	521	79	15,2%

TEAE	N	n	%
Aktyzja	521	70	13,4%
Ból głowy	521	59	11,3%
Nadmierne zwiększenie masy ciała	521	51	9,8%
Zakażenia górnych dróg oddechowych	521	46	8,8%
Zawroty głowy	521	37	7,1%
Zaburzenia psychiatryczne	521	42	8,1%
Zwiększenie masy ciała	521	39	7,5%
Nudności	521	34	6,5%
Drżenie	521	33	6,3%
Pogorszenie schizofrenii	521	33	6,3%
Lęk	521	29	5,6%
Senność	521	27	5,2%
Niepokój	521	26	5,0%
<b>Działania niepożądane o znaczeniu klinicznym</b>			
Objawy pozapiramidowe (EPS)	521	163	31%
TEAEs związane z prolaktyną	521	62	11,9%
• kobiety	180	46	25,6%
• mężczyźni	341	16	4,7%
TEAEs związane z glukozą	521	3*	0,6%
Zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$	521	218*	41,8%

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem TEAEs raportowano u 82,3% chorych. Najczęstszymi TEAEs (raportowanymi u  $\geq 10\%$  chorych) były: ból w miejscu iniekcji (18,6%), bezsenność (15,2%), aktyzja (13,4%), ból głowy (11,3%), zwiększenie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Co istotne, odsetek chorych odczuwających ból w miejscu iniekcji zmniejszył się z 17,1% w czasie 1. tygodnia leczenia do 1,3% na końcu 1. miesiąca. W badaniu stwierdzono 2 zgony, jeden w wyniku samobójstwa a drugi z powodu zatorowości płucnej. Poważne TEAEs wystąpiły u 14,6%, głównie związane z zaburzeniami psychiatrycznymi: pogorszenie objawów schizofrenii (5,2%), zaburzenia psychiatryczne (3,6%). TEAEs u 12,7% chorych doprowadziły do zakończenia leczenia, najczęściej przyczyną były zaburzenia psychiatryczne (7,3%).

Objawy pozapiramidowe (EPS) wystąpiły u 31% chorych w trakcie całego badania, w większości o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. EPS raportowanymi u  $\geq 2\%$  chorych były: akatyżja (13,4%), drżenie (6,3%), niepokój (5%), sztywność mięśni (3,1%), dystonia i sztywność mięśni i stawów (każde 2,5%) oraz parkinsonizm (2,1%). Ogółem 7,7% chorych raportowało TEAEs związane z EPS w czasie stosowania paliperidonu w dawce 150 mg eq. Żaden z przypadków akatyżji nie był poważny, tylko 3 chorych (0,6%) zakończyło leczenie z powodu tego TEAEs. EPS były najczęstsze u pacjentów z Chin (41,7%) i Filipin (35,7%).

TEAEs związane z prolaktyną wystąpiły u 11,9% chorych, częściej u kobiet (25,6%) niż mężczyzn (4,7%). Potencjalnie związane ze stężeniem prolaktyny TEAEs takie jak brak miesiączki (11,1%), zaburzenia menstruacji (5,6%) i hiperprolaktynemia (4,4%) były częste ( $\geq 2\%$ ) u kobiet, a zaburzenia czynności seksualnych (2,1%) u mężczyzn.

TEAEs związane z glukozą występowały rzadko (0,6%), odnotowano 2 przypadki wystąpienia cukrzycy (jeden związany z niewłaściwą kontrolą cukrzycy i jeden z nieprawidłowym stężeniem glukozy). W przypadku terapii lekami przeciwpsychotycznymi zwiększenie masy ciała stanowi istotne TEAEs. Średnie zwiększenie masy ciała w trakcie badania wyniosło 3,91 (SD: 6,391) kg (95% CI: 2,9; 4,9) i była to istotna statystycznie zmiana w stosunku do wartości początkowej ( $p < 0,0001$ ). Zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  raportowano u 41,8% chorych.

Istotne klinicznie zmiany w parametrach życiowych (ciśnienie tętnicze krwi i tętno serca) były raportowane niezwykle rzadko. W trakcie badania odnotowano: kołatanie serca lub zaburzenia rytmu zatokowego (każdy 0,8%), bradykardia zatokowa, nadciśnienie i niedociśnienie ortostatyczne (każdy 0,4%) oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi (0,2%).

## 1.7. Paliperidon vs placebo – poszerzona ocena

### 1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego do oceny efektywności klinicznej paliperidonu podawanego w iniekcji domięśniowej chorym na schizofrenię włączono 6 wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. W przypadku dwóch badań, oprócz głównych publikacji, odnaleziono również dodatkowe analizy *post-hoc* – opisane w publikacjach *Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011* do próby *Pandina 2010*, oraz w 5 publikacjach: *Emsley 2012*, *Gopal 2011*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i *Sliwa 2014* do badania *Hough 2010*. Większość badań była sponsorowana przez firmę Johnson & Johnson (do której należy Janssen), natomiast próbę *Takahashi 2013* finansowała firma Janssen Pharmaceutical KK, Japan.

Włączone badania miały na celu zweryfikowanie hipotezy wyższości (*superiority*) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na redukcję objawów choroby. Głównym punktem końcowym większości badań była ocena zmian całkowitego wyniku skali PANSS między początkiem a końcem badania, jedynie w próbie *Hough 2010* główny punkt stanowiła ocena czasu do nawrotu choroby. Autorzy badań rekrutację chorych poprzedzili oszacowaniem statystycznym, zapewniającym odpowiednią moc do wykazania założonego efektu terapeutycznego. Dodatkowo w poszczególnych badaniach oceniano zmiany wyniku uzyskiwanego przez chorych w poszczególnych domenach skali PANSS, wyniku skali oceny ciężkości objawów choroby (CGI-S, z ang. *Clinical Global Impression Severity*), skali oceny funkcjonowania chorych i wyników leczenia chorych w zakładach opieki dziennej (PSP, z ang. *Personal and Social Performance Scale*), a także odpowiedź na leczenie, jakość snu i senność w ciągu dnia, oraz bezpieczeństwo. Analizy wykonywano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), którą stanowili chorzy poddani randomizacji i otrzymujący  $\geq 1$  dawkę leku, u których w większości badań wykonano przynajmniej jedną ocenę w trakcie okresu leczenia (dotyczącą skuteczności leczenia); w próbie *Hough 2010* sprecyzowano, że musieli oni mieć dostępne dane w momencie odcięcia danych dla zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*) i w momencie analizy końcowej.

W większości prób wyróżniono po kilka grup terapeutycznych zawierających różne dawki paliperidonu i grupę kontrolną z odpowiednio dopasowanym placebo, zapewniającym utrzymanie podwójnego zaślepienia. Paliperidon stosowano w zakresie dawki od 25 do 150 mg eq., co więcej w większości przypadków wyjściowe dawki przypisane w wyniku randomizacji stosowano bez zmian w kolejnych iniekcjach. Stanowi to pewne odstępstwo od zaleceń *ChPL Xofigo 2014*, który zakłada podanie 2 inicjujących zastrzyków, mających na celu uzyskanie odpowiedniego stężenia substancji czynnej w organizmie – 1. i 8. dniu leczenia, zawierających odpowiednio 150 i 100 mg eq. paliperidonu, a następ-

nie podawanie kolejnych podtrzymujących dawek 75 mg eq. w odstępie 1 miesiąca. Wyjątek stanowi badanie *Takahashi 2013*, przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej, które pod względem schematu stosowania paliperidonu w pełni odpowiadało tym zaleceniom.

Tabela 166. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu z placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Gopal 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>50 mg eq</sub> : 94 PP <sub>100 mg eq</sub> : 97 PP <sub>150 mg eq</sub> : 30 PBO: 136	Ocena skuteczności <sup>1</sup> , bezpieczeństwa – mITT <sup>2</sup>	36 ośrodków w 5 krajach (USA, Malezja, Republika Korei, Tajwan i Ukraina)	Johnson & Johnson
<i>Hough 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/5 (R2;B2;W1)	różny dla poszczególnych chorych <sup>^</sup>	PP <sub>idd</sub> : 206 PBO: 204	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT <sup>3</sup>	56 ośrodków w 9 krajach	Johnson & Johnson
<i>Kramer 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/5 (R2;B2;W1)	9,1 tygodnia (64 dni)	PP <sub>50 mg eq</sub> : 79 PP <sub>100 mg eq</sub> : 84 PBO: 84	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT <sup>4</sup>	30 ośrodków w 6 krajach (USA, Rosja, Bułgaria, Polska, Ukraina i Indie)	Johnson & Johnson
<i>Nasrallah 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/4 (R1;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>25 mg eq</sub> : 131 PP <sub>50 mg eq</sub> : 129 PP <sub>100 mg eq</sub> : 131 PBO: 127	Ocena skuteczności – mITT <sup>4</sup> , bezpieczeństwa <sup>2</sup>	38 ośrodków w 5 krajach (USA, RPA, Bułgaria, Rumunia i Rosja)	Johnson & Johnson
<i>Pandina 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>25 mg eq</sub> : 160 PP <sub>100 mg eq</sub> : 165 PP <sub>150 mg eq</sub> : 163 PBO: 164	Ocena skuteczności – mITT <sup>4</sup> , bezpieczeństwa <sup>2</sup>	72 ośrodków w 8 krajach (w USA, Europie, Azji)	Johnson & Johnson
<i>Takahashi 2013</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA/4 (R1;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>75 mg eq</sub> : 160 PBO: 164	Ocena skuteczności <sup>4</sup> i bezpieczeństwa – mITT <sup>2</sup>	70 (Japonia, Korea, Tajwan)	Janssen Pharmaceutical KK, Japan

<sup>^</sup> mediana czasu ekspozycji na paliperidon wyniosła 171 dni (zakres: 1-407), a na placebo 105 dni (zakres: 8-441); chorzy kontynuowali fazę z zaślepieniem do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub zakończenia badania – założono, że końcowa analiza będzie wykonana w momencie wystąpienia 136 przypadków nawrotów choroby; mediana całkowitego okresu ekspozycji na leczenie paliperidonem – od rozpoczęcia przejściowej fazy badania do zakończenia wydłużonej fazy, wyniosła 204 (zakres: 5-1009) dni;

<sup>1</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, u których podawana dawka leku nie zmieniła się w trakcie badania, oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej)  $\geq 1$  ocenę skuteczności (PANSS, CGI-S lub PSP);

<sup>2</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku;

<sup>3</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli dostępne dane w momencie daty odcięcia lub w momencie daty ukończenia całego badania;

<sup>4</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej)  $\geq 1$  ocenę;

idd. indywidualnie dopasowana dawka.

Każde z włączonych badań przebiegało w kilku etapach, co szczegółowo opisano w rozdziale 1.7.3. poświęconym stosowanym interwencjom medycznym. Ogółem właściwy etap z podwójnym zaślepieniem, zawsze był poprzedzony fazą skryningu, która oprócz oceny chorych pod kątem kryteriów

selekcji, miała również na celu zapewnienie odpowiedniego okresu wyplukiwania stosowanych wcześniej lub zabronionych leków przeciwpsychotycznych i/lub ocenę tolerancji leku w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddani ekspozycji na rysperydon lub paliperidon (tylko w próbie *Kramer 2010* poświęcono temu osobny, obok skryningu, etap wprowadzający). Okres trwania samego etapu z podwójnym zaślepieniem był podobny w większości badań – około 9 tygodni w *Kramer 2010* i 13 tygodni w *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Wyjątek stanowi badanie *Hough 2010*, w którym nie zdefiniowano *a priori* okresu leczenia – paliperidon i placebo podawano do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub w sytuacji wykazania, na poziomie istotności statystycznej  $p = 0,01606$ , różnicy pomiędzy grupami we wstępnej analizie (*interim*), zaplanowanej po wystąpieniu 68 przypadków nawrotu (ostatecznie uznanej za główną analizę). W przeciwnym razie leczenie miało być kontynuowane do czasu zaobserwowania 136 nawrotów dla których wykonywano końcową analizę (przy poziomie istotności  $p = 0,0488$ ). Należy również zaznaczyć, że po zakończeniu skryningu, a przed randomizacją i rozpoczęciem fazy z placebo, w badaniu *Hough 2010* wyróżniono także dwa inne etapy – leczenia podtrzymującego (zmiana stosowanych wcześniej leków na domięśniowy paliperidon [po wcześniejszym stosowaniu doustnym]) oraz dostosowania i stabilizacji dawkowania. Po zakończeniu tego badania chorzy mieli możliwość kontynuowania terapii w fazie wydłużonej (OLE, z ang. *open-label extension*), gdzie w okresie 52 tygodni zaplanowano kolejne 12 iniekcji paliperidonu. W publikacji *Sliwa 2014* podano, iż mediana całkowitego okresu ekspozycji na terapię paliperidonem – począwszy od podania 1 dawki tego leku w fazie przejściowej (1. etap badania *Hough 2010*) do zakończenia fazy OLE wynosiła 204 (zakres: 6-1009) dni.

Spośród 6 włączonych badań 4 odznaczały się wysoką jakością według skali Jadad: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010* – maksymalna ocena 5 punktów z uwagi na szczegółowy opis procesu randomizacji i metody podwójnego zaślepienia. Pozostałe badania, *Nasrallah 2010* i *Takahashi 2013*, miały obniżoną ocenę wg skali Jadad o jeden punkt z powodu braku opisu procesu randomizacji – poza informacją o równym przydziale chorych do ocenianych grup paliperidonu i kontrolnych. Jakość tych prób oceniono jako dobrą (4 punkty wg Jadad). Szczegóły dotyczące oceny jakości opisywanych badań zawiera Tabela 167.

Autorzy opisywanych badań ocenę skuteczności klinicznej wykonywali w zmodyfikowanej populacji ITT, którą stanowili chorzy poddani randomizacji, otrzymujący przynajmniej 1 dawkę przypisaną interwencji, u których wykonano co najmniej 1 ocenę po rozpoczęciu terapii. Natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonywano dla chorych poddanych leczeniu (otrzymujących  $\geq 1$  iniekcję interwencji). Zaznaczyć przy tym należy, że w badaniu *Gopal 2010* po przeprowadzeniu randomizacji odnotowano błędy w rozprowadzeniu opakowań z lekiem, co skutkowało przyjęciem przez 88 chorych innej niż



przypisana interwencji, w tym 11 chorych w grupie placebo otrzymujących paliperidon w dawce 150 mg eq. (n = 5) lub paliperidon 150 mg eq. i placebo (n = 6), oraz 77 chorych w grupie 150 mg eq. paliperidonu, którzy w trakcie całego okresu leczenia otrzymywali placebo (n = 51 – w głównej analizie chorzy uwzględnieni w grupie placebo) lub paliperidon i placebo (n = 26). Chorych, którzy otrzymywali zarówno paliperidon, jak i placebo (łącznie n = 31) wykluczono z głównej populacji ITT i wyróżniono dla nich osobne ramię – autorzy nie przedstawili jednak dla niego wyników. Również w badaniu *Kramer 2010* w wyniku błędnego zastosowania systemu IVRS 49 chorych przypisanych do grup paliperidonu (dawka 50 lub 100 mg eq.) zostało wykluczonych z głównej oceny w populacji mITT (spośród nich 46 chorych zostało poddanych ocenie i w dodatkowej analizie zostało przydzielonych do trzech grup badania).

*Tabela 167. Wynik oceny jakości badań RCT porównujących paliperidon w iniekcji domięśniowej z placebo według skali Jadad.*

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>Gopal 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki	tak
<i>Hough 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS	podwójne	placebo dopasowane do palmitynianu paliperidonu; obydwie interwencje dostarczane w postaci napełnionej strzykawki	tak
<i>Kramer 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, z wykorzystaniem stratyfikacji, przydział do grup w stosunku 1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS	podwójne	placebo dopasowane do leku	tak
<i>Nasrallah 2010</i>	tak	randomizacja do grup w stosunku 1:1:1:1	podwójne	placebo dopasowane do leku	tak
<i>Pandina 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki	tak
<i>Takahashi 2013</i>	tak	randomizacja do grup w stosunku 1:1	podwójne	lek i placebo dostarczane w postaci identycznie opakowanych <sup>5</sup> , napełnionych strzykawek	tak

<sup>5</sup> opakowanie uniemożliwiające rozróżnienie aktywnej substancji od placebo.

W opisywanych próbach klinicznych przedstawiono informację o przepływie chorych podczas trwania okresu z podwójnym zaślepieniem, choć w przypadku próby *Pandina 2010* dane były ograniczone do odsetka osób przerywających/kończących badanie. W trzech badaniach podano informacje o pojedynczych przypadkach poddanych randomizacji, ale wycofanych przed rozpoczęciem leczenia (w gru-

pie kontrolnej badania *Gopal 2010*, i grupach z dawką 25 i 75 mg. eq. paliperidonu odpowiednio w badaniach *Nasrallah 2010* i *Takahashi 2013*).

W większości badań odsetek chorych kończących etap z podwójnym zaślepieniem wynosił około 50%, z wyjątkiem badania *Hough 2010* gdzie wynosił około 86%, co wynikało z niewielkiego odsetka pacjentów wycofanych z fazy porównania paliperidonu z placebo (14%). Zaznaczyć należy, że odsetki chorych wycofywanych z poszczególnych badań były na ogół mniejsze w grupach paliperidonu w porównaniu z grupami kontrolnymi i większość porównań różnice te były znamienne statystycznie. Najczęściej leczenie przerywano z powodu braku skuteczności – u około 25-30% chorych. Odsetek terapii zakończonych ze względu na obserwowane działania niepożądane był mniejszy i w większości prób wynosił 1-9%, tylko w próbie *Takahashi 2013* był większy – około 22%. W zależności od badania z obserwacji utracono od około 1% (*Takahashi 2013*) do 7% (*Nasrallah 2010*). Szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w analizowanych badaniach z randomizacją zawiera tabela poniżej.

Ponadto w badaniu *Hough 2010* do wydłużonej 52-tygodniowej fazy leczenia paliperidonem włączono 388 (95%) chorych spośród 410 wyjściowo poddanych randomizacji. Większość tych pacjentów (74%) ukończyła zaplanowany w tej fazie okres leczenia (12 iniekcji paliperidonu podawanych co miesiąc). Najczęstszą przyczyną nieukończenia tego etapu badania było dobrowolne wycofanie zgody pacjenta (13%). W dłuższym okresie leczenia, podobnie jak w trakcie etapu z podwójnym zaślepieniem, działania niepożądane rzadko (u 2% chorych) prowadziły do przerwania terapii.

Tabela 168. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperidon w iniekcji domięśniowej z placebo.

Badanie	Grupa	Przerwanie leczenia ogółem	Przerwanie leczenia z powodu AEs	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Gopal 2010</i>	PP <sub>50 mg eq</sub> (N = 94)	47 (50%)	8 (8,5%)	25 (26,6%)	4 (4,3%)	7 (7,4%)	bd.	3 (3,2%)
	PP <sub>100 mg eq</sub> (N = 97)	44 (45%) <sup>§</sup>	2 (2,1%) <sup>§</sup>	26 (26,8%)	4 (4,1%)	9 (9,3%)	bd.	3 (3,1%)
	PP <sub>150 mg eq</sub> (N = 30)	18 (60%)	2 (6,7%)	13 (43,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	bd.	0 (0%)
	PBO (N = 136)	85 (63%)	13 (9,6%)	48 (35,3%)	4 (2,9%)	12 (8,8%)	bd.	8 (5,9%)
<b>Etap badania z podwójnym zaślepieniem (<i>Hough 2010</i>)</b>								
<i>Hough 2010</i>	PP (N = 206)	30 (14,6%)	3 (1,5%)	bd.	bd.	13 (6,3%)	bd.	14 (6,8%)
	PBO (N = 204)	28 (13,7%)	2 (1,0%)	bd.	bd.	15 (7,4%)	bd.	11 (5,4%)

Badanie	Grupa	Przerwanie leczenia ogółem	Przerwanie leczenia z powodu AEs	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<b>Wydłużona faza badania (Gopal 2011)</b>								
Kramer 2010	PP (N = 388)	100 (26%)*	6 (2%)*	22 (6%)*	0 (0%)	52 (13%)*	0 (0%)	20 (5%)*
	PP <sub>50 mg eq</sub> (N = 79)	32 (40,5%) <sup>§</sup>	3 (3,8%)	23 (29,1%)	1 (1,3%)	4 (5,1%)	bd.	1 (1,3%)
	PP <sub>100 mg eq</sub> (N = 84)	33 (39,3%) <sup>§</sup>	2 (2,4%)	14 (16,7%) <sup>§</sup>	4 (4,8%)	11 (13,1%)	bd.	2 (2,4%)
	PBO (N = 84)	57 (67,9%)	8 (9,5%)	36 (42,9%)	2 (2,4%)	8 (9,5%)	bd.	3 (3,6%)
Nasrallah 2010	PP <sub>25 mg eq</sub> (N = 130)	60 (45,8%) <sup>§</sup>	8 (6,1%)	31 (23,7%) <sup>§</sup>	8 (6,1%)	9 (6,9%)	0 (0%)	4 (3,1%)
	PP <sub>50 mg eq</sub> (N = 129)	59 (45,7%) <sup>§</sup>	2 (1,6%) <sup>§</sup>	31 (24,0%) <sup>§</sup>	4 (3,1%)	14 (10,9%)	0 (0%)	8 (6,2%)
	PP <sub>100 mg eq</sub> (N = 131)	56 (42,7%) <sup>§</sup>	6 (4,6%)	21 (16,0%) <sup>§</sup>	13 (9,9%)	11 (8,4%)	1 (0,8%)	4 (3,1%)
	PBO (N = 127)	79 (62,2%)	8 (6,3%)	45 (35,4%)	10 (7,9%)	12 (9,4%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)
Pandina 2010	grupy PP (N = 488)	226 (46%) <sup>§</sup>	nie podano dokładnych danych; najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia był brak skuteczności, wycofanie zgody na udział w badaniu i wystąpienie działań niepożądanych; w pierwszym tygodniu po wykonaniu 1. iniekcji leczenie z powodu działań niepożądanych przerwano u 0,8% (4/476) chorych w grupach paliperidonu i u 1,3% (2/160) chorych w grupie kontrolnej					
	PBO (N = 164)	93 (57%)						
Takahashi 2013	PP <sub>75 mg eq.</sub> (N = 160) <sup>#</sup>	64 (40,0%) <sup>§</sup>	27 (16,9%)	21 (13,1%)	1 (0,6%)	13 (8,1%)	0 (0%)	2 (1,3%)* <sup>^</sup>
	PBO (N = 164)	109 (66,5%)	45 (27,4%)	45 (27,4%)	2 (1,2%)	16 (9,8%)	0 (0%)	1 (0,6%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> różnica względem placebo istotna statystycznie;

<sup>1</sup> dla chorych, którzy otrzymali interwencję;

<sup>#</sup> spośród chorych poddanych randomizacji 1 (0,7%) został wycofany z badania przed otrzymaniem pierwszej iniekcji leku na podstawie decyzji badacza; ponadto autorzy badania zaznaczyli, że zaplanowane 4 iniekcje otrzymało 101 (61,6%) chorych w grupie paliperidonu i 63 (38,4%) w grupie placebo;

<sup>^</sup> w tym utrata spełnienia kryteriów włączenia (n = 1), inna przyczyna (n = 1).

## 1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich odnalezionych badań z randomizacją włączano chorych na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) przynajmniej 1 rok przed skryningiem, z określoną wyjściową punktacją skali PANSS, która w większości przypadków musiała wynosić od 60 lub 70 do 120 punktów (w badaniach Kramer 2010 i Pandina 2010 doprecyzowano, że w momencie skryningu wynik tej skali musiał zawierać się w zakresie 70-120 punktów, a w momencie rozpoczęcia badania [*baseline*] w zakresie 60-120 punktów). Jedynie w ba-

daniu *Hough 2010* powyższe kryterium włączenia określono jako PANSS < 120 punktów (i dotyczyło ono fazy przejściowej badania), jednocześnie zaznaczono, że włączano pacjentów objawowych lub ze stabilizacją choroby; jednak w kolejnych fazach tego badania wymagano już innego wyniku skali PANSS – do fazy dostosowania/stabilizacji dawkowania włączano pacjentów uzyskujących po fazie przejściowej  $\leq 75$  punktów w tej skali (stabilizacja choroby), a do fazy z podwójnym zaślepieniem stanowiącej właściwy etap badania, chorych, którzy po zakończeniu fazy stabilizacji dawkowania uzyskali PANSS  $\leq 75$  punktów i ocenę wybranych elementów tej skali  $\leq 4$  punktów. W badaniu *Kramer 2010* wynik PANSS w zakresie 70-120 rozumiano jako umiarkowane lub ciężkie objawy schizofrenii. W badaniu *Pandina 2010* podkreślono natomiast, że u chorych musiało wystąpić ostre (*acute*) zaostrzenie objawów tej choroby. Dodatkowym kryterium selekcji, powtarzającym się w czterech badaniach, były określone wartości BMI chorych, które musiały wynosić  $> 17 \text{ kg/m}^2$  lub  $> 15 \text{ kg/m}^2$  odpowiednio w badaniach *Nasrallah 2010* i *Gopal 2010*,  $< 40 \text{ kg/m}^2$  w badaniu *Pandina 2010* lub zawierać się w zakresie 15-35  $\text{kg/m}^2$  w próbie *Kramer 2010*.

W badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* wykluczano chorych z opornością na leczenie, zdefiniowaną jako brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne, stosowane przez co najmniej 4 tygodnie (w większości powyższych prób, z *Gopal 2010*). Autorzy poszczególnych badań w sposób bardziej lub mniej szczegółowy przedstawiali inne kryteria selekcji odnoszące się do wcześniejszej terapii (wyjątek stanowi badanie *Takahashi 2013*, gdzie nie podano tego typu kryteriów), spośród których należy wymienić brak możliwości stosowania w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* jakiegokolwiek leku przeciwpsychotycznego o długim działaniu (*depot*) w okresie 1 lub 2 miesięcy (w *Nasrallah 2010*) przed skryningiem, lub rysperydonu w iniekcji domięśniowej – w czasie 5 tygodni przed lub 100 dni poprzedzających skryning odpowiednio w *Hough 2010* i *Kramer 2010*. W próbach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* chorzy nie mogli być wcześniej leczeni również palmitynianem paliperidonu (pozostałe kryteria odnośnie wcześniejszego leczenia zawiera Tabela 169). W trzech badaniach chorych wykluczano także z powodu nietolerancji rysperydonu, paliperidonu, Intralipidu lub któregośkolwiek składnika tych leków (*Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*).

Kolejne kryteria wykluczenia, stosowane przez autorów wszystkich badań, dotyczyły występowania innego niż schizofrenia schorzenia psychicznego, potwierdzonego wg kryteriów DSM-IV (należącego konkretnie do I osi tych kryteriów w większości prób, z wyjątkiem badań *Hough 2010* i *Takahashi 2013*) lub rozpoznanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy przed skryningiem (z wyłączeniem nikotyny i kofeiny w *Kramer 2010*). W większości prób, z wyjątkiem badania *Takahashi 2013*, którego autorzy nie sprecyzowali takiej informacji, wykluczano także

osoby odznaczające się istotnym ryzykiem popełnienia samobójstwa i agresywnego zachowania, lub ryzyka popełnienia zabójstwa albo z podejrzeniem agresywnych myśli/ideacji dodatkowo w *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Szczegóły na temat innych kryteriów selekcji chorych, stosowanych w poszczególnych badaniach, zawiera poniższa tabela.

Tabela 169. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Gopal 2010</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona schizofrenia wg kryteriów DSM-IV na <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>wynik skali PANSS 70-120 w trakcie skryningu i na początku badania</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci, w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>BMI <math>&gt; 17,0 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>ogólnie dobry stan zdrowia (poza diagnozą schizofrenii)</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaburzenia psychiczne osi I kryteriów DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>zmniejszenie wyniku skali PANSS o <math>\geq 25\%</math> pomiędzy skryningiem a rozpoczęciem badania</li> <li>uzależnienie od substancji psychoaktywnych (wg DSM-IV) w okresie 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa, albo agresywne myśli lub zachowania w klinicznej ocenie badacza</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie wywiadcze, zdefiniowana jako brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne stosowane w dawkach terapeutycznych przez <math>\geq 4</math> tygodnie</li> <li>ekspozycja na palmitynian paliperidonu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona lub podejrzewana nietolerancja rysperydonu, paliperidonu lub Intralipidu lub któregośkolwiek składowej tych leków</li> <li>stosowanie leków zabronionych w protokole</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę</li> </ul>
<i>Hough 2010</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona schizofrenia wg kryteriów DSM-IV na <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>pacjenci objawowi lub ze stabilną chorobą</li> <li>wynik skali PANSS: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>&lt; 120</math> punktów – w momencie skryningu i na początku badania (fazy przejściowej)</li> <li><math>\leq 95</math> punktów – w momencie rozpoczęcia fazy dostosowania/stabilizacji dawkowania</li> <li><math>\leq 95</math> punktów i ocena wybranych elementów<sup>S</sup> <math>\leq 4</math> punkty – w momencie rozpoczęcia fazy z podwójnym zaślepieniem (porównanie paliperidonu vs placebo)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano<sup>SS</sup></li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci, w wieku 18-65 lat</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia do wydłużonej fazy badania (OLE):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z nawrotem choroby<sup>SSS</sup>, chorzy bez nawrotu do momentu wcześniejszego za-</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotne, aktywne schorzenie inne niż schizofrenia, potwierdzone wg kryteriów DSM-IV</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania</li> <li>uzależnienie od substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>istotny stan kliniczny</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie w wywiadcze, zdefiniowane jako brak odpowiedzi na różne 2 leki przeciwpsychotyczne stosowane w dawkach terapeutycznych przez <math>\geq 4</math> tygodnie</li> <li>terapia lekiem przeciwpsychotycznym o długim działaniu (<i>depot</i>), podawanym co 4 tygodnie, w okresie 28 dni lub rysperydonu w iniekcji domięśniowej (RLAI) w okresie 5 tygodni przed skryningiem</li> <li>doustne leki przeciwpsychotyczne, stabilizujące nastrój lub inne leki na receptę lub dostępne bez recepty w okresie 2 dni przed początkiem badania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przymusowe przyjęcie do szpitala psychiatrycznego</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczania z wydłużonej fazy badania (OLE):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerwanie leczenia z powodu innego niż nawrót choroby</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>kończenia etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (na podstawie wyników wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu choroby), chorzy kończący leczenie w trakcie etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, którzy do momentu zakończenia badania na podstawie wyników wstępnej analizy, otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę paliperidonu (w tym podczas fazy przejściowej lub fazy dostosowania/stabilizacji dawkowania oraz fazy z podwójnym zaślepieniem)</li> </ul>	<p>(np. działania niepożądane, wycofanie zgody na dalszy udział w próbie) w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, lub wycofanie z fazy przejściowej, dostosowania/stabilizacji dawkowania</p>

Kramer 2010	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona schizofrenia wg kryteriów DSM-IV na <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>wyniki skali PANSS 70-120 (umiarkowana lub ciężka postać choroby) w momencie skryningu i 60-120 na 1 dzień przed rozpoczęciem fazy badania z podwójnym zaślepieniem</li> </ul>
	<p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci, w wieku 18-65 lat</li> <li>BMI 15-35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>chorzy w dobrym stanie fizycznym, zdolni do przestrzelenia protokołu (np. oceny miejsca iniekcji leku)</li> <li>wyrażenie zgody na &gt; 14-dniową hospitalizację</li> </ul>

**Jednostka chorobowa:**

- zaburzenia psychiczne osi I kryteriów DSM-IV inne niż schizofrenia
- uzależnienie od substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w okresie 3 miesięcy przed skryningiem
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania
- stan medyczny wpływający na absorpcję, metabolizm lub wydzielenie ocenianych leków
- istotne przypadki poważnej lub nieustabilizowanej choroby w wywiadzie (inne niż schizofrenia)

**Wcześniejsze leczenie:**

- potwierdzony w okresie wcześniejszych 12 miesięcy brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne stosowane w dawkach terapeutycznych przez  $\geq 4$  tygodnie
- stosowanie długodziałających (*depot*) leków przeciwpsychotycznych, fluoksantyny lub inhibitorów MAO w okresie 1 miesiąca, klozapiny w okresie 3 miesięcy, długodziałającego rysperydonu w ciągu 100 dni, lub palmitynianu paliperidonu w okresie 10 miesięcy przed skryningiem
- ekspozycja na jakikolwiek lek eksperymentalny w okresie 30 dni przed skryningiem

**Dodatkowe:**

- potwierdzone reakcje alergiczne na rysperydon lub paliperidon
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

Nasrallah 2010	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona schizofrenia wg poprawionych kryteriów DSM-IV-TR na <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>wynik skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i na początku badania</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotne, aktywne schorzenie osi I kryteriów DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>zmniejszenie wyniku PANSS o <math>\geq 25\%</math> pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>uzależnienie od substancji psychoaktywnych wg kryteriów DSM-IV w okresie 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>obecna w wywiadzie lub aktualna istotna lub niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, nerwowego (w tym ataki padaczki lub schorzenia naczyń mózgowych), nerek, wątroby, układu hematologicznego, endokrynnego, immunologicznego, lub inna choroba ogólnoustrojowa</li> <li>obecna w wywiadzie lub w momencie skryningu istotna klinicznie choroba wątroby (w tym aktywność AST lub ALT <math>&gt; 2 \times</math> GGN)</li> <li>złśliwy zespół neuroleptyczny</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa, albo</li> </ul>
	<p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci</li> <li>BMI <math>&gt; 15,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>gotowość przestrzegania protokołu badania</li> </ul>	



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>Pandina 2010</i></p> <p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostre pogorszenie schizofrenii wg kryteriów DSM-IV (potwierdzenie choroby na <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem)</li> <li>wynik skali PANSS 70-120 w momencie skryningu i 60-120 na początku badania</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci, w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>		<p>agresywne myśli lub zachowania (wg opinii badacza)</p> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie w wywiadzie, zdefiniowana jako brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne</li> <li>wcześniejsze stosowanie palmitynianu paliperydonu w iniekcji</li> <li>leczenie długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji lub terapia elektrowstrząsami w okresie 60 dni, nieselektywne lub nieodwracalnych inhibitorów MAO w okresie 4 tygodni przed skryningiem</li> <li>stosowanie innych antydepresantów (z wyjątkiem leków stosowanych w stabilnych dawkach w okresie 30 dni przed skryningiem)</li> <li>stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju (włącznie z litem, kwasem walproinowym, karbamazepiną, lamotryginą i topiramatem) w ciągu 2 dni przed rozpoczęciem, <math>\beta</math>-blokerów (poza używaniem ich do kontroli nadciśnienia tętniczego, jeśli zostało ustabilizowane przed skryningiem), lub innych środków o właściwościach psychoaktywnych (na receptę, bez recepty, ziołowych) w ciągu 2 dni po rozpoczęciu badania</li> <li>ekspozycja na jakikolwiek lek eksperymentalny (w tym lek biologiczny) lub urządzenie medyczne w okresie 30 dni przed skryningiem lub wcześniejszy udział w niniejszym badaniu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezdolność do wyrażenia zgody na udział w badaniu lub przymusowe przyjęcie do szpitala psychiatrycznego</li> <li>nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (biochemia, hematologia, mocznik) uznane przez badacza za istotne</li> <li>potwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość lub nietolerancja rysperydonu, paliperydonu, Intralipidu lub któregośkolwiek składowej tych leków</li> </ul> <p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotne schorzenie osi I kryteriów DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>uzależnienie od substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>złośliwy zespół neuroleptyczny</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa, albo agresywne myśli lub zachowania</li> <li>obecna w wywiadzie lub aktualna jakakolwiek istotna lub niestabilna choroba</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie w wywiadzie, zdefiniowana jako brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne stosowane w maksymalnych dawkach przez <math>\geq 4</math> tygodnie</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>otyłość zagrażająca życiu (<math>BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>stosowanie leków niedozwolonych w protokole badania</li> <li>nadwrażliwość lub nietolerancja rysperydonu, paliperydonu lub którejkolwiek ze składowych tych leków</li> <li>okoliczności mogące zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń serca <i>Torsade de Pointes</i> lub zgonu</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Takahashi 2013</i>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona schizofrenia wg poprawionych kryteriów DSM-IV na <math>\geq 1</math> rok przed skryningiem</li> <li>wynik w skali PANSS 60-120 w momencie skryningu i rozpoczęcia badania</li> <li>udokumentowana tolerancja na paliperidon lub rysperydonu na początku badania lub tolerancja doustnej formy obu leków potwierdzona bezpośrednio w ramach skryningu</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci, w wieku <math>\geq 20</math> lat</li> </ul>	<p><b>Jednostka chorobowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotne, aktywne schorzenie inne niż schizofrenia potwierdzone wg poprawionych kryteriów DSM-IV, lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy przed skryningiem</li> </ul> <p><b>Wcześniejsze leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>

<sup>5</sup> urojenia, dezorganizacja koncepcyjnego myślenia, omamy, podejrzliwość, wrogość, brak współpracy oraz osłabienie kontroli impulsów;

<sup>55</sup> w opisie stosowanych procedur medycznych autorzy badania zaznaczyli, że chorzy zmieniali (*switch*) swoje dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne na paliperidon w iniekcji (lub placebo, w zależności od przypisanej interwencji); nie sprecyzowali jednak żadnych innych kryteriów selekcji odnośnie wcześniejszej terapii schizofrenii;

<sup>555</sup> zdefiniowany jako konieczność hospitalizacji z powodu objawów schizofrenii, zdefiniowany w protokole wzrost punktacji całkowitego wyniku skali PANSS lub poszczególnych podskal PANSS w 2 kolejnych pomiarach, myśli samobójcze i chęć popełnienia morderstwa lub klinicznie istotne zachowanie agresywne.

### 1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W żadnym z włączonych badań nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w wyjściowych charakterystykach demograficznych chorych.

Łącznie wszystkie badania oceniały 2443 chorych – 290 (12%) z nich przyjmowało paliperidon w dawce 25 mg eq., 284 (12%) paliperidon w dawce 50 mg eq., 159 (7%) w dawce 75 mg eq., 458 (19%) chorych otrzymywało paliperidon w dawce 100 mg eq., 193 (8%) stosowało paliperidon w dawce 150 mg eq., 205 (8%) chorych przyjmowało paliperidon w dawce dopasowanej indywidualnie, a 854 (35%) pacjentów otrzymywało placebo.

W większości badań oceniano nieco więcej mężczyzn, których odsetek wynosił od 62% do 67%, z wyjątkiem prób *Hough 2010* i *Takahashi 2013*, gdzie rozkład płci był bardziej wyrównany (odpowiednio 55% i 57% mężczyzn). Średni wiek pacjentów wynosił około 40 lat (zakres od 39 do 41 lat), a w próbie *Takahashi 2013* oceniano nieco starszych pacjentów, których średnia wieku wynosiła około 45 lat.

U chorych w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Takahashi 2013* wyjściowa punktacja skali PANSS wynosiła od około 85 do 95 punktów, w ocenie stopnia ciężkości schizofrenii z użyciem skali CGI-S chorzy w momencie włączenia do tych badań odznaczali się najczęściej umiarkowanymi lub znaczącymi objawami schizofrenii, odpowiednio średnie ważone odsetki 45% i 38%. Odstępstwem od tej grupy badań jest próba *Hough 2010*, w której średnia wartości punktacji skali PANSS

wynosiła u chorych 52,6 punktu, a w ocenie CGI-S najczęściej obserwowano u nich łagodne objawy choroby (u 38% populacji uwzględnionej ocenie końcowej).

Ponadto w badaniu *Hough 2010* podano informację, że dla populacji ITT analizy końcowej średnia liczba wcześniejszych hospitalizacji w grupie paliperidonu wynosiła 2,6 i nie różniła się znacząco od tej obserwowanej w grupie placebo (2,7). Natomiast w nadaniu *Nasrallah 2010* odnotowano, że największy odsetek chorych (45%) miał więcej niż 4 wcześniejsze hospitalizacje. Dane odnośnie leczenia farmakologicznego przedstawione w badaniach *Gopal 2010* i *Kramer 2010* wskazują, że wcześniejszą terapię lekami przeciwpsychotycznymi otrzymywało około 75% pacjentów ze schizofrenią, a informacje z badania *Pandina 2010* wskazują, że najczęściej stosowaną grupą leków przeciwpsychotycznych były leki atypowe (70% chorych).

W wydłużonej fazie badania *Hough 2010* (publikacja *Gopal 2011*) uwzględniono 388 chorych, których charakterystyki były zbliżone do charakterystyki populacji ogólnej tego badania. W fazie tej uczestniczyło w przybliżeniu po równo kobiet i mężczyzn (których odsetek wynosił 54%). Średnia wieku chorych wynosiła około 37,3 lat, a średnia wartość wskaźnika BMI na poziomie 27,2 kg/m<sup>2</sup> wskazywała na nadwagę pacjentów. Największy odsetek chorych (32%) miał więcej niż 4 wcześniejsze hospitalizacje. Stwierdzono także, że podgrupy chorych wyróżnione ze względu na leczenie otrzymywane przed włączeniem do fazy OLE (kontynuowanie paliperidonu u chorych z grupy paliperidonu z fazy z podwójnym zaślepieniem i fazy stabilizacji dawkowania lub rozpoczęcie stosowania tego leku u chorych z grupy placebo) były podobne pod względem charakterystyk wyjściowych. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 170. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań z randomizacją oceniających efektywność kliniczną paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Stopień skali CGI-S – stopień ciężkości choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje
Gopal 2010 <sup>^</sup>	50 mg eq.	93	39 (10,6)	65 (70%)	29 (8,3)	90 (10,8)	bardzo łagodny/łagodny: 6 (6%) umiarkowany: 39 (42%) znaczący: 45 (48%) ciężki/bardzo ciężki: 3 (3%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 258 (74%)
	paliperidon 100 mg eq.	94	39 (10,7)	61 (65%)	29 (8,1)	90 (11,7)	bardzo łagodny/łagodny: 8 (9%) umiarkowany: 38 (40%) znaczący: 41 (44%) ciężki/bardzo ciężki: 7 (7%)	
	150 mg eq.	30 <sup>5</sup>	41 (11,1)	22 (73%)	29 (6,5)	92 (11,7)	bardzo łagodny/łagodny: 1 (3%) umiarkowany: 13 (43%) znaczący: 14 (47%) ciężki/bardzo ciężki: 2 (7%)	
	placebo	132	41 (11,0)	94 (71%)	28 (7,9)	92 (12,6)	bardzo łagodny/łagodny: 6 (5%) umiarkowany: 59 (45%) znaczący: 52 (39%) ciężki/bardzo ciężki: 15 (11%)	
Hough 2010 <sup>^,^,&amp;</sup> Faza RCT	paliperidon analiza interim	156	39,7 (11,50)	86 (55%)	26,9 (5,61)	52,1 (12,20)**	brak choroby: 9 (6%) bardzo łagodny: 49 (31%) łagodny: 76 (49%) umiarkowany: 21 (13%) znaczący: 1 (1%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,5 (SD: 1,22)
	paliperidon analiza końcowa	205	38,8 (11,35)	109 (53%)	27,3 (5,64)	52,1 (11,81)**	brak choroby: 11 (5%) bardzo łagodny: 69 (34%) łagodny: 96 (47%) umiarkowany: 27 (13%) znaczący: 2 (1%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,6 (SD: 1,19)
	placebo analiza interim	156	39,6 (10,78)	86 (55%)	27,5 (5,92)	53,8 (12,21)**	brak choroby: 8 (5%) bardzo łagodny: 61 (39%) łagodny: 59 (38%) umiarkowany: 28 (18%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,6 (SD: 1,19)

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Stopień skali CGI-S – stopień ciężkości choroby, n (%)		Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje
							znaczący:		
<i>Faza OLE (Gopal 2011)</i>	analiza końcowa	203	39,4 (10,77)	111 (55%)	27,2 (5,98)	53,1 (11,86)**	znaczący:	0 (0%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,7 (SD: 1,19)
	paliperidon (łącznie)	388	37,3 (10,77)	209 (54%)	27,2 (5,63)	bd.	brak choroby:	11 (5%)	
							bardzo łagodny:	77 (38%)	
							łagodny:	85 (42%)	
							umiarkowany:	30 (15%)	
						znaczący:	0 (0%)	0 hosp.: 44 (11%)	
	PP/PP	161	37,4 (11,42)	84 (52%)	27,6 (6,00)	bd.	bd.	bd.	≥ 4 hosp.: 51 (32%)
									3 hosp.: 25 (16%)
									2 hosp.: 33 (20%)
									1 hosp.: 36 (22%)
									0 hosp.: 16 (10%)
	PBO/PP	153	38,5 (10,55)	78 (51%)	27,3 (5,99)	bd.	bd.	bd.	≥ 4 hosp.: 49 (32%)
									3 hosp.: 29 (19%)
									2 hosp.: 32 (21%)
									1 hosp.: 30 (20%)
									0 hosp.: 13 (8%)
	TM/PP	74	34,6 (9,33)	47 (64%)	25,8 (3,51)	bd.	bd.	bd.	≥ 4 hosp.: 25 (34%)
									3 hosp.: 11 (15%)
									2 hosp.: 10 (14%)
									1 hosp.: 13 (18%)
									0 hosp.: 15 (20%)
<i>Kramer 2010^^</i>	50 mg eq.	63	40 (9,8)	41 (65%)	26 (4,9)	88,0 (12,39)	łagodny:	3 (5%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 47 (75%)
	paliperidon						umiarkowany:	27 (43%)	
							znaczący:	27 (43%)	
							ciężki:	6 (10%)	
	100 mg eq.	68	37 (10,4)	42 (62%)	25 (4,6)	85,2 (11,09)	łagodny:	6 (9%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 26 (38%)
							umiarkowany:	32 (47%)	
							znaczący:	26 (38%)	

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Stopień skali CGI-S – stopień ciężkości choroby, n (%)		Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje
							ciężki:		
<i>Nasrallah 2010<sup>^^</sup></i>	placebo	66	40 (10,5)	39 (59%)	26 (4,9)	87,8 (13,90)	ciężki:	4 (6%)	tycznych: 51 (75%)
							umiarkowany:	6 (9%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 49 (74%)
							znaczący:	26 (39%)	
							ciężki:	28 (42%)	
	25 mg eq.	130	40,8 (10,6)	85* (65%)	27,6 (7,6)	90,6 (12,2)	bardzo łagodny:	0 (0%)	≥ 4 hosp.: 65* (50%)
							łagodny:	3* (2%)	3 hosp.: 20* (15%)
						umiarkowany:	59* (45%)	2 hosp.: 20* (15%)	
						znaczący:	61* (47%)	1 hosp.: 22* (17%)	
						ciężki:	8* (6%)	0 hosp.: 3* (2%)	
	paliperidon 50 mg eq.	128	39,0 (11,9)	93* (73%)	27,3 (7,2)	91,2 (12,0)	bardzo łagodny:	0 (0%)	≥ 4 hosp.: 51* (40%)
							łagodny:	3* (2%)	3 hosp.: 13* (10%)
							umiarkowany:	58* (45%)	2 hosp.: 24* (19%)
							znaczący:	56* (44%)	1 hosp.: 33* (26%)
							ciężki:	12* (9%)	0 hosp.: 6* (5%)
							bardzo łagodny:	0 (0%)	≥ 4 hosp.: 52* (40%)
							łagodny:	4* (3%)	3 hosp.: 29* (22%)
							umiarkowany:	67* (51%)	2 hosp.: 14* (11%)
							znaczący:	48* (37%)	1 hosp.: 28* (21%)
							ciężki:	12* (9%)	0 hosp.: 8* (6%)
	100 mg eq.	131	42,3 (10,7)	85* (65%)	27,7 (6,4)	90,8 (11,7)	bardzo łagodny:	1* (1%)	≥ 4 hosp.: 61* (49%)
							łagodny:	1* (1%)	3 hosp.: 14* (11%)
							umiarkowany:	68* (54%)	2 hosp.: 15* (12%)
							znaczący:	49* (39%)	1 hosp.: 28* (22%)
							ciężki:	8* (6%)	0 hosp.: 8* (6%)
	placebo	125	41,1 (11,8)	78* (62%)	27,5 (6,6)	90,7 (12,2)	bardzo łagodny:	1* (1%)	≥ 4 hosp.: 61* (49%)
							łagodny:	1* (1%)	3 hosp.: 14* (11%)
							umiarkowany:	68* (54%)	2 hosp.: 15* (12%)
							znaczący:	49* (39%)	1 hosp.: 28* (22%)
							ciężki:	8* (6%)	0 hosp.: 8* (6%)
<i>Pandina 2010<sup>^^</sup></i>	paliperidon	476 <sup>^^^</sup>							najczęściej stosowano atypowe leki przeciwpsychotyczne: 456 (70%)
			39 (bd.)	437* (67%)	bd.	bd.	bd.		
	placebo	160							
<i>Takahashi 2013</i>	paliperidon 75 mg eq.	159	46 (13,6)	101 (63,5%)	23,5 (4,37)	85,7 (14,57)	bardzo łagodny:	1 (0,6%)	bd.
							łagodny:	32 (20,1%)	
							umiarkowany:	72 (45,3%)	
							znaczący:	39 (24,5%)	

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Stopień skali CGI-S – stopień ciężkości choroby, n (%)	Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje
	placebo	164	44 (12,4)	83 (50,6%)	23,9 (3,92)	83,5 (15,18)	ciężki: 15 (9,4%) bardzo ciężki: 0 (0%) bardzo łagodny: 1 (0,6%) łagodny: 39 (23,8%) umiarkowany: 68 (41,5%) znaczący: 45 (27,4%) ciężki: 10 (6,1%) bardzo ciężki: 1 (0,6%)	bd.

- \* obliczono na podstawie dostępnych danych;
- \*\* dla badania *Hough 2010* na początku fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;
- ^ dane dla populacji pierwotnej analizy efektywności klinicznej;
- ^^ dane dla populacji ITT;
- ^^^ w poszczególnych dawkach paliperidonu liczebność wynosiła: 155 (25 mg eq.), 161 (100 mg eq.) i 160 chorych (150 mg eq.);
- § mniejsza liczba chorych w porównaniu do pozostałych grup związana jest z błędem w schemacie podawania leku (uwzględniono w opisie metodyki badań);
- & randomizacji poddano 410 pacjentów, jednakże 2 chorych (po jednym z każdej badanej grupy) nie przyjęło żadnej dawki leku podczas fazy podwójnie zaślepionej badania, ponieważ w momencie zakończenia próby klinicznej byli w fazie przejściowej lub stabilizacji dawki leku;
- PP/PP chorzy włączeni do fazy OLE z grupy paliperidonu z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;
- PBO/PP chorzy włączeni do fazy OLE z grupy placebo z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;
- TM/PP chorzy włączeni do fazy OLE bezpośrednio z fazy podtrzymującej oraz fazy dostosowania/stabilizacji dawkowania;
- hosp. hospitalizacje.

### 1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich włączonych badaniach, *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*, interwencję stanowił paliperidon podawany 4 iniekcjach – w 1. i 8. dniu terapii, a następnie w miesięcznych odstępach czasu, tj. w 36. i 64. dniu; wyjątek pod tym względem stanowi próba *Kramer 2010*, gdzie chorzy otrzymywali 3 iniekcje (brak ostatniej dawki w 64. dniu). Natomiast komparatorem było placebo, odpowiednio dopasowane do leku w celu utrzymania podwójnego zaślepienia (szczegóły dotyczące interwencji stosowanych w poszczególnych próbach zawiera poniższa tabela)

W przypadku dawkowania palmitynianu paliperidonu schemat zgodny z zalecanym w *ChPL Xeplion 2014* zastosowano jedynie w badaniu *Takahashi 2013*, gdzie zastosowano 2 dawki inicjujące w 1. i 8. dniu, wynoszące odpowiednio 150 i 100 mg eq. i dawki podtrzymujące 75 mg eq., które podawano co miesiąc (choć zaznaczyć należy, że protokół badania nie przewidywał możliwości dostosowania dawki do potrzeb pacjenta w kolejnych iniekcjach) W badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, chorzy otrzymywali 4 (lub 3 w *Kramer 2010*) wstrzyknięcia paliperidonu w stałych dawkach wynoszących 25, 50, 100 lub 150 mg eq., podobnie w próbie *Pandina 2010* – zaplanowano 4 iniekcje stałych dawek leku, z tą jednak różnicą, że w 1. iniekcji wszyscy chorzy otrzymywali 150 mg eq. leku, a w kolejnych trzech – dawki przypisane w wyniku randomizacji (25, 100 lub 150 mg eq.). Natomiast w badaniu *Hough 2010* w fazie z podwójnym zaślepieniem stosowano indywidualnie dopasowaną dawkę paliperidonu – tą, którą chorzy otrzymywali w trakcie wcześniejszej fazy stabilizacji dawkowania (w momencie rozpoczęcia etapu z podwójnym zaślepieniem 67% chorych otrzymywało 100 mg eq. paliperidonu). Szczegółowe dane dotyczące ekspozycji chorych na leczenie zawiera Tabela 172.

W większości badań etap z podwójnym zaślepieniem trwał 13 tygodni (przy czym ostatnią, 4. iniekcję podawano około 9 tygodnia), z wyjątkiem badania *Gopal 2010* gdzie trwał około 9 tygodni (ostatnia, 3. iniekcja około 6 tygodnia) i badania *Hough 2010*, w którym nie było to z góry ustalone – leczenie prowadzono do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania chorego lub zakończenia badania. Po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem chorzy spełniający określone kryteria mogli kontynuować leczenie w ramach wydłużonej fazy tego badania (OLE), którą zaplanowano na 52 tygodnie (12 iniekcji). Natomiast autorzy badania *Takahashi 2013* zaznaczyli, że po zakończeniu etapu porównania paliperidonu z placebo, następowała 8 tygodniowa obserwacja chorych (całkowity okres trwania badania wynosił 21 tygodni).

Ponadto w większości opisywanych prób klinicznych właściwy etap porównania paliperidonu z placebo poprzedzony był 7-dniowym skryningiem (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina*



2010, Takahashi 2013), zapewniającym oprócz oceny chorych pod kątem kryteriów selekcji, także okres niezbędny na wypłukanie (*wash-out*) stosowanych wcześniej leków oraz ocenę tolerancji paliperidonu, która jak zaznaczyli autorzy prób Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010, dotyczyła chorych niepoddanych wcześniejszej ekspozycji na rysperydon lub paliperidon. W próbie Hough 2010 po zakończonym skryningu, przed fazą z podwójnym zaślepieniem, wyróżniono dodatkowo 9-tygodniowy wstępny etap z paliperidonem podawanym w iniekcji (po wcześniejszym doustnym stosowaniu leku), oraz 24-tygodniowy etap stosowania optymalnej dawki domięśniowego paliperidonu i jej stabilizacji. Zaznaczyć należy, że do każdego z kolejnych etapów wyróżnionych po skryningu włączano chorych, którzy uzyskiwali określoną odpowiedź na leczenie w skali PANSS (szczegóły zawiera tabela poniżej). Natomiast w próbie Kramer 2010 w ocenie tolerancji leku (po wcześniejszym 5-dniowym skryningu) wyróżniono osobny etap wstępny, w trakcie którego chorych spełniający kryteria przydzielano do 7-dniowej terapii doustnym paliperidonem o przedłużonym uwalnianiu (w dawce 4 lub 6 mg) lub o natychmiastowym uwalnianiu (w dawkach 2 lub 4 mg).

Tabela 171. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
Gopal 2010	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w miesiąc pośladowy, w dawkach 50, 100 lub 150 mg eq., podawanych w 1. i 8. dniu, a następnie w 36. i 64. dniu, bez doustnej suplementacji</p> <p><b>Etapy badania:</b>  <u>1) skryning:</u> do 7 dni: okres wypłukania (<i>wash-out</i>) stosowanych wcześniej leków i ocena tolerancji paliperidonu<sup>s</sup> → <u>2) faza z podwójnym zaślepieniem</u> (właściwy etap badania): 13 tygodni</p>	<p><b>Intralipid</b>, im. w miesiąc pośladowy, 20%, 200 mg/ml., w 1. i 8. dniu, a następnie w 36. i 64. dniu, bez doustnej suplementacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dozwolone:</b> preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem), doustna benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych, doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych;</li> <li>▪ <b>Zabronione:</b> wszystkie leki przeciwpsychotyczne doustne lub w iniekcji (z wyjątkiem analizowanych leków), lit, leki przeciwdrgawkowe, nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO.</li> </ul>
Hough 2010	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w miesiąc pośladowy, w indywidualnie dopasowanej dawce (25, 50 lub 100 mg eq.).</p> <p><b>Etapy badania:</b>  <u>1) skryning:</u> do 7 dni: okres wypłukania (<i>wash-out</i>) i ocena tolerancji paliperidonu → <u>2) otwarta faza przejściowa:</u> 9 tygodni: u chorych z PANSS &lt; 120 zmiana wcześniejszych leków na paliperidon, podawany najpierw doustnie w dawce 50 mg 1. i 8. dnia, następnie w iniekcji domięśniowej w dawce 25, 50 lub 100 mg eq. → <u>3) otwarta faza wyboru optymalnej dawki i stabilizacji:</u> 24 tygodnie: u chorych z PANSS ≤ 75 w 9. tygodniu fazy przejściowej: paliperidon w iniekcji domięśniowej w dawce 25, 50, lub 100 mg eq. przez 12 tygodni z możliwością dostosowania dawki, a następnie w stałej dawce przez kolejne 12 tygodni → <u>4) faza z podwójnym zaślepieniem</u> (właściwy etap badania): u chorych z PANSS ≤ 75 i punktacją wybranych elementów ≤ 4<sup>ss</sup>, randomizacja do dawek paliperidonu w dawkach z fazy stabilizacji lub placebo; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania</p>	<p><b>Intralipid</b>, im. w miesiąc pośladowy, 20%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
	z badania lub zakończenia badania → 5) <u>dodatkowa faza otwarta (OLE)</u> : możliwość kontynuowania leczenia (iniekcje co miesiąc) przez 52 tygodnie <sup>^</sup>		
	<b>Schemat leczenia w wydłużonej fazie badania (OLE)</b>		
	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w miesiąc poślodkowy, w dawce 50 mg eq. w 1. iniekcji, następnie co miesiąc w dawkach dopasowanych<sup>^^</sup> z zakresu 20, 50, 100 lub 150 mg eq., przez 52 tygodnie (12 iniekcji)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwszą iniekcję wykonywano po 4 tygodniach od włączenia do fazy OLE, celem uniknięcia podania 2 iniekcji w okresie krótszym niż miesiąc (w momencie rozpoczęcia wydłużonej fazy badania nadal utrzymywano zaślepienie odnośnie interwencji stosowanych w ramach etapu porównania paliperidonu z placebo)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dozwolone:</b> doustna suplementacja paliperidonem, w dawce 6 mg/dzień, dostosowywanej o 3 mg w zakresie 3-12 mg/dzień na podstawie decyzji badacza, przez pierwsze 8 tygodni u wszystkich chorych</li> <li>▪ <b>Zabronione:</b> nie sprecyzowano</li> </ul>
	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w miesiąc poślodkowy, w dawkach 50 lub 100 mg eq., podawanych w 1. i 8. dniu, a następnie w 36. dniu, bez doustnej suplementacji</p>	<p><b>Placebo</b>, im. w miesiąc poślodkowy, w 1. i 8. dniu, a następnie w 36. dniu, bez doustnej suplementacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Zabronione:</b> leki psychotropowe (w tym OTC i suplementy), leki przeciwdrgawkowe, stabilizatory nastroju oraz inhibitory oksydaz monoamin</li> <li>▪ <b>Dozwolone:</b> antydepresanty pod warunkiem, że były stosowane w stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące przed skryningiem (z wyjątkiem fluoksetyny i inhibitorów oksydaz monoamin; doustnej benzotropiny, biperydonu (lub równoważnych preparatów) w przypadku objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. <i>extrapyramidal symptoms</i>) – inne leki stosowane w terapii objawów pozapiramidowych były zabronione; lorazepam był dozwolony podczas pierwszego tygodnia badania w przypadku pobudzenia, niepokoju i trudności ze snem, ale jego stosowanie musiało się zakończyć przed 8. dniem; dozwolone były także ograniczone programy psychoterapeutyczne i psychoedukacyjne</li> </ul>
Kramer 2010	<p>1) <u>skryning</u>: do 5 dni, w tym 3 dni okresu wyplukiwania (<i>wash-out</i>) leków zabronionych w protokole badania → 2) <u>otwarta faza wstępna</u>: 7 dni: przydział do terapii doustnym paliperidonem o przedłużonym uwalnianiu (6 lub 12 mg) lub natychmiastowym uwalnianiu (2 lub 4 mg), w celu oceny tolerancji leku → 3) <u>faza z podwójnym zaślepieniem</u> (właściwy etap badania)</p>		
Nasrallah 2010	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w miesiąc poślodkowy, w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq., w 1. i 8. dniu, a następnie w 36. i 64. dniu, bez doustnej suplementacji</p> <p><b>Etapy badania:</b></p> <p>1) <u>skryning</u>: do 7 dni: ocena tolerancji paliperidonu u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na rysperydon lub paliperidon → 2) <u>faza z podwójnym zaślepieniem</u> (właściwy etap badania): 13 tygodni → 28-dniowy okres obserwacji po ostatniej iniekcji leku/placebo (w 64. dniu)</p>	<p><b>Intralipid</b>, im. w miesiąc poślodkowy, w 1. i 8. dniu, a następnie w 36. i 64. dniu, bez doustnej suplementacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie sprecyzowano</li> </ul>
Pandina 2010	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w miesiąc naramienny lub poślodkowy<sup>###</sup>, w dawkach 25, 100 lub 150 mg eq.</p> <p>W 1. dniu 150 mg eq. u wszystkich chorych (1. iniekcja), w 8. dniu (2. iniekcja) i następnie w 36. i 64. dniu dawki przypisane w wyniku randomizacji (25, 100 lub 150 mg eq.) (lub placebo)</p> <p><b>Etapy badania:</b></p> <p>1) <u>skryning</u>: do 7 dni: okres wyplukiwania (<i>wash-out</i>) leków zabronionych w protokole badania i ocena tolerancji paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu, doustnie w dawce 6 mg w dniach 4-6. (u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na rysperydon lub paliperidon) → <u>faza z podwójnym zaślepieniem</u> (właściwy etap badania): 13 tygodni</p>	<p><b>Intralipid</b>, im. w miesiąc naramienny lub poślodkowy<sup>###</sup>, 20%, 200 mg/ml.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dozwolone:</b> leki antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem), doustna benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych, doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych, triheksyfenidol, antycholinergiczne leki o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w trakcie badania)</li> <li>▪ <b>Zabronione:</b> nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
Takahashi 2013	<p><b>Paliperidon</b> długodziałający, im. w mięsień pośladkowy lub naramienny<sup>###</sup>, w dawce 150 mg eq. w 1. dniu, 100 mg eq. w 8. dniu, następnie w dawce 75 mg eq. w 36. dniu i w 64. dniu</p> <p><b>Etapy badania:</b>                      1) skryning: do 2 tygodni → 2) faza z podwójnym zaślepieniem (właściwy etap badania): 13 tygodni → obserwacja do 21. tygodnia</p>	<p><b>Placebo</b>, im. w mięsień pośladkowy lub naramienny<sup>#</sup>, w tych samych dniach co paliperidon</p>	<p>▪ nie sprecyzowano</p>

<sup>s</sup> długodziałający paliperidon w dawce 3 mg przez 4 dni u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na ≥ 4 dawki rysperydonu lub paliperidonu, lub na 1 dawkę rysperydonu podawanego domięśniowo);

<sup>ss</sup> urojenia, dezorganizacja koncepcyjnego myślenia, omamy, podejrzliwość, wrogość, brak współpracy oraz osłabienie kontroli impulsów;

<sup>^</sup> do fazy OLE włączano pacjentów, którzy w fazie z podwójnym zaślepieniem mieli nawrót choroby, wcześniej przerwali leczenie z powodu braku skuteczności lub ukończyli leczenie, oraz pacjentów, którzy będąc w fazie przejściowej, stabilizacji dawkowania lub z podwójnym zaślepieniem, otrzymali ≥ 1 dawkę leku przed zakończeniem badania na podstawie wyników wstępnej analizy (*interim*);

<sup>^^</sup> dawka mogła być zwiększana lub zmniejszana o 25 mg eq. na podstawie decyzji badacza;

<sup>#</sup> na podstawie decyzji badacza;

<sup>###</sup> pierwsze dwie iniekcje podawano w mięsień naramienny, kolejne dwie – w mięsień naramienny lub pośladkowy;

im. iniekcja domięśniowa (ang. *intramuscular injection*).

Tabela 172. Ekspozycja chorych na leczenie stosowane w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.

Badanie	Grupa	Mediana okresu ekspozycji na PP/PBO (zakres) [dni]	Średnia dawka (SD) [mg eq.]	Chorzy otrzymujący wszystkie zaplanowane iniekcje PP/PBO <sup>#</sup> (%)
Gopal 2010	PP <sub>50, 100</sub> lub 150 mg eq. (N = 217*)	średnia od 52,8 do 64,8	bd.	od 102* (47%) do 119* (55%)
	PBO (N = 132)	bd.	bd.	54* (41%)
<b>Etap badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (Hough 2010)</b>				
Hough 2010	PP (N = 205)	171 (1-407) <sup>s</sup>	82,8 mg eq. <sup>ss</sup>	chorzy otrzymujący 100 mg eq. PP: 137* (67%) <sup>^</sup>
	PBO (N = 203)	105 (8-441)	bd.	bd.
	<b>Wydłużona faza badania (OLE) (Gopal 2011)</b>			
	Chorzy włączeni do fazy OLE (N = 388 <sup>&amp;</sup> )	338 (10-390) <sup>&amp;&amp;</sup>	PP/PP: 76,1 (20,03) PBO/PP: 76,4 (19,76) TM/PP: 80,1 (23,55)	287* (74%)
<b>Całkowity okres trwania badania (Sliwa 2014)</b>				
Kramer 2010	PP <sub>25, 50</sub> lub 100 mg eq. (N = 163*)	bd.	bd.	107 (66%)
	PBO (N = 84)	bd.	bd.	35 (42%)
Pandina 2010	PP <sub>25, 50</sub> lub 100 mg eq. (N = 488*)	średnia od 65 do 67	bd.	287 (59%) <sup>***</sup>
	PBO (N = 164)	58	bd.	79* (48%)
Takahashi	PP <sub>75</sub> mg eq. (N = 159)	87,0 (3-100)	mediana (zakres) skumulowanej dawki: 336,48	101 (63,5%*)

Badanie	Grupa	Mediana okresu ekspozycji na PP/PBO (zakres) [dni]	Średnia dawka (SD) [mg eq.]	Chorzy otrzymujący wszystkie zaplanowane iniekcje PP/PBO <sup>#</sup> (%)
2013			(150,0-400,0)	
	PBO (N = 164)	50,0 (4-100)	nd.	63 (38,4%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>s</sup> mediana okresu ekspozycji na paliperidon łącznie w fazie przejściowej i fazie stabilizacji dawkowania wyniosła 229 dni (zakres: 6-299); podobną dawkę, o medianie 82,6 mg eq., stosowano w ramach wcześniejszego etapu badania – fazie stabilizacji dawkowania;

<sup>ss</sup> w trakcie etapu przejściowego u 53% i 46% chorych końcowa dawka PP wynosiła odpowiednio 50 i 100 mg eq.; w przypadku etapu stabilizacji dawkowania 69% otrzymywało końcową dawkę 100 mg eq., 28% dawkę 50 mg eq., a 2% dawkę 25 mg eq.;

<sup>^</sup> w tym: chorzy w grupie paliperidonu (PP/PP) lub placebo (PBO/PP), z nawrotem bez nawrotu choroby do momentu wczesnego przerywania etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, a także chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę paliperidonu podczas etapu z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, fazy przejściowej i fazy stabilizacji/dostosowania dawkowania (TM/PP) przed momentem wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu choroby;

<sup>&&</sup> mediana całkowitego okresu ekspozycji na paliperidon (od rozpoczęcia fazy przejściowej do zakończenia fazy OLE) wynosiła 570 (zakres: 212-1009) dni;

<sup>&&&</sup> chorzy włączeni do fazy OLE, którzy otrzymywali nieprzerwanie paliperidon w ramach wcześniejszych etapów badania;

<sup>†</sup> chorzy otrzymujący paliperidon w trakcie etapu przejściowego, dostosowania i stabilizacji dawkowania, etapu z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem oraz fazy OLE (w tym chorzy, którzy przerywali terapię z jakiegokolwiek powodu);

<sup>††</sup> zaplanowaną liczbę iniekcji w grupie PP 25 mg eq. otrzymało 56%, w grupach PP 100 i 150 mg eq. odpowiednio 61% i 59% chorych.

W badaniu *Gopal 2010* średni okres ekspozycji na paliperidon w iniekcji domięśniowej (łącznie dla wszystkich dawek) wynosił od 52,8 do 64,8 dni, podobnie w próbie *Pandina 2010* w grupach paliperidonu wynosił od 65 do 67 dni, a w przypadku grupy kontrolnej – 58 dni. W badaniu *Takahashi 2013* mediana okresu ekspozycji wynosiła 87 dni w grupie paliperidonu i 50 dni w grupie kontrolnej. Znacznie dłuższy czas stosowania interwencji odnotowano w badaniu *Hough 2010*, w którym średni czas ekspozycji na paliperidon wynosił 171 dni, natomiast na placebo 105 dni (dane dla etapu z badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem); dodatkowo dwukrotnie więcej chorych z grup paliperidonu w porównaniu do placebo przyjmowało analizowane interwencje przez okres  $\geq 6$  miesięcy (52% vs 28%). W fazie dodatkowej tego badania (*Hough 2010*) mediana okresu leczenia paliperidonem wyniosła 338 dni (a mediana całkowitego okresu leczenia łącznie w trakcie wszystkich etapów badania wynosiła 204 dni). W badaniach, w których podano dane tego typu, odsetek chorych otrzymujących wszystkie zaplanowane iniekcje był większy w grupach paliperidonu (47-66%) niż w grupach placebo (38,4-42%). W badaniu *Hough 2010* spośród 388 chorych włączonych do wydłużonej fazy leczenia 67% otrzymało 12 zaplanowanych iniekcji paliperidonu.

W dwóch badaniach (*Gopal 2010* i *Pandina 2010*) podano, że w ramach terapii dodatkowej możliwe było stosowanie leków antydepresyjnych (pod warunkiem, że były stosowane w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem), doustnie benzotropiny i biperydonu (w celu leczenia objawów pozapiramidowych) oraz doustnie benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych. Ponadto w badaniu *Pandina 2010* pacjenci mogli stosować triheksyfenidol oraz antyhistaminowe leki o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w trakcie badania). W obu badaniach zabronione było przyjmowanie nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów MAO, a w próbie *Gopal 2010* pacjenci nie mogli stosować również leków przeciw-

psychotycznych doustnych lub w iniekcji (z wyjątkiem ocenianych leków), litu oraz leków przeciwdrgawkowych.

W żadnym z badań nie podano informacji na temat stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*).

#### 1.7.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej przeprowadzono w oparciu o 6 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujących ten lek z placebo: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. W większości badań głównym punktem końcowym była ocena zmian całkowitego wyniku uzyskiwanego przez chorych w skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) między początkiem a końcem badania, jedynie w publikacji *Hough 2010* punktem tym była ocena czasu do nawrotu choroby. W ramach głównej analizy autorzy weryfikowali hipotezę wyższości (*superiority*) paliperidonu nad placebo.

Wspomniana skala PANSS jest narzędziem oceny ciężkości objawów schizofrenii, w ramach którego oceniane jest 30 różnych objawów choroby według 7-stopniowej skali. Następnie objawy te mogą być grupowane w ramach trzech podskal dotyczących objawów pozytywnych, negatywnych i psychopatologicznych – obserwacja zmian tych podskal stanowiła dodatkowy punkt końcowy w próbach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Ze względu na złożony obraz choroby stosowane są modyfikacje skali PANSS polegające na podziale wyjściowych 30 objawów w tzw. domeny (z ang. *PANSS Marder factor scores*) dotyczące objawów pozytywnych, negatywnych, poznawczych, pobudzenia i objawów lęko-depresyjnych (opis skali PANSS zamieszczono w załączniku raportu). Ocenę zmian punktacji tych domen przedstawiono w większości włączonych badań RCT. Szczegóły dotyczące pozostałych punktów końcowych zawiera poniższa tabela.

Tabela 173. Punkty końcowe oceniane w badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Punkt końcowy	<i>Gopal 2010</i>	<i>Hough 2010</i>	<i>Kramer 2010</i>	<i>Nasrallah 2010</i>	<i>Pandina 2010</i>	<i>Takahashi 2013</i>
<b>Główny punkt końcowy (weryfikacja hipotezy <i>superiority</i>)</b>						
Ocena zmian całkowitego wyniku skali PANSS	+	-	+	+	+	+
Analiza czasu do wystąpienia nawrotu choroby	-	+	-	-	-	-
<b>Dodatkowe punkty końcowe</b>						
Ocena zmian wyniku podskal PANSS	-	-	-	+	+	-

Punkt końcowy	Gopal 2010	Hough 2010	Kramer 2010	Nasrallah 2010	Pandina 2010	Takahashi 2013
Ocena zmian wyniku domen skali PANSS	+	-	+	+	+	+
Ocena odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS	+	-	+	+	+	+
Ocena zmian ogólnego wyniku skali PSP	+	+	-	+	+	+
Ocena zmian ogólnego wyniku skali CGI-S	+	+	-	+	+	+
Ocena stopnia ciężkości choroby wg skali CGI-S	-	-	+	-	-	+
Ocena bezpieczeństwa	+	+	+	+	+	+

W większości powyższych badań paliperidon podawano w dawkach z zakresu od 25 do 150 mg eq. i jedynie w próbie *Takahashi 2013* schemat stosowania leku był zgodny z zalecanym w *ChPL Xofigo 2014* – 2 dawki inicjujące w 1. i 8. dniu, następnie dawki podtrzymujące 75 mg eq. (w 36. i 64. dniu badania); podkreślić jednak należy, że nie było możliwe dostosowanie dawki w kolejnych iniekcjach. Również w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, paliperidon stosowano w stałych dawkach, wynoszących wyjściowo 25, 50, 100 lub 150 mg eq., podawanych w 1. i w kolejnych iniekcjach (co stanowi odstępstwo w odniesieniu do zapisów ChPL), podobnie w próbie *Pandina 2010*, z tą różnicą, że w 1. iniekcji wszystkim chorym, podawano dawkę 150 mg eq. (a dopiero później dawki przypisane w wyniku randomizacji). Natomiast w próbie *Hough 2010* chorzy otrzymywali indywidualnie dopasowaną dawkę paliperidonu (średnia 82,8 mg eq.) – podobną do tej, którą stosowano w ramach wcześniejszego etapu badania. W niniejszym raporcie określony schemat leczenia paliperidonu stosowany w poszczególnych badaniach skrótowo opisywano w sposób odzwierciedlający wielkość dawki podtrzymującej, np. „paliperidon w dawce 75 mg eq.”, czyli schemat w pełni zgodny z zalecaniami (z badania *Takahashi 2013*), każdorazowo wyróżniany poprzez podkreślenie.

W większości badań okres leczenia wynosił 13 tygodni, z wyjątkiem badania *Kramer 2010*, w którym leczenie stosowano przez około 9 tygodni i badania *Hough 2010*, w którym terapię kontynuowano do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub jego zakończenia (w zależności od wyniku wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu choroby), średni okres leczenia wynosił 24 tygodnie w grupie paliperidonu i 18 tygodni w grupie kontrolnej. Po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem chorzy mogli otrzymywać leczenie paliperidonem przez 52 tygodnie (12 iniekcji) w ramach wydłużonej fazy tego badania (OLE, z ang. *open label extension*) (włączano do niej chorych z grup paliperidonu i placebo etapu badania z podwójnym zaślepieniem oraz chorych leczonych paliperidonem w fazie przejściowej i fazie dostosowania/stabilizacji dawkowania – ponieważ faza ta prezentuje długoterminową ocenę skuteczności klinicznej palmitynianu paliperidonu jej wyniki przedstawiono zbiorczo w osobnym rozdziale.



Jak zaznaczono powyżej, badanie *Hough 2010* mogło być wcześniej zakończone, tj. w momencie wstępnej analizy (zaplanowanej po odnotowaniu 68 przypadków nawrotu) w sytuacji wykazania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na poziomie istotności  $p = 0,0106$ . W przeciwnym przypadku kontynuowano obserwację i leczenie chorych do momentu wystąpienia 136 nawrotów i wykonania końcowej analizy, w której przyjęto próg istotności  $p = 0,0488$ . Ostatecznie autorzy badania wykazali znamienny efekt paliperidonu w porównaniu do placebo już w momencie wstępnej analizy, a wyniki końcowej analizy przedstawiono celem wzmocnienia wniosku. W badaniach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ , a w badaniu *Kramer 2010* –  $p < 0,10$  (co uzasadniono ograniczoną podażą leku w momencie rozpoczęcia badania; jednocześnie zaznaczono, że przyjęty poziom istotności umożliwił włączenie odpowiednio dużej populacji chorych do wykazania efektu paliperidonu wobec placebo w ocenie głównego punktu końcowego). We wszystkich badaniach w ocenie skuteczności uwzględniano chorych poddanych randomizacji i otrzymujących  $\geq 1$  dawkę przypisaną interwencji (mITT), którzy mieli wykonaną co najmniej 1 ocenę dotyczącą skuteczności terapii po jej rozpoczęciu

Autorzy badań analizę statystyczną różnic pomiędzy grupami wykonywali z zastosowaniem testów statystycznych uwzględniających określone czynniki dopasowania. Zaznaczyć przy tym należy, że w dodatkowych publikacjach do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011* i *Sliwa 2011*) przedstawiono wartości standaryzowanych różnic zmian (ES, z ang. *effect size*) parametrów ciągłych pomiędzy grupami paliperidonu i placebo – celem ujednolicenia sposobu prezentowania wielkości efektu, wartości te przedstawiono z takim samym znakiem jak odpowiadające im niestandaryzowane różnice zmian (MD, z ang. *mean difference*), obliczane przez autorów raportu na podstawie pierwotnych danych. Ponieważ niniejsza analiza statystyczna nie uwzględniała dopasowania czynników, w przypadku oceny niektórych punktów końcowych odnotowano niezgodność co do znamienności otrzymanego wyniku w stosunku do danych pochodzących z badań – sytuacje takie wyróżniono i skomentowano w przypisach pod tabelami. W badaniu *Gopal 2010* zaznaczono, że analizę wykonywano stopniowo – dawkę 150 mg eq. paliperidonu porównywano z placebo dopiero po wykazaniu istotnych różnic pomiędzy pozostałymi dawkami leku, 50 i 100 mg eq., a kontrolą

Zaznaczyć również należy, że w badaniu *Gopal 2010* po przeprowadzeniu randomizacji 77 chorych z grupy 150 mg eq. paliperidonu otrzymało inną niż przypisana interwencję, z powodu błędnej dystrybucji opakowań z lekiem, co skutkowało wycofaniem ich z głównej analizy (spośród nich 51 w trakcie całego okresu leczenia otrzymywało placebo, dlatego w ocenie zostali oni uwzględnieni w grupie kontrolnej). Ostatecznie grupa paliperidonu podawanego w dawce 150 mg eq. liczyła jedynie 30 chorych. Również w badaniu *Kramer 2010* z powodu niewłaściwego zastosowania systemu randomi-



zacji IVRS 46 chorych w grupach paliperidonu stosowanego w dawkach 50 lub 100 mg eq. wykluczono z głównej analizy, zostali oni poddani ponownej randomizacji do wszystkich grup tego badania i uwzględnieni w analizie wrażliwości.

Gdy było to możliwe, autorzy raportu wykonywali metaanalizę wyjściowych danych z badań, celem wzmocnienia wnioskowania pochodzącego z każdego z nich z osobna. Wyniki istotne statystycznie wyróżniano pogrubioną czcionką.

#### 1.7.4.1. Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS

W każdym z włączonych badań przeprowadzono ocenę zmian całkowitego wyniku skali PANSS w trakcie leczenia i w większości prób była ona głównym punktem końcowym oceny skuteczności klinicznej, z wyjątkiem badania *Hough 2010*. Skala PANSS ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów choroby, nadając im wartości od 1 do 7, gdzie 1 oznacza brak objawu, a 7 jego ekstremalne nasilenie. Oznacza to, że zwiększenie wyniku w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). Ponieważ w badaniu *Pandina 2010* nie przedstawiono SD dla zmian w obrębie poszczególnych grup, w celu obliczenia różnicy średnich zmian pomiędzy grupami (MD) konieczne było wykorzystanie wartości tych SD przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Citrome 2010* (celem potwierdzenia wyników, autorzy raportu wykonali dodatkowe obliczenia z użyciem wartości SD odczytanych z wykresu w publikacji *Pandina 2010* – patrz przypisy do tabeli).

Tabela 174. Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	90,7 (12,25)	77,1 (24,32)	-13,6 (21,45)	125	90,7 (12,22)	83,7 (23,28)	-7,0 (20,07)	<b>-6,60 (-11,71; -1,49)*;</b> <b>p = 0,015</b>
<i>Pandina 2010</i>	155	86,9 (11,99)	78,8 (19,88)	-8,0 (19,90 <sup>s</sup> )	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)	-2,9 (19,26 <sup>s</sup> )	<b>-5,1 (-9,42; -0,78)*<sup>‡</sup>;</b> <b>p ≤ 0,034;</b> <b>ES = -0,28 (-0,50; -0,06)<sup>^</sup>;</b> <b>p &lt; 0,05<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	89,9 (10,78)	82,0 (24,17)	-7,9* (bd.)	132	92,4 (12,55)	88,2 (22,48)	-4,1 (21,03*)	-3,5 <sup>^</sup> (-8,73; 1,73) <sup>^^</sup> ;
<i>Kramer 2010</i>	63	88,0 (12,39)	82,8 (24,48)	-5,2 (21,52)	66	87,8 (13,90)	94,0 (24,84)	6,2 (18,25)	<b>-11,40 (-18,27; -4,53)*;</b> <b>p = 0,001</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	128	91,2 (12,02)	78,0 (21,93)	-13,2 (20,14)	125	90,7 (12,22)	83,7 (23,28)	-7,0 (20,07)	<b>-6,20 (-11,16; -1,24)*;</b> <b>p = 0,017</b>

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
<i>Takahashi 2013</i>	158	85,7 (14,57)	bd.	bd.	164	83,5 (15,18)	bd.	bd.	<b>-9,7 (-14,0; -5,4); p &lt; 0,0001</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	90,1 (11,66)	79,1 (21,69)	-11,0* (bd.)	132	92,4 (12,55)	88,2 (22,48)	-4,1 (21,03*)	<b>-6,9 (-12,09; -1,71)<sup>^^</sup>; p = 0,019</b>
<i>Kramer 2010</i>	68	85,2 (11,09)	77,5 (21,42)	-7,8 (19,40)	66	87,8 (13,90)	94,0 (24,84)	6,2 (18,25)	<b>-14,00 (-20,38; -7,62)*; p &lt; 0,001</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	90,8 (11,70)	74,7 (20,64)	-16,1 (20,36)	125	90,7 (12,22)	83,7 (23,28)	-7,0 (20,07)	<b>-9,10 (-14,05; -4,15)*; p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	86,2 (10,77)	74,6 (18,06)	-11,6 (17,63 <sup>§</sup> )	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)	-2,9 (19,26 <sup>§</sup> )	<b>-8,7 (-12,74; -4,66)<sup>*‡</sup>; p ≤ 0,034; ES = -0,49 (-0,71; -0,27)<sup>^</sup>; p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	30	bd.	bd.	-5,5 (19,77*)	132	92,4 (12,55)	88,2 (22,48)	-4,1 (21,03*)	-1,40 (-9,65; 6,85); NS*
<i>Pandina 2010</i>	160	88,4 (11,70)	75,2 (18,59)	-13,2 (18,48 <sup>§</sup> )	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)	-2,9 (19,26 <sup>§</sup> )	<b>-9,8 (-13,94; -5,66)<sup>*‡†</sup>; p ≤ 0,034; ES = -0,55 (-0,77; -0,33)<sup>^</sup>; p &lt; 0,05<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
<i>Hough 2010</i>	205	52,0 (11,78)	54,5* (bd.)	2,5 (12,16)	203	53,0 (11,88)	64,1* (bd.)	11,1 (16,60)	<b>-8,60 (-11,42; -5,78)*; p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane przedstawiono w publikacjach *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*;

<sup>^^</sup> przedział ufności obliczono na podstawie wartości SE dla różnicy zmian pomiędzy grupami przedstawionych w publikacji badania, 2,67 i 2,65 odpowiednio dla porównania dawki 50 mg eq. vs placebo i 100 mg eq. vs placebo;

<sup>§</sup> dane przedstawiono w przeglądzie *Citrome 2010*; natomiast wartości SD dla zmian w obrębie grup, odczytane przez autorów raportu z wykresu zamieszczonego w publikacji *Pandina 2010*, wyniosły 20,22, 17,5 i 19,00 odpowiednio dla dawek 25, 100 i 150 mg eq. paliperidonu, oraz 19,77 dla placebo;

<sup>‡</sup> po uwzględnieniu w obliczeniach SD dla zmian w obrębie grup odczytanych z wykresu z publikacji *Pandina 2010*, 95% przedział ufności MD dla porównania paliperidonu vs placebo wyniósł (-8,22; -1,98) w przypadku dawki 25 mg eq. oraz (-12,78; -4,62) i (-14,55; -6,05), odpowiednio w przypadku dawek 100 i 150 mg eq.; wykorzystanie w obliczeniach wartości odczytanych z wykresu nie zmieniło wnioskowania wynikającego z analizy z użyciem danych z przeglądu *Citrome 2010*;

<sup>†</sup> w wyniku obliczeń własnych uzyskana wartość MD wyniosła -10,3 a 95% przedział ufności (-14,44; -6,16); ponieważ w publikacji *Pandina 2010* podano inną wartość MD = -9,8 (co mogło wynikać z zastosowania innej metody statystycznej), celem dopasowania obliczonego powyżej 95% przedziału ufności, od jego górnej i dolnej granicy przedziału ufności odjęto wartość 0,5 (różnica pomiędzy obliczoną MD a MD podaną w publikacji *Pandina 2010*).

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Paliperidon podawany w schemacie odpowiadającym zaleceniom ChPL wiązał się z istotnie większą średnią redukcją całkowitego wyniku skali PANSS w porównaniu do placebo, MD = -9,7 (95% CI: -14,0; -5,4), p < 0,0001 (*Takahashi 2013*). Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami obserwowano począwszy od 22. dnia leczenia do końca badania.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

We wszystkich badaniach wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną paliperidonu w porównaniu do placebo w redukcji całkowitego wyniku skali PANSS – niezależnie od dawki leku średnia różnica zmian wobec grupy kontrolnej wynosiła ponad 5 punktów, co oznacza istotną poprawę objawów schizofrenii u chorych leczonych paliperidonem (wnioskowanie autorów poszczególnych badań, potwierdzone obliczeniami w raporcie). Jedynie w badaniu *Gopal 2010* porównanie dawek paliperidonu 50 i 150 mg eq. z placebo nie dało statystycznie znamiennego wyniku, odpowiednio MD = -3,5 (95% CI: -8,73; 1,73), p = 0,19 i MD = -1,40 (95% CI: -9,65; 6,85).

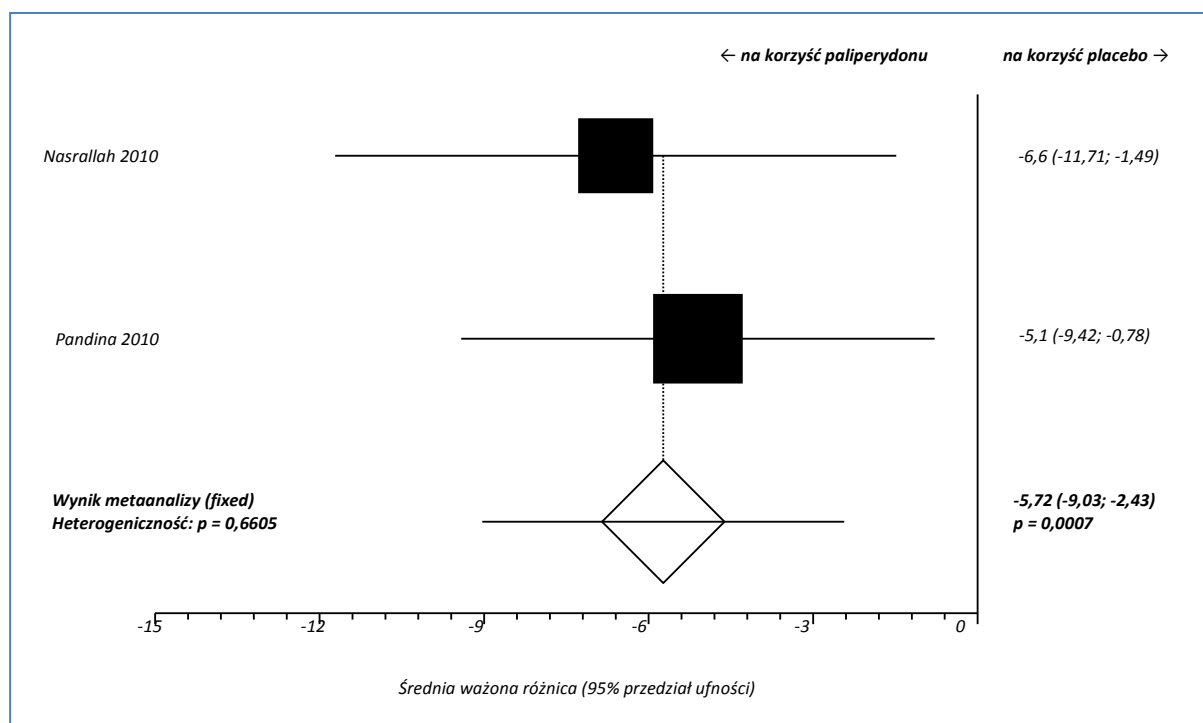
W badaniach *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* wyniki głównych analiz potwierdzono dodatkowo w analizach wrażliwości z użyciem modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów – różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść każdej z analizowanych dawek paliperidonu. W badaniu *Gopal 2010* podano jedynie, że analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy głównej. Autorzy badania *Kramer 2010* zaznaczyli również, że włączenie w analizę 46 chorych, w przypadku których doszło do błędu randomizacji, nie zmieniło wnioskania.

Ponadto wiadomo, że w próbie *Pandina 2010* paliperidon znamienne skuteczniej niż placebo łagodził objawy choroby w ocenie wykonanej w 8. dniu obserwacji, ES = 0,19 (95% CI: 0,01; 0,37), p = 0,037. Również w 22. i 36. dniu badania odnotowano znamienne większą redukcję całkowitej punktacji skali PANSS dla poszczególnych dawek paliperidonu (25, 100 lub 150 mg eq.) w porównaniu do placebo. Rezultaty te potwierdziła wielkość efektu dla zmiany wyniku skali od wartości wyjściowej, która w powyższych punktach czasowych badania była istotna statystycznie dla wszystkich dawek leku, odpowiednio ES = -0,27 (95% CI: -0,50; -0,05), ES = -0,30 (95% CI: -0,52; -0,08) i ES = -0,41 (95% CI: -0,63; -0,19) dla oceny w 22. dniu oraz ES = -0,28 (95% CI: -0,50; -0,06), ES = -0,43 (95% CI: -0,64; -0,21) i ES = -0,40 (95% CI: -0,62; -0,18) dla oceny w 36. dniu. Autorzy badania podkreślili, że efekt stosowania paliperidonu w porównaniu do placebo był istotny statystycznie (p < 0,05) w 22. dniu leczenia i utrzymywał się do końca okresu obserwacji. W przypadku dawek 25 i 150 mg eq. leku efekt zaobserwowano już w 8. dniu – wynikał on z podania chorym we wszystkich grupach dawki 150 mg eq. paliperidonu w pierwszej iniekcji (*Bossie 2011*).

Z kolei badaniu *Gopal 2010* istotny statystycznie efekt związany ze stosowaniem paliperidonu w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo obserwowano począwszy od 36. dnia leczenia (3. iniekcja). W badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* znamienny efekt terapii paliperidonem niezależnie dawki obserwowano odpowiednio od 8. dnia (p ≤ 0,011) i od 36. dnia (p < 0,05), do zakończenia tych badań.

Dane powyższych z poszczególnych badań pozwoliły na przeprowadzenie 3 metaanaliz dotyczących porównania paliperidonu stosowanego w dawce 25, 50 lub 100 mg eq. z placebo. Wyniki tych metaanaliz przedstawiono kolejno na poniższych wykresach.

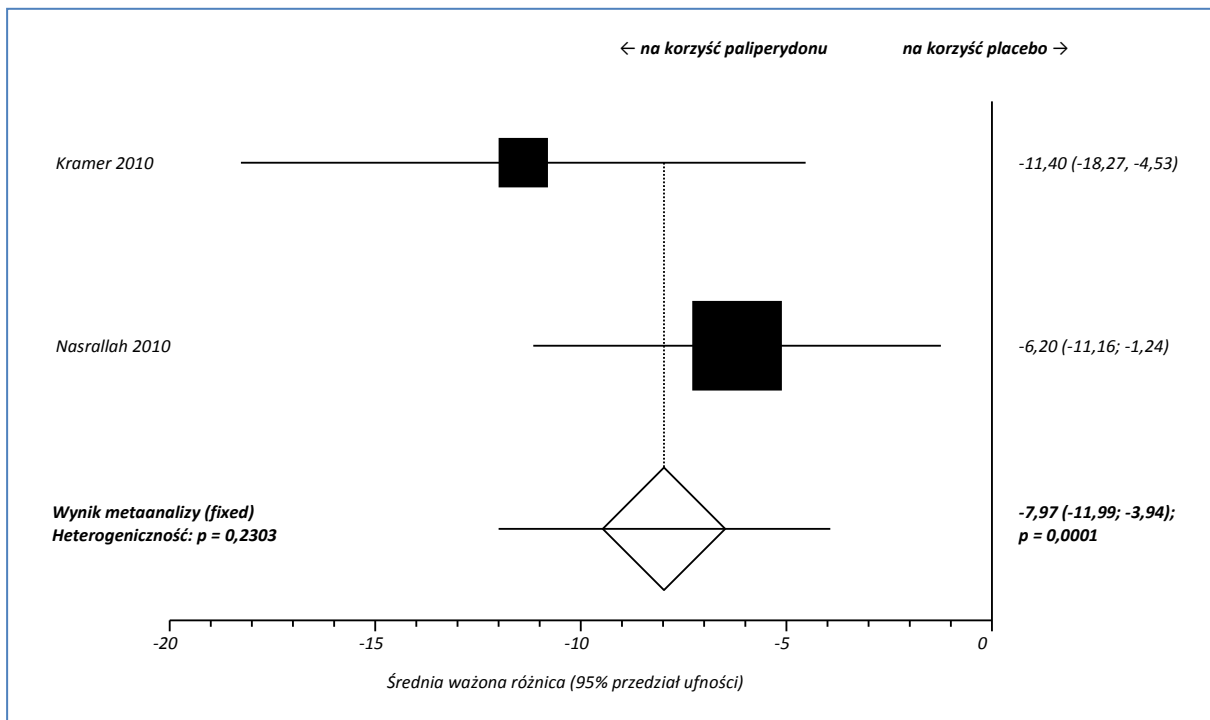
Wykres 37. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



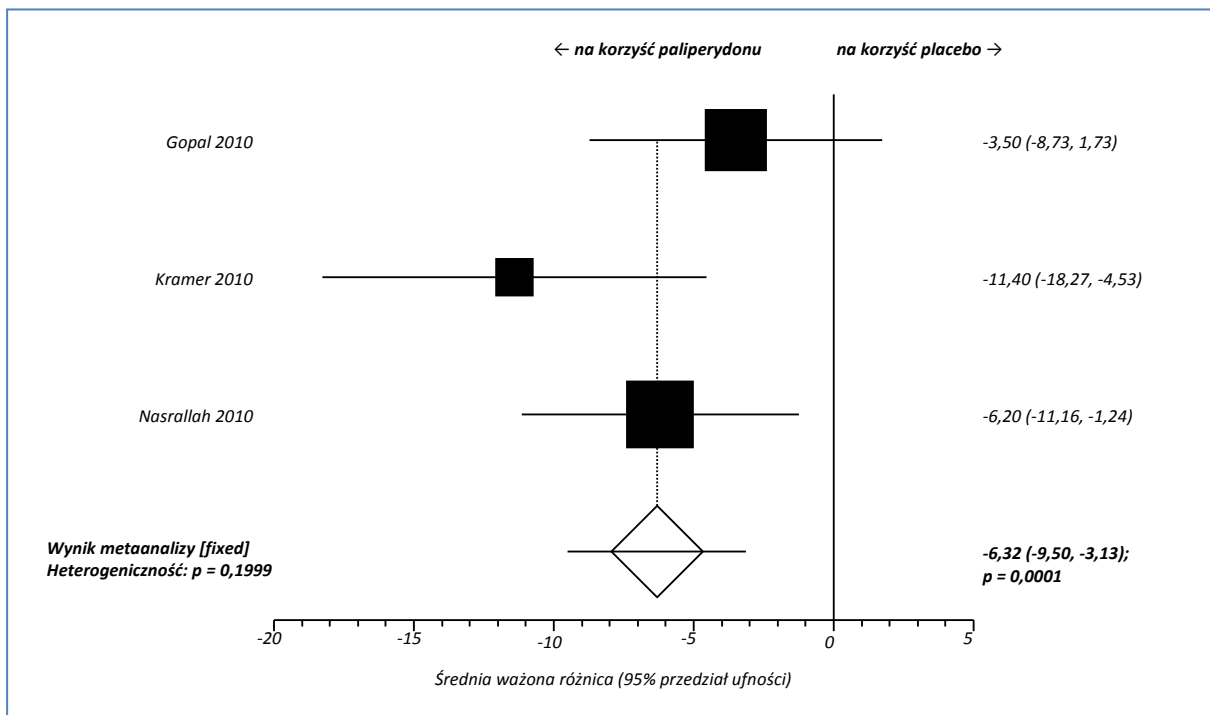
W wyniku przeprowadzonej metaanalizy potwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję całkowitego wyniku skali PANSS u chorych leczonych paliperidonem w dawce 25 mg eq. w porównaniu do chorych w grupach placebo, WMD = -5,72 (95% CI: -9,03; -2,43),  $p = 0,0007$ . Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych, metaanalizę wykonano modelem efektów stałych,  $p = 0,6605$ .

Również metaanaliza różnic średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS obliczona dla porównania dawki 50 mg eq. paliperidonu vs placebo, na podstawie badań Kramer 2010 i Nasrallah 2010, wykazała znamienne większą skuteczność tego leku, WMD = -7,97 (95% CI: -11,99; -3,94),  $p = 0,0001$ . Po uwzględnieniu w metaanalizie badania Gopal 2010 i zastosowaniu metody odwrotnych wariacji (korzystano z MD i 95% przedziałów ufności obliczonych dla porównań w poszczególnych badaniach) wnioskowanie nie uległo zmianie, WMD = -6,32 (95% CI: -9,50; -3,13),  $p = 0,0001$ . Obie metaanalizy wykonano z zastosowaniem modelu efektów stałych, ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych, odpowiednio  $p = 0,2303$  i  $p = 0,1999$ . Wyniki przedstawiono graficznie na poniższych wykresach.

Wykres 38. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



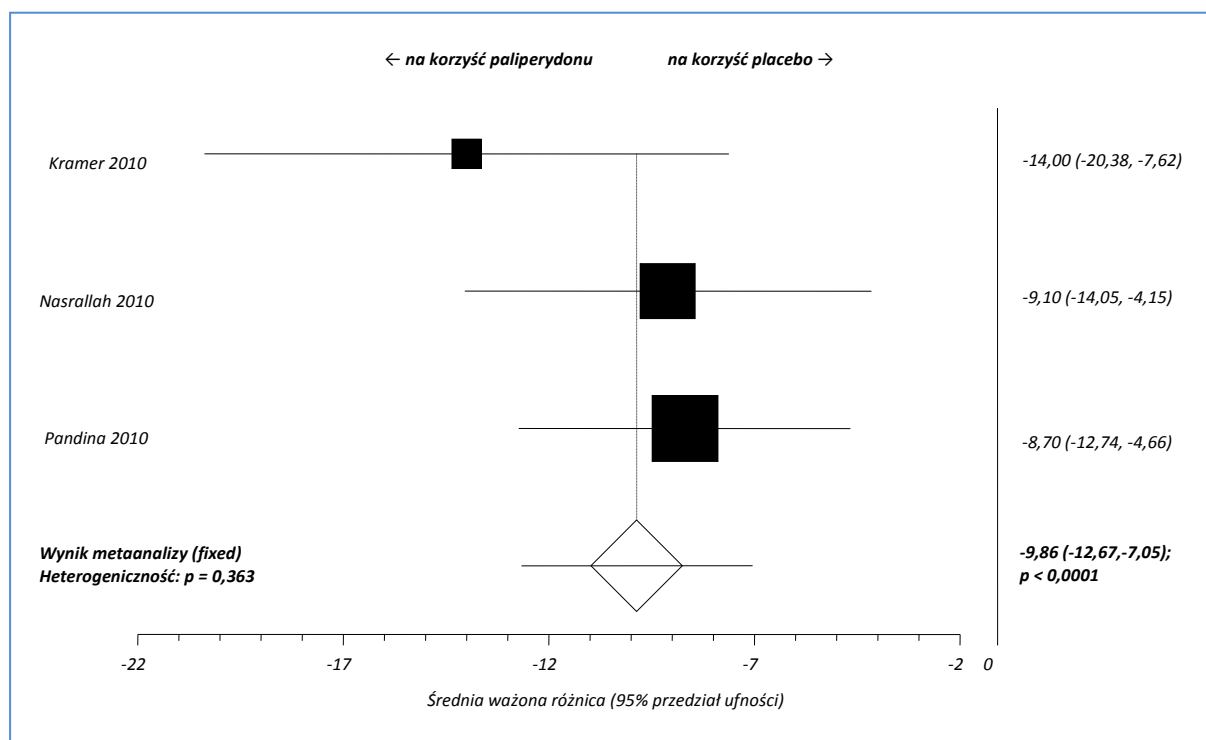
Wykres 39. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



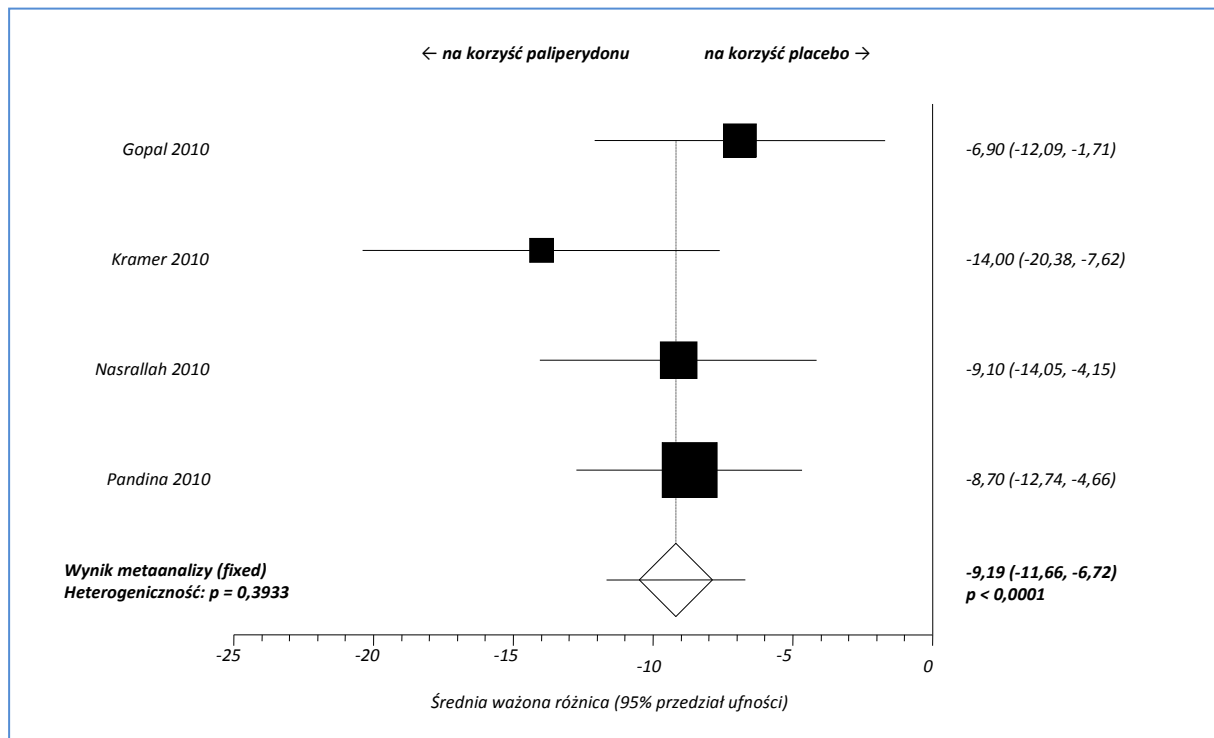
Kolejna metaanaliza potwierdziła istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na korzyść paliperidonu podawanego w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo, w zmniejszaniu całkowitego

wyniku skali PANSS, WMD = -9,86 (95% CI: -12,67; -7,05),  $p < 0,0001$ . Wynik potwierdzono obliczeniami z użyciem metody odwrotnych wariancji, po dodatkowym uwzględnieniu danych z badania *Gopal 2010*, WMD = -9,19 (95% CI: -11,66; -6,72),  $p < 0,0001$ . Metaanalizy wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, odpowiednio  $p = 0,363$  i  $p = 0,3933$ .

Wykres 40. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 41. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

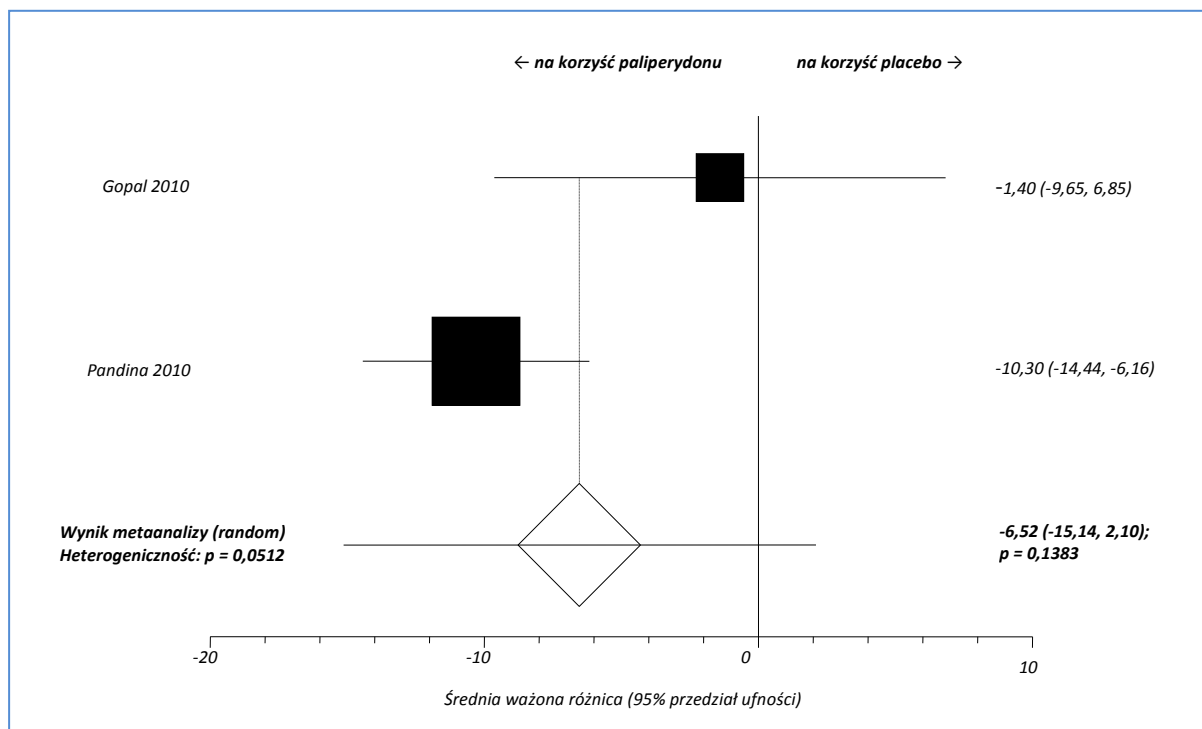


Obliczona dla porównania dawki 150 mg eq. paliperidonu z placebo średnia ważna różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS wyniosła -6,52 (95% CI: -15,14; 2,10), co świadczy o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami,  $p = 0,1383$ . W obliczeniach uwzględniono dane surowe z badania *Pandina 2010* (średnie zmiany w obrębie grup z publikacji źródłowej badania i SD dla tych zmian przedstawione w przeglądzie *Citrome 2010*), oraz dane z badania *Gopal 2010*. Ponieważ w przypadku drugiego badania, liczebność chorych z grupy dawki 150 mg eq. paliperidonu została zmniejszona o około 70% z powodu błędu w procesie randomizacji (szczegóły przedstawiono w opisie metodyki badań RCT), metaanalizę wykonano w formie analizy wrażliwości, wykorzystując model efektów zmiennych z powodu istotnej heterogeniczności danych,  $p = 0,0512$  (Wykres 42).

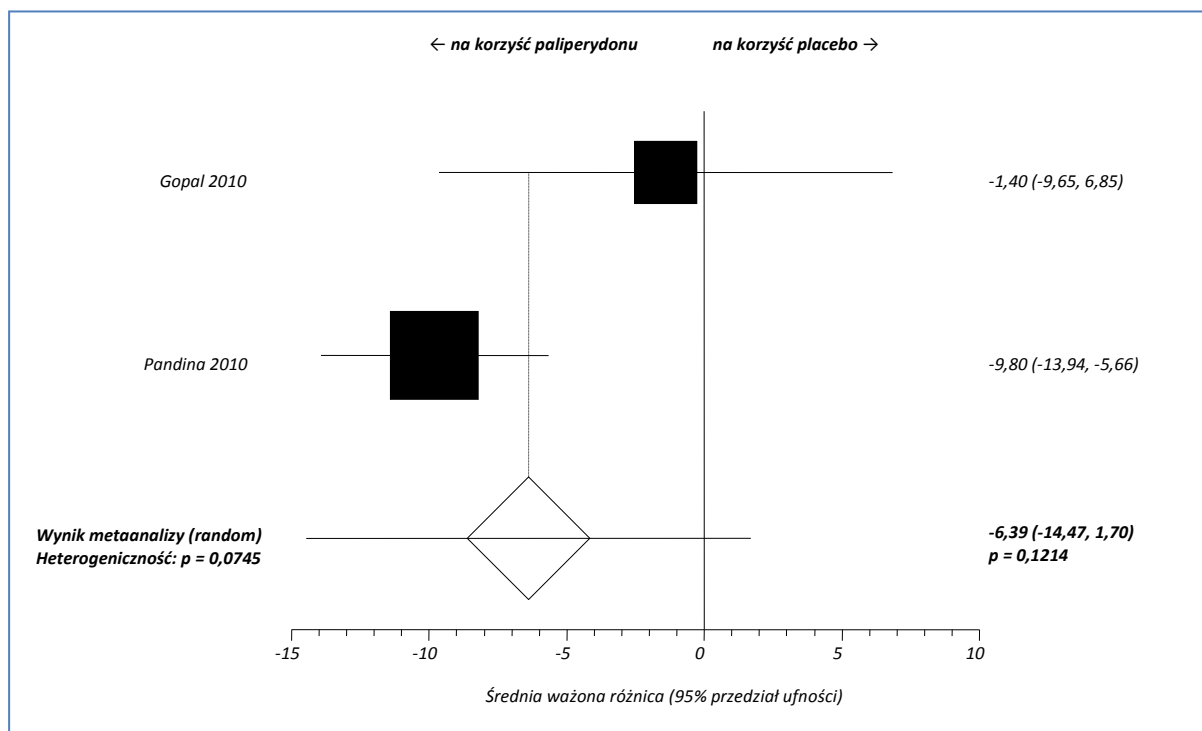
Ponieważ uzyskana w metaanalizie MD dla porównania dawki 150 mg eq. paliperidonu vs placebo w badaniu *Pandina 2010* była inna w stosunku do tej, którą przedstawiono w publikacji źródłowej, odpowiednio -10,30 (95% CI: -14,44; -6,16) vs -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66) (patrz Tabela 174), wykonano dodatkową metaanalizę metodą odwrotnych wariacji z użyciem wartości tych średnich zmian wraz z odpowiadającymi im 95% przedziałami ufności. Wynik tej metaanalizy nie zmienił wniosku poprzedniej – dawka 150 mg eq. leku vs placebo w podobny sposób wpływała na zmianę całkowitego wyniku skali PANSS, WMD = -6,39 (95% CI: -14,47; 1,70),  $p = 0,1214$  ( $p = 0,0745$  dla oceny heterogeniczności danych) (Wykres 43).



Wykres 42. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – dane surowe); paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Wykres 43. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – metoda odwrotnych wariancji); paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



## Paliperidon w indywidualnie dopasowanych dawkach

W badaniu *Hough 2010*, w którym pacjenci przyjmowali paliperidon w dawce dopasowanej indywidualnie, zarówno w grupie tego leku, jaki i w grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie objawów schizofrenii wg skali PANSS, ale zmiana od wartości wyjściowej była o 8,60 punktu mniejsza w grupie paliperidonu niż w grupie placebo, MD = -8,60 (95% CI: -11,42; -5,78); wynik ten był znamieny statystycznie,  $p < 0,0001$ .

### **Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010**

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (publikacja *Alphs 2011*), w podgrupie pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat) (*Bossie 2011a*) i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

*Tabela 175. Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).*

Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	95,8 (8,9)	-15,4 (22,9*)	83	92,6 (9,2)	-9,8 (25,5*)	-5,60 (-13,28; 2,08)*; <b>p = 0,046<sup>^</sup></b> <b>ES = -0,33 (-0,66; -0,01);</b> <b>p &lt; 0,05</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	53	89,6 (12,4)	-8,7 (21,8*)	57	88,1 (9,8)	-1,5 (21,9*)	-7,20 (-15,37; 0,97)*; p = 0,0567; ES = -0,37 (-0,75; 0,01)
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	94,5 (7,9)	-18,7 (23,76*)	83	92,6 (9,2)	-9,8 (25,5*)	<b>-8,90 (-16,70; -1,10)*;</b> <b>p = 0,001</b> <b>ES = -0,53 (-0,85; -0,21);</b> <b>p ≤ 0,001</b>
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat	39	88,1 (10,89)	-16,5 (20,43)	37	85,2 (10,39)	-2,2 (20,91)	<b>-14,30 (-23,60; -5,00)*;</b> <b>p = 0,0031</b> <b>ES = -0,7 (-1,16; -0,23)</b> <b>p = 0,0031</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	58	85,1 (11,4)	-15,8 (22,85*)	57	88,1 (9,8)	-1,5 (21,9*)	<b>-14,30 (-22,48; -6,12)*;</b> <b>p = 0,0001</b> <b>ES = -0,73 (-1,11; -0,36);</b> <b>p ≤ 0,001</b>

Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	85	96,0 (9,2)	-20,7 (25,81*)	83	92,6 (9,2)	-9,8 (25,5*)	<b>-10,90 (-18,66; -3,14)*;</b> <b>p &lt; 0,001;</b> <b>ES = -0,64 (-0,95; -0,33);</b> <b>p ≤ 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	48	91,4 (13,2)	-17,6 (22,17*)	57	88,1 (9,8)	-1,5 (21,9*)	<b>-16,10 (-24,56; -7,64)*;</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>ES = -0,82 (-1,21; -0,43);</b> <b>p ≤ 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej);

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

W podgrupie chorych ze znaczącą lub ciężką schizofrenią wszystkie dawki paliperidonu (25, 100, 150 mg eq.) wiązały się ze znamienne większą redukcją całkowitego wyniku skali PANSS, w porównaniu do placebo,  $p \leq 0,046$  dla porównań poszczególnych grup. Wyniki te potwierdzono analizą wrażliwości z użyciem modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów, odpowiednio MD = -4 (SE: 1,9),  $p = 0,034$ , MD = -6,5 (SE: 1,9),  $p < 0,001$  i MD = -6,4 (SE: 1,8),  $p < 0,001$ . Dodatkowo w publikacji *Alphas 2011* podano, że w przypadku dawki 150 mg eq. paliperidonu różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS względem placebo była istotna statystycznie we wszystkich punktach czasowych badania,  $p = 0,0012$  i  $p = 0,007$  odpowiednio dla porównania w 1. i 8. dniu,  $p < 0,05$  dla oceny w pozostałych punktach czasowych. W przypadku dawek 25 i 100 mg eq. istotnie większą poprawę objawów choroby w porównaniu do placebo obserwowano począwszy od 36. dnia do końca badania,  $p < 0,05$ .

U chorych leczonych doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją, istotne statystycznie różnice w ocenie zmian całkowitego wyniku skali PANSS, na korzyść paliperidonu w porównaniu do placebo, wykazano dla dawki 100 mg eq. tego leku, MD = -8,90 (95% CI: -16,70; -1,10),  $p = 0,0001$ , i dla dawki 150 mg eq., MD = -16,10 (95% CI: -24,56; -7,64),  $p < 0,0001$ . Rezultaty te potwierdziła analiza wrażliwości z wykorzystaniem modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów, odpowiednio,  $p = 0,003$  i  $p < 0,001$ . W przypadku obu powyższych dawek wielkości efektu odnotowanego w porównaniu do kontroli placebo była podobna do tej, którą zaobserwowano w populacji ogółem badania *Pandina 2010*. Natomiast w porównaniu dawki 25 mg eq. paliperidonu z placebo nie odnotowano istotnej różnicy w zmianach całkowitego wyniku skali PANSS,  $p = 0,0567$  (w populacji ogółem różnica pomiędzy tymi interwencjami była znamienna).

U chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie  $\leq 5$  lat odnotowano, podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, paliperidon w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo w sposób

istotny statystycznie poprawia objawy choroby wg skali PANSS, MD = -14,30 (95% CI: -23,60; -5,00), p = 0,0031.

#### 1.7.4.1.1. Procentowa zmiana całkowitego wyniku skali PANSS

Procentową zmianę całkowitego wyniku skali PANSS przedstawiono jedynie w próbie *Kramer 2010*. Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 176. Procentowe zmiany całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Paliperidon			Placebo			MD (95% CI)*, p
N	W.p. (SD)	Procentowa zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Procentowa zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>						
63	82,8 (24,48)	-9,4% (35,99%)	66	94,0 (24,84)	10,1% (31,34%)	<b>-19,50</b> <b>(-31,13; -7,87);</b> <b>p = 0,001**</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
68	77,5 (21,42)	-13,9% (36,47%)	66	94,0 (24,84)	10,1% (31,34%)	<b>-24,00</b> <b>(-35,53; -12,47);</b> <b>p &lt; 0,001**</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wartości p pochodzące z analizy *post-hoc* z wykorzystaniem testu ANCOVA.

#### Paliperidon w dawkach podtrzymujących 50 i 100 mg eq.

W przypadku obydwu dawek paliperidonu, 50 i 100 mg eq. odnotowano zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS, średnio o 9,4% (SD: 35,99%) i 13,9% (SD: 36,47%), podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano procentowy wzrost punktacji tej skali, średnio o 10,1% (SD: 31,34%). Różnice pomiędzy grupami dowodzą, że lek powoduje istotnie większą ( $p \leq 0,001$ ) poprawę objawów schizofrenii niż brak leczenia (placebo). Efekt zależy od wielkości stosowanej dawki, MD = -19,50 (95% CI: -31,13; -7,87) w przypadku dawki 50 mg eq. i MD = -24,00 (95% CI: -35,53; -12,47) w przypadku dawki 100 mg eq. leku.

#### 1.7.4.1.2. Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Powyższy punkt końcowy analizowano w badaniach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Podskala PANSS ocenia tzw. objawy wytwórcze, które nie występują w prawidłowym stanie zdrowia psychicznego. W skład tej podskali wchodzi objawy takie jak: urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, podniecenie, wielkościowość, podejrzliwość oraz wrogość. Podobnie jak w przypadku całkowitego wyniku skali PANSS zmniejszenie punktacji opisywanej podskali oznacza polepszenie stanu zdrowia chorego. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 177. Zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej pozytywne objawy; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	23,2 (4,7)	19,2* (bd.)	-4,0 (7,5)	125	22,4 (4,8)	20,8* (bd.)	-1,6 (7,0)	<b>-2,40 (-4,19; -0,61)*;</b> p = 0,010
<i>Pandina 2010</i>	155	21,9 (4,7)	19,7* (bd.)	-2,2 (6,6)	160	22,4 (5,4)	21,3* (bd.)	-1,1 (6,4)	-1,10 (-2,54; 0,34)*; p = 0,06
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	128	23,0 (4,4)	19,2* (bd.)	-3,8 (6,9)	125	22,4 (4,8)	20,8* (bd.)	-1,6 (7,0)	<b>-2,20 (-3,91; -0,49)*;</b> p = 0,017
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	131	22,7 (4,4)	17,9* (bd.)	-4,8 (6,2)	125	22,4 (4,8)	20,8* (bd.)	-1,6 (7,0)	<b>-3,20 (-4,82; -1,58)*;</b> p < 0,001
<i>Pandina 2010</i>	161	22,3 (4,5)	18,2* (bd.)	-4,1 (5,8)	160	22,4 (5,4)	21,3* (bd.)	-1,1 (6,4)	<b>-3,00 (-4,34; -1,66)*;</b> p < 0,001
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	22,5 (5,1)	18,1* (bd.)	-4,4 (6,3)	160	22,4 (5,4)	21,3* (bd.)	-1,1 (6,4)	<b>-3,30 (-4,69; -1,91)*;</b> p < 0,001

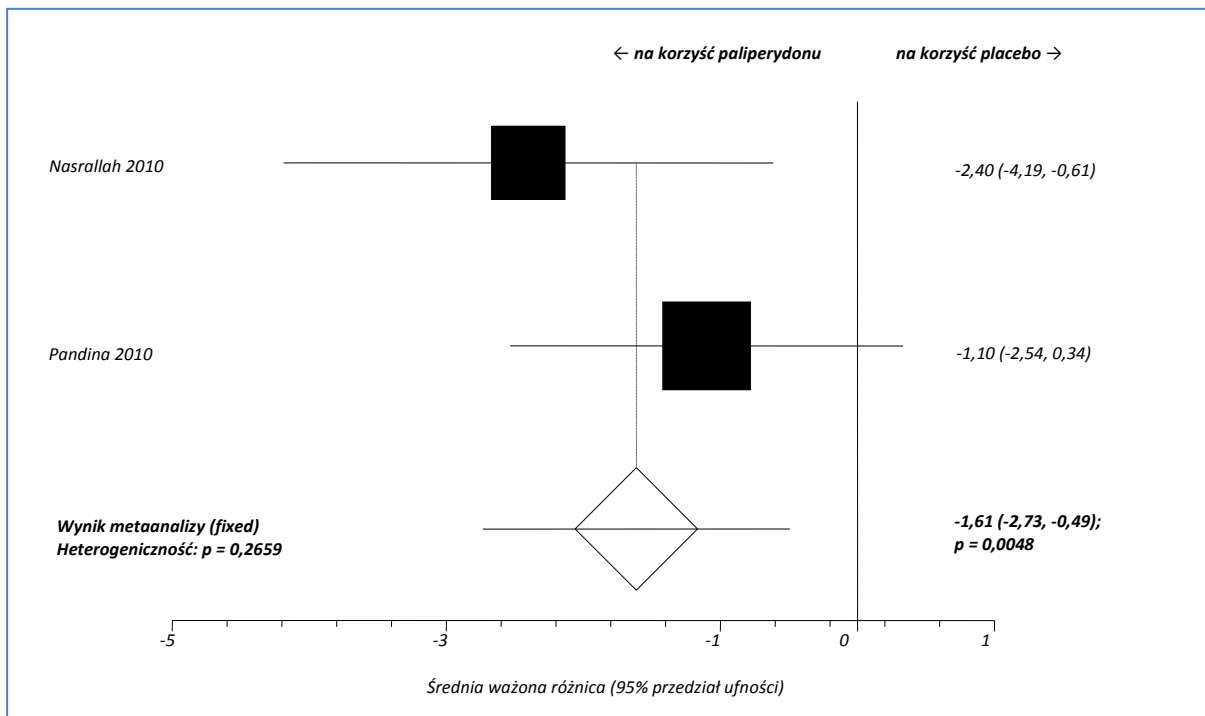
\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

### Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.

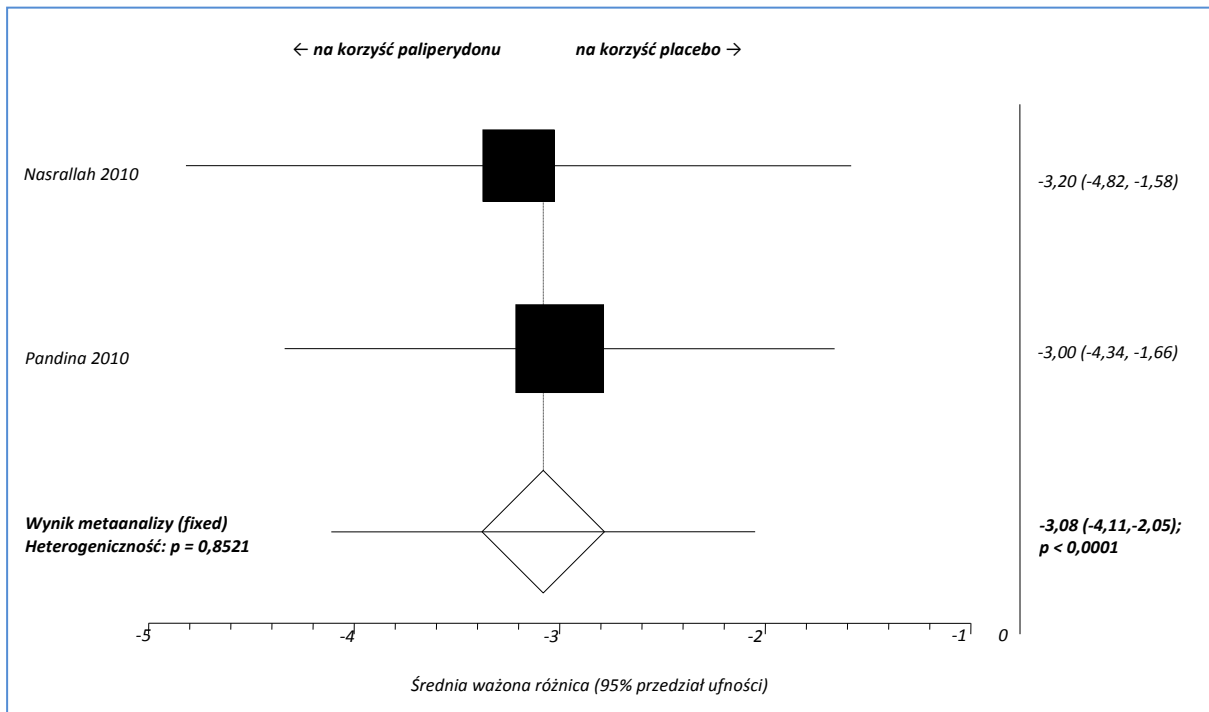
W większości porównań wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ( $p \leq 0,017$ ), co oznacza, że paliperidon podawany w dawkach 25, 50, 100 lub 105 mg eq. w porównaniu do placebo skutkował większą redukcją wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne. Jedynie w badaniu *Pandina 2010* różnice pomiędzy grupami, paliperidon w dawce 25 mg eq. vs placebo, nie były znamienne,  $p = 0,06$ .

Dane przedstawione w badaniach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* umożliwiły wykonanie metaanalizy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne dla porównania dawek 25 i 100 mg eq. paliperidonu vs placebo. Wyniki metaanaliz przedstawiają poniższe wykresy.

Wykres 44. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej pozytywne objawy; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 45. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Zastosowanie paliperydonu zarówno w dawce 25 mg eq., jak i w dawce 100 mg eq., w porównaniu do placebo, skutkowało istotnie większą redukcją wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne, efekt był większy w przypadku większej dawki leku, odpowiednio WMD = -1,61 (95%: -2,73;

-0,49),  $p = 0,0048$  i  $WMD = -3,08$  (95% CI: -4,11; -2,05),  $p < 0,0001$ . W obu metaanalizach posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie, odpowiednio  $p = 0,2659$  i  $p = 0,8521$ .

#### 1.7.4.1.3. Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

Objawy negatywne określają przejawy schizofrenii związane z ograniczeniem różnych czynności psychicznych, należą do nich m.in. wycofanie emocjonalne i społeczne, otępienie afektywne czy zaburzenie kontaktu. Zmniejszenie wyniku podskali PANSS oceniającej te objawy wskazuje na poprawę stanu pacjenta. Dane dotyczące oceny zmiany wyniku analizowanej podskali przedstawiono w badaniach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 178. Zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej negatywne objawy; paliperidon vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	23,6 (4,9)	20,1* (bd.)	-3,5 (5,1)	125	24,4 (4,5)	22,1* (bd.)	-2,3 (5,1)	-1,20 (-2,45; 0,05)*; <b>p = 0,019<sup>^</sup></b>
<i>Pandina 2010</i>	155	21,5 (4,8)	20,3* (bd.)	-1,2 (5,3)	160	21,5 (4,8)	20,9* (bd.)	-0,6 (5,5)	-0,60 (-1,79; 0,59)*; p = 0,25
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	128	24,0 (5,0)	20,5* (bd.)	-3,5 (5,9)	125	24,4 (4,5)	22,1* (bd.)	-2,3 (5,1)	-1,20 (-2,56; 0,16)*; p = 0,053
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	131	23,9 (4,5)	20,0* (bd.)	-3,9 (5,6)	125	24,4 (4,5)	22,1* (bd.)	-2,3 (5,1)	<b>-1,60 (-2,91; -0,29)*;</b> <b>p = 0,005</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	21,4 (4,9)	19,5* (bd.)	-1,9 (4,9)	160	21,5 (4,8)	20,9* (bd.)	-0,6 (5,5)	<b>-1,30 (-2,44; -0,16)*;</b> <b>p = 0,02</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	22,4 (5,2)	19,9* (bd.)	-2,5 (5,6)	160	21,5 (4,8)	20,9* (bd.)	-0,6 (5,5)	<b>-1,90 (-3,12; -0,68)*;</b> <b>p = 0,003</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej).

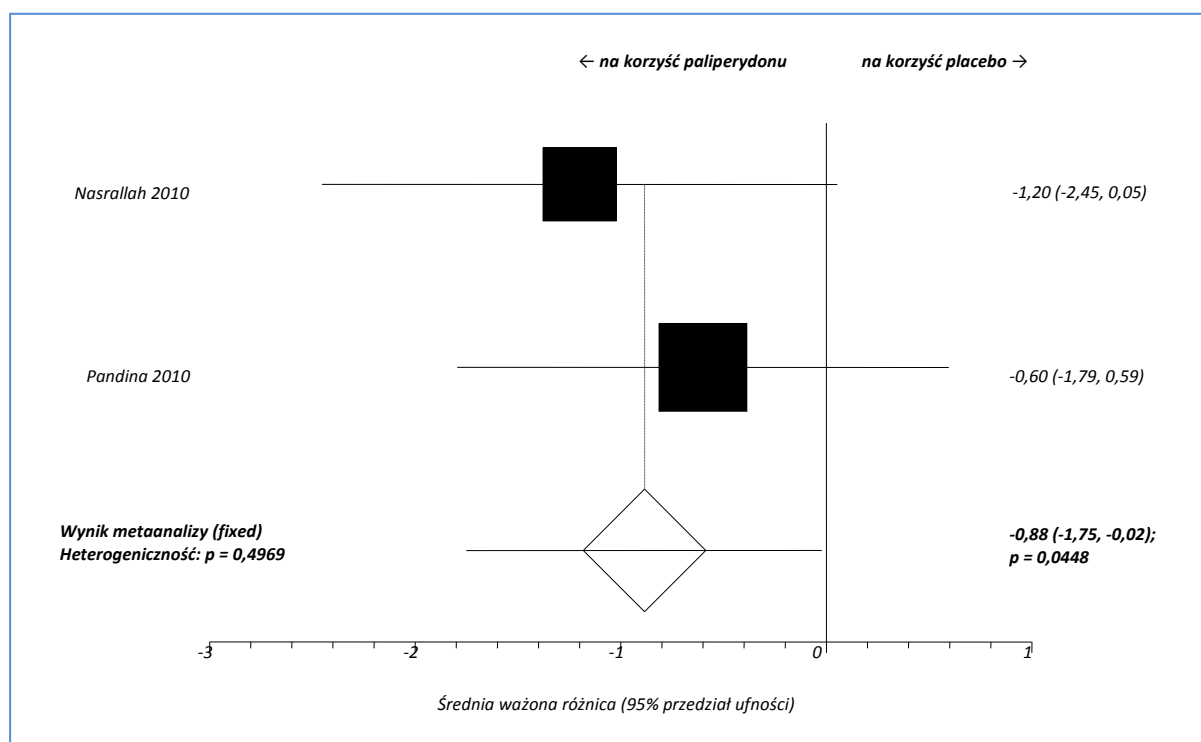


### Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.

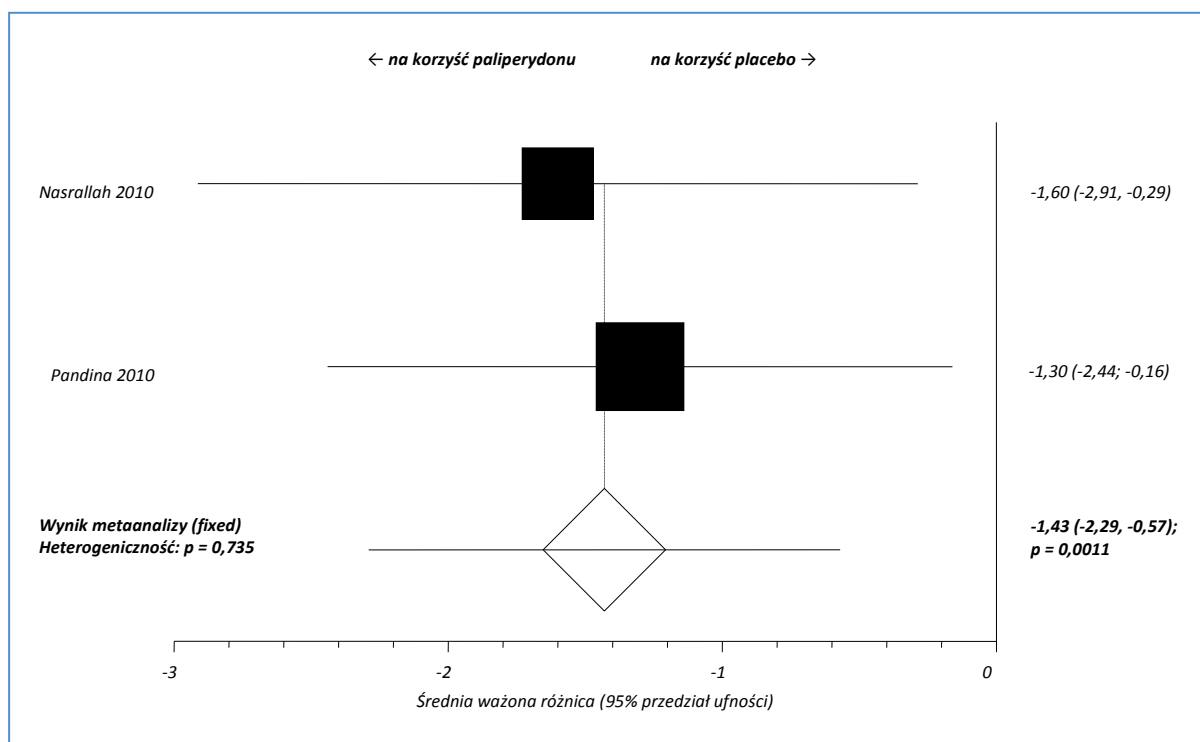
Na podstawie wykonanych obliczeń własnych można stwierdzić, iż efekt związany ze stosowaniem paliperidonu, w porównaniu do placebo, obserwowano w przypadku większych dawek leku, MD dla porównania średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej negatywne objawy wyniosła -1,60 (95% CI: -2,91; -0,29) i -1,30 (95% CI: -2,44; -0,16) dla dawki 100 mg eq. odpowiednio w badaniach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, oraz -1,90 (95% CI: -3,12; -0,68) dla dawki 150 mg eq. w badaniu *Pandina 2010*. W przypadku porównania mniejszych dawek paliperidonu, 25 i 50 mg eq. vs placebo, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (*Nasrallah 2010*, *Pandina 2010*). Podobne wnioskowanie przedstawili autorzy obu badań, z wyjątkiem dawki 25 mg. eq. paliperidonu w badaniu *Nasrallah 2010*, której porównanie z placebo dało znamieny statystycznie wynik,  $p = 0,019$  (autorzy zastosowali test z uwzględnieniem dopasowania).

Wykorzystując dane z badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* przeprowadzono metaanalizę różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych dla porównania dawek 25 i 100 mg eq. paliperidonu vs placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach zamieszczonych poniżej.

Wykres 46. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.



Wykres 47. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że w przypadku terapii paliperidonem w dawkach 25 mg eq. lub 100 mg eq., średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne była istotnie większa w porównaniu do placebo, odpowiednio WMD = -0,88 (95% CI: -1,75; -0,02), p = 0,0488 i WMD = -1,43 (95% CI: -2,29; -0,57), p = 0,0011, co wskazuje na istotny efekt leku w łagodzeniu objawów schizofrenii. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamienią heterogeniczność danych, odpowiednio p = 0,4969 i p = 0,735.

#### 1.7.4.1.4. Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne

Trzecim elementem skali PANSS jest podskala oceniająca ogólną symptomatologię schizofrenii. Obejmuje ona następujące punkty: troska o zdrowie, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i pozy, depresyjność, spowolnienie ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia oraz dezorientację. Redukcja wartości tej podskali informuje o zmniejszeniu natężenia ogólnych objawów psychopatologicznych. Dane dotyczące oceny powyższego punktu końcowego, pochodzące z badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 179. Zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	43,9 (6,8)	37,8* (bd.)	-6,1 (10,9)	125	43,9 (6,5)	40,8* (bd.)	-3,1 (10,2)	<b>-3,00 (-5,60; -0,40); p = 0,019</b>
<i>Pandina 2010</i>	155	43,4 (6,6)	38,8* (bd.)	-4,6 (10,6)	160	42,9 (6,1)	41,6* (bd.)	-1,3 (10,2)	<b>-3,30 (-5,60; -1,00); p = 0,003</b>
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	128	44,2 (7,0)	38,2* (bd.)	-6,0 (10,2)	125	43,9 (6,5)	40,8* (bd.)	-3,1 (10,2)	<b>-2,90 (-5,41; -0,39); p = 0,034</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	131	44,1 (6,7)	36,7* (bd.)	-7,4 (10,4)	125	43,9 (6,5)	40,8* (bd.)	-3,1 (10,2)	<b>-4,30 (-6,82; -1,78); p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	42,5 (6,0)	36,9* (bd.)	-5,6 (9,5)	160	42,9 (6,1)	41,6* (bd.)	-1,3 (10,2)	<b>-4,30 (-6,46; -2,14); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	43,6 (5,9)	19,9* (bd.)	-6,4 (9,3)	160	42,9 (6,1)	41,6* (bd.)	-1,3 (10,2)	<b>-5,10 (-7,24; -2,96); p &lt; 0,001</b>

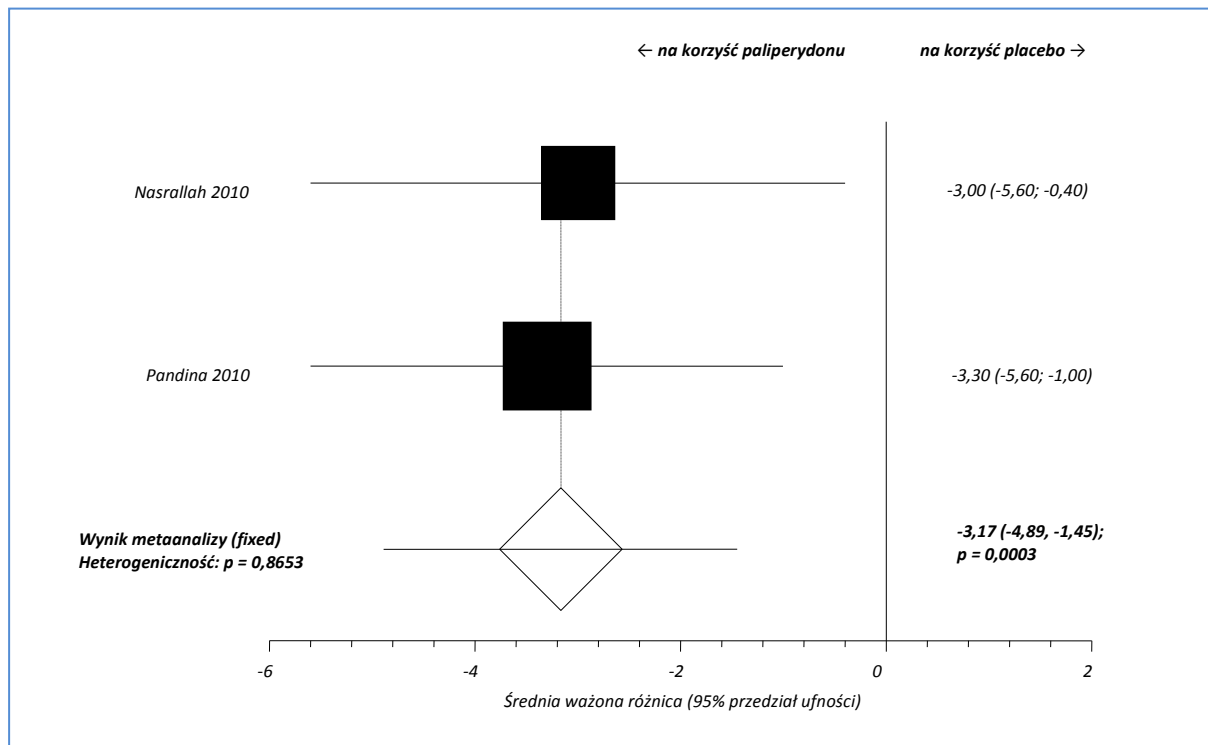
\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

### Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.

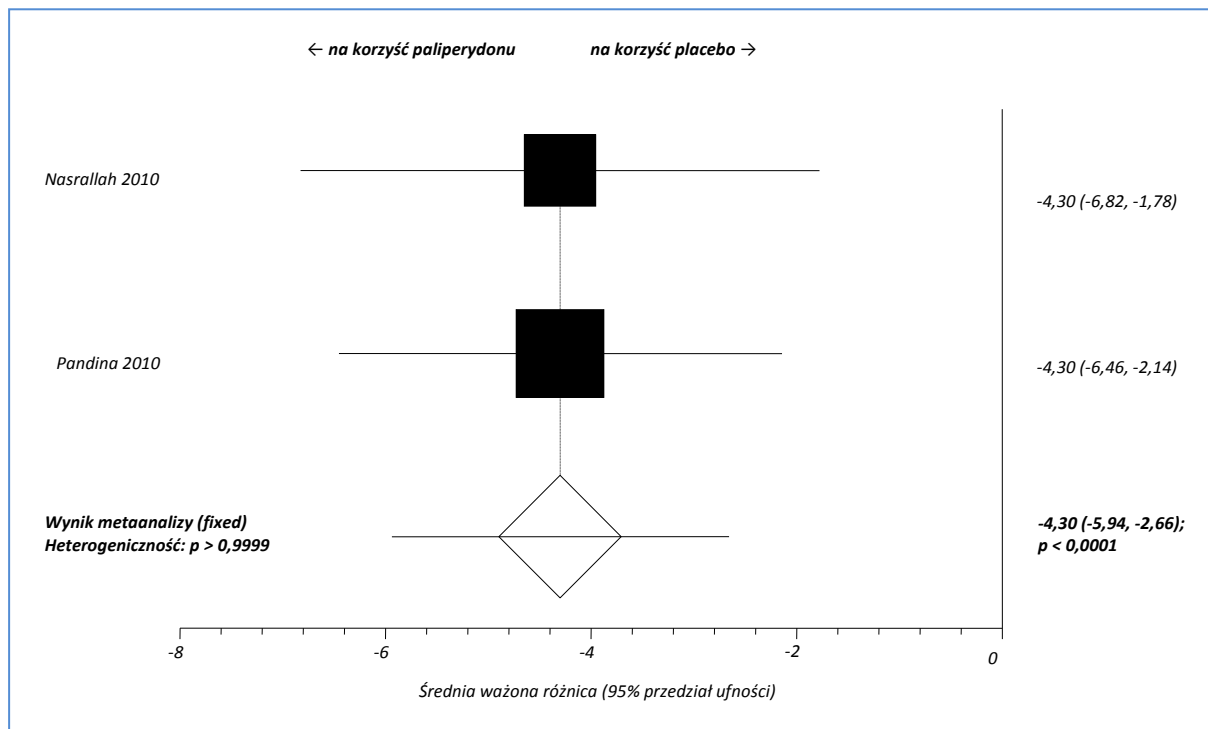
W obu badaniach, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, zaobserwowano, że paliperidon niezależnie od ocenianej dawki znamienne skutecznej łagodził ogólne objawy psychopatologiczne w porównaniu do placebo – średnie zmiany wyniku podskali PANSS u chorych otrzymujących ten lek były 2,90 do 5,10 punktu większe od średnich zmian u chorych w grupie kontrolnej, w każdym z porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie,  $p \leq 0,034$ .

Przedstawione w powyższych badaniach dane umożliwiły wykonanie 2 metaanaliz dotyczących porównania średnich zmian wyniku analizowanej podskali dla dawek 25 i 100 mg eq. paliperidonu z placebo. Wykonane obliczenia wykazały, iż obie dawki leku skutkują istotnie większą poprawą ogólnych objawów psychopatologicznych, odpowiednio  $WMD = -3,17$  (95% CI: -4,89; -1,45),  $p = 0,0003$  i  $WMD = -4,30$  (95% CI: -5,94; -2,66),  $p < 0,0001$ . Ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, metaanalizy wykonano stosując model efektów stałych, odpowiednio  $p = 0,8653$  i  $p > 0,9999$ .

Wykres 48. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 49. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



1.7.4.1.5. Zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne

Powyższa domena skali PANSS stanowiła punkt końcowy w większości włączonych badaniach, z wyjątkiem badania *Hough 2010*. Domena ta jest jedną z pięciu domen skali PANSS i stanowi rezultat modyfikacji podstawowego, trójdzielnego schematu skali w celu lepszego sprecyzowania charakterystyki pacjenta, uwzględniając następujące czynniki: urojenia, omamy, wielkościowość, podejrzliwość, stereotypowe myślenie, troskę o zdrowie, niezwykle treści myślenia oraz brak oceny i wglądu. Zmniejszenie punktacji domeny wskazuje na złagodzenie wymienionych objawów. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 180. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	27,2 (5,0)	22,2* (bd.)	-5,0 (7,6)	125	26,1 (4,9)	24,1* (bd.)	-2,0 (6,7)	<b>-3,00 (-4,76; -1,24)*;</b> p < 0,001
<i>Pandina 2010</i>	155	26,1 (5,1)	23,1* (bd.)	-3,0 (6,4)	160	26,5 (5,5)	24,5* (bd.)	-2,0 (6,1)	-1,00 (-2,38; 0,38)*; p = 0,11
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	26,5 (4,6)	24,1* (bd.)	-2,4 (5,7)	132	27,7 (5,1)	26,3* (bd.)	-1,4 (6,8)	-1,00 (-2,69; 0,69)*; p = 0,27
<i>Kramer 2010</i>	63	24,3 (4,98)	22,3* (bd.)	-2,0 (6,81)	66	24,1 (5,64)	25,8* (bd.)	1,7 (5,32)	<b>-3,70 (-5,80; -1,60)*;</b> p = 0,001
<i>Nasrallah 2010</i>	128	27,0 (4,8)	22,6* (bd.)	-4,4 (6,4)	125	26,1 (4,9)	24,1* (bd.)	-2,0 (6,7)	<b>-2,40 (-4,01; -0,79)*;</b> p = 0,010
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
<i>Takahashi 2013</i>	159	24,2 (5,66)	23,1* (bd.)	-1,1 (6,29)	164	24,3 (5,56)	25,9* (bd.)	1,6 (6,06)	<b>-2,7 (-4,1; -1,4);</b> p < 0,0001
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	26,5 (4,9)	23,0* (bd.)	-3,5 (5,9)	132	27,7 (5,1)	26,3* (bd.)	-1,4 (6,8)	<b>-2,10 (-3,80; -0,40)*;</b> p = 0,01
<i>Kramer 2010</i>	68	23,9 (5,06)	21,0* (bd.)	-2,9 (6,86)	66	24,1 (5,64)	25,8* (bd.)	1,7 (5,32)	<b>-4,60 (-6,68; -2,52)*;</b> p < 0,001
<i>Nasrallah 2010</i>	131	27,0 (4,8)	21,5* (bd.)	-5,5 (6,5)	125	26,1 (4,9)	24,1* (bd.)	-2,0 (6,7)	<b>-3,50 (-5,12; -1,88)*;</b> p < 0,001
<i>Pandina</i>	161	26,4 (5,1)	22,1* (bd.)	-4,3 (6,2)	160	26,5 (5,5)	24,5* (bd.)	-2,0 (6,1)	<b>-2,30 (-3,65; -0,95)*;</b>

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
2010									p < 0,001
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	26,4 (4,9)	21,9* (bd.)	-4,5 (6,3)	160	26,5 (5,5)	24,5* (bd.)	-2,0 (6,1)	<b>-2,50 (-3,86; -1,14)*;</b> p < 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

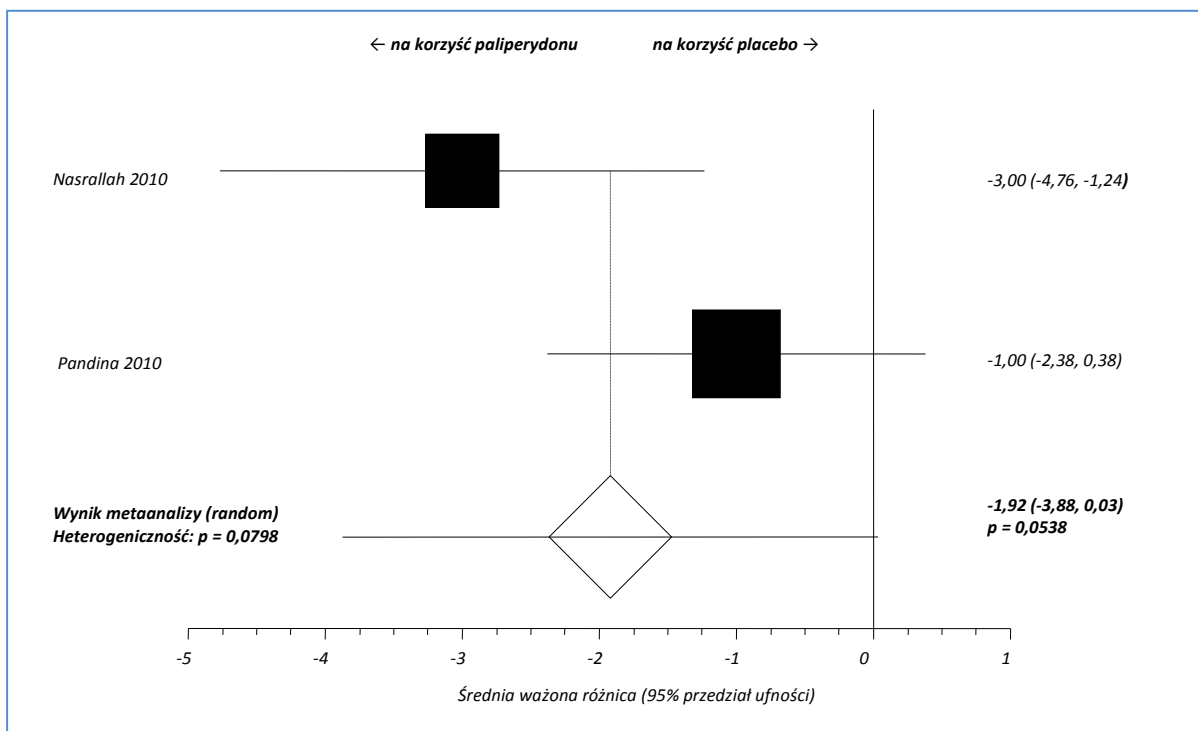
Paliperidon stosowany w dawce podtrzymującej 75 mg eq. (po wcześniejszych dwóch dawkach inicjujących 150 i 100 mg eq. podawanych odpowiednio w 1. i 8. dniu leczenia) skutkowało redukcją wyniku domeny skali PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii średnio o 1,1 punktu, podczas gdy w grupie placebo odnotowano zwiększenie wyniku tej podskali średnio o 1,6 punktu. Różnica zmian pomiędzy grupami była istotna statystycznie, MD = -2,7 (95% CI: -4,1; -1,4), p < 0,0001.

### **Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

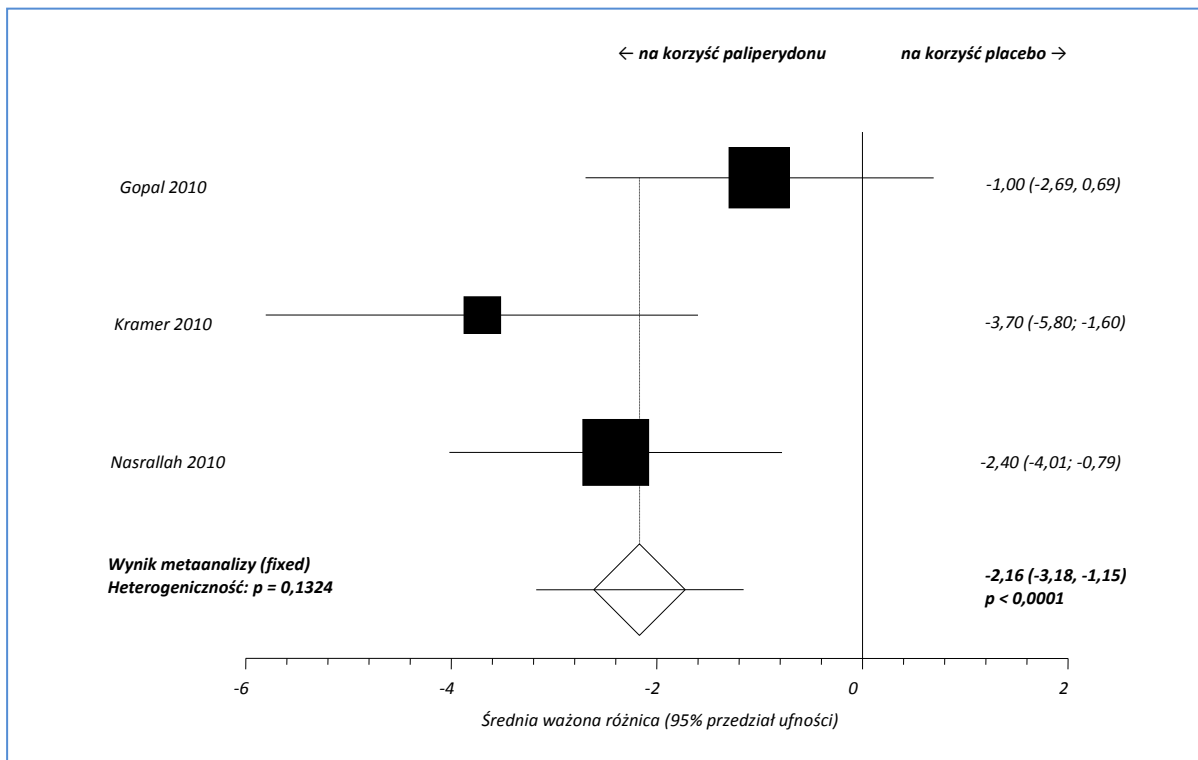
W większości porównań paliperidonu podawanego w dawkach 25, 50, 100 lub 150 mg eq. z placebo zaobserwowano istotnie większe złagodzenie objawów pozytywnych schizofrenii, p ≤ 0,01 – w zależności od zastosowanej dawki leku zmiany wyniku domeny PANSS były o przynajmniej 2,1-4,60 punktu większe niż w grupie kontrolnej. Wyjątek stanowią grupy dawek 25 i 50 mg eq paliperidonu odpowiednio w badaniach *Pandina 2010* i *Gopal 2010*, gdzie nie wykazano istotnych różnic w zmianach powyższej domeny wobec placebo, p = 0,011 i p = 0,27.

Przeprowadzenie metaanaliz na podstawie wyjściowych danych z poszczególnych badań możliwe było dla 3 dawek paliperidonu 25, 50 i 100 mg eq. Wyniki obliczeń przedstawiono kolejno na poniższych wykresach.

Wykres 50. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

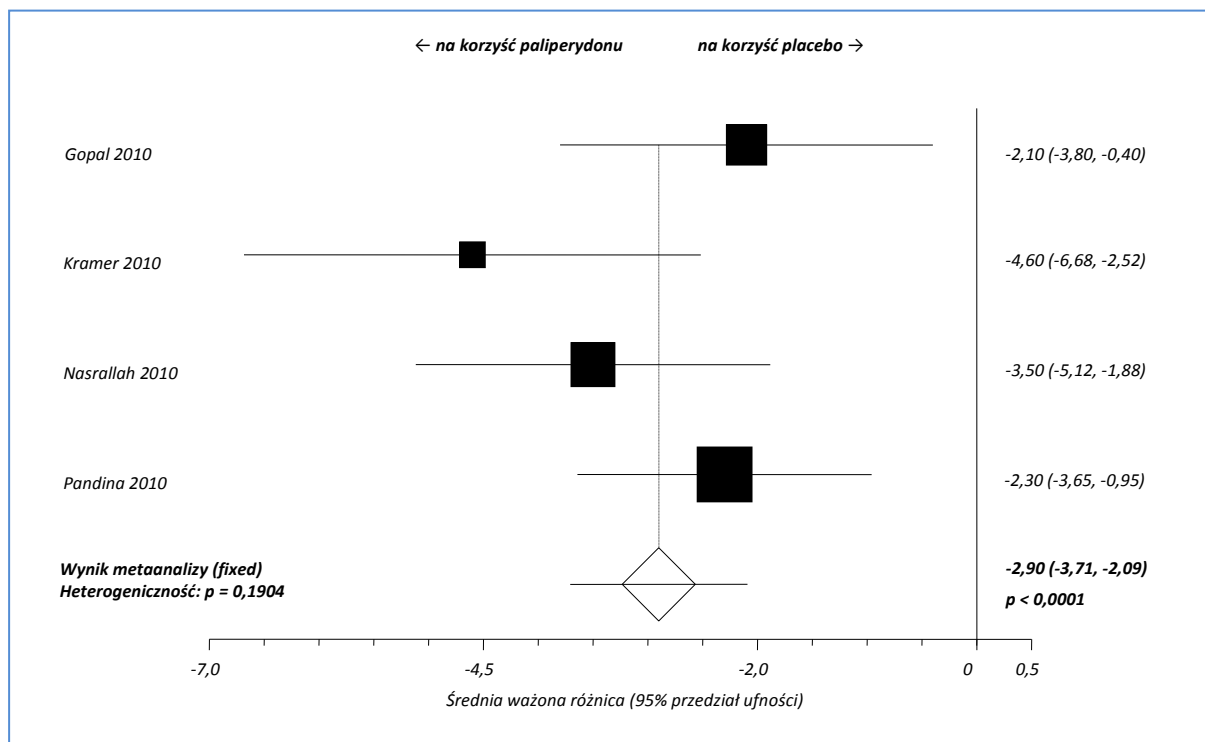


Wykres 51. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.





Wykres 52. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Paliperidon podawany w dawkach 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo, istotnie skuteczniej zmniejszał występowanie objawów pozytywnych wchodzących w skład domeny skali PANSS, odpowiednio WMD = -2,16 (95% CI: -3,18; -1,15) i WMD = -2,90 (95% CI: -3,71; -2,09); z uwagi na nieznaną heterogeniczność danych obie metaanalizy wykonano modelem efektów stałych,  $p > 0,1$ . Natomiast w przypadku dawki 25 mg eq. paliperidonu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy wobec grupy placebo, WMD = -1,92 (95% CI: -3,88, 0,03). W metaanalizie posłużono się modelem efektów zmiennych,  $p = 0,0798$  dla oceny heterogeniczności danych wyjściowych.

#### **Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010**

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

Tabela 181. Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2010).

Badanie	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
	53	28,1 (5,1)	-3,9 (7,28*)	57	27,5 (5,6)	-2,5 (6,79*)	-1,40 (-4,03; 1,23); p = 0,2483
	<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
	58	26,5 (4,8)	-5,7 (7,62*)	57	27,5 (5,6)	-2,5 (6,79*)	<b>-3,20 (-5,84; -0,56); p = 0,0086</b>
	<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
	48	27,3 (5,0)	-6,3 (6,93*)	57	27,5 (5,6)	-2,5 (6,79*)	<b>-3,80 (-6,43; -1,17); p = 0,0027</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych, którzy otrzymywali doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją, paliperidon podawany w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo skutkował istotnie większą redukcją pozytywnych objawów choroby, MD = -3,2 (95% CI: -5,84; -0,56), p = 0,0086. W przypadku dawki leku 150 mg eq., efekt był jeszcze większy, MD = -3,80 (95% CI: -6,43; -1,17), p = 0,0027. Natomiast redukcja wyniku analizowanej podskali PANSS w grupie paliperidonu 25 mg eq. w porównaniu do placebo nie była znamieną statystycznie, p = 0,2483. Rezultaty te były zgodne z obserwacjami odnotowanymi w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

#### 1.7.4.1.6. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne

Powyższy punkt końcowy oceniano w pięciu badaniach: *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Domena PANSS dotycząca objawów negatywnych jest kolejną z 5 domen powstałych poprzez transformację podstawowej skali PANSS, z uwagi na złożony obraz psychopatologiczny schizofrenii. Domena ocenia następujące punkty negatywne: stopień afektywne, zubożenie kontaktu, wycofanie emocjonalne, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, brak spontaniczności i płynności konwersacji, aktywne unikanie kontaktów społecznych oraz spowolnienie ruchowe. Zmniejszenie punktacji domeny jest równoznaczne z redukcją nasilenia wymienionych objawów. Dane dotyczące zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 182. Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne; paliperidon vs placebo; badanie Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	22,2 (5,3)	18,4* (bd.)	-3,8 (5,2)	125	23,2 (4,7)	20,8* (bd.)	-2,4 (5,2)	<b>-1,40</b> <b>(-2,68; -0,12)*;</b> <b>p = 0,003</b>
Pandina 2010	155	20,7 (5,2)	19,0* (bd.)	-1,7 (5,7)	160	20,4 (5,1)	20,1* (bd.)	-0,3 (6,0)	<b>-1,40</b> <b>(-2,69; -0,11)*;</b> <b>p = 0,03</b>
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	21,5 (4,6)	19,6* (bd.)	-1,9 (6,7)	132	22,2 (4,5)	20,5* (bd.)	-1,7 (6,0)	-0,20 <b>(-1,87; 1,47)*;</b> <b>p = 0,63</b>
Kramer 2010	63	23,3 (4,88)	21,4* (bd.)	-1,9 (5,12)	66	23,6 (4,70)	23,9* (bd.)	0,3 (5,03)	<b>-2,20</b> <b>(-3,95; -0,45)*;</b> <b>p = 0,010</b>
Nasrallah 2010	128	22,7 (5,8)	19,2* (bd.)	-3,5 (6,4)	125	23,2 (4,7)	20,8* (bd.)	-2,4 (5,2)	-1,10 <b>(-2,54; 0,34)*;</b> <b>p = 0,041<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
Takahashi 2013	159	22,8 (6,04)	21,4* (bd.)	-1,4 (5,76)	164	21,7 (6,22)	22,6* (bd.)	0,9 (5,82)	<b>-2,0 (-3,2; -0,8);</b> <b>p = 0,0012</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	22,0 (4,9)	18,5* (bd.)	-3,5 (4,9)	132	22,2 (4,5)	20,5* (bd.)	-1,7 (6,0)	<b>-1,80</b> <b>(-3,27; -0,33)*;</b> <b>p = 0,02</b>
Kramer 2010	68	22,3 (4,42)	19,7* (bd.)	-2,6 (4,47)	66	23,6 (4,70)	23,9* (bd.)	0,3 (5,03)	<b>-2,90</b> <b>(-4,51; -1,29)*;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Nasrallah 2010	131	22,9 (5,1)	19,0* (bd.)	-3,9 (5,8)	125	23,2 (4,7)	20,8* (bd.)	-2,4 (5,2)	<b>-1,50</b> <b>(-2,85; -0,15)*;</b> <b>p = 0,007</b>
Pandina 2010	161	20,6 (5,1)	18,6* (bd.)	-2,0 (4,9)	160	20,4 (5,1)	20,1* (bd.)	-0,3 (6,0)	<b>-1,70</b> <b>(-2,90; -0,50)*;</b> <b>p = 0,006</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	21,4 (5,4)	18,6* (bd.)	-2,8 (5,9)	160	20,4 (5,1)	20,1* (bd.)	-0,3 (6,0)	<b>-2,50</b> <b>(-3,80; -1,20)*;</b> <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej).

**Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

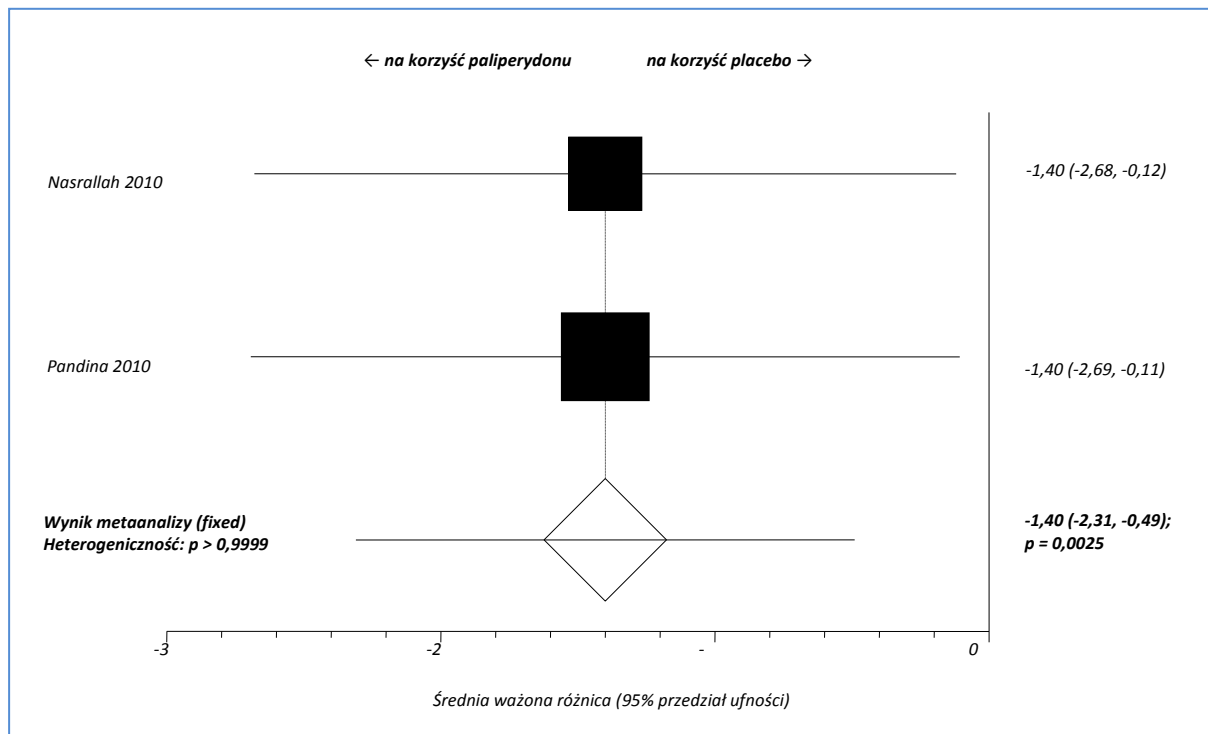
W badaniu *Takahashi 2013* wykazano, że paliperidon podawany w dawce podtrzymującej 75 mg eq. w porównaniu do placebo, skutkuje złagodzeniem objawów negatywnych – średnia różnica zmian wyniku domeny PANSS pomiędzy grupami była istotna statystycznie, na korzyść paliperidonu, MD = -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8), p = 0,0012.

**Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

Chorzy otrzymujący paliperidon uzyskiwali istotnie większą redukcję wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy niż chorzy, którym podawano wyłącznie placebo, średnio o 1,4 do 2,5 punktu w zależności od zastosowanej dawki leku (25, 50, 100 lub 150 mg eq.). Dla większości porównań różnice pomiędzy grupami były istotne statycznie, z wyjątkiem porównania dawki 50 mg eq. leku vs placebo w badaniach *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010*. Zaznaczyć jednak należy, że w drugim z badań autorzy przedstawili dane, świadczące o znamienności różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS, na korzyść paliperidonu, p = 0,041 (rozbieżność mogła wynikać z faktu zastosowania przez nich bardziej zaawansowanej metody, uwzględniającej dopasowanie określonych czynników).

Korzystając z danych otrzymanych z badań, przeprowadzono metaanalizę średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne dla dawek 25, 50 i 100 mg eq. paliperidonu w porównaniu do placebo. Rezultat pierwszego porównania przedstawiono na poniższym wykresie.

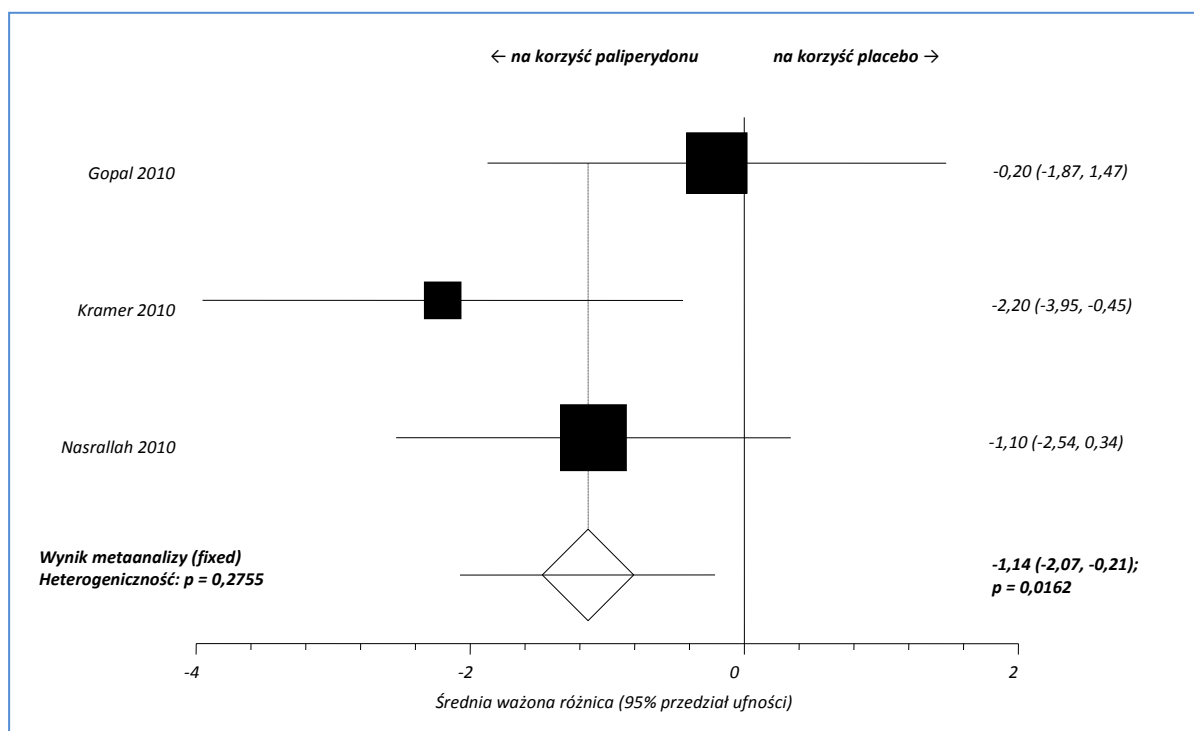
Wykres 53. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wynik powyższej metaanalizy wykazał znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść paliperidonu podawanego w dawce 25 mg eq., w redukcji wyniku domeny PANSS związanej z objawami negatywnymi, WMD = -1,40 (95% CI: -2,31; -0,49),  $p = 0,0025$ . W związku z nieistotną heterogenicznością danych wyjściowych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych,  $p > 0,9999$ .

Kolejnym statystycznym zestawieniem danych wyjściowych (z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*) dotyczących domeny objawów negatywnych skali PANSS było porównanie paliperidonu w dawce 50 mg eq. z placebo. Wynik tej metaanalizy zaprezentowano na poniższym wykresie.

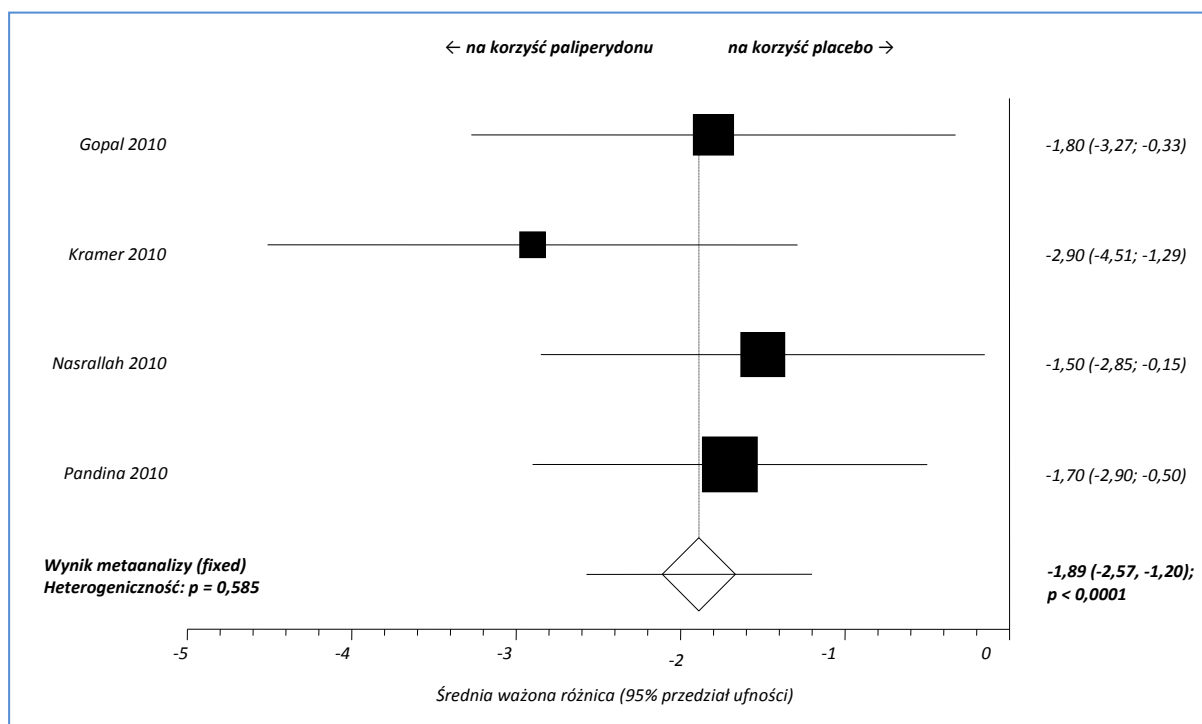
Wykres 54. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny PANSS oceniającej objawy negatywne wyniosła -1,14 (95% CI: -2,07; -0,21), co oznacza, że zastosowanie paliperidonu w dawce 50 mg eq. w porównaniu do placebo, prowadzi do istotnie większej poprawy objawów uwzględnionych w domenie negatywnej skali PANSS,  $p = 0,0162$ . W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienne,  $p = 0,2755$ .

Ostatnia metaanaliza dotyczyła porównania paliperidonu stosowanego w dawce 100 mg eq. vs placebo. Uzyskana za pomocą efektów stałych ( $p = 0,585$  dla oceny heterogeniczności danych) średnia ważona różnica zmian wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy dla powyższego porównania była istotna statystycznie na korzyść paliperidonu, WMD = -1,89 (95% CI: -2,57; -1,20),  $p < 0,0001$ . Wyniki obliczeń przedstawiono graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 55. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



### Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010

W tabeli zamieszczonej poniżej zaprezentowano informacje z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS dotyczącej objawów negatywnych w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

Tabela 183. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; badanie *Pandina 2010* (publikacja *Sliwa 2011*).

Badanie	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
	<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
	53	20,5 (5,1)	-1,8 (5,82*)	57	19,4 (4,7)	-0,1 (6,04*)	-1,70 (-3,92; 0,52); p = 0,1078
	<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	58	19,8 (4,6)	-3,1(6,09*)	57	19,4 (4,7)	-0,1 (6,04*)	<b>-3,00 (-5,22; -0,78);</b> <b>p = 0,0036</b>
	<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
	48	22,8 (5,8)	-3,3 (6,24*)	57	19,4 (4,7)	-0,1 (6,04*)	<b>-3,20 (-5,55; -0,85);</b> <b>p = 0,0042</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Różnica zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne pomiędzy grupami paliperidonu stosowanego w dawkach 100 lub 150 mg eq., a kontrolną, wyniosła odpowiednio MD = -3,00 (95% CI: -5,22; -0,78) i -3,20 (95% CI: -5,55; -0,85), obydwa wyniki były znamienne statystycznie  $p = 0,0036$  i  $p = 0,0042$ . W przypadku porównania dawki 25 mg eq. vs placebo różnica zmian pomiędzy grupami nie była znamienna,  $p = 0,1078$ .

#### 1.7.4.1.7. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia

Kolejna oceniana w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* domena skali PANSS składała się z następujących punktów: dezorganizacji koncepcyjnego myślenia, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, manieryzmu i póź, zubożenia uwagi, zaburzenia woli, zaabsorbowania wewnętrznego oraz dezorientacji. Zmniejszenie punktacji domeny oceniającej dezorganizację myślenia wskazuje na polepszenie stanu chorego.

Tabela 184. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	21,3 (4,5)	18,6* (bd.)	-2,7 (5,3)	125	21,2 (4,5)	19,1* (bd.)	-2,1 (5,0)	-0,60 (-1,87; 0,67)*; $p = 0,343$
<i>Pandina 2010</i>	155	20,1 (4,4)	17,9* (bd.)	-2,2 (4,8)	160	19,8 (4,3)	19,4* (bd.)	-0,4 (5,1)	<b>-1,80 (-2,89; -0,71)*;</b> $p < 0,001$
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	21,7 (3,6)	19,5* (bd.)	-2,2 (4,5)	132	21,0 (5,0)	20,2* (bd.)	-0,8 (4,9)	<b>-1,40 (-2,66; -0,14)*;</b> $p = 0,03$
<i>Kramer 2010</i>	63	22,6 (4,52)	21,1* (bd.)	-1,5 (5,64)	66	22,3 (4,24)	23,1* (bd.)	0,8 (4,89)	<b>-2,30 (-4,12; -0,48)*;</b> $p = 0,012$
<i>Nasrallah 2010</i>	128	21,4 (4,9)	18,4* (bd.)	-3,0 (5,1)	125	21,2 (4,5)	19,1* (bd.)	-2,1 (5,0)	-0,90 (-2,14; 0,34)*; $p = 0,198$
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
<i>Takahashi 2013</i>	159	20,8 (4,83)	20,2* (bd.)	-0,6 (5,11)	164	19,6 (5,13)	21,5* (bd.)	1,9 (5,24)	<b>-2,2 (-3,4; -1,1);</b> $p < 0,0001$
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	21,2 (4,3)	19,0* (bd.)	-2,2 (4,8)	132	21,0 (5,0)	20,2* (bd.)	-0,8 (4,9)	<b>-1,40 (-2,69; -0,11)*;</b> $p = 0,03$
<i>Kramer</i>	68	21,5 (3,16)	19,4* (bd.)	-2,1 (4,64)	66	22,3 (4,24)	23,1* (bd.)	0,8 (4,89)	<b>-2,90 (-4,51; -1,29)*;</b>

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<i>2010</i>									<b>p &lt; 0,001</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	20,9 (4,3)	17,8* (bd.)	-3,1 (5,3)	125	21,2 (4,5)	19,1* (bd.)	-2,1 (5,0)	-1,00 (-2,26; 0,26)*; p = 0,067
<i>Pandina 2010</i>	161	19,7 (4,6)	17,1* (bd.)	-2,6 (4,6)	160	19,8 (4,3)	19,4* (bd.)	-0,4 (5,1)	<b>-2,20 (-3,26;-1,14)*;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	20,5 (5,0)	17,7* (bd.)	-2,8 (4,8)	160	19,8 (4,3)	19,4* (bd.)	-0,4 (5,1)	<b>-2,40 (-3,49;-1,31)*;</b> <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

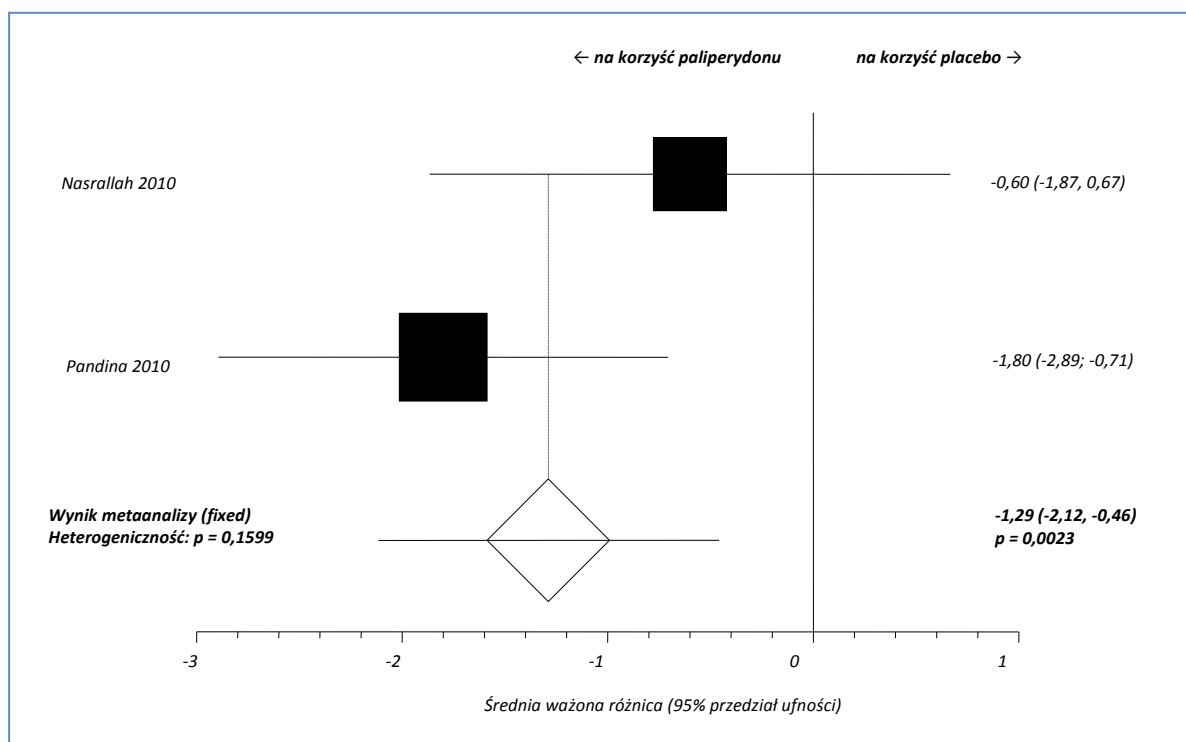
Chorzy leczeni paliperidonom według zalecanego schematu uzyskali redukcję wyniku domeny skali PANSS oceniającej dezorganizację myślenia, w porównaniu do zwiększenia tego wyniku u chorych w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, MD = -2,2 (95% CI: -3,4; -1,1), p < 0,0001.

### **Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

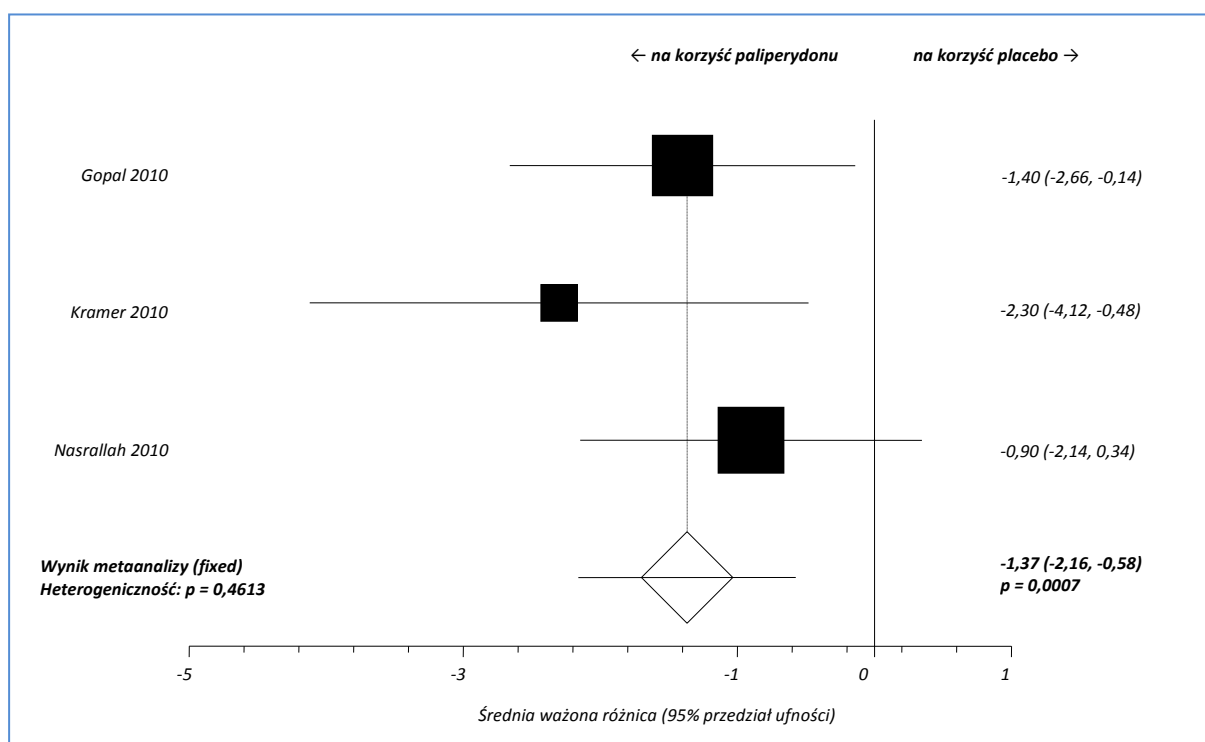
W badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010* wszystkie analizowane schematy dawkowania paliperidonu w porównaniu do kontroli placebo skutkowały istotnie większą redukcją wyniku analizowanej domeny PANSS, średnio o 1,4 do 2,9 punktu, p ≤ 0,03. Jedynie w badaniu *Nasrallah 2010* w przypadku żadnej z ocenianych dawek leku, 25, 50 i 100 mg eq., nie wykazano znamiennego efektu stosowania paliperidonu wobec placebo, odpowiednio p = 0,343, p = 0,198 i p = 0,067.

Przeprowadzone metaanalizy danych z odpowiednich badań potwierdziły powyższe wnioskowanie o istotnie większej skuteczności paliperidonu podawanego w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo we wpływie na redukcję wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia, odpowiednio p = 0,0023, p = 0,0007 i p < 0,0001. Szczegółowe wyniki metaanaliz dla poszczególnych dawek leku zamieszczono na poniższych wykresach.

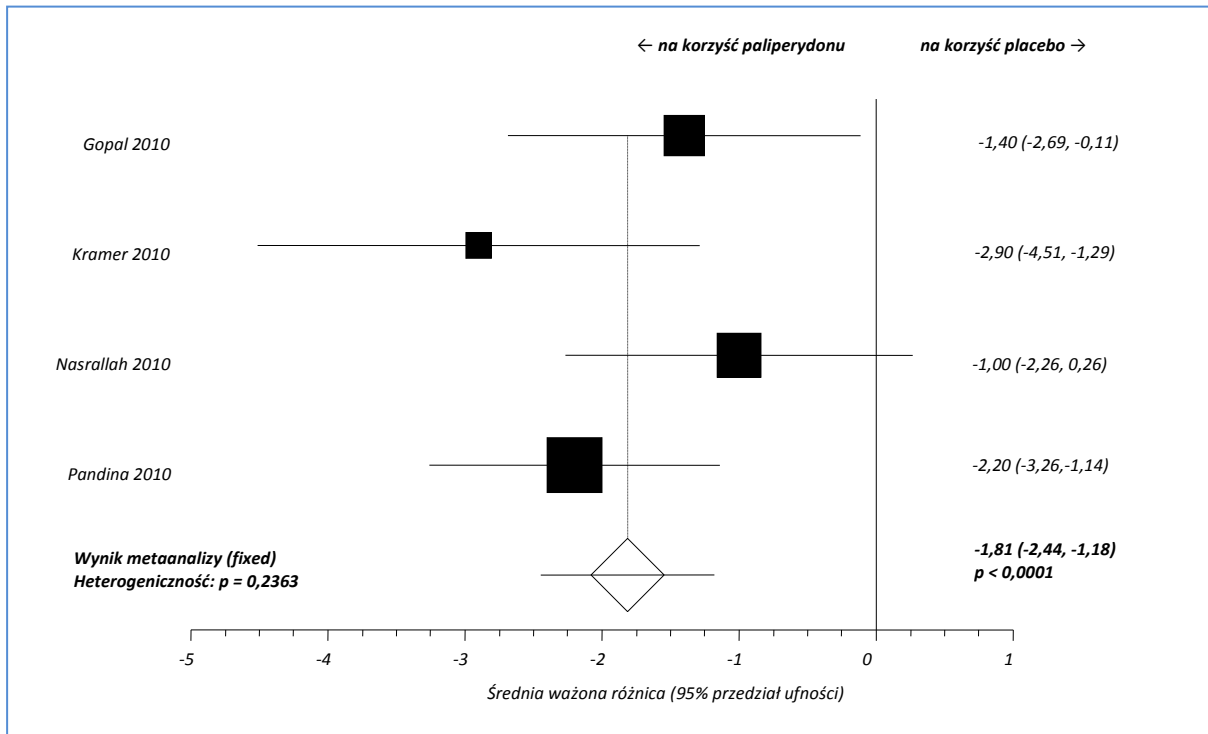
Wykres 56. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Wykres 57. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 58. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



**Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010**

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmian wyniku domeny PANSS dotyczącej dezorganizacji myślenia u chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu Pandina 2010. Dane na ten temat przedstawiono w publikacji Sliwa 2011.

Tabela 185. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).

Badanie	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*; p	
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)		
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	53	20,4 (4,9)	-2,1 (5,82*)	57	20,4 (4,3)	-0,2 (5,28*)	-1,90 (-3,97; 0,17); p = 0,0497^	
	<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>							
	58	19,7 (4,5)	-3,9 (5,33*)	57	20,4 (4,3)	-0,2 (5,28*)	-3,70 (-5,64; -1,76); p < 0,0001	
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
	48	21,8 (5,4)	-3,1 (5,54*)	57	20,4 (4,3)	-0,2 (5,28*)	-2,90 (-4,97; -0,83); p = 0,0007	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej).

W analizowanej podgrupie chorych wszystkie analizowane dawki paliperidonu w porównaniu do placebo okazały się istotnie efektywniejsze w łagodzeniu dezorientacji myślenia,  $p = 0,0497$  dla dawki 25 mg eq.,  $p < 0,0001$  i  $p = 0,0007$  odpowiednio dla dawek 100 i 150 mg eq.

#### 1.7.4.1.8. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie

Domena skali PANSS definiująca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie dotyczy objawów schizofrenii pozostających w relacji z podnieceniem, wrogością, osłabieniem kontroli impulsów i brakiem współpracy. Podobnie jak w przypadku pozostałych czterech domen skali PANSS, zmniejszenie punktacji interpretuje się jako polepszenie stanu zdrowotnego pacjenta. Dane związane z oceną tego punktu końcowego z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 186. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	9,4 (3,2)	9,1* (bd.)	-0,3 (4,2)	125	9,0 (3,0)	9,7* (bd.)	0,7 (4,3)	-1,00 (-2,05; 0,05)*; p = 0,096
<i>Pandina 2010</i>	155	9,2 (3,1)	19,0* (bd.)	0,0 (4,6)	160	9,3 (3,4)	10,0* (bd.)	0,7 (4,7)	-0,70 (-1,73; 0,33)*; p = 0,10
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	9,1 (2,9)	9,0* (bd.)	-0,1 (3,4)	132	9,8 (3,4)	10,6* (bd.)	0,8 (4,8)	-0,90 (-2,04; 0,24)*; <b>p = 0,02<sup>^</sup></b>
<i>Kramer 2010</i>	63	8,1 (2,35)	8,9* (bd.)	0,8 (4,26)	66	8,7 (3,26)	23,9* (bd.)	2,1 (4,37)	-1,30 (-2,79; 0,19)*; <b>p = 0,080<sup>^^</sup></b>
<i>Nasrallah 2010</i>	128	9,6 (3,4)	8,8* (bd.)	-0,8 (4,5)	125	9,0 (3,0)	9,7* (bd.)	0,7 (4,3)	<b>-1,50 (-2,59; -0,41); p = 0,013</b>
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
<i>Takahashi 2013</i>	159	8,6 (3,42)	9,0* (bd.)	0,4 (4,15)	164	8,3 (3,07)	10,2* (bd.)	1,9 (4,23)	<b>-1,4 (-2,3; -0,5); p = 0,0023</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	9,4 (3,0)	9,3* (bd.)	-0,1 (4,2)	132	9,8 (3,4)	10,6* (bd.)	0,8 (4,8)	-0,90 (-2,11; 0,31); <b>p = 0,03<sup>^</sup></b>

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<i>Kramer 2010</i>	68	8,1 (2,74)	8,5* (bd.)	0,4 (3,95)	66	8,7 (3,26)	23,9* (bd.)	2,1 (4,37)	<b>-1,70 (-3,11; -0,29); p = 0,006</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	9,1 (3,3)	8,0* (bd.)	-1,1 (4,0)	125	9,0 (3,0)	9,7* (bd.)	0,7 (4,3)	<b>-1,80 (-2,82; -0,78); p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	9,1 (3,2)	8,2* (bd.)	-0,9 (4,0)	160	9,3 (3,4)	10,0* (bd.)	0,7 (4,7)	<b>-1,60 (-2,55; -0,65); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	9,6 (3,4)	18,6* (bd.)	-1,4 (3,9)	160	9,3 (3,4)	10,0* (bd.)	0,7 (4,7)	<b>-2,10 (-3,05; -1,15); p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej);

^^ różnica istotna statystycznie zgodnie z poziomem istotności  $p = 0,1$  przyjętym w badaniu *Kramer 2010*; w niniejszym raporcie przyjęto poziom istotności  $p = 0,05$ , dlatego różnica pomiędzy grupami nie była znamienne.

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

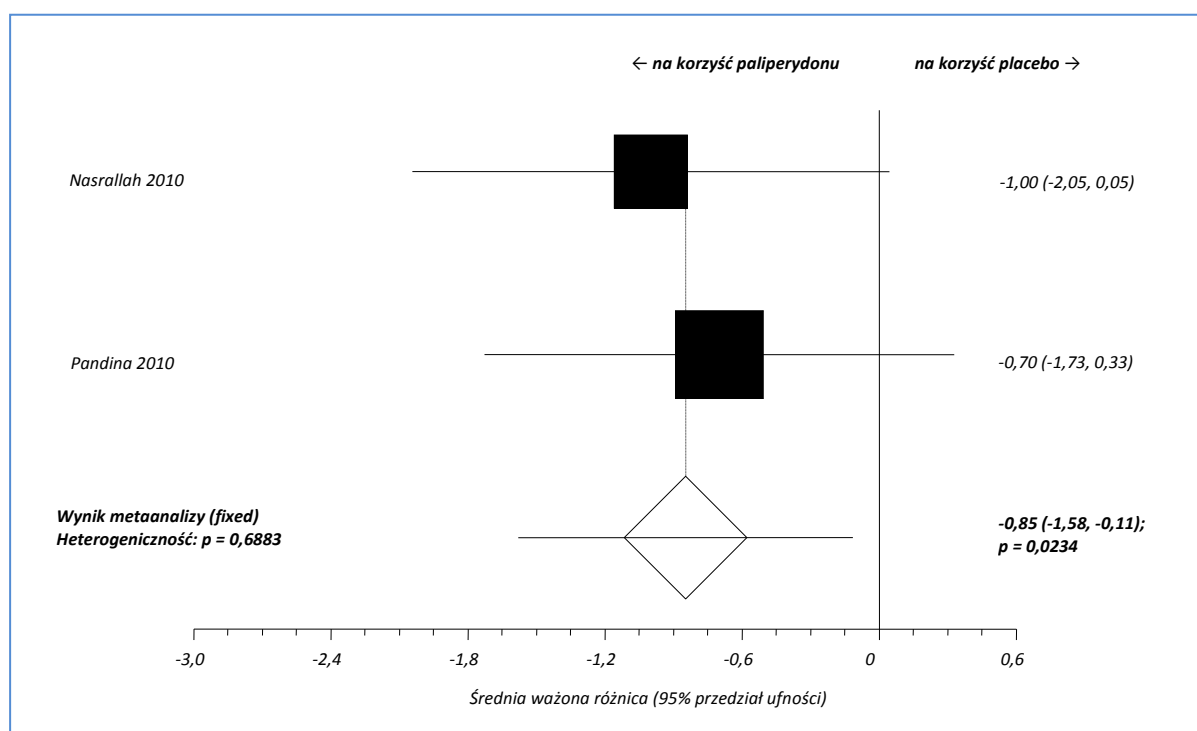
Średnia różnica zmian wyniku domeny skali PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i poburzenie w grupie paliperidonu stosowanego w zalecanym schemacie leczenia w porównaniu do grupy placebo wyniosła -1,4 (95% CI: -2,3; -0,5), co świadczy o istotnym statystycznie efekcie stosowania leku,  $p = 0,0023$  (*Takahashi 2013*).

### **Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W porównaniu do kontroli placebo istotny statystycznie wpływ na objawy niekontrolowanej wrogości i poburzenia wykazywały jedynie większe dawki paliperidonu – 100 i 150 mg eq.,  $p \leq 0,03$  dla porównań w poszczególnych badaniach. Zaznaczyć przy tym należy, że w przypadku porównania dawki 100 mg eq. vs placebo w badaniu *Gopal 2010*, obliczenia autorów raportu nie wykazały znamiennej różnicy pomiędzy grupami (mogło to wynikać z faktu zastosowania innej metody statystycznej). W większości badań mniejsze dawki paliperidonu – 25 i 50 mg eq. skutkowały podobnymi jak w przypadku placebo zmianami wyniku analizowanej domeny PANSS; również w tej grupie porównań odmienne wnioskowanie przedstawiono w badaniach *Gopal 2010* i *Kramer 2010*, w których wykazano istotnie większą skuteczność dawki 50 mg eq. leku vs placebo (w drugim z badań wynikało to jednak z przyjętego przez autorów poziomu istotności statystycznej  $p = 0,1$ , wobec poziomu  $p = 0,05$  przyjętego w raporcie).

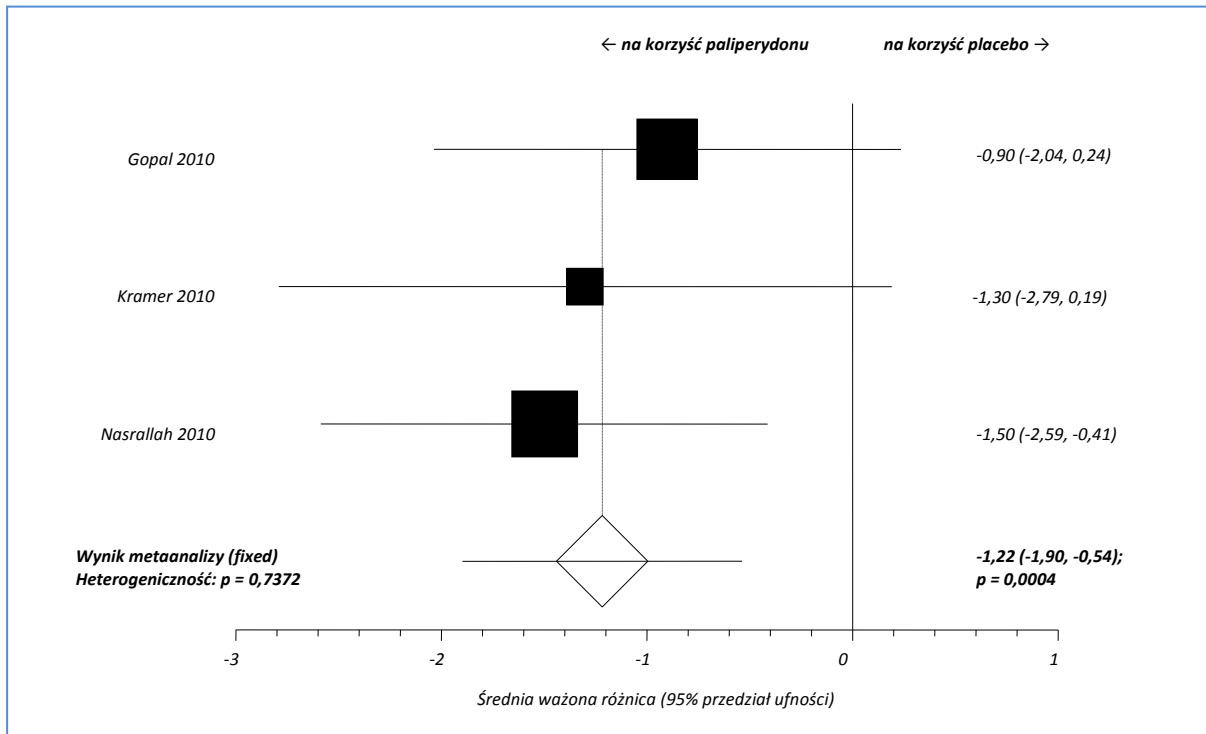
Wyjściowe dane z powyższych badań umożliwiły ilościową analizę efektu stosowania paliperidonu w porównaniu do placebo. Przeprowadzone metaanalizy wzmocniły wyniki poszczególnych prób klinicznych, wskazując na istotnie większą redukcję wyniku domeny skali PANSS odnoszącej się do niekontrolowanej wrogości i pobudzenia w przypadku dawki 25 mg eq. tego leku w porównaniu do placebo, WMD = -0,85 (95% CI: -1,58; -0,11),  $p = 0,0234$ , a także w przypadku dawek 50 i 100 mg eq., odpowiednio WMD = -1,22 (95% CI: -1,90; -0,54),  $p = 0,0004$  i WMD = -1,52 (95% CI: -2,07; -0,97),  $p < 0,0001$ .

Wykres 59. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

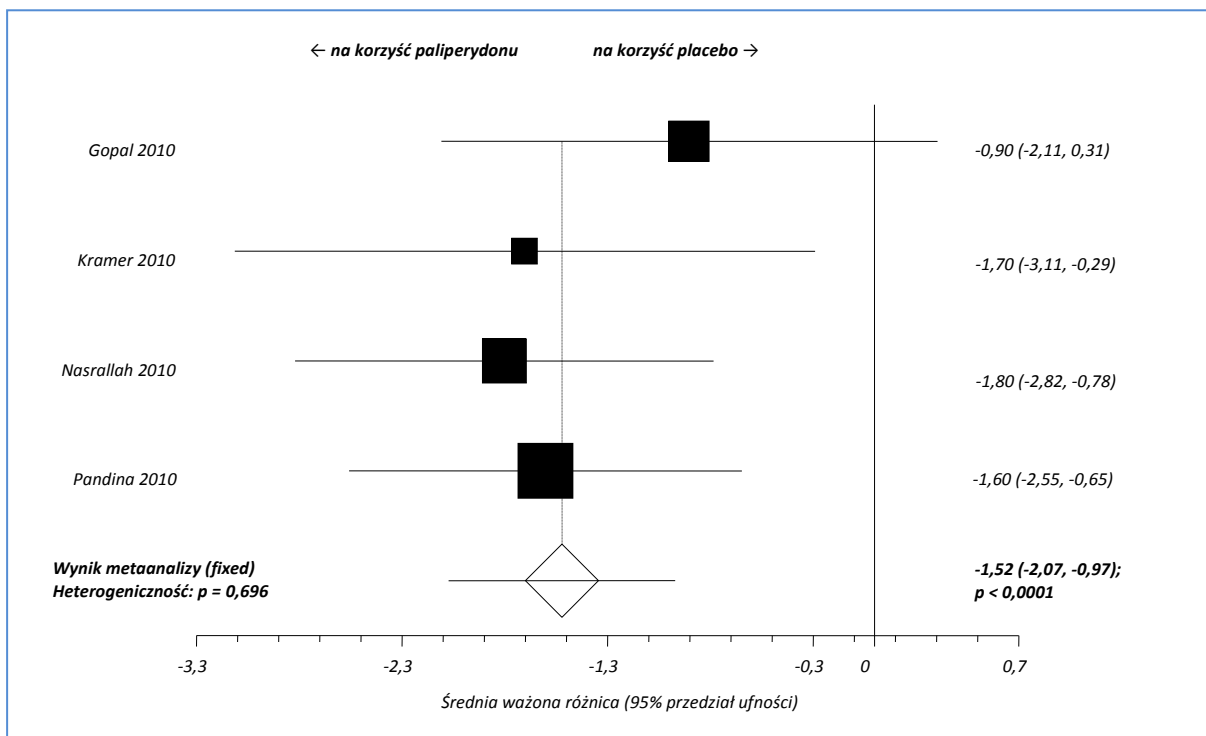




Wykres 60. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 61. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



**Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010**

W tabeli poniżej zamieszczono dane z badania *Pandina 2010*, dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (Sliwa 2011).

*Tabela 187. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).*

Badanie	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
	53	10,0 (3,5)	0,4 (5,10*)	57	9,4 (3,2)	1,4 (5,28*)	-1,00 (-2,94; 0,94); p = 0,2284
	<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
	58	9,0 (3,3)	-1,9 (5,33*)	57	9,4 (3,2)	1,4 (5,28*)	<b>-3,30 (-5,24; -1,36); p = 0,0001</b>
	<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
	48	9,5 (3,6)	-2,0 (4,85*)	57	9,4 (3,2)	1,4 (5,28*)	<b>-3,40 (-5,35; -1,45); p = 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki uzyskane u chorych otrzymujących doustny rysperydon (w okresie 2 tygodni przed randomizacją) były podobne do tych, które uzyskano dla populacji ogólnej badania *Pandina 2010* – paliperidon podawany w dawkach 100 lub 150 mg eq. w porównaniu do kontroli placebo istotnie korzystniej redukował punktację domeny skali PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie,  $p = 0,0001$  dla obu porównań. Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy zmian wyniku tej domeny dla najmniejszej dawki leku – 25 mg eq.,  $p = 0,2284$ .

#### 1.7.4.1.9. Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję

Zmiana nasilenia objawów schizofrenii w postaci lęku, napięcia, depresji oraz poczucia winy stanowiła jeden z punktów końcowych badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* – niższa wartość wyniku domeny skali PANSS dotyczącej tych objawów dowodzi o lepszym stanie psychicznym chorego. Dane związane z oceną tego punktu końcowego zawiera poniższa tabela.

Tabela 188. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	10,6 (3,3)	8,9* (bd.)	-1,7 (3,5)	125	11,2 (3,3)	10,0* (bd.)	-1,2 (3,2)	-0,50 (-1,33; 0,33)*; p = 0,041 <sup>^</sup>
Pandina 2010	155	10,7 (3,4)	9,5* (bd.)	-1,2 (3,8)	160	10,8 (3,3)	9,9* (bd.)	-0,9 (4,0)	-0,30 (-1,16; 0,56)*; p = 0,45
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	11,1 (2,8)	9,9* (bd.)	-1,2 (3,5)	132	11,6 (3,2)	10,6* (bd.)	-1,0 (3,7)	-0,20 (-1,16; 0,76)*; p = 0,20
Kramer 2010	63	9,7 (2,72)	9,1* (bd.)	-0,6 (3,52)	66	9,3 (2,58)	10,4* (bd.)	1,1 (2,98)	<b>-1,70 (-2,82; -0,58)*;</b> p = 0,002
Nasrallah 2010	128	10,5 (2,8)	8,8* (bd.)	-1,5 (3,4)	125	11,2 (3,3)	10,0* (bd.)	-1,2 (3,2)	-0,30 (-1,11; 0,51)*; p = 0,127
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
Takahashi 2013	159	9,4 (3,14)	9,0* (bd.)	-0,4 (3,54)	164	9,5 (3,02)	10,2* (bd.)	0,7 (3,27)	<b>-1,1 (-1,9; -0,4);</b> p = 0,0025
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	11,1 (2,9)	9,4* (bd.)	-1,7 (3,6)	132	11,6 (3,2)	10,6* (bd.)	-1,0 (3,7)	-0,70 (-1,67; 0,27)*; p = 0,009 <sup>^</sup>
Kramer 2010	68	9,4 (2,54)	8,9* (bd.)	-0,5 (2,90)	66	9,3 (2,58)	10,4* (bd.)	1,1 (2,98)	<b>-1,60 (-2,60; -0,60)*;</b> p < 0,001
Nasrallah 2010	131	11,0 (3,3)	8,7* (bd.)	-2,3 (3,1)	125	11,2 (3,3)	10,0* (bd.)	-1,2 (3,2)	<b>-1,10 (-1,87; -0,33)*;</b> p < 0,001
Pandina 2010	161	10,4 (3,4)	8,2* (bd.)	-1,8 (3,8)	160	10,8 (3,3)	9,9* (bd.)	-0,9 (4,0)	<b>-0,90 (-1,75; -0,05)*;</b> p = 0,004
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	10,6 (3,2)	8,8* (bd.)	-1,8 (3,8)	160	10,8 (3,3)	9,9* (bd.)	-0,9 (4,0)	<b>-0,90 (-1,75; -0,05)*;</b> p = 0,01

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej).

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

W grupie paliperidonu podawanego zgodnie z zaleceniami odnotowano zmniejszenie wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję, co świadczy o złagodzeniu tych objawów, podczas gdy w grupie

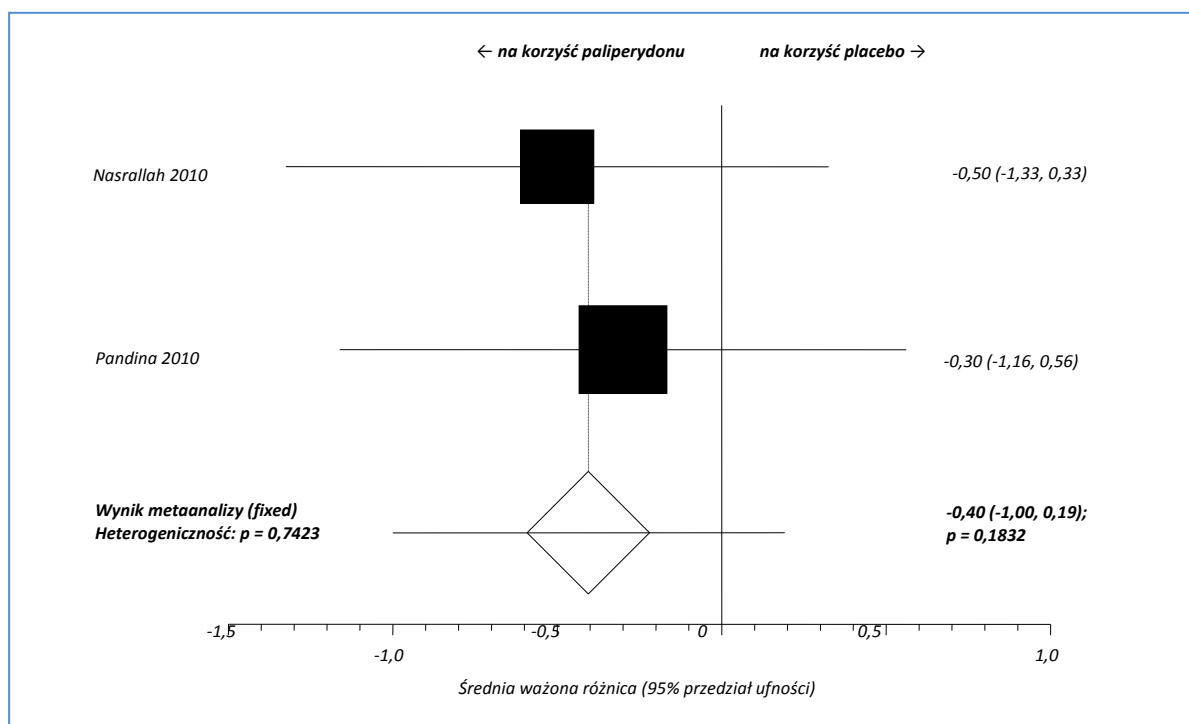
kontrolnej nastąpiło zwiększenie wyniku tej domeny, średnia zmiana odpowiednio -0,4 vs 0,7, różnica pomiędzy grupami była znamienna, MD = -1,1 (95% CI: -1,9; -0,4), p = 0,0025.

#### **Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

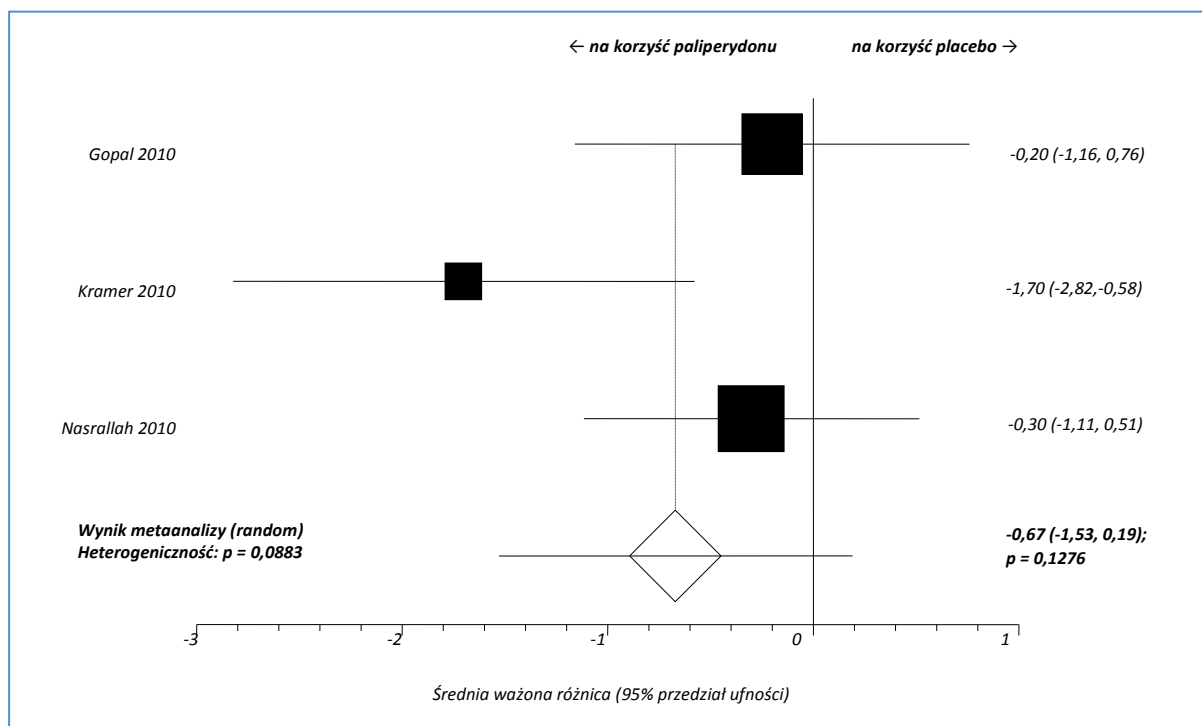
Na podstawie wyników badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* można stwierdzić, że paliperidon wykazywał wyraźny efekt w porównaniu do placebo, w przypadku gdy był stosowany w dawkach 100 lub 150 mg eq. – we wszystkich porównaniach tych interwencji autorzy badań wykazali istotnie większą redukcję wyniku domeny skali PANSS oceniającej lęk i depresję po stronie paliperidonu, średnio o 0,7 do 1,6 punktu wobec zmian w grupie placebo, p ≤ 0,009. W przypadku porównania niższych dawek leku vs placebo dostępne dane nie są jednoznacznie – istotne różnice pomiędzy grupami odnotowano w pojedynczych badaniach – w *Nasrallah 2010* dla dawki 25 mg eq. p = 0,041 (wynik niepotwierdzony obliczeniami autorów raportu), w *Kramer 2010* dla dawki 50 mg eq., p = 0,002.

Przeprowadzone na podstawie powyższych badań metaanalizy potwierdziły brak istotnego statystycznie efektu związanego z paliperidonem podawanym w dawce 25 i 50 mg eq. w porównaniu do placebo, odpowiednio p = 0,1832 i p = 0,1276. Jedynie paliperidon stosowany w dawce 100 mg eq. prowadził do znamiennej większej redukcji wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję, WMD = -1,06 (95% CI: -1,50; -0,62), p < 0,0001. Metaanalizę średnich zmian wyniku analizowanej domeny dla dawki 50 mg eq. wykonano z użyciem modelu efektów losowych, ze względu na istotną heterogeniczności danych, p = 0,0883, w pozostałych dwóch zastosowano model efektów stałych, p > 0,1 dla oceny heterogeniczności. Wyniki przeprowadzonych obliczeń dla porównania poszczególnych dawek leku z placebo przedstawiono poniżej na wykresach.

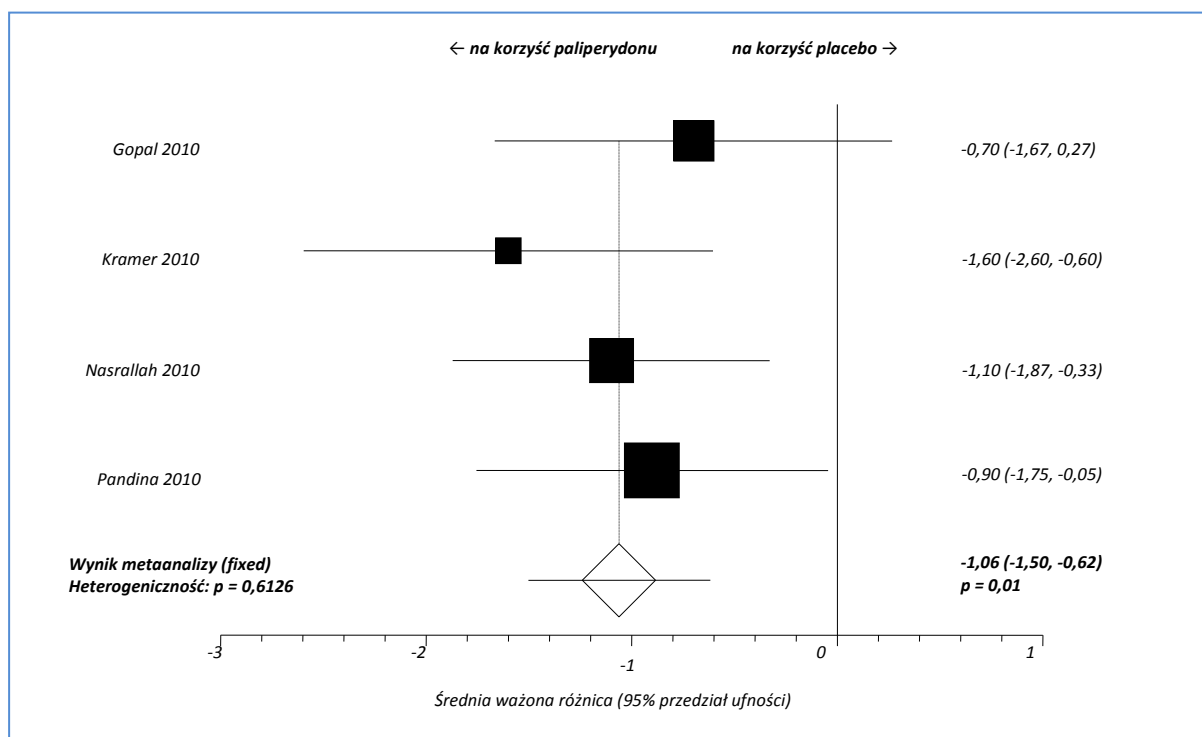
Wykres 62. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 63. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 64. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



### Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010

Dane na temat zmiany wyniku domeny PANSS dotyczącej lęku i depresji w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją uzyskane z badania Pandina 2010 przedstawiono w poniższej tabeli (Sliwa 2011).

Tabela 189. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję w podgrupie chorych leczonych doustnym rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
	53	10,7 (3,2)	-1,2 (3,64*)	57	11,3 (3,5)	-0,2 (3,77*)	-1,00 (-2,39; 0,39); p = 0,1071
	<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
	58	10,2 (3,0)	-1,9 (3,81*)	57	11,3 (3,5)	-0,2 (3,77*)	<b>-1,70 (-3,09; -0,31);</b> <b>p = 0,0091</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
	48	10,1 (2,8)	-2,1 (4,16*)	57	11,3 (3,5)	-0,2 (3,77*)	<b>-1,90 (-3,42; -0,38);</b> <b>p = 0,0058</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy w podgrupie chorych leczonych doustnie rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją są zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania *Pandina 2010* – paliperidon podawany w dawkach 100 lub 150 mg eq. znamiennie efektywniej niż placebo zmniejszał średni wynik domeny skali PANSS dotyczącej lęku i depresji, odpowiednio  $p = 0,0091$  i  $p = 0,0058$ . Różnica pomiędzy dawką tego leku wynoszącą 25 mg eq., a placebo, nie była znamienna,  $p = 0,1071$ .

#### 1.7.4.2. Zmiana wyniku skali PSP

Zmiana wyniku skali PSP, oceniającej problemy i wyniki leczenia pacjentów przebywających w zakładach opieki dziennej, stanowiła jeden z dodatkowych punktów końcowych w większości badań, z wyjątkiem prób *Kramer 2010* i *Takahashi 2013*. Wyższa punktacja tej skali jest równoznaczna z lepszym funkcjonowaniem chorego. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące zmian wyniku uzyskiwanego przez chorych w skali PSP w trakcie leczenia.

Tabela 190. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	119	47,7 (12,2)	54,2* (bd.)	6,5 (15,6)	118	48,0 (12,6)	51,6* (bd.)	3,6 (17,1)	2,90 (-1,27; 7,07); $p = 0,154$
<i>Pandina 2010</i>	155	49,6 (12,5)	52,5* (bd.)	2,9 (15,3)	160	49,7 (12,3)	51,4* (bd.)	1,7 (15,6)	1,20 (-2,21; 4,61); $p = 0,51$ ; ES = 0,08 (0,15; 0,30)^
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	51,0 (13,79)	55,2* (bd.)	4,2 (13,21)	132	49,0 (14,04)	47,8 (bd.)	-1,2 (16,26)	<b>5,40 (1,40; 9,40);</b> $p = 0,004$
<i>Nasrallah 2010</i>	121	46,3 (12,6)	53,1 (bd.)	6,8 (15,4)	118	48,0 (12,6)	51,6* (bd.)	3,6 (17,1)	3,20 (-0,92; 7,32); $p = 0,189$
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	51,4 (13,36)	56,2* (bd.)	4,8 (15,35)	132	49,0 (14,04)	47,8 (bd.)	-1,2 (16,26)	<b>6,00 (1,80; 10,20);</b> $p < 0,001$
<i>Nasrallah 2010</i>	119	45,9 (12,0)	53,3* (bd.)	7,4 (14,6)	118	48,0 (12,6)	51,6* (bd.)	3,6 (17,1)	3,80 (-0,25; 7,85); $p = 0,110$
<i>Pandina 2010</i>	161	50,2 (12,8)	56,3* (bd.)	6,1 (13,6)	160	49,7 (12,3)	51,4* (bd.)	1,7 (15,6)	<b>4,40 (1,20; 7,60);</b> $p = 0,007$ ; ES = 0,33 (0,11; 0,55); $p < 0,05^{\wedge}$



Badanie	Paliperidon				Placebo				MD (95% CI)*; p
	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	W.k. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	48,8 (13,0)	57,1* (bd.)	8,3 (14,7)	160	49,7 (12,3)	51,4* (bd.)	1,7 (15,6)	<b>6,60 (3,28; 9,92); p &lt; 0,001; ES = 0,47 (0,25; 0,69); p ≤ 0,001^</b>
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
<i>Hough 2010</i>	205	72,0 (10,65)	70,5* (bd.)	-1,5 (11,53)	203	72,9 (10,74)	65,7* (bd.)	-7,2 (13,30)	<b>5,70 (3,29; 8,11); p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*;

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

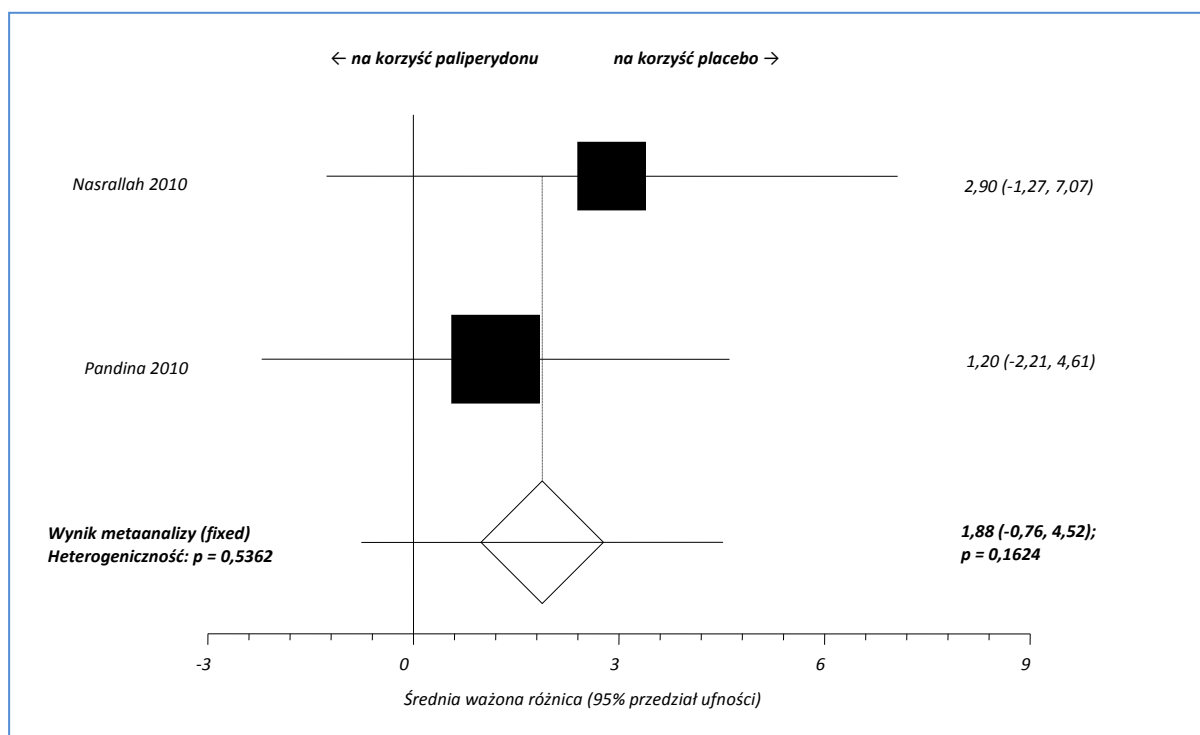
### Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.

W większości porównań wykazano istotnie większą skuteczność paliperidonu w porównaniu do placebo w poprawie ogólnego wyniku skali PSP. W zależności od badania różnice zmian pomiędzy grupami wynosiły średnio od 4,4 do 6,6 punktów,  $p < 0,05$ , przy czym efekt był bardziej widoczny dla większych dawek leku – choć w przypadku dawek 50 i 100 mg eq. w jednym badaniu, *Nasrallah 2010*, różnice zmian pomiędzy grupami nie były znamienne. Natomiast dawka paliperidonu wynosząca 25 mg eq. w porównaniu do placebo wiązała się z podobnymi statystycznie zmianami wyniku analizowanej skali,  $p = 0,154$  i  $p = 0,51$ , odpowiednio w badaniach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Dodatkowo w badaniu *Pandina 2010* przedstawiono standaryzowane różnice zmian ogólnego wyniku skali PSP pomiędzy grupami paliperidonu i placebo, które wyniosły 0,08 (95% CI: 0,15; 0,0,30) dla dawki 25 mg eq., 0,33 (95% CI: 0,11; 0,55) dla dawki 100 mg eq. oraz 0,47 (95% CI: 0,25; 0,69) dla dawki 150 mg eq. paliperidonu – wartości te były znamienne dla dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ .

Dane z badań oceniających zmiany funkcjonowania chorych na schizofrenię według skali PSP umożliwiły przeprowadzenie 3 metaanaliz pomiędzy grupami paliperidonu (dawka 25, 50 lub 100 mg eq.), a grupą kontrolną. Rezultaty tych metaanaliz zaprezentowane zostały na wykresach poniżej.

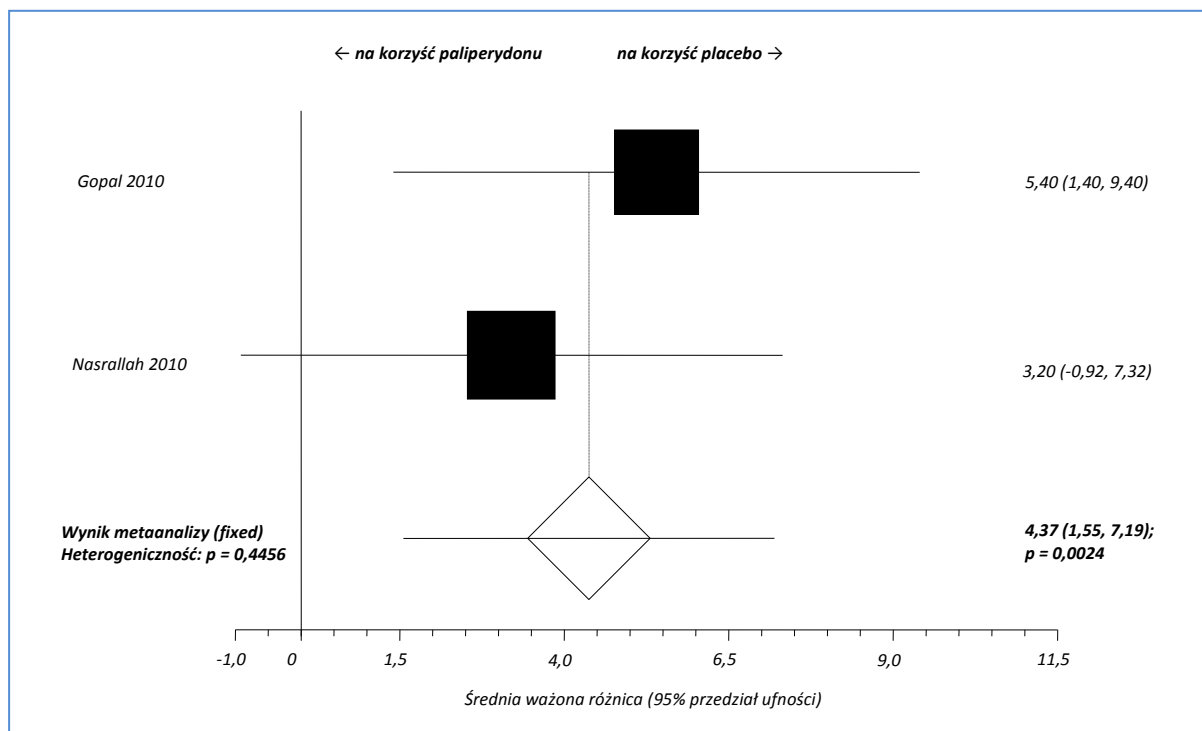
Wykres 65. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku skali PSP; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



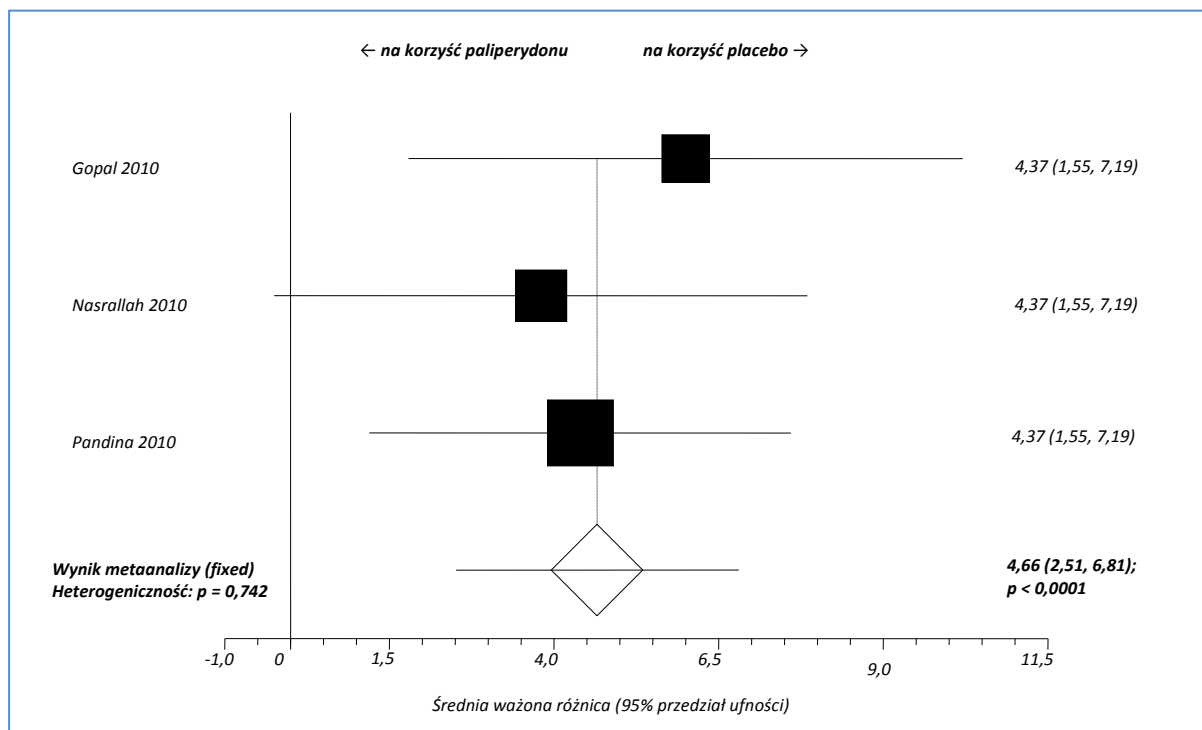
Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami paliperidonu podawanego w dawce 25 mg eq. a grupami placebo pod względem średnich zmian ogólnego wyniku skali PSP, WMD = 1,88 (95% CI: -0,76; 4,52),  $p = 0,1624$ . Obliczenia wykonano stosując model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienna,  $p = 0,5362$ .

W przypadku dwóch większych dawek leku, 50 i 100 mg eq., obliczone w porównaniu do placebo, średnie ważone różnice zmian ogólnego wyniku skali PSP były istotne statystycznie i wyniosły odpowiednio 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19) i 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81), co świadczy o znamiennych wpływie paliperidonu na poprawię stanu zdrowia chorych, odpowiednio  $p = 0,0024$  i  $p < 0,0001$ . Obie metaanalizy przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych, ze względu na brak heterogeniczności danych, odpowiednio  $p = 0,4456$  i  $p = 0,742$ ). Szczegóły zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 66. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku skali PSP; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 67. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku skali PSP; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



## Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W badaniu *Hough 2010* w obu grupach odnotowano zmniejszenie ogólnego wyniku skali PSP, co świadczy o pogorszeniu funkcjonowania chorych, przy czym zmiany były mniejsze w grupie paliperidonu stosowanego w indywidualnie dopasowanej dawce niż w grupie placebo, odpowiednio średnia zmiana -1,5 vs -7,2, różnica pomiędzy grupami była znamienne, MD = 5,70 (95% CI: 3,29; 8,11),  $p < 0,0001$ .

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania *Pandina 2010*

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane z badania *Pandina 2010* dotyczące zmian całkowitego wyniku skali PSP w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, pacjentów ze schizofrenią niedawno zdiagnozowaną ( $\leq 5$  lat) i chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

Tabela 191. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP w określonych podgrupach chorych w badaniu *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	41,3 (10,4)	11,5 (17,82*)	83	42,9 (10,1)	10,3 (20,04*)	1,20 (-4,81; 7,21)*; p = 0,597 ES = 0,09 (-0,24; 0,42), NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	53	47,5 (13,0)	5,9 (16,74*)	56	51,6 (11,3)	2,9 (16,46*)	-3,00 (-3,23; 9,23)*; p = 0,2962 ES = 0,20 (-0,18; 0,59), NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	44,7 (11,5)	15,1 (18,67*)	83	42,9 (10,1)	10,3 (20,04*)	4,80 (-1,33; 10,93)*; <b>p = 0,028<sup>^</sup></b> ES = 0,36 (0,04; 0,69); <b>p &lt; 0,05</b>
Choroba zdiagnozowana w okresie $\leq 5$ lat	39	49,9 (12,40)	9,2 (13,68)	37	51,4 (11,84)	2,9 (17,46)	6,3 (-0,73; 13,33)*; p = 0,835; ES = 0,4 (-0,05; 0,86), NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	57	53,3 (11,7)	10,7 (17,36*)	56	51,6 (11,3)	2,9 (16,46*)	<b>7,8 (1,56; 14,04)*;</b> <b>p = 0,0061;</b> ES = 0,53 (0,15; 0,90); <b>p &lt; 0,05</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	85	41,0 (10,1)	17,7 (20,28*)	83	42,9 (10,1)	10,3 (20,04*)	<b>7,40 (1,30; 13,50)*;</b> <b>p = 0,0005;</b> ES = 0,56 (0,25; 0,87);

Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
							<b>p ≤ 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	48	47,7 (12,7)	12,9 (16,63*)	56	51,6 (11,3)	2,9 (16,46*)	<b>10,00 (3,62; 16,38)*;</b> <b>p = 0,0009;</b> <b>ES = 0,67 (0,28; 1,07);</b> <b>p ≤ 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej);

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

W przypadku choroby w stopniu znaczącym lub ciężkim istotne różnice zmian ogólnego wyniku skali PSP pomiędzy grupami wykazano dla paliperidonu stosowanego w dawkach 100 lub 150 mg eq., odpowiednio  $p = 0,028$  (w obliczeniach autorów raportu różnica pomiędzy grupami nie była znamienna, MD = 4,80 [95% CI: -1,33; 10,93]) i  $p = 0,0005$ . Jedynie dawka leku 25 mg eq. w porównaniu do placebo nie wiązała się ze znamienną różnicą zmian powyższej skali,  $p = 0,597$ . Dodatkowo w publikacji *Alphs 2011* podano, że znamienną poprawę wyniku skali PSP u chorych w grupie 150 mg eq. paliperidonu obserwowano od 36. dnia badania, MD = 14,4 (SE: 1,9),  $p < 0,05$ , a w grupie 100 mg eq. paliperidonu w punkcie końcowym badania,  $p < 0,05$ .

Podobnie w podgrupie pacjentów, którzy byli leczeni doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją, znamienne różnice na korzyść paliperidonu vs placebo, wykazano dla większych dawek leku – 100 i 150 mg eq., odpowiednio  $p = 0,0061$  i  $p = 0,0009$ .

U chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (do ≤ 5 lat) leczonych paliperidonem w dawce 100 mg eq., nie odnotowano znamiennej różnicy w zmianie ogólnego wyniku skali PSP, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo,  $p = 0,835$ .

#### 1.7.4.3. Zmiana wyniku skali CGI-S

CGI-S jest jedną z 3 podskal tzw. Ogólnego Wrażenia Klinicznego (z ang. *Clinical Global Impression*). Ocena polega na określeniu stopnia ciężkości choroby pacjenta w danym momencie. Dopuszczalne odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie najniższa wartość oznacza brak choroby. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zmian wyniku skali CGI-S w badaniach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Z uwagi na sposób prezentacji danych – w postaci mediany, nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników z pojedynczych badań.

Tabela 192. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Paliperidon				Placebo				Różnica zmian*; p
	N	Mediana w.p. (zakres)	Mediana w.k. (zakres)	Zmiana vs w.p. (zakres)	N	Mediana w.p. (zakres)	Mediana w.k. (zakres)	Zmiana vs w.p. (zakres)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	5,0 (3-6)	bd.	-1,0 (-5 do 2)	125	4,0 (2-6)	bd.	0,0 (-3 do 2)	<b>-1,0; p = 0,003</b>
Pandina 2010	155	4,0 (3-6)	bd.	-1,0 (-3 do 2)	160	5,0 (3-6)	bd.	0,0 (-3 do 2)	-1,0; p = 0,14; ES = -0,14 (-0,37; 0,08) <sup>^</sup>
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	5,0 (2-6)	bd.	-1,0 (-3 do 2)	132	5,0 (2-7)	bd.	0,0 (-4 do 3)	-1,0; p = 0,07
Nasrallah 2010	128	5,0 (3-6)	bd.	-1,0 (-3 do 2)	125	4,0 (2-6)	bd.	0,0 (-3 do 2)	<b>-1,0; p = 0,006</b>
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
Takahashi 2013	159	4,0 (2-6)	bd.	0,0 (-3 do 3)	164	4,0 (2-7)	bd.	0,0 (-3 do 3)	<b>0,0; p &lt; 0,0001</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	5,0 (2-6)	bd.	-1,0 (-3 do 3)	132	5,0 (2-7)	bd.	0,0 (-4 do 3)	<b>-1,0; p = 0,01</b>
Nasrallah 2010	131	4,0 (3-6)	bd.	-1,0 (-4 do 2)	125	4,0 (2-6)	bd.	0,0 (-3 do 2)	<b>-1,0; p = 0,002</b>
Pandina 2010	161	4,0 (3-6)	bd.	-1,0 (-4 do 2)	160	5,0 (3-6)	bd.	0,0 (-3 do 2)	<b>-1,0; p = 0,005; ES = -0,35 (-0,57; -0,13); p &lt; 0,05<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	5,0 (3-6)	bd.	-1,0 (-4 do 3)	160	5,0 (3-6)	bd.	0,0 (-3 do 2)	<b>-1,0; p &lt; 0,001; ES = -0,50 (-0,72; -0,29); p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
Hough 2010	205	3,0 (1-5)	bd.	0,0 (-1 do 3)	203	3,0 (1-4)	bd.	0,0 (-1 do 4)	<b>0,0; p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

 ^ dane z publikacji *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*;

 ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013* wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami pod względem mediany zmian ogólnego wyniku skali CGI-S na korzyść paliperidonu,  $p < 0,0001$ .

### **Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

We wszystkich badaniach w grupach poszczególnych dawek paliperidonu mediana zmian ogólnego wyniku skali CGI-S wynosiła -1,0 punktu, w porównaniu mediany równej 0,0 w grupach kontrolnych, w większości porównań różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie,  $p < 0,05$ , z wyjątkiem badania *Gopal 2010*,  $p = 0,07$  dla porównania dawki leku 50 mg eq. vs placebo.

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono również standaryzowane różnice zmian ogólnego wyniku analizowanej skali w grupach paliperidonu w odniesieniu do placebo, które wyniosły: -0,14 (95% CI: -0,37; 0,08) dla dawki 25 mg eq., -0,35 (95% CI: -0,57; -0,13) dla dawki 100 mg eq. oraz -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29) dla dawki 150 mg eq. – wartości te były istotne statystycznie dla dwóch ostatnich dawek, odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ .

### **Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce**

W badaniu *Hough 2010* w obu grupach mediana zmian ogólnego wyniku skali CGI-S wyniosła 0,0 punktu, jednak przeprowadzona przez autorów badania analiza wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami,  $p < 0,0001$ .

### ***Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010***

Poniższa tabela przedstawia dane z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany ogólnego wyniku skali PSP w podgrupach pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (*Alphs 2011*), ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie  $\leq 5$  lat (*Bossie 2011a*) lub leczonych rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

*Tabela 193. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).*

Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	5,2 (0,4)	-1,1 (1,70*)	83	5,1 (0,3)	-0,9 (1,82*)	-0,20 (-0,76; 0,36)*; p = 0,387; ES = -0,14 (-0,47; 0,18)



Oceniana podgrupa	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI); p
	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	N	W.p. (SD)	Zmiana vs w.p. (SD)	
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	53	4,6 (0,7)	-0,5 (1,46*)	57	4,5 (0,7)	-0,3 (1,51*)	-0,20 (-0,76; 0,36)*; p = 0,3728; ES = -0,17 (-0,55; 0,21)
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	5,1 (0,2)	-1,3 (1,70*)	83	5,1 (0,3)	-0,9 (1,82*)	-0,40 (-0,96; 0,16)*; <b>p = 0,023<sup>^</sup></b> ; ES = -0,37 (-0,69; -0,05); <b>p &lt; 0,05</b>
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat	39	4,4 (0,60)	-0,8 (1,21)	37	4,4 (0,65)	-0,3 (1,29)	-0,5 (-1,06; 0,06)*; p = 0,0675; ES = -0,4 (-0,88; 0,03)
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	58	4,4 (0,7)	-0,9 (1,52*)	57	4,5 (0,7)	-0,3 (1,51*)	<b>-0,60 (-1,15; -0,05)*</b> ; <b>p = 0,0068</b> ; ES = -0,52 (-0,89; -0,14); <b>p &lt; 0,05</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	85	5,1 (0,3)	-1,5 (1,70*)	83	5,1 (0,3)	-0,9 (1,82*)	<b>-0,60 (-1,13; -0,07)*</b> ; <b>p = 0,003</b> ; ES = -0,57 (-0,88; -0,27); <b>p ≤ 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	48	4,8 (0,7)	-1,1 (1,39*)	57	4,5 (0,7)	-0,3 (1,51*)	<b>-0,80 (-1,36; -0,24)*</b> ; <b>p = 0,0003</b> ; ES = -0,72 (-1,11; -0,33); <b>p ≤ 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej);

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

Paliperidon stosowany w dawce 150 mg eq. w porównaniu do placebo wykazywał znamiennej statystycznie wpływ na poprawę wyniku skali PSP zarówno u chorych ze znaczącą lub ciężką schizofrenią, MD = -0,60 (95% CI: -1,13; -0,07), p = 0,003, jak i chorych leczonych rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją, MD = -0,80 (95% CI: -1,36; -0,24), p = 0,0003. W przypadku obu tych podgrup chorych różnice pomiędzy ocenianymi schematami leczenia wykazano również dla dawki 100 mg eq. paliperidonu, odpowiednio p = 0,023 (standaryzowana różnica zmian -0,37 [95% CI: -0,69; -0,05], p < 0,05, według autorów raportu różnica nieistotna statystycznie) i MD = -0,6 (95% CI: -1,15; -0,05), p = 0,0068.

Ponadto wiadomo, że u chorych ze znaczącą lub ciężką schizofrenią istotną poprawę wyniku analizowanej skali wobec placebo w przypadku dawki 150 mg eq. paliperidonu obserwowano po 36. dniu badania, MD = -1,4 (SE: 0,2), a w przypadku dawki 100 mg eq. w 36. dniu i w punkcie końcowym badania, p < 0,05 dla obu porównań.

W żadnej z powyższych podgrup nie wykazano efektu stosowania paliperidonu w dawce 25 mg eq. – w porównaniu do placebo zmiany wyniku skali PSP nie były znamienne statystycznie,  $p > 0,05$ . Podobne obserwacje poczyniono dla leku stosowanego w dawce 100 mg eq. u chorych z diagnozą schizofrenii w okresie do 5 lat,  $p = 0,0675$ .

#### 1.7.4.3.1. Stopień nasilenia choroby wg skali CGI-S

W badaniach *Kramer 2010* i *Takahashi 2013* przedstawiono dane dotyczące chorych uzyskujących na końcu obserwacji określony wynik skali CGI-S, któremu odpowiadał odpowiedni stopień nasilenia schizofrenii. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 194. Stopień nasilenia choroby wg skali CGI-S; paliperidon vs placebo; badania *Kramer 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Stopień nasilenia choroby wg CGI-S	Paliperidon		Placebo		RB/RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>						
<i>Kramer 2010</i>	brak choroby, bardzo łagodny, łagodny	63	19 (30%)	66	7 (11%)	<b>2,84 (1,33, 6,25); NNT = 6 (4; 18)</b>
	umiarkowany	63	21 (33%)	66	26 (39%)	0,85 (0,53; 1,33); NS
	znaczący	63	12 (19%)	66	15 (23%)	0,84 (0,43; 1,62); NS
	ciężki, bardzo ciężki	63	11 (17%)	66	18 (27%)	0,64 (0,33; 1,22); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>						
<i>Takahashi 2013</i>	co najmniej znaczący	158	62 (39,2%)	164	85 (51,8%)	<b>0,76 (0,59; 0,96), NNT = 8 (5; 60)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
<i>Kramer 2010</i>	brak choroby, bardzo łagodny, łagodny	68	27 (40%)	66	7 (11%)	<b>3,74 (1,82, 7,98); NNT = 4 (3; 7)</b>
	umiarkowany	68	19 (28%)	66	26 (39%)	0,71 (0,44; 1,14); NS
	znaczący	68	19 (28%)	66	15 (23%)	1,23 (0,69; 2,21); NS
	ciężki, bardzo ciężki	68	3 (4%)	66	18 (27%)	<b>0,16 (0,05; 0,48); NNT = 5 (3; 9)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

#### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

Paliperidon podawany w zalecanym schemacie dawkowania w porównaniu do kontroli placebo zmniejszał nasilenie schizofrenii – u chorych, którzy otrzymywali ten lek, istotnie rzadziej obserwowano ciężki lub większy stopień nasilenia choroby wg skali CGI-S, odpowiednio 39,2% vs 51,8%, RB = 0,76 (95% CI: 0,59; 0,96), NNT = 8 (95% CI: 5; 60).

### Paliperidon w dawce podtrzymującej 50 i 100 mg eq.

Obie podtrzymujące dawki paliperidonu, 50 i 100 mg eq., w porównaniu do placebo wykazywały większą skuteczność w redukcji ogólnego wyniku skali CGI-S,  $p \leq 0,004$ . Stosowanie tego leku w dawce 50 mg eq. vs placebo istotnie zwiększało odsetek chorych uzyskujących bardzo łagodny lub łagodny objawy, lub brak choroby, odpowiednio 30% vs 11%, RB = 2,84 (95% CI: 1,33, 6,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 18). W przypadku dawki 100 mg eq. paliperidonu efekt kliniczny wobec kontroli placebo był większy – lek nie tylko zwiększał częstość występowania braku choroby lub objawów łagodnych/bardzo łagodnych wg skali CGI-S, odpowiednio 40% vs 11%, RB = 3,74 (95% CI: 1,82, 7,98), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), ale jednocześnie skutkowało zmniejszeniem częstości występowania choroby w stopniu ciężkim lub bardzo ciężkim, odpowiednio 4% vs 27%, RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,48), NNT = 5 (95% CI: 3; 9). Odsetki chorych z pozostałymi stopniami nasilenia choroby wg skali CGI-S były zbliżone pomiędzy grupami.

#### 1.7.4.4. Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS

Powyższy punkt końcowy oceniono w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Odpowiedź na leczenie definiowano jako przynajmniej 30% redukcję całkowitego końcowego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej. Szczegółowe dane liczbowe zawiera poniższa tabela.

Tabela 195. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie wg skali PANSS; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Paliperidon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
<i>Nasrallah 2010</i>	129	59*	45,7%	125	39*	31,2%	<b>1,47 (1,07; 2,03), NNT = 7 (4; 40); p = 0,015</b>
<i>Pandina 2010</i>	155	52*	33,5%	160	32*	20,0%	<b>1,68 (1,15; 2,46), NNT = 8 (5; 27); p = 0,007</b>
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
<i>Gopal 2010</i>	93	32*	34%	132	32*	24%	1,42 (0,94; 2,14); NS
<i>Kramer 2010</i>	63	21	33%	66	9	14%	<b>2,44 (1,25; 4,92), NNT = 6 (3; 20); p = 0,007</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	128	48*	37,5%	125	39*	31,2%	1,20 (0,86; 1,70); p = 0,27
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
<i>Takahashi 2013</i>	159	36*	22,8%	164	14*	8,5%	<b>2,65 (1,51; 4,71), NNT = 8 (5; 16); p = 0,0005</b>

Badanie	Paliperidon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
<i>Gopal 2010</i>	94	37*	39%	132	32*	24%	<b>1,62 (1,10; 2,40), NNT = 7 (4; 35); p &lt; 0,02</b>
<i>Kramer 2010</i>	68	25	37%	66	9	14%	<b>2,70 (1,40; 5,34), NNT = 5 (3; 12); p = 0,002</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	129	67*	51,9%	125	39*	31,2%	<b>1,66 (1,23; 2,28), NNT = 5 (4; 12); p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	66*	41,0%	160	32*	20,0%	<b>2,05 (1,44; 2,95), NNT = 5 (4; 10); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
<i>Pandina 2010</i>	160	64*	40,0%	160	32*	20,0%	<b>2,00 (1,40; 2,89), NNT = 5 (4; 10); p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 75 mg eq. – schemat zgodny z zalecanym**

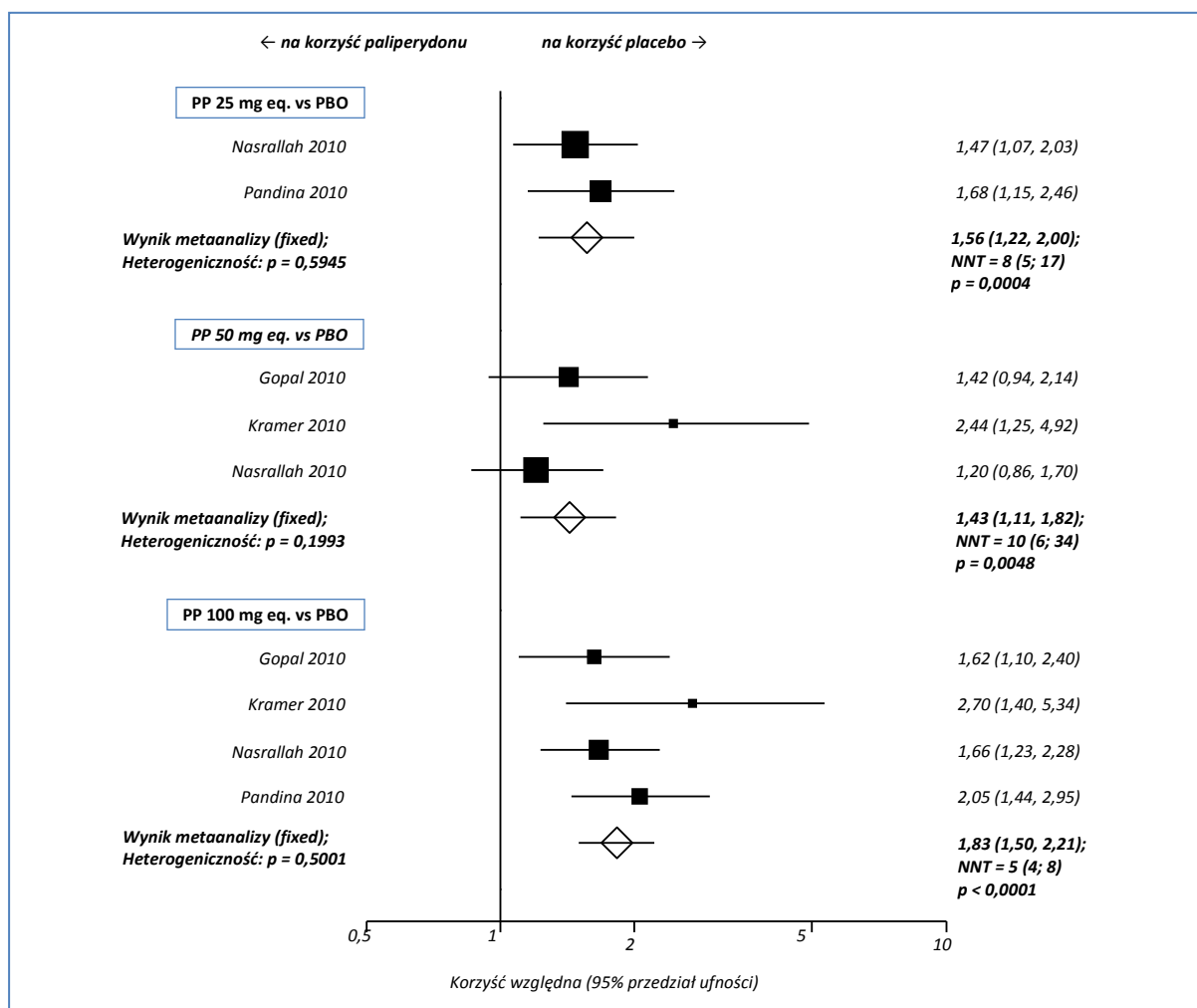
W badaniu *Takahashi 2013* odnotowano istotną korzyść kliniczną w trakcie stosowania paliperidonu w porównaniu do placebo, w postaci zwiększenia częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS, odpowiednio 22,8% vs 8,5%, RB = 2,65 (95% CI: 1,51; 4,71), p = 0,0005. Stosując u 8 chorych paliperidon zgodnie z zaleceniami (2 dawki inicjujące 150 i 100 mg eq. w 1. i 8. dniu, dawki podtrzymujące 75 mg eq. co miesiąc), możemy spodziewać się wystąpienia 1 przypadku odpowiedzi na leczenie więcej, niż gdyby podawać im placebo, NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

### **Paliperidon w dawce podtrzymującej 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

We wszystkich grupach z dawkami 25 i 100 mg eq. paliperidonu odnotowano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż w grupach kontrolnych poszczególnych badań, RB w zakresie od 1,47 do 2,70, p ≤ 0,015. W przypadku dawki 50 mg eq. różnicę istotną statystycznie wobec placebo w ocenie powyższego punktu końcowego wykazano w 1 badaniu, w którym stosowano tą dawkę paliperidonu, *Kramer 2010*, RB = 2,44 (95% CI: 1,25; 4,92), p = 0,007.

Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że paliperidon, niezależnie od stosowanej dawki, w porównaniu do placebo, zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS, RB = 1,56 (95% CI: 1,22; 2,00) dla dawki 25 mg eq., RB = 1,43 (95% CI: 1,11; 1,82) dla dawki 50 mg eq. i RB = 1,83 (95% CI: 1,50; 2,21) dla dawki 100 mg eq. Wszystkie uzyskane wyniki były istotne statystycznie, p ≤ 0,0048. W przypadku każdej z metaanaliz posłużono się modelem efektów stałych, gdyż umożliwiła to niska heterogeniczność danych z poszczególnych badań, p > 0,10. Wyniki obliczeń przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Dodatkowo autorzy badania *Pandina 2010* przeprowadzili analizę częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS po 1. dawce paliperidonu – 150 mg eq. u wszystkich chorych (niezależnie od dawki przypisanej w wyniku randomizacji) i 2. dawce tego leku – 25, 50 lub 150 mg eq., w zależności od grupy. Wyniki tej analizy przedstawiono w publikacji *Bossie 2011*. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 196. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie wg skali PANSS po 1. i 2. iniekcji; paliperidon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacja *Bossie 2011*).

Dawka przypisana w randomizacji	Paliperidon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>4. dzień badania</b>							
150 mg eq.	476	40*	8,3%	160	8*	5,2%	1,68 (0,83; 3,48); p = 0,180

Dawka przypisana w randomizacji	Paliperidon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>8. dzień badania</b>							
150 mg eq.	476	89*	18,7%	160	22*	13,8%	1,36 (0,90; 2,10); p = 0,143
<b>22. dzień badania</b>							
25 mg eq.	155	48*	31,0%				<b>1,55 (1,05; 2,29); p = 0,022</b>
100 mg eq.	161	44*	27,3%	160	32*	20,0%	1,37 (0,92; 2,04); p = 0,133
150 mg eq.	160	44*	27,6%				1,38 (0,93; 2,05); p = 0,121
<b>36. dzień badania</b>							
25 mg eq.	155	48*	31,0%				<b>1,50 (1,03; 2,21); p = 0,036</b>
100 mg eq.	161	59*	36,6%	160	33*	20,6%	<b>1,78 (1,24; 2,57); p = 0,002</b>
150 mg eq.	160	51*	31,9%				<b>1,55 (1,06; 2,26); p = 0,019</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było istotnie większe dla wszystkich dawek paliperidonu (25, 100, 150 mg eq.) w porównaniu do placebo jedynie w 36. dniu badania, odpowiednio RB = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,21), p = 0,036, RB = 1,78 (95% CI: 1,24; 2,57), p = 0,002 i RB = 1,55 (95% CI: 1,06; 2,26), p = 0,019. W 22. dniu badania istotne różnice, na korzyść leku, odnotowano dla najmniejszej dawki (25 mg eq.), p = 0,022. W pozostałych porównaniach nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami w ocenie powyższego punktu końcowego.

### **Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010**

Poniższa tabela przedstawia informacje z badania *Pandina 2010* dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS w podgrupie chorych ze znaczącą lub ciężką schizofrenią (publikacja *Alphs 2011*), oraz w podgrupie chorych leczonych rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

*Tabela 197. Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).*

Oceniana podgrupa	Paliperidon		Placebo		RB (95% CI)*; p
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>					
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	26* (36,1%)	83	13* (15,7%)	<b>2,31 (1,30; 4,15), NNT = 5 (3; 15) p = 0,014</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	53	14* (26,4%)	57	11* (19,3%)	1,37 (0,69; 2,72); p = 0,149

Oceniana podgrupa	Paliperidon		Placebo		RB (95% CI)*; p
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>					
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	72	25* (34,7%)	83	13* (15,7%)	<b>2,22 (1,25; 4,00), NNT = 6 (4; 19) p = 0,026</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	58	25* (43,1%)	57	11* (19,3%)	<b>2,23 (1,25; 4,13), NNT = 5 (3; 15); p = 0,09<sup>^</sup></b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>					
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	85	35* (41,2%)	83	13* (15,7%)	<b>2,63 (1,53; 4,62), NNT = 4 (3; 9); p &lt; 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tyg. przed randomizacją	48	23* (47,9%)	57	11* (19,3%)	<b>2,48 (1,38; 4,58), NNT = 4 (3; 10); p = 0,002</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rozbieżność w ocenie istotności różnicy pomiędzy grupami, wynika z faktu, iż autorzy badania przeprowadzili testowanie z dopasowaniem (model ANCOVA z czynnikami zakłócającymi w postaci rodzaju terapii i kraju, oraz wartości wyjściowej jako zmiennej ciągłej).

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było o 2,2- do 2,6-razy większe w grupach paliperidonu (dawki 25, 100 i 150 mg eq.) niż w grupie kontrolnej, wyniki każdego z porównań były istotne statystycznie, odpowiednio  $p = 0,014$ ,  $p = 0,026$ ,  $p < 0,001$  i odzwierciedlały efekt stosowania leku zaobserwowany w populacji ogółem badania *Pandina 2010*.

Natomiast w przypadku chorych leczonych doustnie rysperydonem w trakcie 2 tygodni przed randomizacją istotną różnicę pomiędzy grupami wykazano jedynie dla paliperidonu podawanego w dawce 150 mg eq. vs placebo, RB = 2,48 (95% CI: 1,38; 4,58), NNT = 4 (95% CI: 3; 10),  $p = 0,002$ . Autorzy raportu wykazali także znamienne efekt stosowania leku w dawce 100 mg eq., ale nie był on poparty wnioskowaniem przedstawionymi w publikacji *Sliwa 2011* –  $p = 0,09$  dla porównania odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie 150 mg eq. vs placebo.

#### 1.7.4.5. Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Ocenę czasu do wystąpienia nawrotu choroby przeprowadzono jedynie w badaniu *Hough 2010*, gdzie stanowiła ona główny punkt końcowy oceny skuteczności klinicznej. Nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie przynajmniej 1 z następujących zdarzeń: (I) hospitalizacja (przymusowa lub dobrowolna) z powodu objawów schizofrenii, (II) 25% zwiększenie całkowitego wyniku skali PANSS w 2 kolejnych pomiarach u chorych z wynikiem PANSS > 40 punktów w momencie randomizacji lub zwiększenie wyniku o 10 punktów u chorych z PANSS ≤ 40 punktów podczas randomizacji, (III) rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie, (IV) myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka i klinicznie istotne agresywne zachowanie, (V) wzrost o ≥ 5 punktów wyniku określonych podskal PANSS (dotyczących urojeń, dezorganizacji myślenia koncepcyjnego, omamów, podejrzliwo-



ści, wrogości, braku współpracy) w 2 kolejnych ocenach u chorych z punktacją  $\leq 3$  punkty w momencie randomizacji, lub wzrost o  $\geq 6$  u pacjentów z wynikiem 4 punktów podczas randomizacji.

Tabela 198. Czas do wystąpienia nawrotu choroby; paliperidon vs placebo; badanie Hough 2010.

Rodzaj analizy	Paliperidon <sup>^</sup>		Placebo		HR (95% CI)
	Liczba zdarzeń	Mediana [dni]	Liczba zdarzeń	Mediana [dni]	
Wstępna	15/156 (10%)	NE	53/156 (34%)	163	<b>bd.; p &lt; 0,0001</b>
Końcowa	36/205 (18%)	bd.	97/203 (48%)	bd.	<b>0,28 (0,19; 0,41)*, p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie danych przedstawionych w badaniu dla porównania placebo v paliperidon: HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28);

<sup>^</sup> w indywidualnie dostosowanych dawkach;

NE brak możliwości oceny (z ang. *not estimable*), ponieważ nawrót choroby odnotowano u < 25% chorych.

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W momencie wstępnej analizy wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w ocenie czasu do wystąpienia nawrotu, na korzyść paliperidonu podawanego w indywidualnie dopasowanej dawce, w przypadku którego częstość nawrotów była zbyt mała (< 25%) do oszacowania mediany tego czasu, w porównaniu do odsetka 34% nawrotów i mediany 163 dni czasu do wystąpienia nawrotu w grupie kontrolnej,  $p < 0,00001$ . Zgodnie z protokołem badanie formalnie zostało zakończone, przy czym leczenie mogło być opcjonalnie kontynuowane bez zaślepienia w ramach fazy wydłużonej.

Autorzy badania *Hough 2010* podali, że główną przyczyną wystąpienia nawrotu w momencie wstępnej analizy było zwiększenie całkowitego wyniku skali PANSS, jak i poszczególnych elementów tej skali.

Analiza końcowa miała charakter potwierdzający i momencie jej wykonania paliperidon zachowywał znamienne większą skuteczność w porównaniu do placebo w ocenie czasu do wystąpienia nawrotu. Podawanie tego leku skutkowało zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu w danym okresie czasu o około 70%, HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41),  $p < 0,0001$ . Efekt ten zaobserwowano we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, wyróżnionych ze względu na wiek, BMI i region geograficzny.

#### 1.7.4.1. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

Informacje na temat chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności (z ang. *lack of efficacy*) przedstawiono w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Takahashi 2013*. Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 199. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu braku skuteczności; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	31	23,8%*	127	45	35,4%*	<b>0,67 (0,46; 0,99); NNT = 9 (5; 246)</b>
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	25	26,6%*	135	48	35,6%*	0,75 (0,50; 1,11); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	23	29,1%*	84	36	42,9%*	0,68 (0,44; 1,03); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	31	24,0%*	127	45	35,4%*	<b>0,68 (0,46; 0,99); NNT = 9 (5; 534)</b>
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	21	13,2%*	164	45	27,4%	<b>0,48 (0,30; 0,76), NNT = 8 (5; 19)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	26	26,8%*	135	48	35,6%*	0,75 (0,50; 1,11); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	14	16,7%*	84	36	42,9%*	<b>0,39 (0,23; 0,65); NNT = 4 (3; 8)</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	21	16,0%*	127	45	35,4%*	<b>0,45 (0,29; 0,71); NNT = 6 (4; 12)</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	13	43,3%*	135	48	35,6%*	1,22 (0,73; 1,86); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W przypadku paliperidonu stosowanego zgodnie z zalecanymi schematem leczenia, odsetek chorych, u których przerwano leczenie z powodu braku skuteczności klinicznej był istotnie mniejszy, niż w przypadku stosowania placebo, odpowiednio 13,1% vs 27,4%, RR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,76), NNT = 8 (95% CI: 5; 19).

### **Paliperidon w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

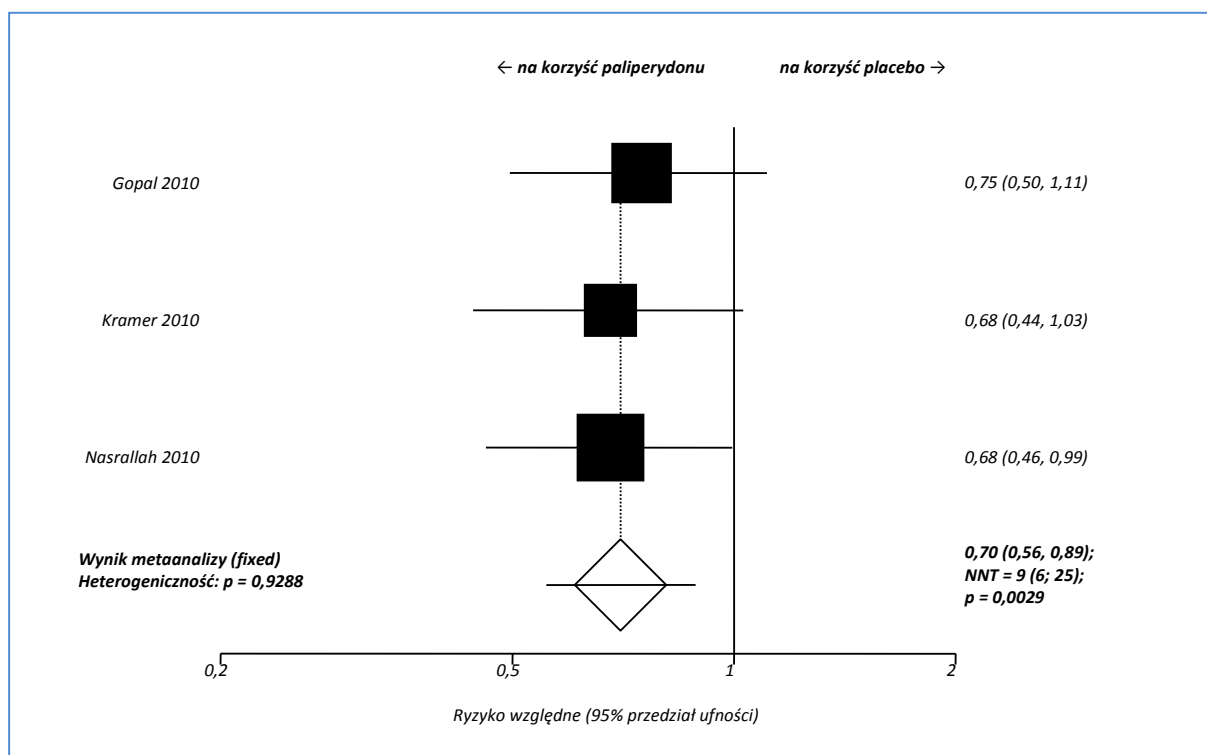
W badaniu *Nasrallah 2010* ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności było o około 30% niższe w grupach paliperidonu stosowanego w dawkach 25 lub 50 mg eq. w porównaniu do grupy kontrolnej, obydwa wyniki były istotne statystycznie, odpowiednio RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), NNT = 9 (95% CI: 5; 246) i RR = 0,68 (0,46; 0,99), NNT = 9 (95% CI: 5; 534). Znamienne różnice pomię-

dzy grupami w ocenie powyższego punktu końcowego wykazano także dla porównania dawki 100 mg eq. paliperidonu vs placebo, RR = 0,39 (95% CI: 0,23; 0,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 8) i RR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,71), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), odpowiednio w badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*. W przypadku pozostałych porównań rozpatrywanych w poszczególnych próbach różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

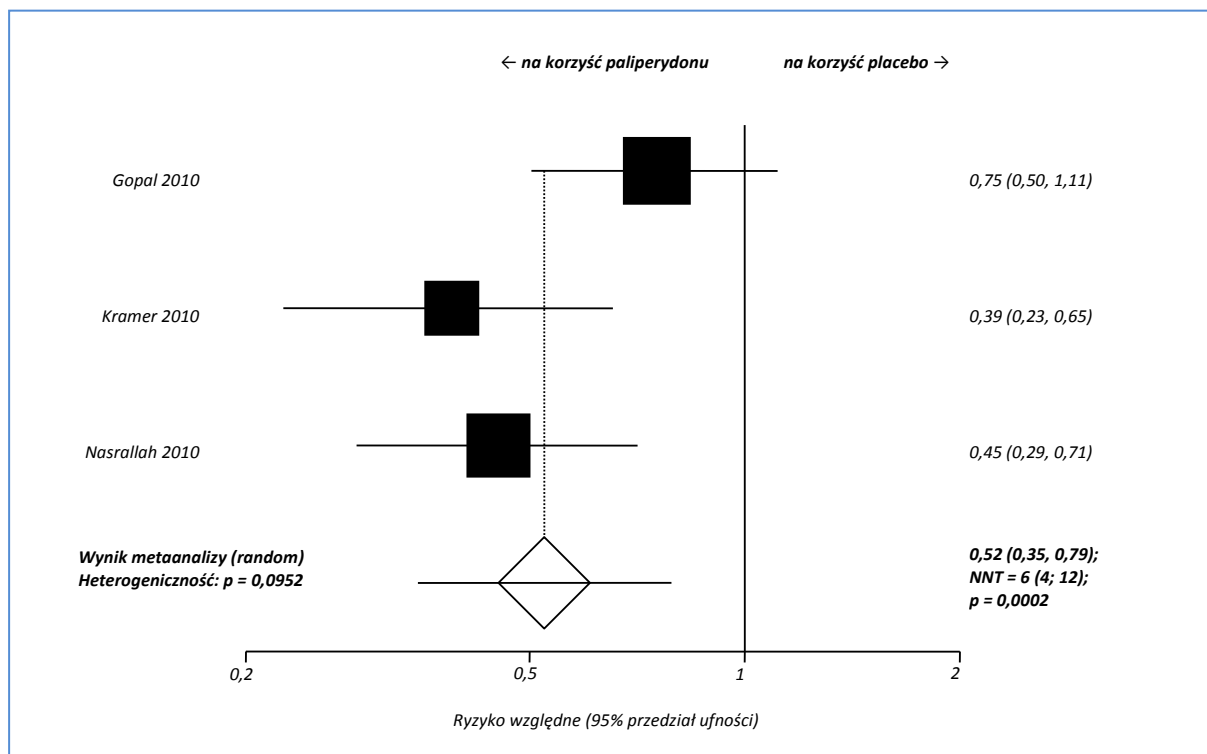
Dane na temat terapii przerwanych z powodu braku skuteczności przedstawiono także w publikacji *Bossie 2011* do badania *Pandina 2010*. W okresie tygodnia od podania pierwszej z 4 iniekcji paliperidonu w dawce 150 mg eq. lub placebo, odsetki pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności były podobne i wynosiły odpowiednio 0,6% (3/476) i 1,3% (2/160), RR = 0,50 (95% CI: 0,10; 2,51). Pomiędzy 8. a 36. dniem badania terapię z powyższego powodu przerywano rzadziej w grupach dawek 25, 100 i 150 mg eq. paliperidonu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 9,0% (14/155), 8,7% (14/161), 10,0% (16/160) vs 18,1% (29/160). Obliczone przez autorów raportu ryzyko względne wskazuje, że ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności po drugim podaniu leku było około 50% niższe w poszczególnych grupach paliperidonu w odniesieniu do grupy placebo, odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,28; 0,89), RR = 0,48 (95% CI: 0,26; 0,86) i RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,96).

Dane przedstawione w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności w grupach dawek 50 i 100 mg eq. paliperidonu wobec placebo. Rezultaty obliczeń przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 69. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 70. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Paliperidon stosowany zarówno w dawce 50, jak i w dawce 100 mg eq., w porównaniu do placebo, skutkował istotnym zmniejszeniem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, odpowiednio RR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 25), p = 0,0029 i RR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), p = 0,002. Metaanalizę danych dla dawki 50 mg eq. leku, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych, p = 0,9288, wykonano modelem efektów stałych, a metaanalizę dla dawki 100 mg eq. z użyciem modelu efektów losowych, p = 0,0952 dla oceny heterogeniczności danych.

#### 1.7.4.2. Jakość snu i senność w ciągu dnia

Powyższe punkty końcowe oceniano jedynie w badaniu *Pandina 2010*, wykorzystując w tym celu analogową skalę VAS (z ang. *Visual Analogue Scale*), w której większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia pacjenta. Zarówno w przypadku dawki 100 mg eq., jak i 150 mg eq. paliperidonu odnotowano istotnie większą poprawę wyniku skali VAS, w porównaniu do placebo, p ≤ 0,03.

Nie zaobserwowano natomiast znamiennych różnic pomiędzy grupami w ocenie senności w ciągu dnia z użyciem wspomnianej skali, p ≥ 0,26.

#### 1.7.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania paliperidonu w iniekcji domięśniowej u osób chorych na schizofrenię przeprowadzono na podstawie 6 badań z randomizacją: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. W każdym z badań chorych poddawano randomizacji do grup paliperidonu stosowanego w różnych schematach leczenia, w stałych dawkach inicjujących i podtrzymujących z zakresu od 25 mg. eq. do 150 mg eq., lub do grup placebo. Jedynie w badaniu *Takahashi 2013* schemat stosowania leku był w pełni zgodny z zaleceniami *ChPL Xeplion 2014* (150 i 100 mg eq. w iniekcjach inicjujących, później dawka podtrzymująca 75 mg eq.) – wyniki z tego badania wyróżniano poprzez podkreślenie, natomiast w próbie *Hough 2010* stosowano dawkę indywidualnie dopasowaną do potrzeb pacjenta.

W powyższych badaniach ocenę bezpieczeństwa wykonywano w obrębie chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę przepisanej interwencji (którzy w ramach tej oceny mieli wykonany ≥ 1 pomiar w trakcie leczenia dodatkowo w *Kramer 2010*, lub mieli dostępne dane w momencie analizy wstępnej i końcowej w *Hough 2010*). Autorzy badań przedstawiali dane dotyczące działań niepożądanych występujących w trakcie trwania leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) – u co najmniej 2% chorych w którejkolwiek z grup (*Hough 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010*, *Takahashi 2013*), u co najmniej 3% chorych (*Kramer 2010*), oraz u co najmniej 5% chorych łącznie we wszystkich grupach paliperidonu lub u ≥ 3 pacjentów w grupie z dawką 150 mg eq. paliperidonu (*Gopal 2010*),

a także dane na temat zmian wybranych parametrów życiowych i laboratoryjnych. Zaznaczyć należy, że w większości publikacji szczegółowe dane dotyczące poszczególnych TEAEs prezentowano na wykresach, co wiązało się z koniecznością ich odczytywania za pomocą programu komputerowego.

Gdy było to możliwe, autorzy raportu wykonywali metaanalizę danych źródłowych celem wzmocnienia wnioskowania pochodzącego z pojedynczych badań. Wyniki prezentowano z podziałem wielkość dawek podtrzymujących paliperidonu stosowanych w poszczególnych badaniach klinicznych. W każdym przypadku istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami – paliperidonu vs placebo, wyróżniano poprzez pogrubienie.

Poza rezultatami z głównych publikacji badań w niniejszym raporcie przedstawiono również informacje z 4 analiz *post-hoc* do badania *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

### 1.7.5.1. Jakiegokolwiek TEAEs

We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące chorych, u których w trakcie leczenia wystąpiło przynajmniej 1 działanie niepożądane. W próbach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, dane prezentowano łącznie dla poszczególnych grup paliperidonu. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 200. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek TEAEs; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	51*	65%	84	54*	64%	1,00 (0,80; 1,27); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	136	85,5%	164	134	81,7%	1,05 (0,95; 1,16) NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	50*	60%	84	54*	64%	0,93 (0,73; 1,18); NS
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	221	175*	79%	135	103*	76%	1,04 (0,93; 1,17), NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	bd.	66-75%	127	91*	72%	bd.
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	488	bd.	60,0-63,2%	164	107*	65,2%	bd.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	91	44%	203	91	45%	0,99 (0,80; 1,23); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W próbie *Takahashi 2013* w trakcie leczenia działania niepożądane obserwowano u 85,5% chorych w grupie paliperidonu i u 81,7% chorych w grupie placebo, różnica pomiędzy grupami nie była znamienna.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W żadnym z badań (*Kramer 2010, Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*) różnice w odsetkach chorych z przynajmniej 1 TEAEs pomiędzy grupami poszczególnych dawek paliperidonu (lub łącznie grupami z tym lekiem) a grupami kontrolnymi nie były istotne statystycznie. Częstość występowania TEAEs w zależności od grupy wynosiła 60-79%.

Ponadto w badaniu *Pandina 2010* odsetki chorych z co najmniej 1 TEAE w ciągu pierwszego tygodnia leczenia były podobne w grupach paliperidonu (łącznie) i grupie kontrolnej, odpowiednio 38,0% (181/476) vs 43,1% (69/160); RR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,10). Częstość występowania TEAEs w okresie miesiąca od podania właściwych dawek leku w 8. dniu badania (przypisanych w wyniku randomizacji – 25, 50 lub 150 mg eq.) również nie różniła się istotnie pomiędzy grupami a placebo, odpowiednio 36,8% (57/155), 38,5% (62/161), 41,3% (66/160) vs 41,3% (66/160); wartości obliczonego przez autorów raportu ryzyka względnego dla powyższych porównań wyniosły odpowiednio 0,89 (95% CI: 0,67; 1,17), 0,93 (95% CI: 0,71; 1,22) i 1,00 (95% CI: 0,77; 1,30) (publikacja *Bossie 2011*).

### **Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce**

W badaniu *Hough 2010* nie odnotowano istotnej statystycznie różnice pomiędzy grupami w częstości występowania TEAEs, które raportowano u 44% i 45% chorych otrzymujących odpowiednio paliperidon w dopasowanych dawkach lub placebo.

### ***Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010***

Autorzy badania *Pandina 2010* przeprowadzili analizy *post-hoc* częstości występowania TEAEs w podgrupach chorych ze schizofrenią w stopniu znaczącym lub ciężkim (publikacja *Alphs 2011*), leczonych



doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją (Sliwa 2011) oraz z chorobą zdiagnozowaną w okresie do 5 lat (Bossie 2011a). W przypadku ostatniej z podgrup przedstawiono wyniki z podziałem na okres po podaniu pierwszej dawki inicjującej – 150 mg eq. i po podaniu drugiej dawki inicjującej – 100 mg eq. w 8. dniu. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 201. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek TEAEs w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	49 (68,1%)	83	57 (68,7%)	0,99 (0,79; 1,23); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	39 (73,6%)	57	37 (64,9%)	1,13 (0,88; 1,47); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	53 (73,6%)	83	57 (68,7%)	1,07 (0,87; 1,32); NS
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat		109	41 <sup>^</sup> (37,6%)	37	11 <sup>^</sup> (29,7%)	1,27 (0,76; 2,25); NS
1-7. dzień (1. dawka inicjująca 150 mg eq.) 8-36. dzień (2. dawka inicjująca 100 mg eq.)		39	16 (41,0%)	37	14 (37,8%)	1,08 (0,62; 1,91); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	36 (62,1%)	57	37 (64,9%)	0,96 (0,72; 1,27); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	55 (64,7%)	83	57 (68,7%)	0,94 (0,76; 1,17); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	32 (66,7%)	57	37 (64,9%)	1,03 (0,77; 1,36); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w publikacji Bossie 2011a podano, że szereg działań niepożądanych obserwowano u 1 lub 2 chorych: n = 2: ból zęba, wymioty, ból mięśni; n = 1: agresja, schizofrenia, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, nudności, zawroty głowy, wysiłkowe zawroty głowy, senność, parkinsonizm, sedacja, osłabienie, zmęczenie, bóle pleców, napężenie mięśniowe, sztywność mięśniowa, bóle kończyn, nadmierna potliwość, czyrak, zapalenie ślinianki, zakażenie wirusowe, przewracanie oczami, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie wagi, bradykardia zatokowa, mlekotok, niedrożność nosa;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupach chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii lub leczonych doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją w badaniu Pandina 2010 nie odnotowano znamienych różnic między paliperidonem a placebo w częstości występowania TEAEs – obliczone wartości ryzyka względnego nie osiągnęły znamienności statystycznej w żadnym z przeprowadzonych porównań, co jest zgodne z wnioskami dla populacji ogólnej badania.

W podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie do 5 lat, zarówno w tygodniu po podaniu pierwszej dawki inicjującej, jak i w ciągu miesiąca po drugiej dawce inicjującej częstość występowania jakichkolwiek TEAEs była większa wśród chorych otrzymujących paliperidon w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo, odpowiednio: 37,6% vs 29,7% i 41,0% vs 37,8%. Odmienne dla populacji ogólnej częstość ta była mniejsza w grupie aktywnego leczenia niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 41,3% vs 38,0% i 41,3% vs 38,5%. W żadnym z porównań różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej.

### 1.7.5.2. TEAEs związane z leczeniem

Jedynie w badaniu *Hough 2010* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem. Do tego punktu końcowego autorzy badania zaliczyli działania niepożądane możliwe (*possibly*), prawdopodobnie (*probably*) i bardzo prawdopodobnie (*very likely*). Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 202. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły TEAEs związane z leczeniem; paliperidon vs placebo; badanie *Hough 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	39	19%	203	33	16%	1,17 (0,77; 1,78); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 19% chorych otrzymujących paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce i u 16% chorych stosujących placebo. Różnica odsetków pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

### 1.7.5.3. Poważne TEAEs

Dane dotyczące poważnych (*serious*) działań niepożądanych występujących podczas trwania leczenia (TEAEs) przedstawiono we wszystkich badaniach. W 2 próbach, w których wyróżniono więcej niż jedną grupę z paliperidonem (*Kramer 2010, Nasrallah 2010*), wyniki prezentowano łącznie dla wszystkich grup tego leku. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs - ogółem i najczęstsze, zawiera tabela poniżej.

Tabela 203. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie/rodzaj poważnego TEAEs	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*	
		N	n	%	N	n	%		
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	15*	9,4%	164	23*	14%	0,67 (0,36; 1,22); NS	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>									
<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	10*	6,3%	164	25*	15,2%	<b>0,41 (0,21; 0,82);</b> <b>NNT = 12 (7; 45)</b>	
<b>Najczęstsze poważne TEAEs – paliperidon 75 mg eq.</b>									
Pogorszenie objawów schizofrenii	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4*	2,5%	164	3*	1,8%	1,38 (0,35; 5,42); NS
Zaburzenia psychiatryczne			159	4*	2,5%	164	13*	7,9%	<b>0,32 (0,11; 0,90), NNT = 19 (10; 168)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	22*	13,3%	164	23*	14%	0,95 (0,56; 1,63); NS	
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	13*	8,0%	164	23*	14%	0,57 (0,30; 1,07); NS	
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>									
<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	163	13	8%	84	6	7%	1,12 (0,46; 2,77); NS	
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	390	bd.	8-14%	127	23*	18%	bd.	
<b>Najczęstsze poważne TEAEs – paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>									
Pogorszenie objawów schizofrenii	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	221	11*	5%	135	9*	7%	0,75 (0,33; 1,72); NS
	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	488*	24*	4,9%	164	10*	6,1%	0,81 (0,40; 1,64); NS
Zaburzenia psychiatryczne	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	221	7*	3%	135	8*	6%	0,53 (0,21; 1,39); NS
	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	488*	14*	2,9%	164	7*	4,3%	0,67 (0,29; 1,60); NS
Pogorszenie objawów schizofrenii lub zaburzenia psychiatryczne	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	163	10*	6%*	84	5	6%*	1,03 (0,38; 2,82); NS
Inne^	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	163	3*	2%*	84	1*	1%*	1,55 (0,23; 10,73); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	11	5%	203	26	13%	<b>0,42 (0,21; 0,81);</b> <b>NNT = 14 (8; 52)</b>	

Badanie/rodzaj poważnego TEAEs	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*	
		N	n	%	N	n	%		
<b>Najczęstsze poważne TEAEs – paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
Zaburzenia psychotyczne	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	8*	4%	203	24*	12%	<b>0,33 (0,15; 0,70), NNT = 13 (8; 36)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: n = 0 vs n = 1; omdlenie: n = 1 vs n = 0; pobudzenie psychomotoryczne: n = 1 vs n = 0; depresja i myśli samobójcze: n = 1 vs n = 0;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Ryzyko wystąpienia poważnych TEAEs w grupie paliperidonu stosowanego zgodnie z zaleceniami było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 6,3% vs 15,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 12 (95% CI: 7; 45). Do najczęstszych działań niepożądanych tego typu należały zaburzenia psychotyczne, występujące istotnie rzadziej u chorych leczonych paliperidonem, RR = 0,32 (95% CI: 0,11; 0,90), NNT = 19 (95% CI: 10; 168), oraz pogorszenie objawów schizofrenii raportowane u podobnego odsetka chorych w obu grupach.

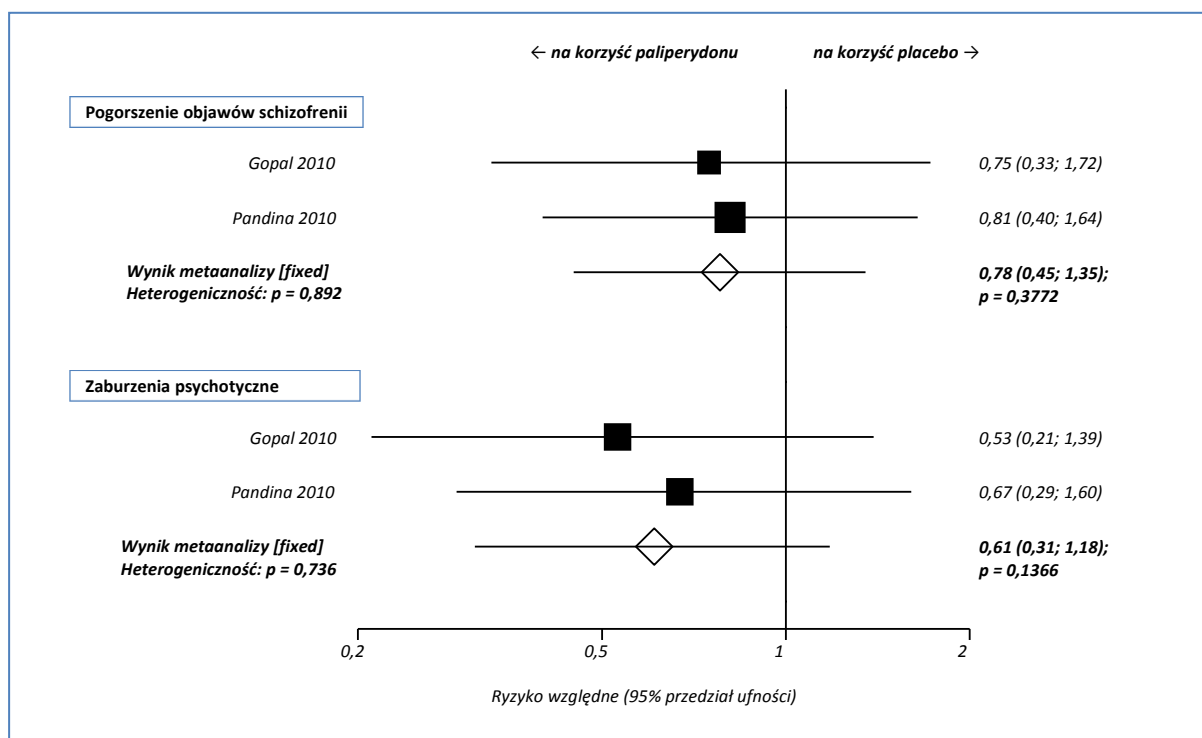
### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W zależności od badania i grupy paliperidonu częstość występowania poważnych TEAEs wynosiła 6,3-14% i nie różniła się znamienne w porównaniu do częstości występowania tych działań niepożądanych w grupach kontrolnych (7-14%).

Ponadto wiadomo, że w 1 pierwszym tygodniu badania *Pandina 2010* zaobserwowano 1 poważne działanie niepożądane – przypadek pogorszenia objawów schizofrenii u chorego z grupy placebo. W kolejnym okresie obserwacji, od 8. do 36. dnia, częstość występowania poważnych działań niepożądanych była większa i wyniosła w łącznie w grupach paliperidonu 6,1% (29/476), a w grupie placebo 6,3% (10/160), różnica pomiędzy grupami nie była znamienne, RR = 0,97 (95% CI: 0,50; 1,94) (*Bossie 2011*).

Autorzy badań *Gopal 2010* i *Pandina 2010* podali również informacje o najczęstszych poważnych TEAEs – były nimi zaburzenia psychotyczne i pogorszenie objawów schizofrenii, z kolei w próbie *Kramer 2010* była to wspólna kategoria pogorszenia objawów schizofrenii lub zaburzeń psychotycznych. W żadnym z porównań ryzyko wystąpienia powyższych poważnych TEAEs nie różniło się znamienne pomiędzy grupami. Obserwacje z pojedynczych badań potwierdzono w wyniku metaanaliz, które graficznie przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 71. Metaanaliza ryzyka wystąpienia określonych najczęstszych poważnych TEAEs; paliperidon (łącznie wszystkie dawki) vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Paliperidon podawany indywidualnie dopasowanej dawce w porównaniu do placebo wiązał się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych TEAEs, RR = 0,42 (95% CI: 0,21; 0,81), NNT = 14 (95% CI: 8; 52). Również w przypadku najczęstszego działania tego typu – poważnych zaburzeń psychotycznych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść aktywnej interwencji, RR = 0,33 (95% CI: 0,15; 0,70), NNT = 13 (95% CI: 8; 36).

#### 1.7.5.4. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorych, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych we wszystkich włączonych badaniach.

Tabela 204. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	8	6,1%*	127	8	6,3%*	0,98 (0,39; 2,44); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8	8,5%*	135	13	9,6%*	0,88 (0,39; 1,99); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	2 <sup>^</sup>	3%	84	8 <sup>^^</sup>	10%	0,27 (0,07; 1,06); NS
<i>Nasrallah 2010</i> <sup>#</sup>	13 tygodni	129	2	2%	127	8	6,3%*	0,25 (0,06; 1,00); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i> <sup>§</sup>	13 tygodni	159	27*	17,0%	164	49*	29,9%	<b>0,57 (0,37; 0,86), NNT = 8 (5; 28)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	2,1%*	135	13	9,6%*	<b>0,21 (0,05; 0,82); NNT = 14 (8; 71)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2 <sup>^</sup>	2%	84	8 <sup>^^</sup>	10%	0,25 (0,06; 1,00); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	6	4,6%*	127	8	6,3%*	0,73 (0,27; 1,95); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	2	6,7%*	135	13	9,6%*	0,69 (0,18; 2,48); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	3	1%	203	1	< 1%	2,97 (0,43; 20,65); NS
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	488	bd.	6,1-8,0%	164	11*	6,7%	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> łącznie w obu grupach paliperidonu terapię przerwało 4 chorych, z czego 3 z powodu pogorszenia objawów schizofrenii a 1 z powodu miedniczkowego zapalenia nerek;

<sup>^^</sup> najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zaburzenia psychiatryczne (n = 6); AEs prowadzące do przerwania leczenia w grupie placebo: zaburzenia psychiatryczne (w tym 3 przypadki schizofrenii); ogółem w badaniu leczenie przedwcześnie przerywano z powodu zapalenia miedniczek nerkowych i pęcherza moczowego;

<sup>#</sup> najczęstsze AEs prowadzące do przerwania leczenia: pogorszenie objawów schizofrenii i pobudzenie;

<sup>§</sup> najczęstsze AEs prowadzące do przerwania leczenia: zaburzenia psychiatryczne (6,3% vs 15,2%) i pogorszenie objawów schizofrenii (3,1% vs 4,3%).

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013* w grupie paliperidonu stosowanego zgodnie z zaleceniami leczenie przerwało 17% chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 29,9%, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 5; 28).

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W większości porównań odsetki chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi. Wyją-

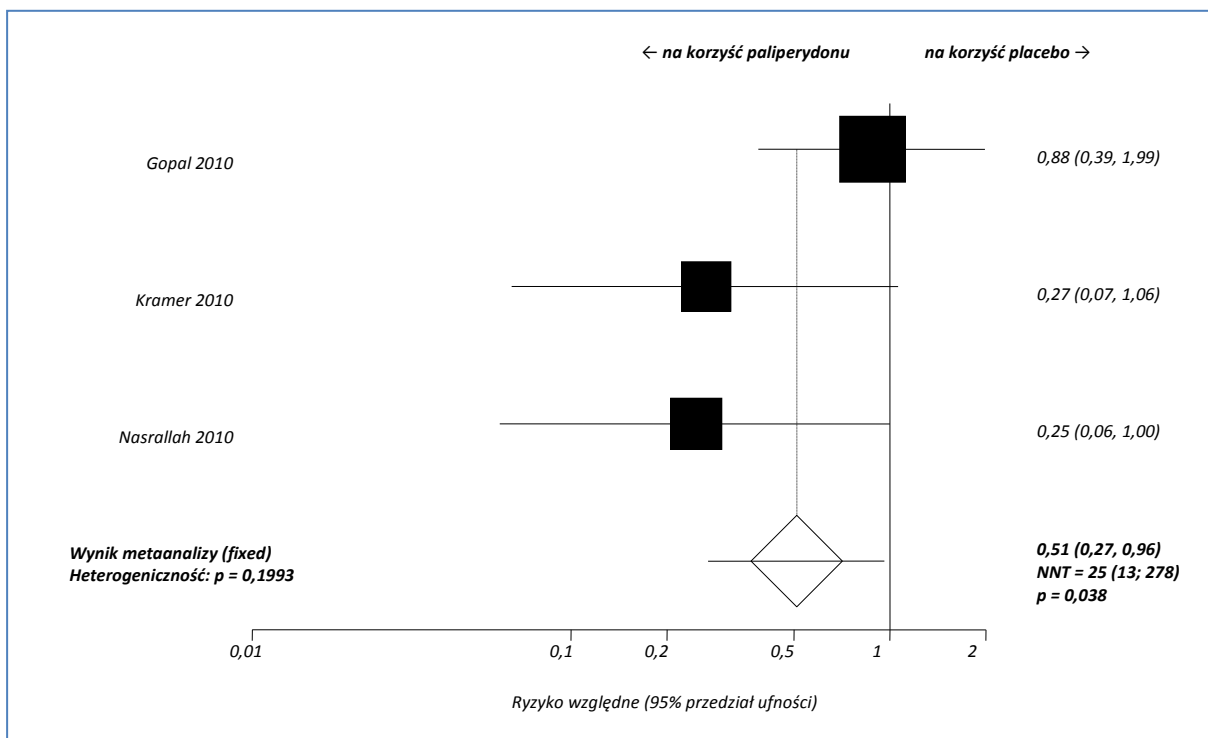
tek stanowi badanie *Gopal 2010*, gdzie w przypadku paliperidonu podawanego w dawce 100 mg eq. ryzyko przerwania terapii z tego powodu było znamienne mniejsze w porównaniu do placebo, odpowiednio 2,1% vs 9,6%, RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,82), NNT = 14 (95% CI: 8; 71).

Ponadto w badaniu *Pandina 2010* (publikacja *Bossie 2011*) w okresie tygodnia po wykonaniu 1. iniekcji inicjującej, terapię z powodu działań niepożądanych zakończyło 0,8% (4/476) chorych przydzielonych do stosowania paliperidonu i 1,3% (2/160) chorych w grupie kontrolnej, RR = 0,67 (95% CI: 0,15; 3,12). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia paliperidonem były: refluks żołądkowo-przełykowy, ból kończyn, myśli samobójcze i ból zęba (n = 1), bezsenność, pogorszenie objawów schizofrenii i drżenie (1), zaburzenia psychotyczne (1) oraz ból w miejscu iniekcji (1), natomiast w grupie kontrolnej były nimi pogorszenie objawów schizofrenii (n = 1) i oraz pogorszenie objawów schizofrenii wraz ze wzrostem aktywności AST i dehydrogenazy mleczanowej. W dalszym okresie obserwacji – od 8. do 36. dnia, odsetki chorych przerywających leczenie w poszczególnych grupach paliperidonu (100 lub 150 mg eq.) i placebo były zbliżone, odpowiednio 3,1% (5/161) vs 3,1% (5/160), RR = 0,99 (95% CI: 0,31; 3,15) i 3,1% (5/160) vs 3,1% (5/16), RR = 1,00 (95% CI: 0,32; 3,17). W grupach paliperidonu terapię przerywano z powodu pogorszenia objawów schizofrenii, wystąpienia schizofrenii typu paranoidalnego, bezsenności, przewlekłego zapalenia ucha środkowego, pobudzenia, lęku, zaburzeń psychotycznych, bólu zęba, obrzęku w miejscu iniekcji, zwiększenia aktywności AST, ALT lub amylazy, zmniejszenia liczby białych krwinek i udar mózgu. W grupie placebo chorzy przegrali leczenie na skutek wzrostu aktywności AST lub ALT, nudności i wymiotów, zaburzeń urojeniowych typu prześladowczego, sztywności mięśniowo-szkieletowej i drżenia, lęku i pogorszenia objawów schizofrenii, oraz bezsenności i pogorszenia objawów schizofrenii. W odniesieniu do grupy z dawką 25 mg eq. paliperidonu w treści publikacji *Bossie 2011* podano, że żaden chory nie zakończył leczenia z powodu działań niepożądanych pomiędzy 8. a 36. dniem, podczas gdy tabela w publikacji wskazuje, że takich pacjentów było 8 (5,2%) – z uwagi na rozbieżność danych w niniejszej analizie nie analizowano porównania tej grupy z grupą kontrolną.

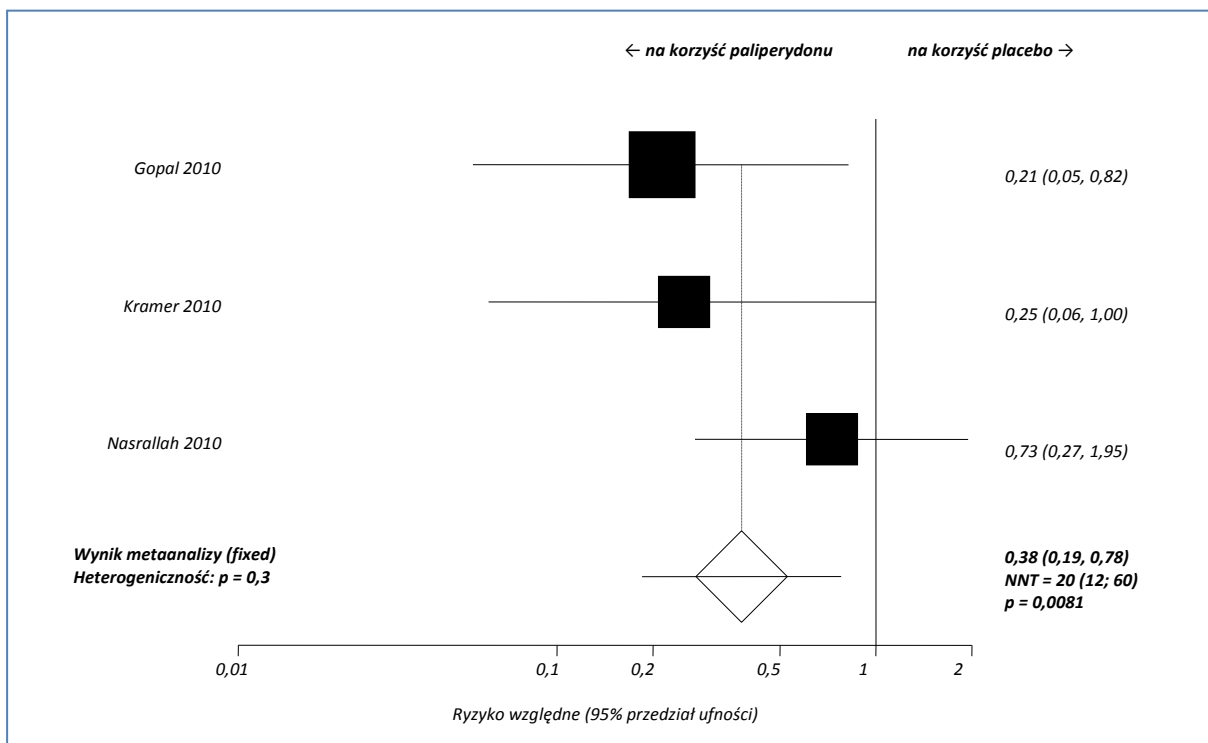
W wyniku metaanalizy danych z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, potwierdzono, iż ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych jest znamienne mniejsze w przypadku paliperidonu stosowanego w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo, RR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,78), p = 0,0081. Ponadto wykazano znamienne różnicę pomiędzy grupami dla porównania dawki leku 50 mg eq. vs placebo, RR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96), p = 0,038. Wyniku obu metaanaliz zilustrowane zostały na poniższych wykresach.



Wykres 72. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 73. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



**Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010**

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oceniano także w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu *Pandina 2010*, oraz w podgrupie osób ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie do 5 lat (odpowiednio publikacje *Alphs 2011*, *Sliwa 2011* i *Bossie 2011a*). Wyniki tej oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 205. Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).*

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	6	8,3%	83	7	8,4%	0,99 (0,36; 2,68); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	3	5,7%	57	3	5,3%	1,08 (0,26; 4,50); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	7	9,7%	83	7	8,4%	1,15 (0,44; 3,01); NS
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat		39	4	10,3%	37	1	2,7%	3,79 (0,60; 24,72); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	3	5,2%	57	3	5,3%	0,98 (0,23; 4,12); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	5	5,9%	83	7	8,4%	0,70 (0,24; 2,00); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	5	10,4%	57	3	5,3%	1,98 (0,55; 7,21); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotnie statystycznie.

W żadnej z wyróżnionych podgrup chorych nie zaobserwowano, aby stosowanie paliperidonu w dawkach 25, 50, 100 lub 150 mg eq. w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie większym odsetkiem chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych.

**1.7.5.5. Bezsenność**

Autorzy włączonych badań przedstawili dane dotyczące częstości występowania bezsenności u chorych. Dane te zawiera poniższa tabela.

Tabela 206. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	20*	15,36% <sup>#</sup>	127	21*	16,50% <sup>#</sup>	0,93 (0,53; 1,62); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	19*	11,91% <sup>#</sup>	164	27*	16,48% <sup>#</sup>	0,72 (0,42; 1,23); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	9*	10,00% <sup>#</sup>	135	14*	10,00% <sup>#</sup>	0,92 (0,42; 1,99); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	17*	21,50% <sup>#</sup>	84	14*	16,67% <sup>#</sup>	1,29 (0,69; 2,42); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	18*	13,92% <sup>#</sup>	127	21*	16,50% <sup>#</sup>	0,84 (0,48; 1,49); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	27	17,0%	164	25	15,2%	1,11 (0,68; 1,83); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	13*	13,35% <sup>#</sup>	135	14*	10,00% <sup>#</sup>	1,29 (0,64; 2,58); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	12*	14,29% <sup>#</sup>	84	14*	16,67% <sup>#</sup>	0,86 (0,43; 1,72); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	16*	12,20% <sup>#</sup>	127	21*	16,50% <sup>#</sup>	0,74 (0,41; 1,34); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	16*	9,69% <sup>#</sup>	164	27*	16,48% <sup>#</sup>	0,59 (0,33; 1,04); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3*	9,97% <sup>#</sup>	135	14*	10,00% <sup>#</sup>	0,96 (0,31; 2,82); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	21*	12,88% <sup>#</sup>	164	27*	16,48% <sup>#</sup>	0,78 (0,46; 1,32); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	9*	4,41% <sup>#</sup>	203	14*	6,91% <sup>#</sup>	0,64 (0,29; 1,41); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

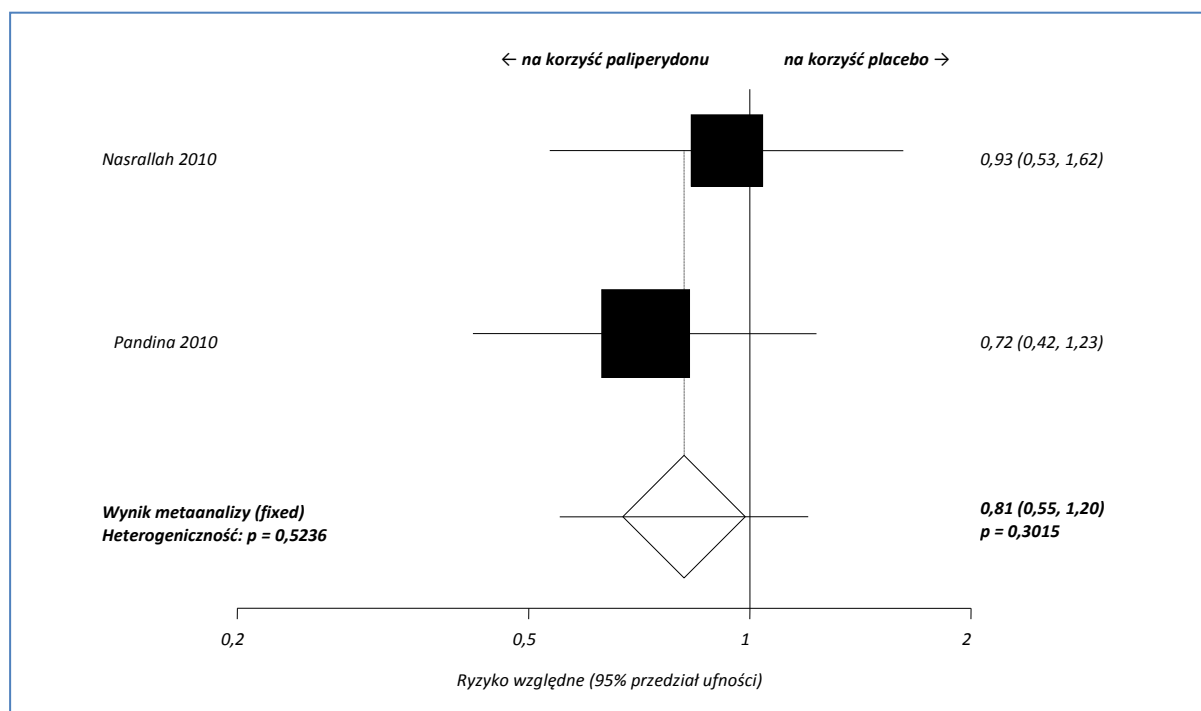
W badaniu *Takahashi 2013* bezsenność była jednym z najczęstszych działań niepożądanych, odnotowano ją u zbliżonego odsetka chorych w grupach paliperidonu i kontrolnej, odpowiednio u 17,0% i 15,2%.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła bezsenność wynosiły od kilku do kilkunastu procent w poszczególnych badaniach, zarówno w przypadku terapii paliperidonom, jak również w trakcie stosowania placebo – dla żadnej z analizowanych dawek leku nie odnotowano znamiennego statystycznie ryzyka względnego wystąpienia tego działania niepożądanego względem placebo.

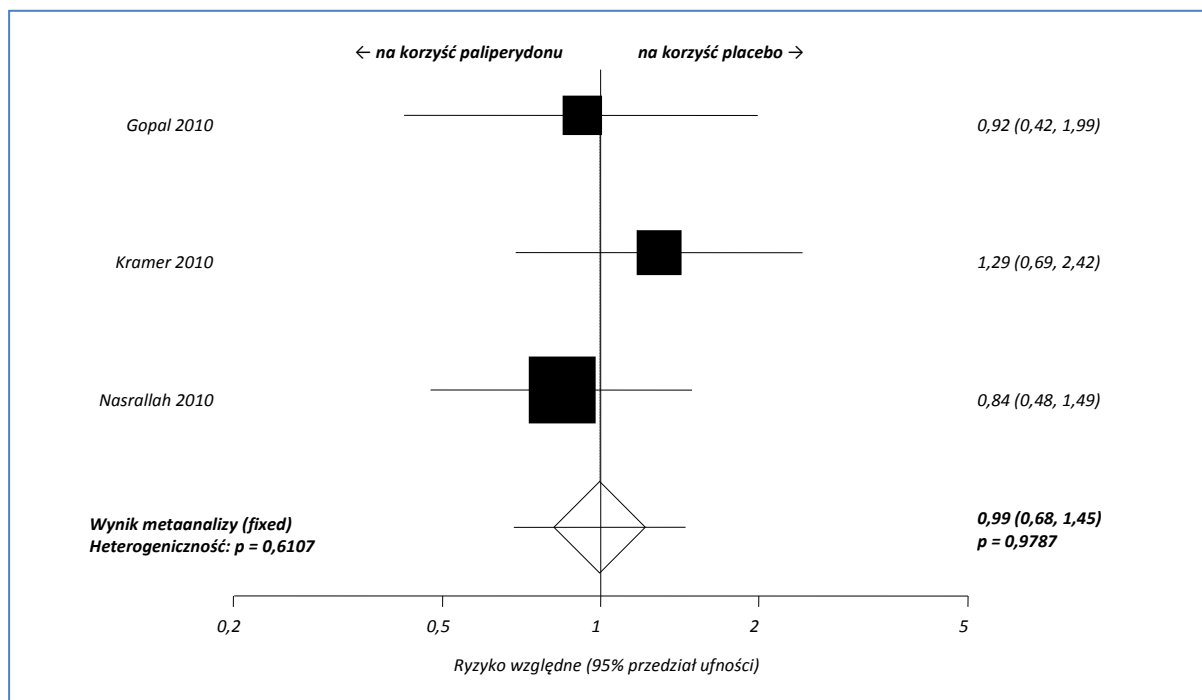
Wykorzystując dostępne dane przeprowadzono metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia bezsenności w grupach chorych otrzymujących 25, 50, 100 lub 150 mg eq. paliperidonu, wobec grupy placebo, których wyniki umieszczono na wykresach poniżej.

Wykres 74. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



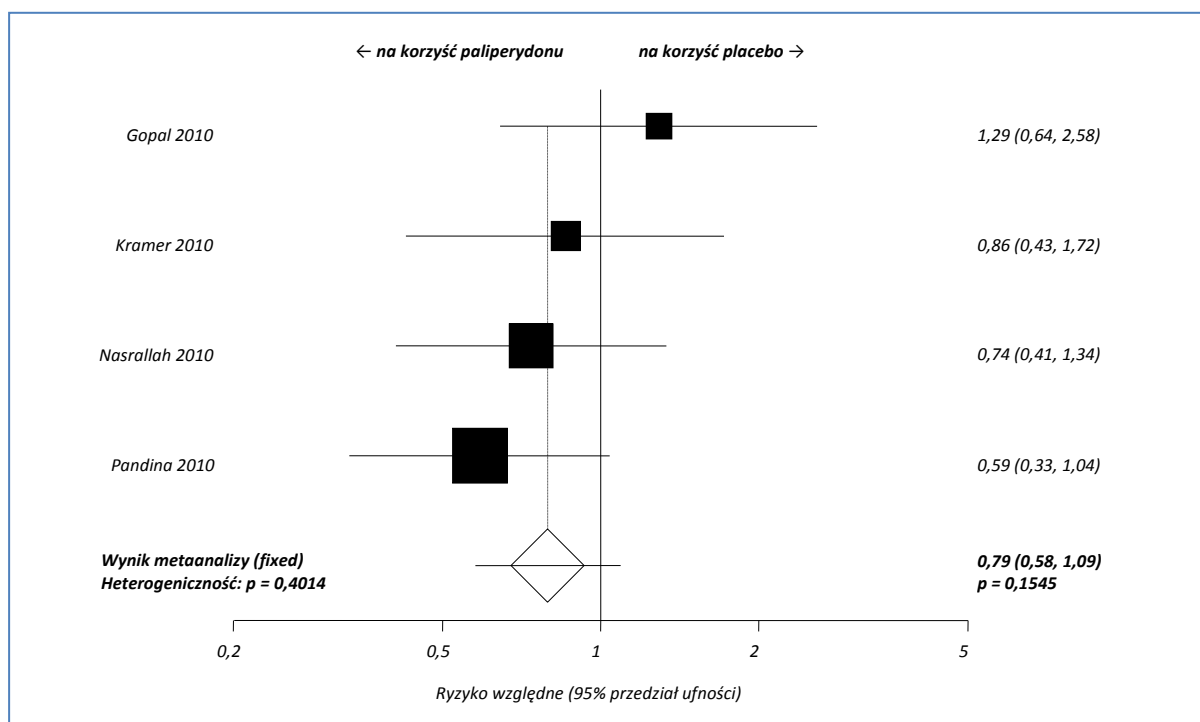
Ryzyko wystąpienia bezsenności wśród pacjentów otrzymujących paliperidon w dawce 25 mg eq. było podobne do tego, które odnotowano u chorych w grupie placebo, RR = 0,81 (95% CI: 0,55; 1,20),  $p = 0,3015$ . Nie odnotowano istotnej heterogeniczności danych wykorzystanych w obliczeniach, dlatego w obliczeniach możliwe było zastosowanie modelu efektów stałych,  $p = 0,5236$ .

Wykres 75. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



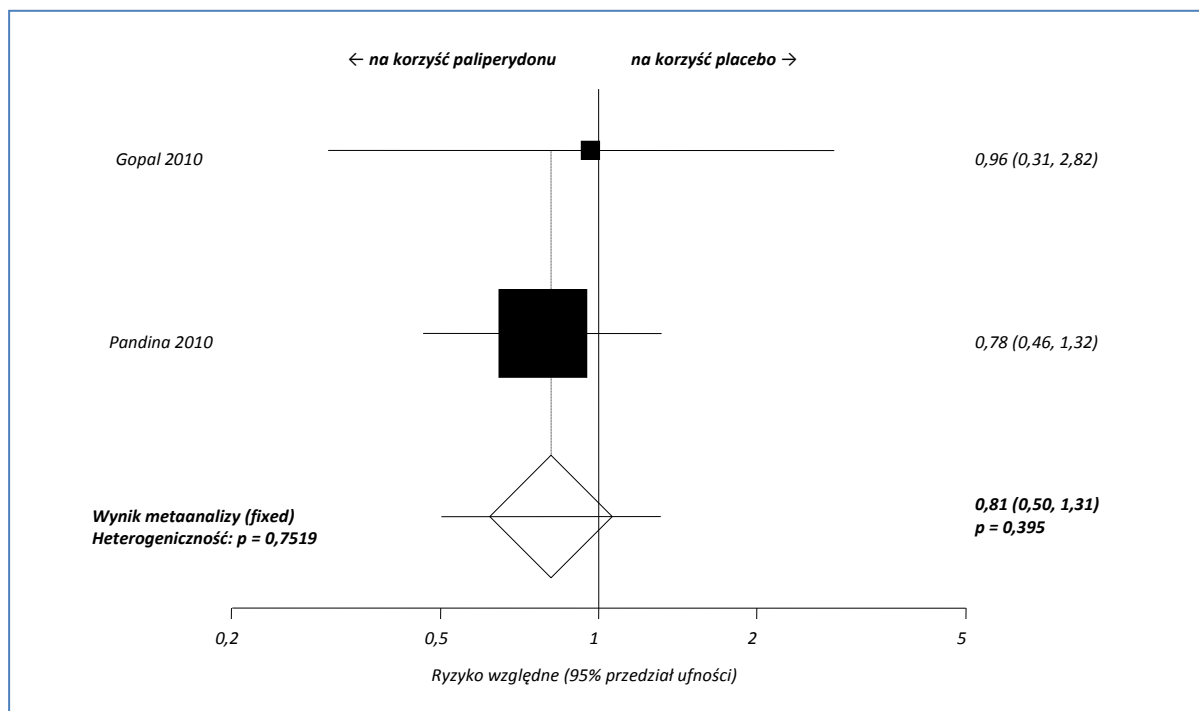
Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia bezsenności w grupie chorych otrzymujących paliperidon 50 mg eq. wobec pacjentów w grupie placebo, nie przyniosła istotnych statystycznie rezultatów, RR = 0,99 (95% CI: 0,68; 1,45),  $p = 0,9787$ , oznacza to, że stosowanie wspomnianej dawki leku nie niesie ze sobą zwiększonego ryzyka wystąpienia bezsenności. Metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, ze względu na nieistotną statystycznie heterogeniczność danych,  $p = 0,6107$ .

Wykres 76. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Podobnie jak w przypadku niższych dawek paliperidonu, również podanie dawki 100 mg eq. tego leku nie wpływało w istotny statystycznie sposób na zwiększenie ryzyka wystąpienia bezsenności, w porównaniu do placebo, RR = 0,79 (95% CI: 0,58; 1,09), p = 0,1545. Nie zaobserwowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych, więc w obliczeniach przyjęto model efektów stałych, p = 0,4014.

Wykres 77. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Na podstawie metaanalizy 2 badań nie stwierdzono, by paliperidon stosowany w dawce 150 mg eq. w porównaniu do placebo, w istotny sposób zwiększał ryzyko wystąpienia bezsenności, RR = 0,81 (95% CI: 0,50; 1,31)  $p = 0,395$ . Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych,  $p = 0,7519$ .

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Terapia paliperidonom w dawce dopasowanej indywidualnie do potrzeb chorego w porównaniu do kontroli placebo nie skutkowała zwiększeniem ryzyka wystąpienia u niego bezsenności. W obu grupach badania *Hough 2010* częstość występowania tego działania niepożądanego była niewielka (4,41-6,91%).

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010

Informacje o częstości występowania bezsenności u pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i u chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją zamieszczono w tabeli poniżej (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).



Tabela 207. Częstość występowania bezsenności w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	8	11,1%	83	13	15,7%	0,71 (0,32; 1,57); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	12	22,6%	57	8	14,0%	1,61 (0,73; 3,59); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	5	6,9%	83	13	15,7%	0,44 (0,17; 1,13); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	8	13,8%	57	8	14,0%	0,98 (0,41; 2,38); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	85	10	11,8%	83	13	15,7%	0,75 (0,35; 1,59); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	11	22,9%	57	8	14,0%	1,63 (0,73; 3,67); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z wyróżnionych podgrup chorych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy paliperidonem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia bezsenności, niezależnie od stosowanej dawki leku. Podobne wyniki uzyskano dla populacji ogółem badania *Pandina 2010*.

### 1.7.5.6. Biegunka

W czterech badaniach, *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*, uwzględniono biegunkę jako jedno z ocenianych działań niepożądanych. Dane dotyczące częstości występowania biegunki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 208. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1*	0,59% <sup>#</sup>	164	4*	2,41% <sup>#</sup>	0,26 (0,04; 1,68); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	4*	4,21% <sup>#</sup>	135	3*	2,14% <sup>#</sup>	1,91 (0,49; 7,50); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	0	0,00% <sup>#</sup>	84	4*	4,76% <sup>#</sup>	0,12 (0,01; 1,20); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	5	3,1%	164	6	3,7%	0,86 (0,28; 2,60); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2*	1,96% <sup>#</sup>	135	3*	2,14% <sup>#</sup>	0,93 (0,19; 4,56); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2*	2,38% <sup>#</sup>	84	4*	4,76% <sup>#</sup>	0,50 (0,11; 2,27); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	4*	2,38% <sup>#</sup>	164	4*	2,41% <sup>#</sup>	0,99 (0,28; 3,57); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	4*	13,35% <sup>#</sup>	135	3*	2,14% <sup>#</sup>	<b>6,00 (1,55; 22,73); NNH = 9 (4; 43)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4*	2,52% <sup>#</sup>	164	4*	2,41% <sup>#</sup>	1,01 (0,28; 3,62); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

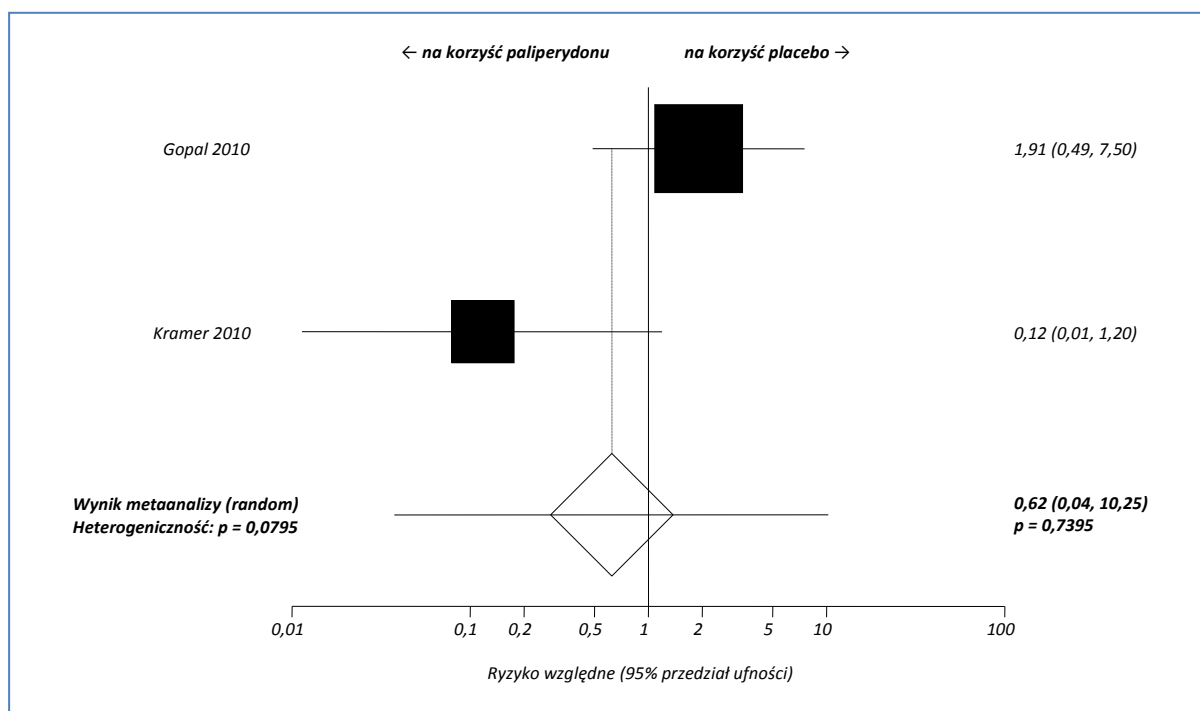
Działanie niepożądane w postaci biegunki zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych leczonych paliperidonem według zalecanego schematu lub otrzymujących placebo w grupie kontrolnej, odpowiednio 3,1% vs 3,7%.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

Częstość występowania biegunki była niska i sięgała kilku procent w grupach paliperidonu ( $\leq 4,21\%$ ), i kontrolnych poszczególnych badań (2,14-4,76%). Wyjątek stanowiła grupa z dawką 150 mg eq. paliperidonu w badaniu *Gopal 2010*, gdzie częstość występowania biegunki wyniosła 13,35% i była istotnie statystycznie większa w porównaniu do częstości odnotowanej w grupie kontrolnej (2,14%), RR = 6,00 (95% CI: 1,55; 22,73), NNH = 9 (95% CI: 4; 43). Pamiętać jednak należy, że wspomnianą dawkę leku otrzymywało niewielu chorych – 30, z powodu błędów w stosowaniu interwencji po randomizacji w badaniu *Gopal 2010*. W pozostałych porównaniach nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami.

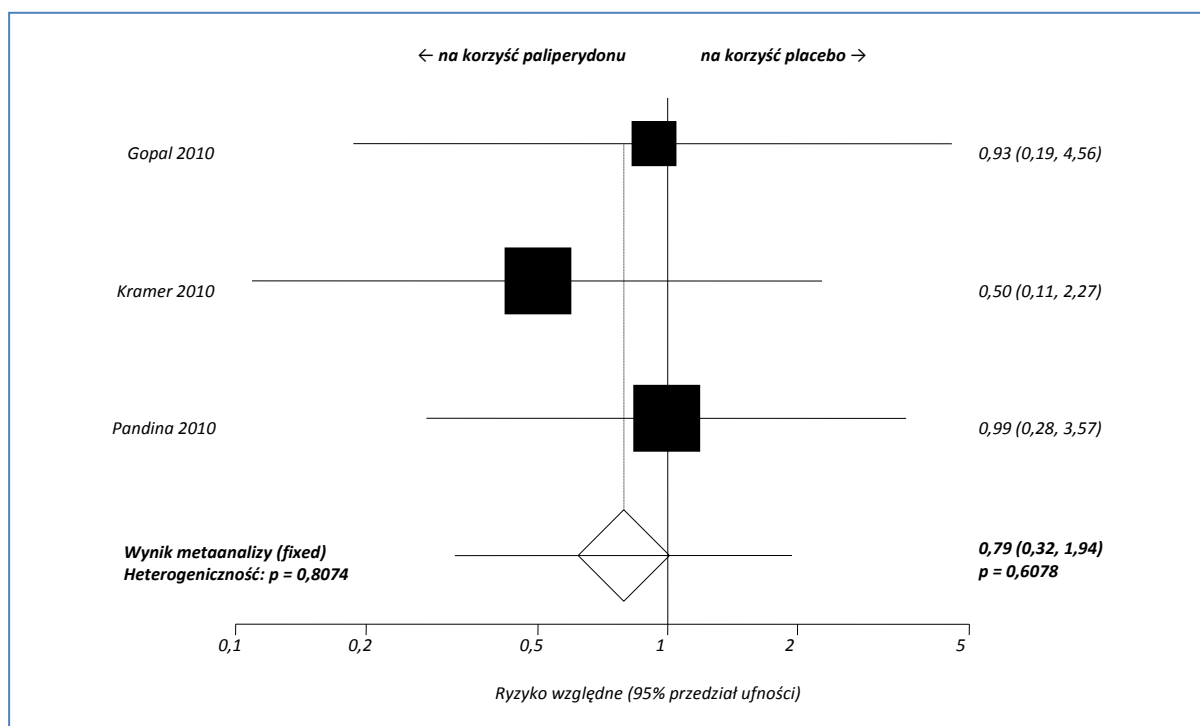
W przypadku grup dawek paliperidonu wynoszących 50, 100 i 150 mg eq. dysponowano danymi umożliwiającymi wykonanie metaanalizy ryzyka wystąpienia biegunki w porównaniu do kontroli placebo. Wyniki metaanaliz dla poszczególnych porównań przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 78. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



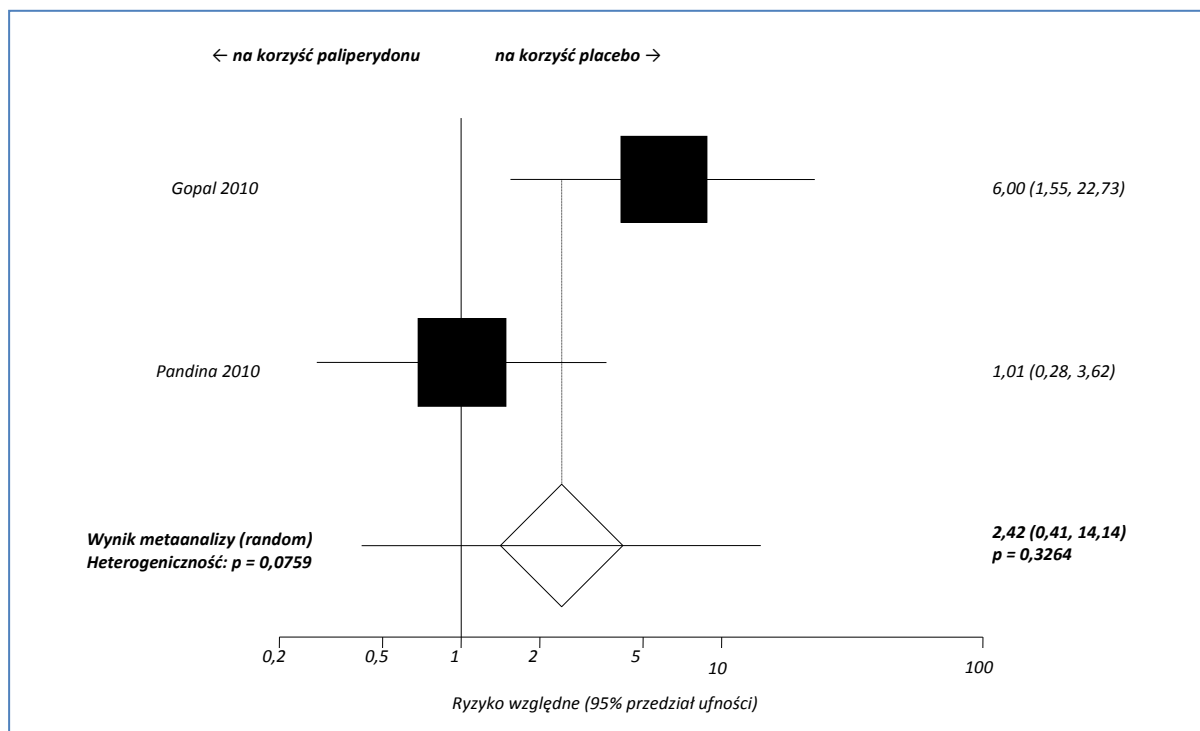
Wynik powyższej metaanalizy wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia biegunki wśród pacjentów otrzymujących paliperidon w dawce 50 mg eq. oraz u chorych, którym podawano placebo, RR = 0,62 (95% CI: 0,04; 10,25),  $p = 0,7395$ . Odnotowano istotną statystycznie heterogeniczność, dlatego obliczenia wykonano z użyciem modelu efektów losowych,  $p = 0,0795$ . Powodem obserwowanej niezgodności danych mógł być fakt, iż w badaniu *Kramer 2010* w ramieniu paliperidonu stosowanego w dawce 50 mg eq. nie odnotowano żadnego przypadku biegunki, w obliczeniach przyjęto więc wartość 0,5 (korekta Haldane'a).

Wykres 79. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Gopal 2010 i Pandina 2010.



Paliperidon stosowany w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo nie wpływał istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka wystąpienia biegunki, RR = 0,79 (95% CI: 0,32; 1,94), p = 0,6078. Z uwagi na nieistotną statystycznie heterogeniczność analizowanych danych, w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, p = 0,8074.

Wykres 80. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Terapia paliperidonom w dawce 150 mg eq. nie wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki, w porównaniu do placebo, RR = 2,42 (95% CI: 0,41; 14,14),  $p = 0,3264$ . Z uwagi na istotną heterogeniczność analizowanych danych w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych,  $p = 0,0759$ . Obserwowana heterogeniczność mogła być spowodowana znacznie większym ryzykiem względnym obliczonym dla badania *Gopal 2010*, które wynika z kolei ze stosunkowo dużej częstości występowania biegunki w grupie otrzymującej paliperidon, na którą składała się niewielka liczba pacjentów.

#### 1.7.5.7. Ból głowy

Ból głowy był działaniem niepożądanym odnotowanym we wszystkich włączonych badaniach. W poniższej tabeli przedstawiano liczby i odsetki chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

Tabela 209. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	14*	10,72% <sup>#</sup>	127	14*	10,99% <sup>#</sup>	0,98 (0,49; 1,94); NS
Pandina 2010	13 tygodni	160	17*	10,61% <sup>#</sup>	164	12*	7,28% <sup>#</sup>	1,45 (0,73; 2,91); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	94	16*	17,00% <sup>#</sup>	135	23*	17,00% <sup>#</sup>	1,00 (0,56; 1,76); NS
Kramer 2010	9 tygodni	79	5*	6,29% <sup>#</sup>	84	12*	14,29% <sup>#</sup>	0,44 (0,17; 1,15); NS
Nasrallah 2010	13 tygodni	129	11*	8,50% <sup>#</sup>	127	14*	10,99% <sup>#</sup>	0,77 (0,37; 1,61); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
Takahashi 2013	13 tygodni	159	8	5,0%	164	6	3,7%	1,38 (0,51; 3,72); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	97	25*	25,75% <sup>#</sup>	135	23*	17,00% <sup>#</sup>	1,51 (0,92; 2,49); NS
Kramer 2010	9 tygodni	84	6*	7,15% <sup>#</sup>	84	12*	14,29% <sup>#</sup>	0,50 (0,20; 1,22); NS
Nasrallah 2010	13 tygodni	131	15*	11,46% <sup>#</sup>	127	14*	10,99% <sup>#</sup>	1,04 (0,53; 2,04); NS
Pandina 2010	13 tygodni	165	11*	6,68% <sup>#</sup>	164	12*	7,28% <sup>#</sup>	0,91 (0,42; 1,97); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	30	8*	26,64% <sup>#</sup>	135	23*	17,00% <sup>#</sup>	1,57 (0,76; 3,00); NS
Pandina 2010	13 tygodni	163	10*	6,09% <sup>#</sup>	164	12*	7,28% <sup>#</sup>	0,84 (0,38; 1,85); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
Hough 2010	bd.	205	7*	3,43% <sup>#</sup>	203	6*	2,96% <sup>#</sup>	1,16 (0,41; 3,23); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytane z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Działanie niepożądane w postaci bólu głowy wystąpiło u 5% chorych leczonych paliperidonem (w zalecanym schemacie dawkowania) i u 3,7% chorych stosujących placebo. Ryzyko względne wystąpienia wspomnianego działania niepożądanego dla powyższego porównania nie było znamienne.

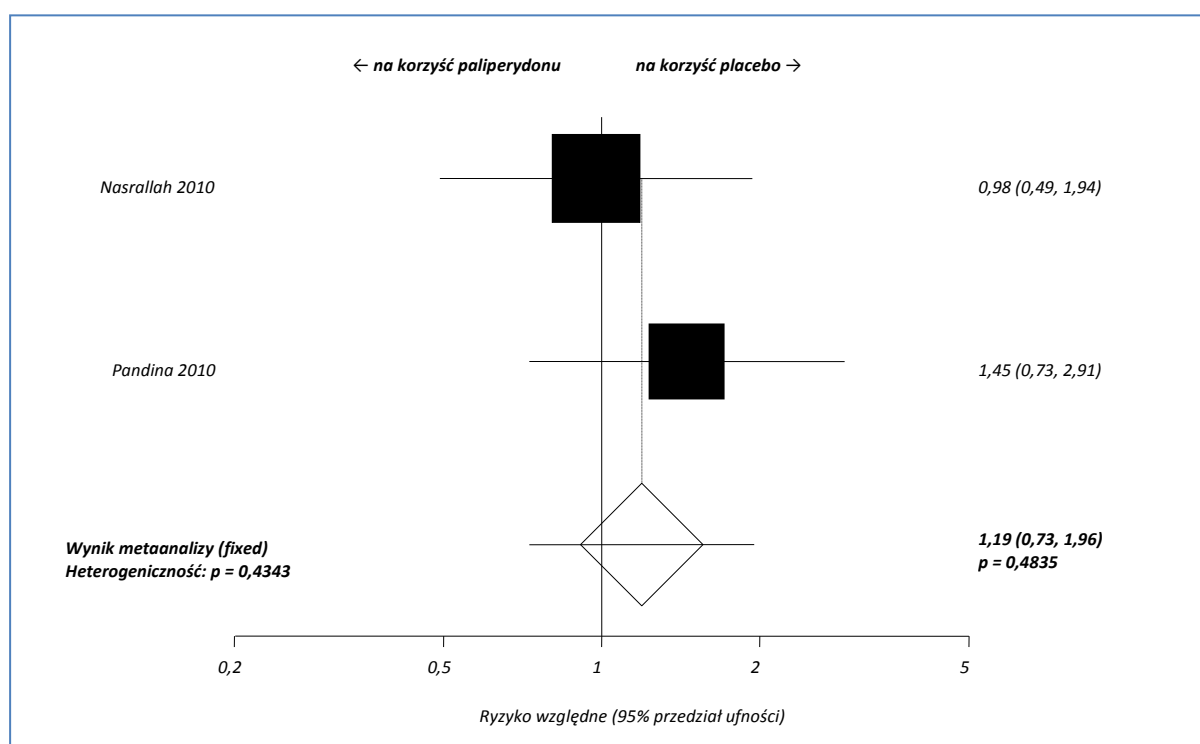
**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W większości grup odsetki chorych, u których odnotowano ból głowy były niskie i nie przekraczały 20%, z wyjątkiem grupy 150 mg eq. paliperidonu w badaniu *Gopal 2010*, w której ból głowy wystąpił u 26,63% chorych (co jednak może to mieć związek z bardzo małą liczą chorych w tej grupie w porównaniu do pozostałych ramion badania). Ryzyko względne wystąpienia analizowanego działania niepożądanego w przypadku żadnego z porównań nie było istotnie statystycznie.

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że w ciągu 7. pierwszych dni badania *Pandina 2010* ból głowy był jednym z trzech działań niepożądanych, poza pobudzeniem i bólem w miejscu iniekcji, które występowały u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperidonem. Częstość występowania tego działania niepożądanego u chorych, którym podano iniekcję paliperidonem wynosiła 4,0% i nie różniła się istotnie w porównaniu do grupy placebo (3,8%), RR = 1,06 (95% CI: 0,433; 2,619).

Powyższe badania umożliwiły wykonanie metaanaliz ryzyka względnego wystąpienia bólu głowy dla porównania poszczególnych dawek leku z placebo – ich wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

*Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.*

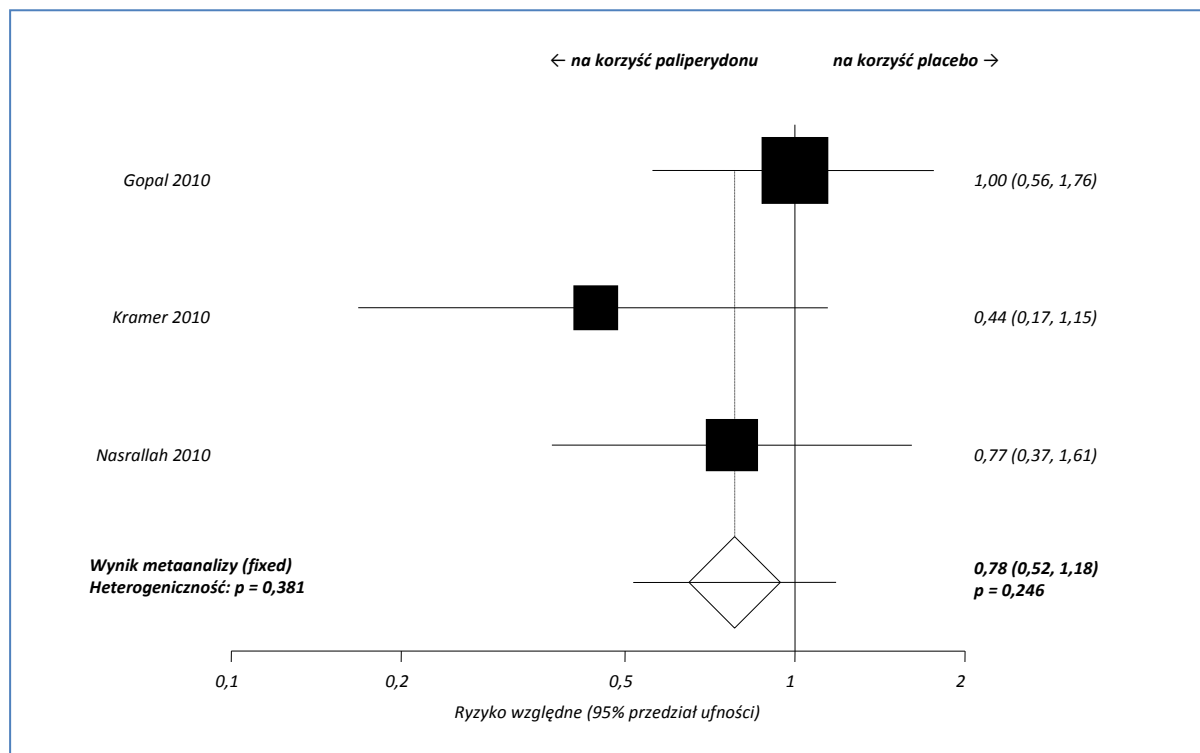


Przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy pomiędzy grupami paliperidonu stosowanego w dawce 25 mg eq. i grupami placebo,



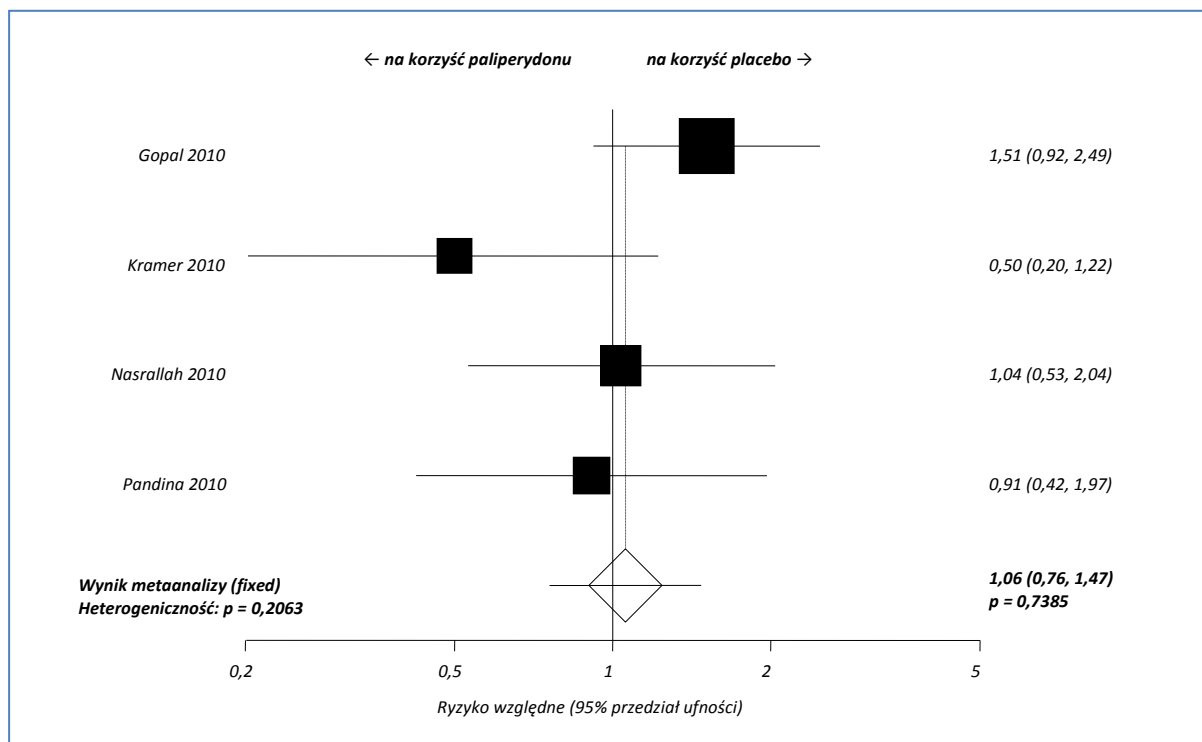
RR = 1,19 (95% CI: 0,73; 1,96),  $p = 0,4835$ . Ponieważ nie stwierdzono istotnej heterogeniczności danych, w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych,  $p = 0,4343$ .

Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



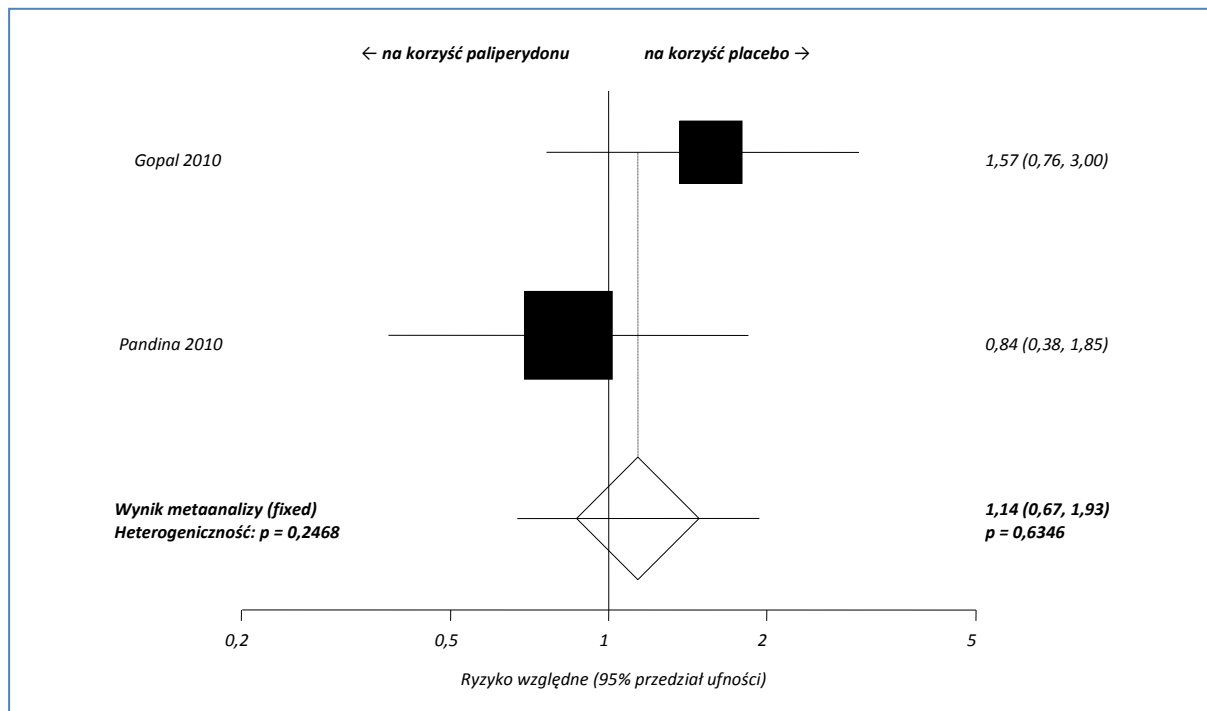
Ryzyko wystąpienia bólu głowy w przypadku terapii paliperidonem w dawce 50 mg eq. było podobne do tego odnotowanego w grupie kontrolnej, RR = 0,78 (95% CI: 0,52, 1,18),  $p = 0,246$ . Heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie, więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych,  $p = 0,381$ .

Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Ryzyko wystąpienia bólu głowy było podobne również w przypadku stosowania paliperidonu w dawce 100 mg eq. w porównaniu do stosowania placebo, RR = 1,06 (95% CI: 0,76; 1,47),  $p = 0,7385$ . W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na nieistotną statystycznie heterogeniczność,  $p = 0,2063$ .

Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Powyższa metaanaliza nie wykazała, by podawanie paliperidonu w dawce 150 mg eq. w porównaniu do placebo w istotny statystycznie sposób wpływało na prawdopodobieństwo wystąpienia bólu, RR = 1,14 (95% CI: 0,67; 1,93), p = 0,6346. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, ze względu na nieistotną statystycznie heterogeniczność danych, p = 0,2468.

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W badaniu *Hough 2010* ból głowy odnotowano u 3,43% chorych leczonych paliperidonem w indywidualnie dopasowanej dawce i u 2,96% chorych w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w częstości występowania tego działania niepożądanego nie była znamienna statystycznie.

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące bólu głowy raportowanego u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, u pacjentów z chorobą rozpoznaną w okresie 5 lat, oraz u pacjentów przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu *Pandina 2010*.

Tabela 210. Częstość występowania bólu głowy w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).

Oceniane podgrupy	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	11	15,3%	83	7	8,4%	1,81 (0,76; 4,33); NS*
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	8	15,1%	57	5	8,8%	1,72 (0,63; 4,75); NS*
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	9	12,5%	83	7	8,4%	1,48 (0,60; 3,67); NS*
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat <sup>^</sup>		109	4*	3,7%	37	0	0%	3,1 (0,17; 56,41); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	5	8,6%	57	5	8,8%	0,98 (0,32; 3,03); NS*
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	6	7,1%	83	7	8,4%	0,84 (0,31; 2,28); NS*
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	2	4,2%	57	5	8,8%	0,48 (0,11; 2,02); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dotyczą okresu 1 tygodnia po podaniu pierwszej iniekcji paliperidonu w dawce 150 mg eq. lub placebo;

NS nieistotne statystycznie.

W analizowanych podgrupach chorych w przypadku żadnej z ocenianych dawek paliperidonu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy w odniesieniu do kontroli placebo. Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

### 1.7.5.8. Ból kończyn

Dane dotyczące występowania bólu kończyn u chorych przedstawiono w dwóch badaniach – *Gopal 2010* i *Pandina 2010*. Szczegóły na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 211. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból kończyn; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3	1,93%	164	0	0,00%	7,17 (0,68; 76,46); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	6	6,41%	135	2	1,42%	<b>4,31 (1,02; 18,39);</b> <b>NNH = 21 (9; 1598)</b>

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	6	6,17%	135	2	1,42%	4,18 (0,99; 17,83); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	5	3,00%	164	0	0,00%	<b>10,93 (1,08; 112,14); NNH = 33 (15; 143)</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	1	3,38%	135	2	1,42%	2,25 (0,30; 16,48); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	0	0,00%	164	0	0,00%	NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

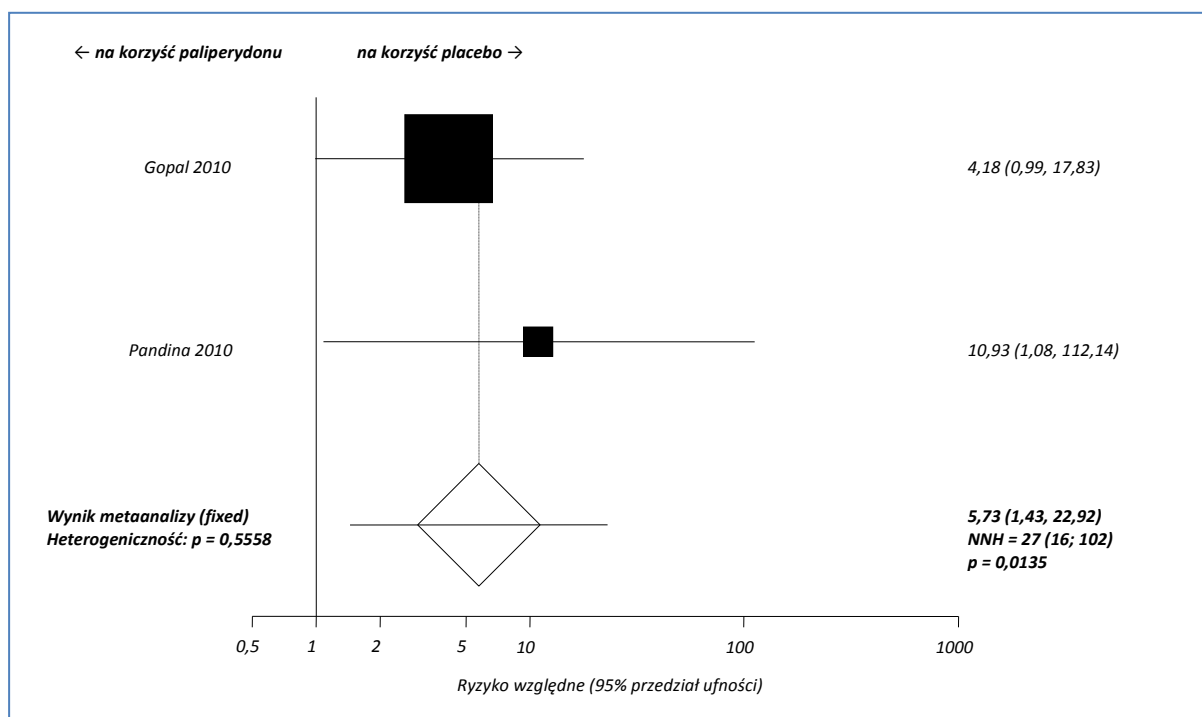
NS - nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.

Ogółem odsetki pacjentów, u których wystąpił ból kończyn, były nieco większe w grupach poszczególnych dawek paliperidonu w porównaniu do grup kontrolnych, jedynie w badaniu *Pandina 2010* u chorych leczonych paliperidonem w dawce 150 mg eq. nie stwierdzono żadnego przypadku tego działania niepożądanego. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano dla dawek leku 50 i 100 mg eq., odpowiednio w badaniach *Gopal 2010* i *Pandina 2010*, RR = 4,31 (95% CI: 1,02; 18,39), NNH = 21 (95% CI: 9; 1598) i RR = 10,93 (95% CI: 1,08; 112,14), NNH = 33 (95% CI: 15; 143).

Wykorzystując dane z badań *Gopal 2010* i *Pandina 2010*, wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia bólu kończyn dla porównania dawki 100 mg eq. paliperidonu z placebo – wynik wskazywał na prawie 6-krotnie większe ryzyko wystąpienia bólu kończyn w trakcie leczenia paliperidonem, RR = 5,73 (95% CI: 1,43; 22,92), NNH = 27 (95% CI: 16; 102) i był istotny statystycznie, p = 0,0135. Szczegóły zawiera poniższy wykres.

Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu kończyn; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



### Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące występowania bólu kończyn u pacjentów leczonych doustnie rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w próbie Pandina 2010. Dane te przedstawiono w dodatkowej publikacji Sliwa 2011.

Tabela 212. Częstość występowania bólu kończyn w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tyg.	53	3	5,7%	57	0	0,0%	7,52 (0,73; 79,74); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tyg.	58	2	3,5%	57	0	0,0%	4,91 (0,45; 54,28); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tyg.	48	0	0,0%	57	0	0,0%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w grupie chorych przyjmujących paliperidon w dawce 150 mg eq., jak i w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku bólu kończyn. Dla pozostałych porównań wartości ryzyka względnego nie były znamienne i wskazują na brak różnic między analizowanymi schematami leczenia, co było zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania.

### 1.7.5.9. Ból mięśni

Ból mięśni był działaniem niepożądanym, który odnotowano u chorych w badaniach *Kramer 2010* i *Pandina 2010*. Dane dotyczące częstości występowania bólu mięśni zawiera poniższa tabela.

Tabela 213. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni; paliperidon vs placebo; badania *Kramer 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1	0,59%	164	0	0,00%	3,07 (0,25; 37,29); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,79%	84	1	1,22%	3,19 (0,47; 22,03); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,22%	84	1	1,22%	1,00 (0,11; 9,49); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	0	0,00%	164	0	0,00%	NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4	2,53%	164	0	0,00%	9,06 (0,88; 94,28); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.

Odsetki pacjentów, u których wystąpił ból mięśni były niewielkie w poszczególnych badaniach (0,59-3,79%), przy czym w grupie kontrolnej badania *Pandina 2010* nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia bólu mięśni. W żadnym z porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy paliperidonom a placebo pod względem ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego.

### 1.7.5.10. Ból zębów

W badaniach *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił ból zęba. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 214. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból zębów; paliperidon vs placebo; badania Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2*	1,30% <sup>#</sup>	164	2*	1,21% <sup>#</sup>	1,03 (0,18; 5,76); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	5	3,1%	164	4	2,4%	1,29 (0,38; 4,37); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3*	1,81% <sup>#</sup>	164	2*	1,21% <sup>#</sup>	1,49 (0,30; 7,39); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	5*	3,11% <sup>#</sup>	164	2*	1,21% <sup>#</sup>	2,52 (0,57; 11,13); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia bólu zębów w przypadku paliperidonu stosowanego zgodnie z zaleceniami w porównaniu do placebo, który odnotowano u 3,1% i 2,4% chorych otrzymujących odpowiednio powyższe interwencje.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 100 i 150 mg eq.**

Pacjenci otrzymujący paliperidon nieznacznie częściej niż chorzy z grupy placebo cierpieli na ból zębów, którego częstość występowania wynosiła 1,30%, 1,81% i 3,11% odpowiednio w przypadku stosowania dawki 25, 100 oraz 150 mg eq. leku, oraz u 1,21% w grupie placebo. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami paliperidonu a grupą placebo były nieistotne statystycznie.

***Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010***

W poniższej tabeli zaprezentowano dane na temat liczby i odsetka chorych z bólem zęba w podgrupie pacjentów leczonych doustnym rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją z próby *Pandina 2010* (Sliwa 2011).

Tabela 215. Częstość występowania bólu zębów w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tygodni	53	1	1,9%	57	2	3,5%	0,54 (0,07; 4,00); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tygodni	58	3	5,2%	57	2	3,5%	1,47 (0,30; 7,20); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tygodni	48	1	2,1%	57	2	3,5%	0,59 (0,08; 4,41); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów ze znaczącymi lub ciężkim objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania bólu zęba między paliperidonem a placebo.

#### 1.7.5.11. Infekcje górnych dróg oddechowych

W badaniach *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* przedstawiono dane o chorych, u których odnotowano infekcję górnych dróg oddechowych. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 216. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg oddechowych; paliperidon vs placebo; badania Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2*	1,29% <sup>#</sup>	164	3*	1,78% <sup>#</sup>	0,68 (0,14; 3,38); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	8	5,0%	164	7	4,3%	1,18 (0,45; 3,06); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3*	1,81% <sup>#</sup>	164	3*	1,78% <sup>#</sup>	0,99 (0,23; 4,26); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	6*	3,71% <sup>#</sup>	164	3*	1,78% <sup>#</sup>	2,01 (0,56; 7,25); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013* częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była niewielka i nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupą paliperidonu a grupą placebo, odpowiednio 5% vs 4,3%.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 100 i 150 mg eq.**

W grupie paliperidonu stosowanego w dawce 25 mg eq. odsetek pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych wynosił 1,29%, w grupach z większymi dawkami leku, 100 i 150 mg eq., odpowiednio 1,81% i 3,71%, natomiast w grupie kontrolnej 1,78%. Ryzyko względne wystąpienia wspomnianych infekcji w grupach poszczególnych dawek paliperidonu vs grupa kontrolna nie było znamienne statystycznie.

### ***Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010***

Dane na temat przypadków infekcji górnych dróg oddechowych u chorych ze schizofrenią w stopniu znaczącym lub ciężkim, oraz u chorych leczonych doustnie rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu *Pandina 2010*, przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 217. Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011).*

Oceniane podgrupy	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	0	0,0%	83	1	1,2%	0,38 (0,03; 4,60); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	1	1,9%	57	1	1,8%	1,08 (0,11; 10,15); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	1	1,4%	83	1	1,2%	1,15 (0,12; 10,92); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	3	5,2%	57	1	1,8%	2,95 (0,44; 20,29); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	5	5,9%	83	1	1,2%	4,88 (0,78; 31,21); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	2	4,2%	57	1	1,8%	2,38 (0,32; 17,83); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych podgrupach chorych nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy terapią paliperidonem, niezależnie od stosowanej dawki, a schematem kontrolnym z udziałem placebo w ryzyku wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych. Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej próby *Pandina 2010*.

### 1.7.5.12. Lęk

Dane dotyczące działania niepożądanego, jakim był lęk (z ang. *anxiety*), przedstawiono w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Dane uzyskane tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 218. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperidon vs placebo; badania *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	11*	8,40% <sup>#</sup>	127	11*	8,64% <sup>#</sup>	0,98 (0,45; 2,13); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	8*	4,98% <sup>#</sup>	164	11*	6,69% <sup>#</sup>	0,75 (0,32; 1,75); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3*	3,73% <sup>#</sup>	84	3*	3,60% <sup>#</sup>	1,06 (0,25; 4,50); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	7*	5,41% <sup>#</sup>	127	11*	8,64% <sup>#</sup>	0,63 (0,26; 1,52); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	10	6,3%	164	13	7,9%	0,79 (0,36; 1,72); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2*	2,38% <sup>#</sup>	84	3*	3,60% <sup>#</sup>	0,67 (0,14; 3,26); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	6*	4,57% <sup>#</sup>	127	11*	8,64% <sup>#</sup>	0,53 (0,21; 1,34); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	10*	6,09% <sup>#</sup>	164	11*	6,69% <sup>#</sup>	0,90 (0,40; 2,02); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	9*	5,49% <sup>#</sup>	164	11*	6,69% <sup>#</sup>	0,82 (0,36; 1,89); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	10*	4,88% <sup>#</sup>	203	12*	5,91% <sup>#</sup>	0,83 (0,37; 1,83); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
# dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013* częstość występowania lęku u wynosiła 6,3% i 7,9%, odpowiednio w przypadku stosowania zalecanego schematu leczenia paliperidonem lub stosowania placebo. Obliczone ryzyko względne dla porównania powyższych interwencji było nieistotne statystycznie.

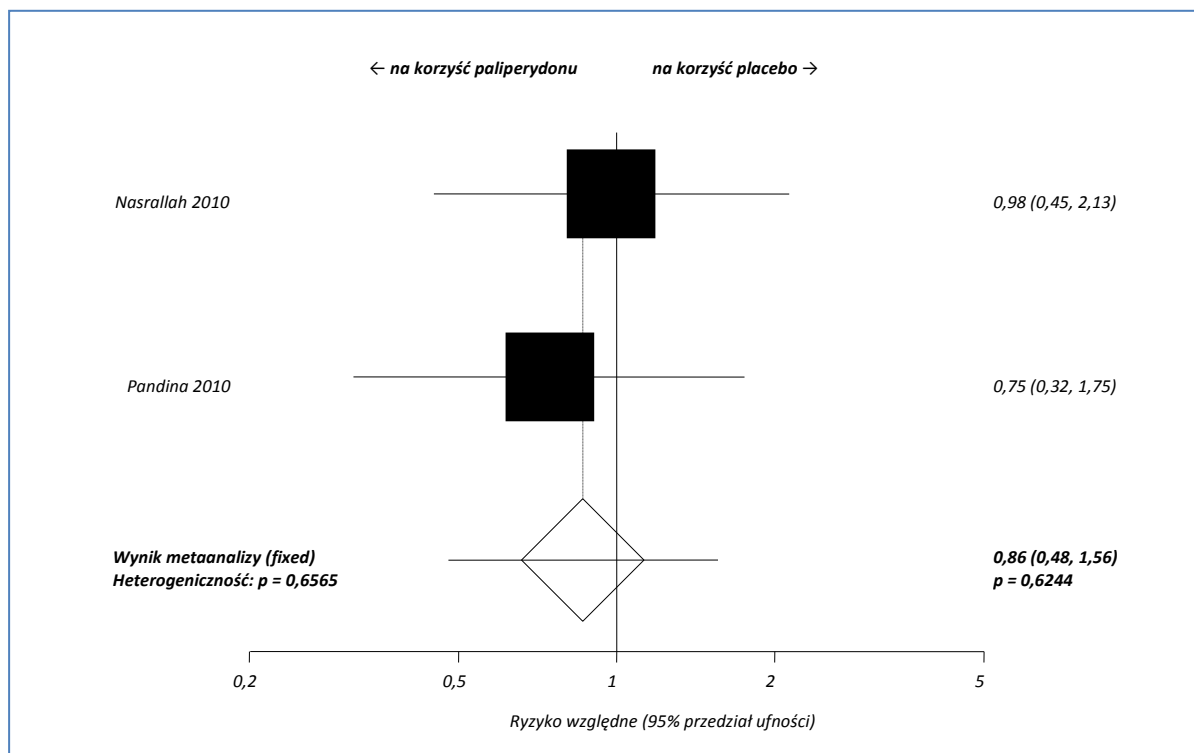
**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

Niezależnie od dawki paliperidonu (25, 50, 100 lub 150 mg eq.), ryzyko wystąpienia lęku u chorych otrzymujących ten lek nie różniło się znamienne statystycznie w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

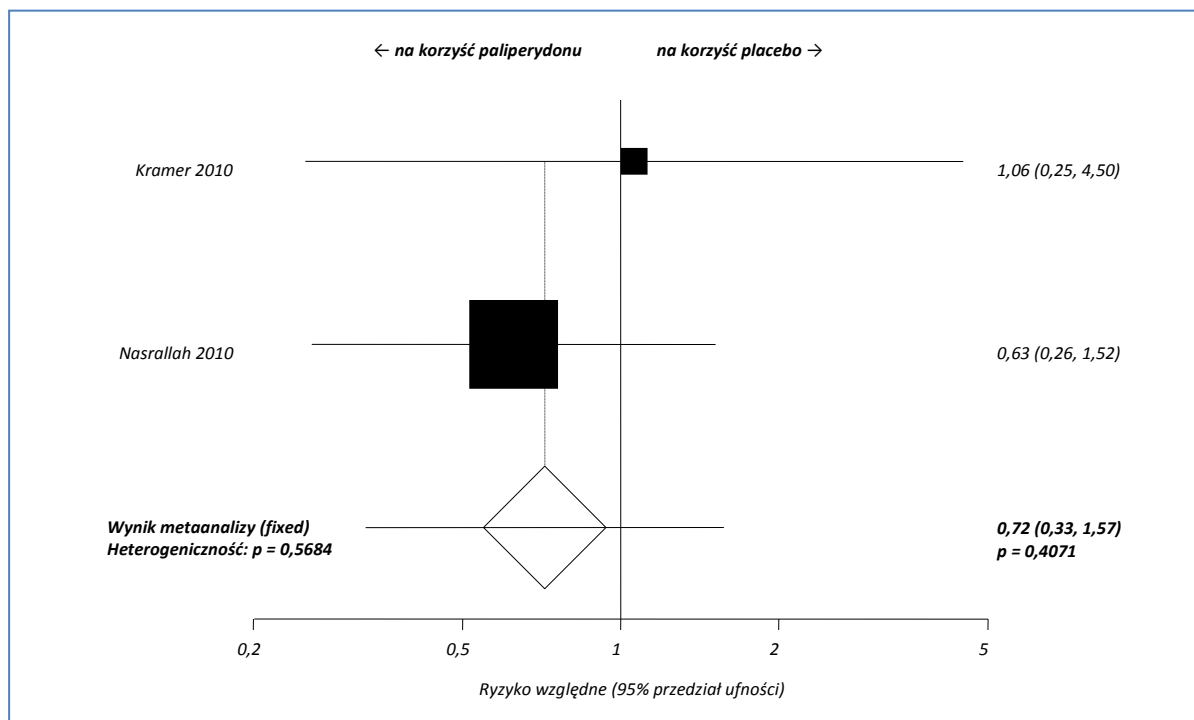
W badaniu *Pandina 2010* w okresie od 8. do 36. dnia obserwacji lęk stwierdzono u 3,9%, 3,1% i 3,1% chorych otrzymujących paliperidon odpowiednio w dawkach 25, 100 lub 150 mg eq., oraz u 2,5% pacjentów w grupie kontrolnej. W żadnym z porównań różnica pomiędzy grupami nie były znamienne, odpowiednio RR = 1,55 (95% CI: 0,446; 5,381), RR = 1,24 (95% CI: 0,340; 4,542) i RR = 1,25 (95% CI: 0,342; 4,570) (*Bossie 2011*).

Obserwacje z pojedynczych badań potwierdzono w wyniku metaanaliz danych – żadna z dawek leku, dla której możliwe było wykonanie takich obliczeń, nie zwiększała w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia lęku,  $p > 0,05$  dla porównania dawek 25, 50 i 100 mg eq. vs placebo. Nieistotna statystycznie heterogeniczność danych wyjściowych, umożliwiła wykonanie metaanaliz stosując model efektów stałych,  $p > 0,10$ . Graficznie wyniki obliczeń zamieszczono kolejno na wykresach poniżej.

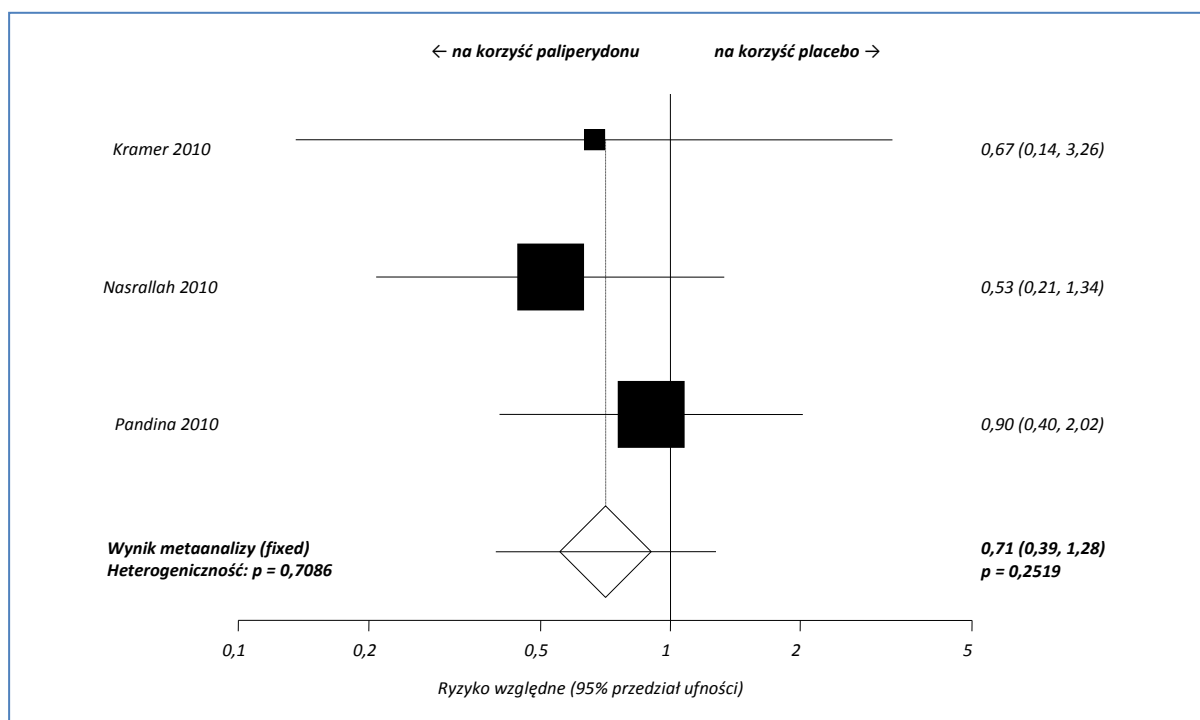
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Paliperidon stosowany w indywidualnie dopasowanej dawce w porównaniu do placebo nie zwiększał w sposób istotny statystycznie odsetka chorych, u których wystąpił lęk, odpowiednio 4,88% vs 5,91%.

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010

Poniższa tabela przedstawia informacje o częstości występowania lęku u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, z chorobą zdiagnozowaną w okresie  $\leq 5$  lat, lub przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu Pandina 2010 (odpowiednio publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).

Tabela 219. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	3	4,2%	83	6	7,2%	0,58 (0,16; 2,02); NS*
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	7	13,2%	57	5	8,9%	1,51 (0,53; 4,27); NS*

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	5	6,9%	83	6	7,2%	0,96 (0,32; 2,85); NS*
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat <sup>^</sup>		39	2*	5,1%	37	0	0%	4,8 (0,24; 95,76); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	4	6,9%	57	5	8,9%	0,79 (0,24; 2,58); NS*
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	85	7	8,2%	83	6	7,2%	1,14 (0,42; 3,12); NS*
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	3	6,3%	57	5	8,9%	0,71 (0,19; 2,56); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dotyczą okresu pomiędzy 8. a 36. dniem badania (po podaniu drugiej dawki paliperidonu lub placebo);

NS nieistotnie statystycznie.

Zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupach pacjentów z objawami choroby pomimo doustnego stosowania rysperydonu lub ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie ≤ 5 lat, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy paliperidonem a placebo w ryzyku wystąpienia lęku. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

### 1.7.5.13. Myśli samobójcze

Jedynie w badaniach *Pandina 2010* i *Takahashi 2013* podano informacje o chorych, u których występowały myśli samobójcze. Dane na ich temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 220. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze; paliperidon vs placebo; badania *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3*	1,92% <sup>§</sup>	164	3*	1,81% <sup>§</sup>	1,03 (0,24; 4,39); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	7	4,7%	164	10	6,3%	0,72 (0,29; 1,79); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	4*	2,41% <sup>§</sup>	164	3*	1,81% <sup>§</sup>	1,33 (0,34; 5,23); NS



Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	1*	0,62% <sup>§</sup>	164	3*	1,81% <sup>§</sup>	0,34 (0,05; 2,31); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Myśli samobójcze raportowało 4,7% chorych w grupie paliperidonu i 6,3% chorych w grupie kontrolnej, odnotowane odsetki nie różniły się znamiennej pomiędzy grupami. Ponadto wiadomo, że nie stwierdzono poważnych przypadków analizowanego działania niepożądanego.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 100 i 150 mg eq.**

W badaniu *Pandina 2010* częstość występowania myśli samobójczych była podobna w przypadku poszczególnych dawek paliperidonu i placebo – w żadnym z porównań obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

#### **1.7.5.14. Nadmierne napięcie mięśniowe**

Nadmierne napięcie mięśniowe było działaniem niepożądanym, które odnotowano u chorych w badaniach *Gopal 2010* i *Kramer 2010*. Dane o częstości występowania nadmiernego napięcia mięśniowego przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 221. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadmierne napięcie mięśniowe; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	2	2,00%	135	1	0,65%	2,87 (0,38; 21,74); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,79%	84	1	1,16%	3,19 (0,47; 22,03); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	2,00%	135	1	0,65%	2,78 (0,37; 21,07); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	0	0,00%	84	1	1,16%	0,33 (0,03; 4,00); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	9,97%	135	1	0,65%	<b>13,50 (1,97; 91,95); NNH = 11 (5; 43)</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

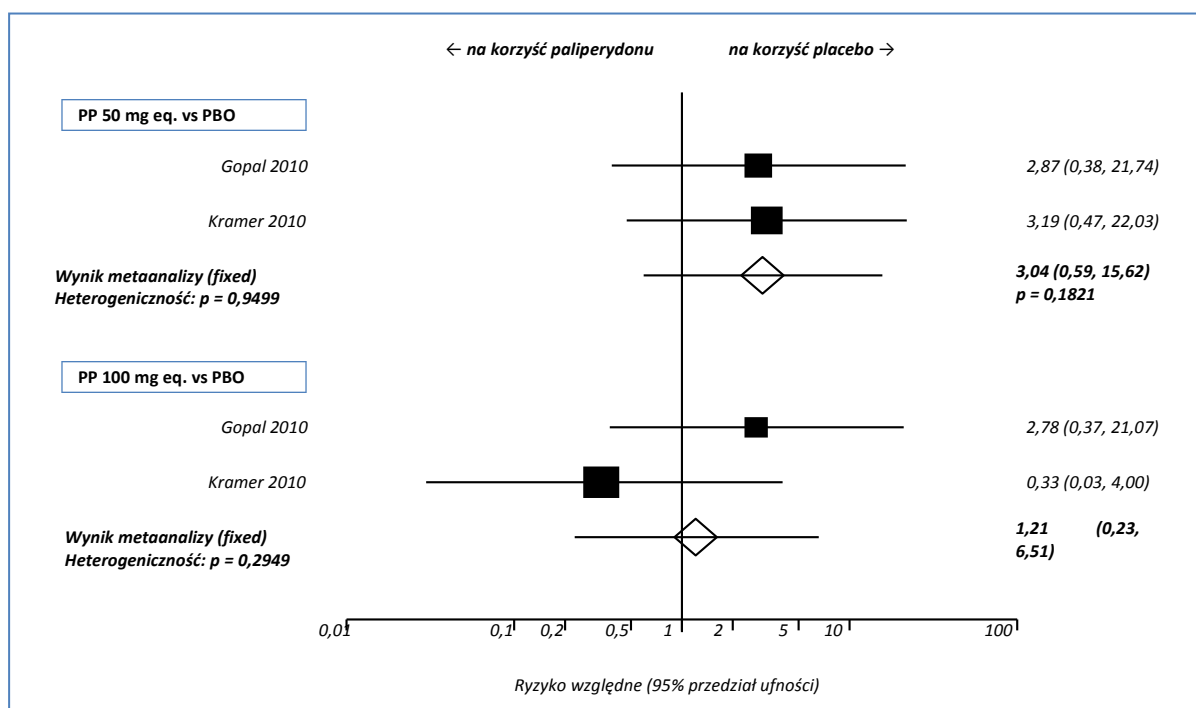
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50, 100 i 150 mg eq.

Odsetki pacjentów, u których odnotowano nadmierne napięcie mięśniowe były ogólnie niskie i podobne pomiędzy grupami paliperidonu stosowanego w dawkach 50 lub 100 mg eq. i placebo, odpowiednio  $\leq 3,79\%$  vs  $0,65-1,16\%$ . Jedynie największa dawka leku, 150 mg eq., wiązała się z istotnie większym, w porównaniu do placebo, ryzykiem wystąpienia analizowanego działania niepożądanego, RR = 13,50 (95% CI: 1,97; 91,95), NNH = 11 (95% CI: 5; 43).

Korzystając z danych przedstawionych w badaniach *Gopal 2010* i *Kramer 2010*, wykonano metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia nadmiernego napięcia mięśniowego w grupach 50 lub 100 mg eq. paliperidonu vs placebo, których wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia napięcia mięśniowego; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Kramer 2010*.



Ryzyko względne wystąpienia nadmiernego napięcia mięśniowego dla porównania dawki 50 mg eq. paliperidonu z placebo wyniosło 3,04 (95% CI: 0,47; 22,03), a dla dawki 100 mg eq. 1,21 (95% CI: 0,23; 6,51). Obydwa wyniki były nieistotne statystycznie, odpowiednio p = 0,1821 i p = 0,824. Obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych, p > 0,10 dla oceny heterogeniczności danych w przypadku obu metaanaliz.

### 1.7.5.15. Nudności

W czterech badaniach (*Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010, Takahashi 2013*) ocena bezpieczeństwa uwzględniała działanie niepożądane, jakim były nudności. Dane z tych prób klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 222. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	5*	3,80% <sup>§</sup>	127	5*	3,90% <sup>§</sup>	0,98 (0,31; 3,09); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3*	1,92% <sup>§</sup>	164	4*	2,41% <sup>§</sup>	0,77 (0,19; 3,02); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	5*	5,00% <sup>§</sup>	135	7*	5,00% <sup>§</sup>	1,03 (0,35; 2,97); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	6*	4,61% <sup>§</sup>	127	5*	3,90% <sup>§</sup>	1,18 (0,39; 3,57); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	6	3,8%	164	8	4,9%	0,77 (0,29; 2,09); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	6*	6,17% <sup>§</sup>	135	7*	5,00% <sup>§</sup>	1,19 (0,43; 3,28); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	3*	2,29% <sup>§</sup>	127	5*	3,90% <sup>§</sup>	0,58 (0,16; 2,16); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3*	1,81% <sup>§</sup>	164	4*	2,41% <sup>§</sup>	0,75 (0,19; 2,93); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	4*	13,35% <sup>§</sup>	135	7*	5,00% <sup>§</sup>	2,57 (0,83; 7,57); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3*	1,81% <sup>§</sup>	164	4*	2,41% <sup>§</sup>	0,75 (0,19; 2,97); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

#### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

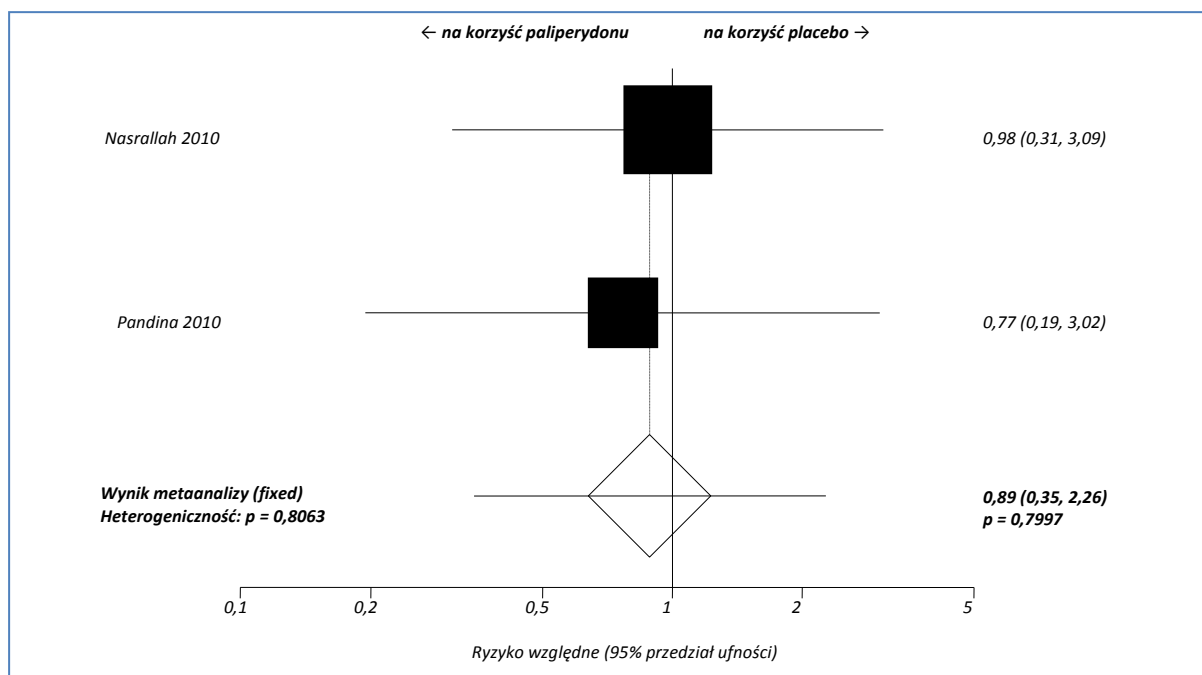
W badaniu *Takahashi 2013* ryzyko wystąpienia nudności było porównywalne u chorych otrzymujących paliperidon w zalecanym schemacie terapeutycznym w porównaniu do pacjentów, którzy stosowali placebo, RR = 0,77 (95% CI: 0,29; 2,09).

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

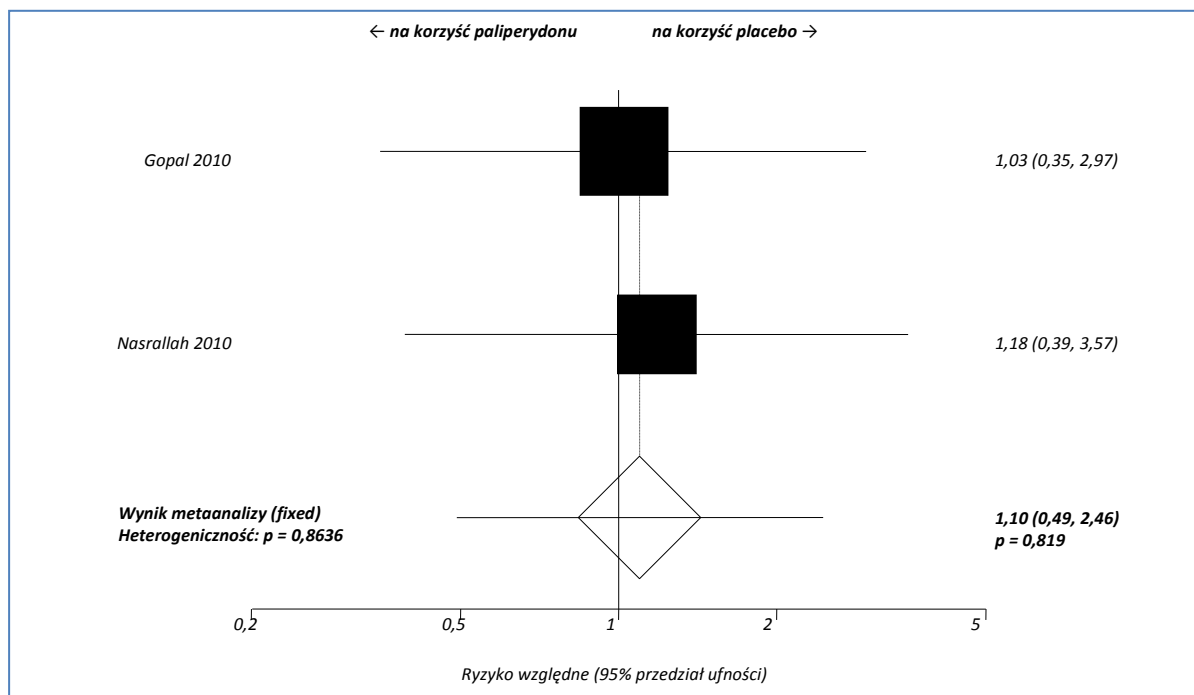
Odsetki pacjentów, u których odnotowano nudności były niewielkie i nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami poszczególnych dawek paliperidonu (1,81-6,17%) a placebo (2,41-5,0%). Jedynie w badaniu *Gopal 2010* w przypadku paliperidonu podawanego w dawce 150 mg eq. odnotowano większą częstość występowania tego działania niepożądanego (13,35%), podkreślić należy, że grupa z tą dawką leku była relatywnie mniej liczna (30 chorych).

Korzystając z danych przedstawionych w badaniach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, wykonano metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia nudności w grupach paliperidonu (dawka 25, 50, 100 lub 150 mg eq.) w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki zamieszczono na wykresach poniżej.

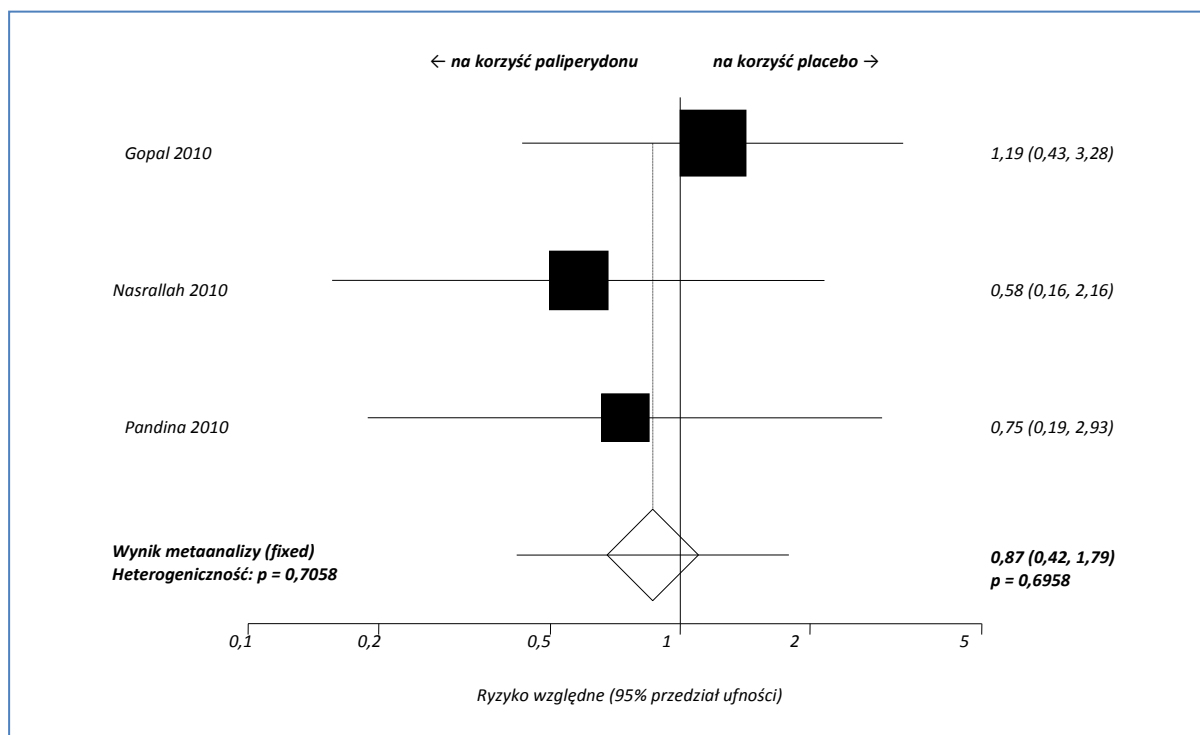
Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.



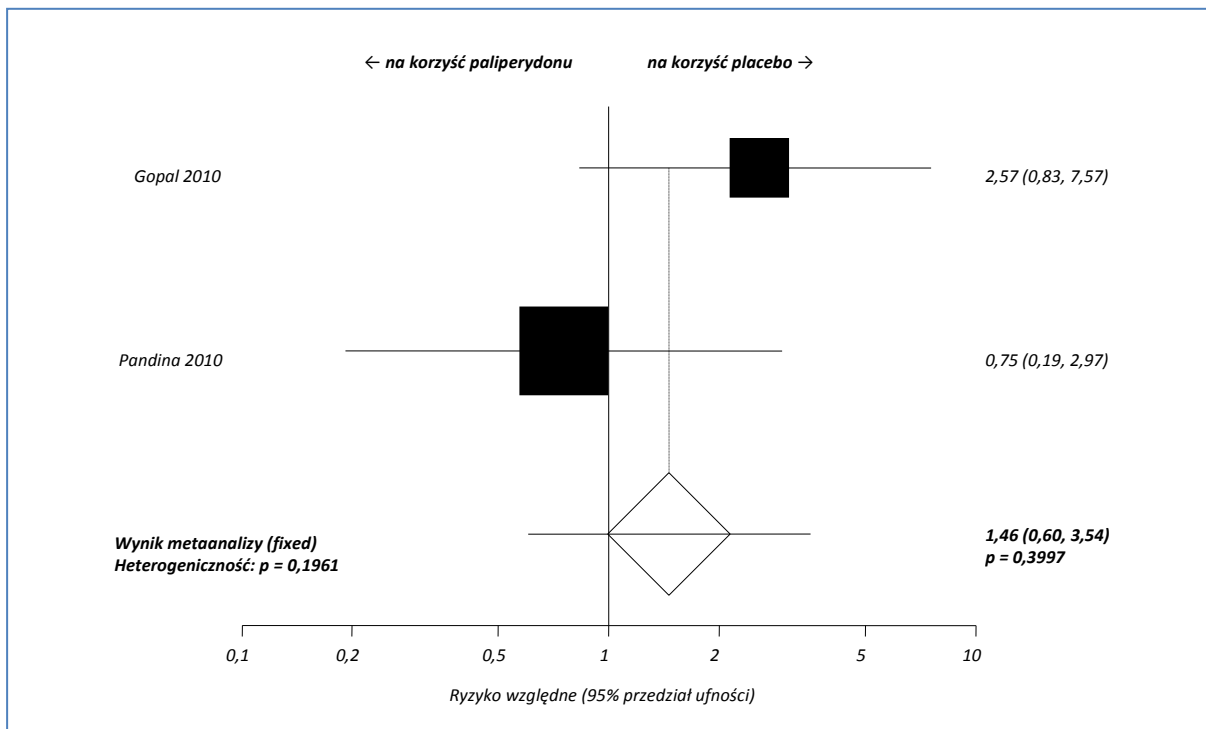
Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



W wyniku powyższych metaanaliz wykazano brak znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia nudności w przypadku stosowania paliperidonu w dawce 25, 50, 100 lub 150 mg eq, w porównaniu do placebo,  $p > 0,05$ . Wszystkie metaanalizy przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności danych,  $p > 0,10$ .

#### 1.7.5.16. Pobudzenie

Pobudzenie było działaniem niepożądanym opisanym we wszystkich odnalezionych badaniach. Dane dotyczące częstości występowania pobudzenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 223. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	11*	8,44% <sup>§</sup>	127	9*	7,06% <sup>§</sup>	1,19 (0,52; 2,72); NS
Pandina 2010	13 tygodni	160	12*	7,51% <sup>§</sup>	164	11*	6,69% <sup>§</sup>	1,12 (0,52; 2,42); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	94	2*	2,08% <sup>§</sup>	135	8*	5,87% <sup>§</sup>	0,36 (0,09; 1,45); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	4*	5,01% <sup>§</sup>	84	10*	11,91% <sup>§</sup>	0,43 (0,15; 1,22); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	7*	5,41% <sup>§</sup>	127	9*	7,06% <sup>§</sup>	0,77 (0,30; 1,93); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	1	0,6%	164	4	2,4% <sup>§</sup>	0,26 (0,04; 1,69); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	7*	7,24% <sup>§</sup>	135	8*	5,87% <sup>§</sup>	1,22 (0,47; 3,12); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	4*	4,82% <sup>§</sup>	84	10*	11,91% <sup>§</sup>	0,40 (0,14; 1,15); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	13*	9,92% <sup>§</sup>	127	9*	7,06% <sup>§</sup>	1,40 (0,64; 3,10); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	8*	4,78% <sup>§</sup>	164	11*	6,69% <sup>§</sup>	0,72 (0,31; 1,70); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3*	9,97% <sup>§</sup>	135	8*	5,87% <sup>§</sup>	1,69 (0,50; 5,38); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	6*	3,70% <sup>§</sup>	164	11*	6,69% <sup>§</sup>	0,55 (0,21; 1,40); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	0	0,00% <sup>§</sup>	203	4*	1,94% <sup>§</sup>	0,11 (0,01; 1,14); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

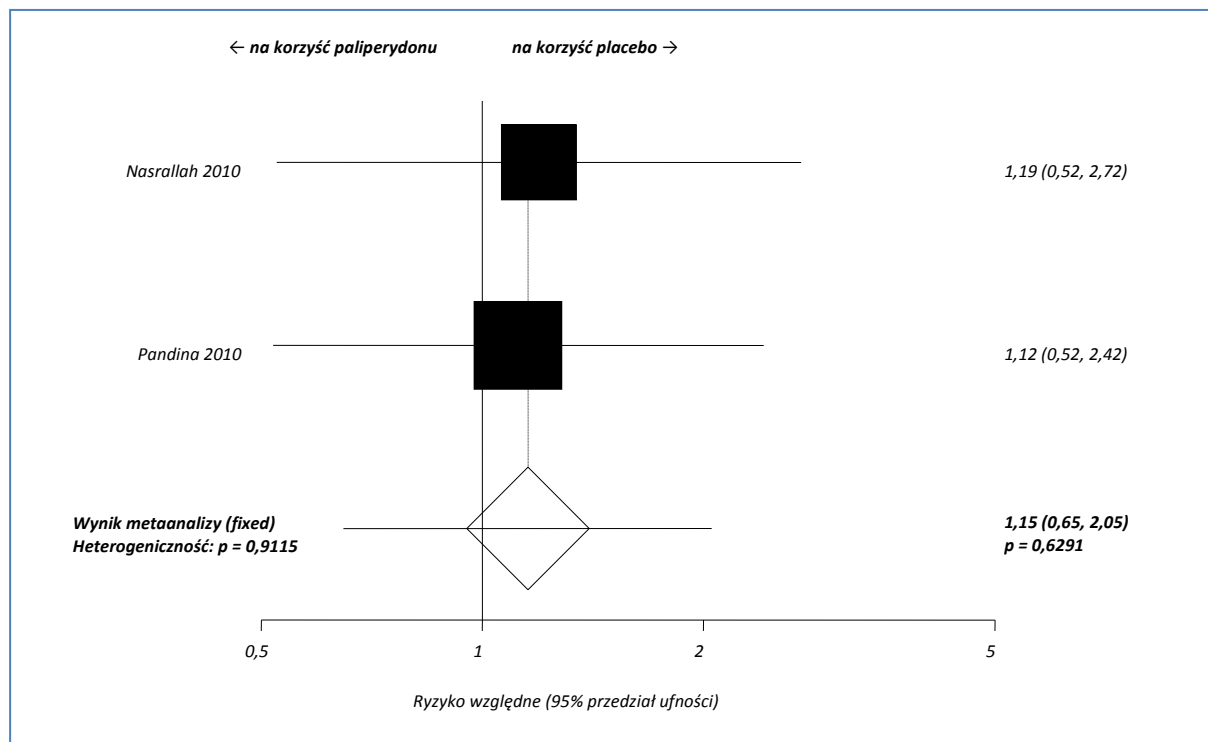
Odsetek chorych, u których wystąpiło pobudzenie wynosił 0,6% w grupie paliperidonu i 2,4% w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia pobudzenia było zbliżone w przypadku stosowania obu powyższych interwencji.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W żadnym z przeprowadzonych porównań paliperidon względem placebo nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia pobudzenia. W zależności od badania i analizowanej dawki leku częstość występowania pobudzenia wynosiła od 2,08% do 9,97%, a w grupach kontrolnych od 1,94% do 11,91%. W wyniku przeprowadzanych metaanaliz potwierdzono, iż niezależnie od stosowanej dawki (25, 50, 100 lub 150 mg eq.) paliperidon w porównaniu do placebo nie wiązał się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia pobudzenia,  $p > 0,50$ . Wszystkie metaanalizy przeprowadzono stosując model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych wyjściowych nie była znamienna,  $p > 0,10$ . Szczegółowe wyniki zamieszczono na poniższych wykresach.

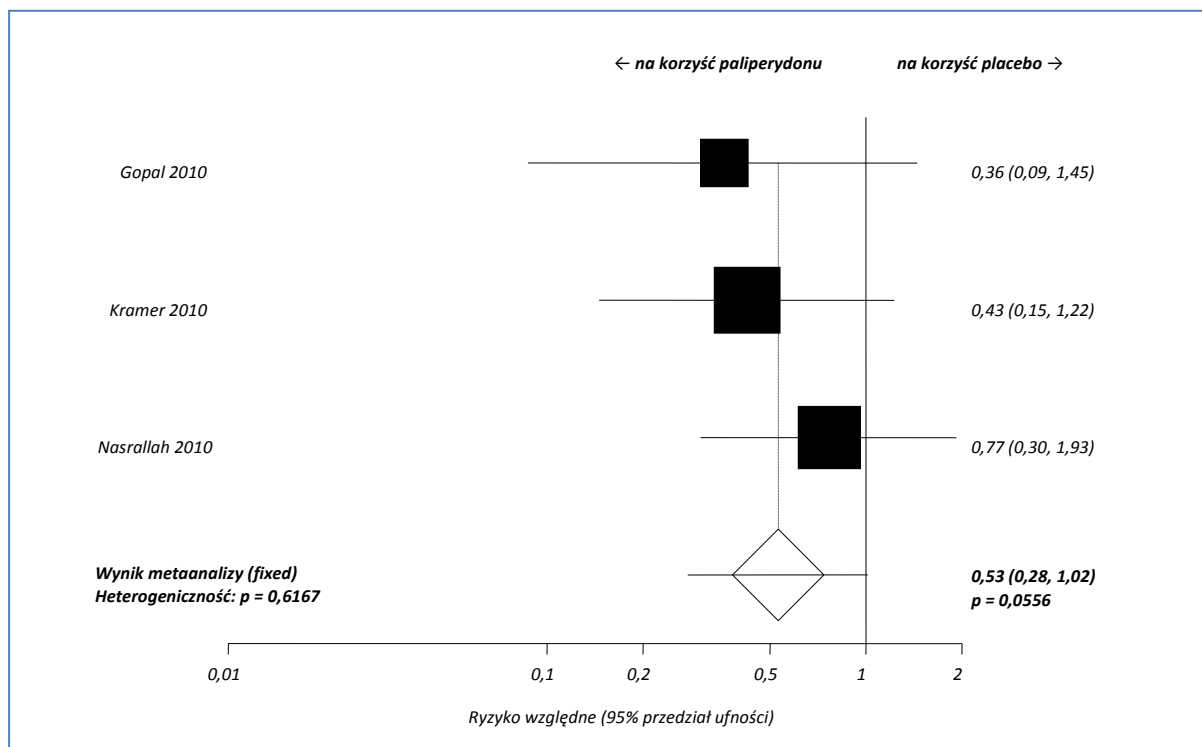
Dodatkowo w badaniu *Pandina 2010* w ciągu tygodnia od wykonania pierwszej iniekcji pobudzenie było jednym z trzech działań niepożądanych, poza bólem głowy i bólem w miejscu iniekcji, które występowały u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperidonem. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się znacząco po zastosowaniu paliperidonu w porównaniu do placebo, odpowiednio 3,2% vs 1,2%, RR = 2,52 (95% CI: 0,583; 10,904). W dalszym okresie trwania badania (8-36. dzień) wiadomo, że odsetek chorych z pobudzeniem w grupie 25 mg eq. paliperidonu wynosił 4,5% vs 4,4% w grupie kontrolnej, RR = 1,03 (95% CI: 0,371; 2,874) (*Bossie 2011*).

Wykres 94. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

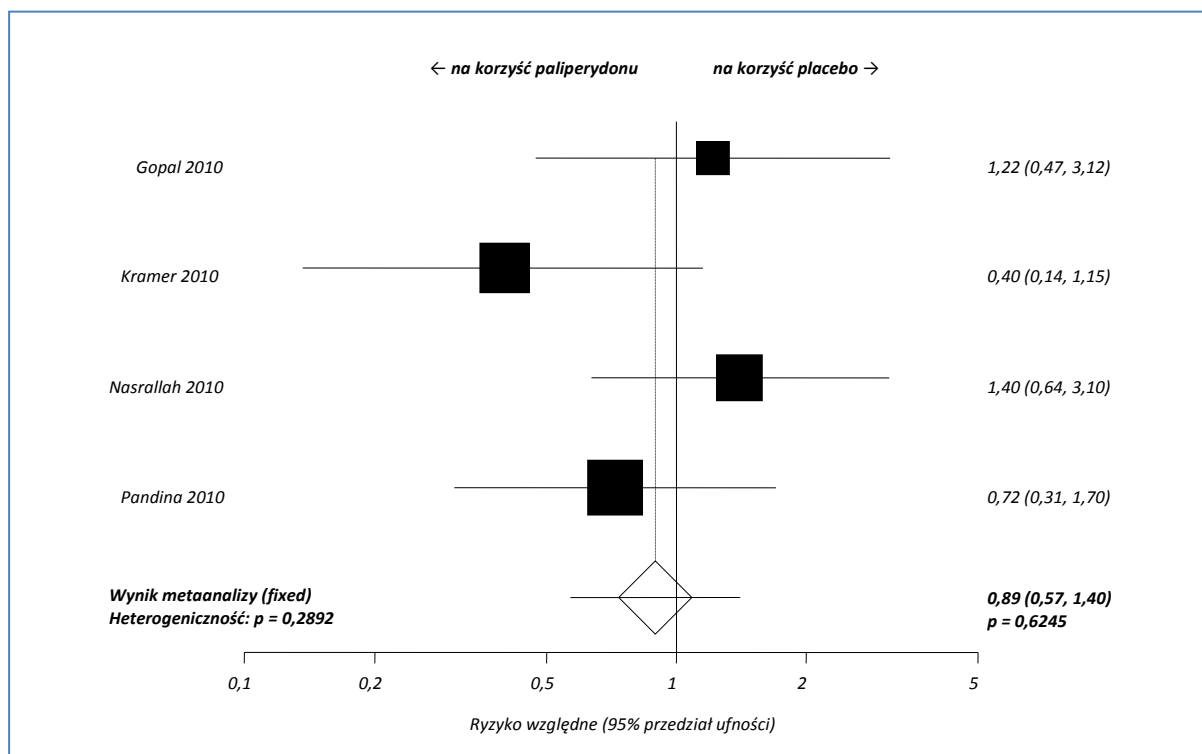




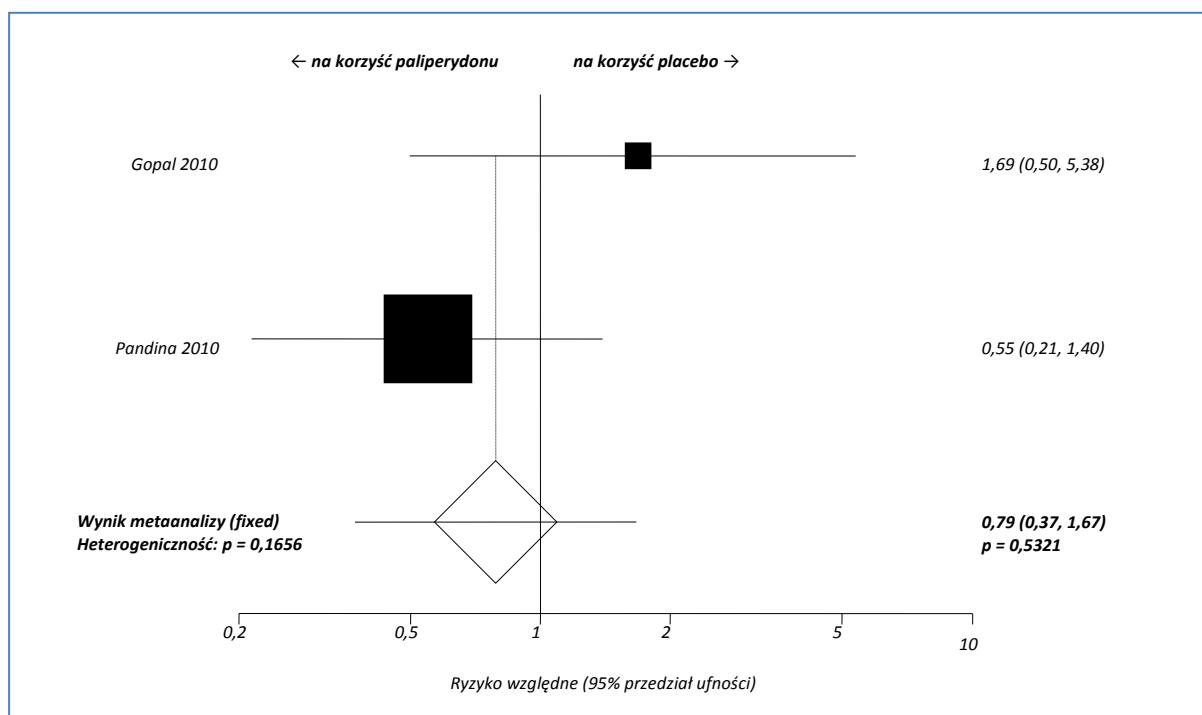
Wykres 95. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 96. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 97. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W grupie indywidualnej dawki paliperidonu nie odnotowano żadnego przypadku pobudzenia (0%), podczas gdy w grupie kontrolnej wystąpiło ono u 1,94% chorych. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

### Analiza *post-hoc* w podgrupie chorych z badania Pandina 2010

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia dane na temat częstości występowania pobudzenia w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim lub u chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną w okresie do 5 lat (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Bossie 2011a*).

Tabela 224. Częstość występowania pobudzenia w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje *Alphs 2011* i *Bossie 2011a*).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	8	11,1%	83	8	9,6%	1,15 (0,47; 2,83); NS*
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	2	2,8%	83	8	9,6%	0,29 (0,07; 1,15); NS*

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat <sup>^</sup>		109	5*	4,6%	37	1*	2,7%	1,7 (0,21; 14,06); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	2	2,4%	83	8	9,6%	<b>0,24 (0,06; 0,98)*;</b> <b>NNT = 14 (7; 783)*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dotyczą okresu 1 tygodnia po podaniu pierwszej iniekcji paliperidonu w dawce 150 mg eq. lub placebo;

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupach pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, lub zdiagnozowaną w okresie ≤ 5 lat, nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania pobudzenia w przypadku porównania dawek 25 i 100 mg eq. paliperidonu z placebo, co było zgodne z wynikami dla populacji ogólnej próby. Odmienne dla grupy z dawką 150 mg eq. leku ryzyko wystąpienia pobudzenia było o 76% niższe niż w grupie placebo, RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,98).

#### 1.7.5.17. Senność

Autorzy badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* przedstawili dane na temat chorych, u których wystąpiła senność. Dane te przedstawia tabela poniżej.

Tabela 225. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs placebo; badania *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	5	3,83%	127	1	0,77%	4,88 (0,77; 31,33); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	0	0,00%	164	3	1,81%	0,15 (0,01; 1,55); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,73%	84	3	3,54%	1,06 (0,25; 4,50); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	6	4,61%	127	1	0,77%	5,91 (0,95; 37,12); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,16%	84	3	3,54%	0,33 (0,05; 2,28); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	5	3,83%	127	1	0,77%	4,85 (0,77; 31,09); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	2	1,22%	164	3	1,81%	0,66 (0,13; 3,28); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	5	3,09%	164	3	1,81%	1,68 (0,45; 6,27); NS

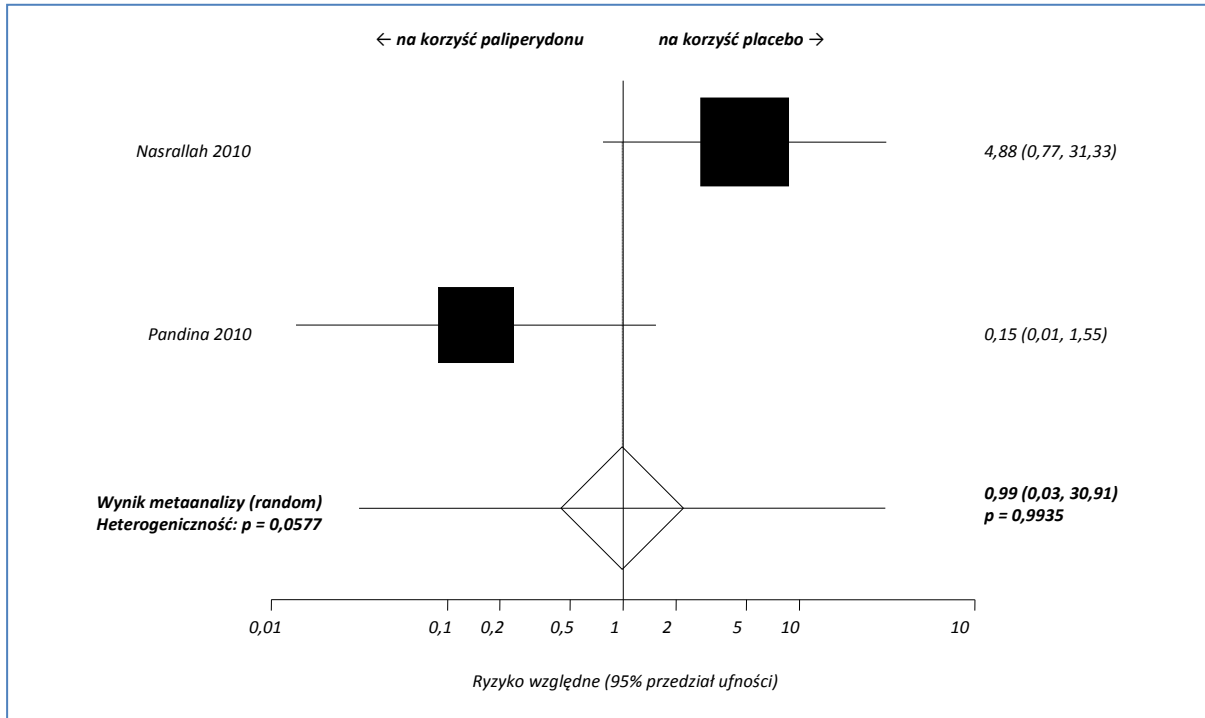
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 ^ dane odczytane z wykresu;  
 NS nieistotne statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

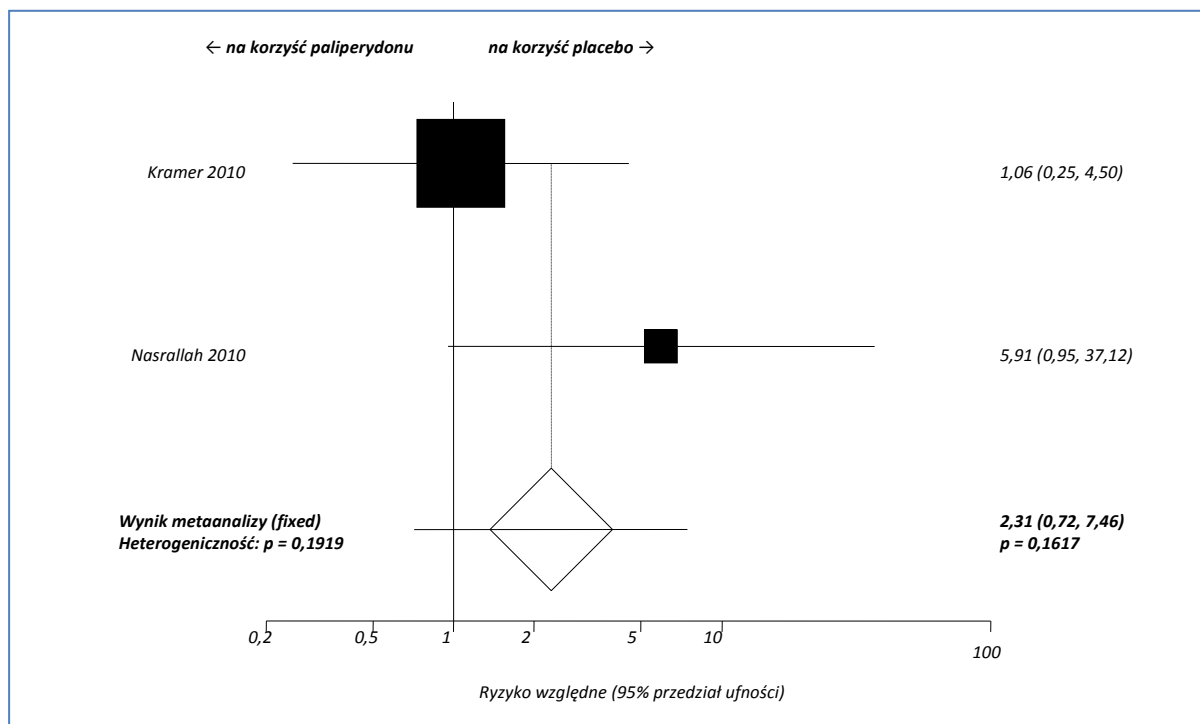
Odsetki pacjentów, u których występowała senność były stosunkowo niskie (do kilku procent) w przypadku paliperidonu oraz placebo. Nie stwierdzono, by stosowanie leku, niezależnie od dawki, w porównaniu do placebo, w istotny sposób istotny wpływało na ryzyko wystąpienia senności.

Dane z poszczególnych badań umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz, w wyniku których wykazano brak znamienych różnic pomiędzy grupami paliperidonu stosowanego w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq. a grupami kontrolnymi w ocenie ryzyka wystąpienia senności, odpowiednio  $p = 0,9935$ ,  $p = 0,1617$  i  $p = 0,8167$ . Metaanalizę dla dawki 25 mg eq. leku wykonano z użyciem modelu efektów losowych, ze względu na istotną heterogeniczność danych,  $p = 0,0577$  (co mogło być spowodowane brakiem zdarzeń w grupie otrzymującej aktywne leczenie; zastosowano więc korektę Halden’a w celu obliczenia ryzyka względnego). W pozostałych metaanalizach zastosowano model efektów stałych, odpowiednio  $p = 0,1919$  i  $p = 0,1946$  dla oceny heterogeniczności danych.

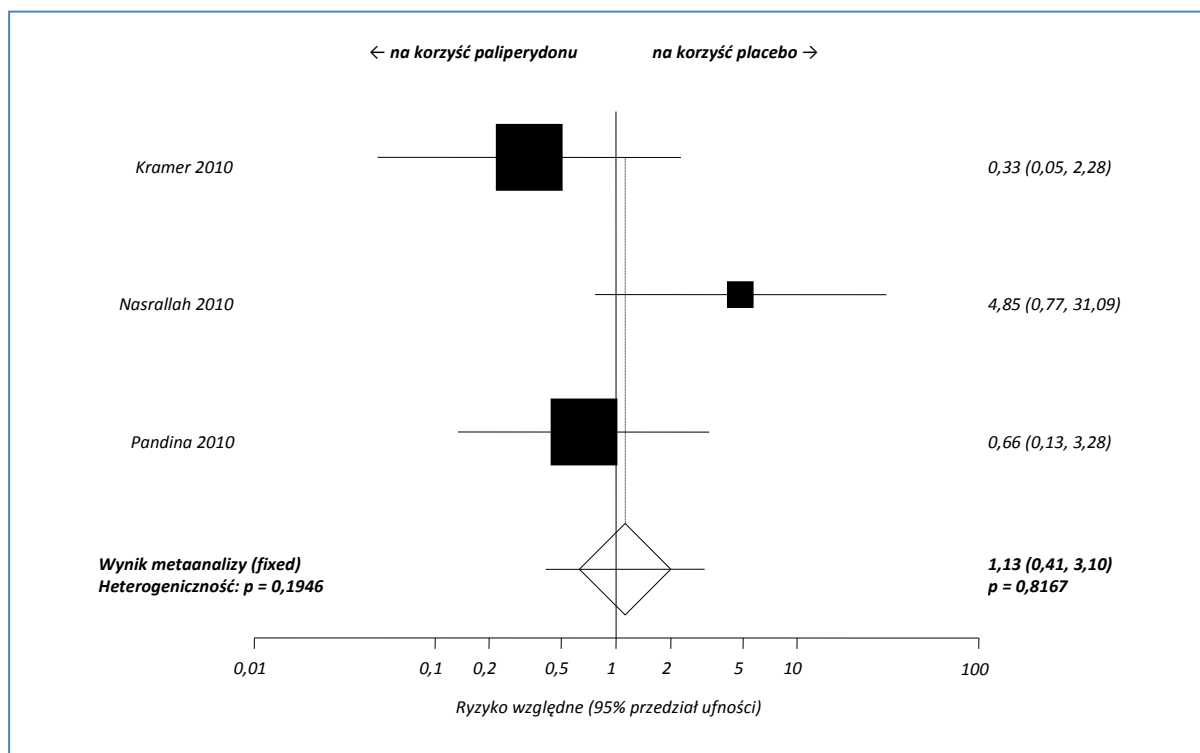
*Wykres 98. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.*



Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



### 1.7.5.18. Pogorszenie objawów schizofrenii

Działanie niepożądane, którym było pogorszenie objawów schizofrenii, odnotowano we wszystkich włączonych badaniach. W poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące odsetka chorych, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii.

Tabela 226. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano pogorszenie objawów schizofrenii; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	11*	8,44% <sup>§</sup>	127	20*	15,73% <sup>§</sup>	0,54 (0,27; 1,06); NS
Pandina 2010	13 tygodni	160	13*	8,13% <sup>§</sup>	164	19*	11,60% <sup>§</sup>	0,70 (0,36; 1,35); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	94	7*	7,36% <sup>§</sup>	135	12*	8,84% <sup>§</sup>	0,84 (0,35; 1,98); NS
Kramer 2010	9 tygodni	79	6*	7,57% <sup>§</sup>	84	2*	2,38% <sup>§</sup>	3,19 (0,76; 13,57); NS
Nasrallah 2010	13 tygodni	129	12*	9,28% <sup>§</sup>	127	20*	15,73% <sup>§</sup>	0,59 (0,30; 1,14); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
Takahashi 2013	13 tygodni	159	5	3,1%	164	10	6,1%	0,52 (0,19; 1,41); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	97	4*	4,09% <sup>§</sup>	135	12*	8,84% <sup>§</sup>	0,46 (0,16; 1,31); NS
Kramer 2010	9 tygodni	84	4*	4,82% <sup>§</sup>	84	2*	2,38% <sup>§</sup>	2,00 (0,44; 9,18); NS
Nasrallah 2010	13 tygodni	131	9*	6,89% <sup>§</sup>	127	20*	15,73% <sup>§</sup>	<b>0,44 (0,21; 0,90); NNT = 12 (6; 84)</b>
Pandina 2010	13 tygodni	165	13*	7,88% <sup>§</sup>	164	19*	11,60% <sup>§</sup>	0,68 (0,35; 1,31); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	30	1*	3,38% <sup>§</sup>	135	12*	8,84% <sup>§</sup>	0,38 (0,06; 2,04); NS
Pandina 2010	13 tygodni	163	13*	7,99% <sup>§</sup>	164	19*	11,60% <sup>§</sup>	0,69 (0,36; 1,33); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
Hough 2010	bd.	205	7*	3,41% <sup>§</sup>	203	13*	6,38% <sup>§</sup>	0,53 (0,22; 1,27); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

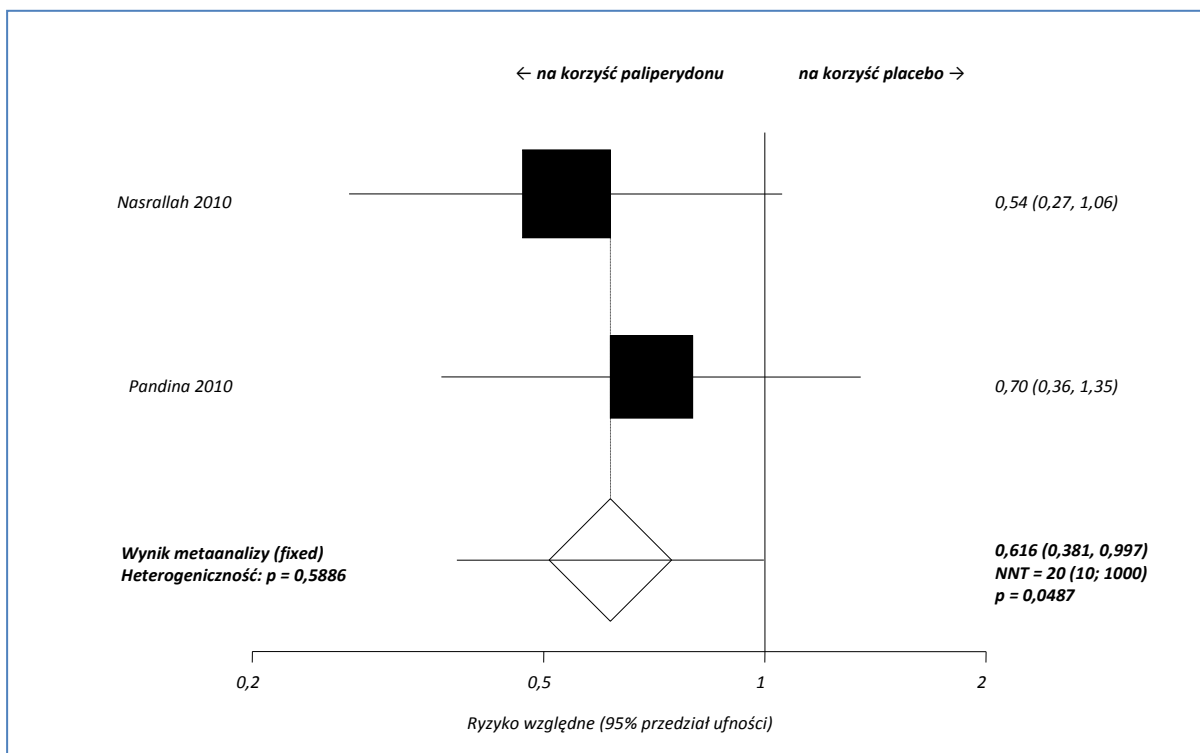
Odsetek chorych z pogorszeniem objawów schizofrenii był o połowę mniejszy w grupie paliperidonu stosowanego według zaleceń w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 3,1% vs 6,1%, różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, RR = 0,52 (95% CI: 0,19; 1,41).

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50 i 100 mg eq.**

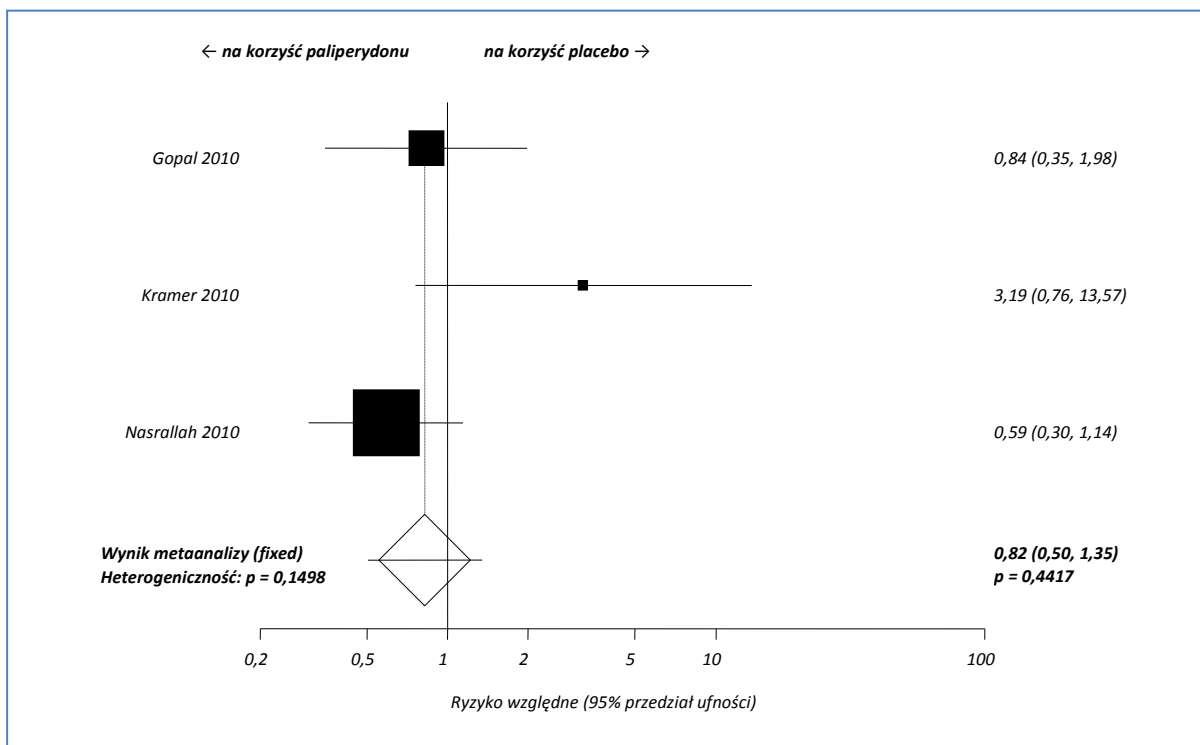
Ogółem pogorszenie objawów schizofrenii obserwowano rzadziej w grupach paliperidonu niż w grupach kontrolnych, jedynie w próbie *Kramer 2010* opisywane działanie niepożądane występowało nieco częściej w przypadku terapii paliperidonem w dawce 50 mg eq., odpowiednio 7,57% vs 2,38%. W większości porównań różnice pomiędzy grupami (paliperidon w dawce 25, 50, 100 lub 150 mg eq. vs placebo) były nieistotne statystycznie, z wyjątkiem badania *Nasrallah 2010*, gdzie ryzyko wystąpienia pogorszenia objawów schizofrenii było znamienne mniejsze u chorych leczonych paliperidonem w dawce 100 mg eq. niż u pacjentów stosujących placebo, odpowiednio 6,89% vs 15,73%, RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,90), NNT = 12 (95% CI: 6; 84).

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy danych z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, wykazano, iż stosowanie paliperidonu w dawce 100 mg eq. w porównaniu do kontroli placebo istotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia pogorszenia objawów schizofrenii, RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,91), NNT = 25 (95% CI: 13; 117), p = 0,0174 (szczegóły, patrz Wykres 103). W przypadku dawki 25 mg eq. wynik był na granicy istotności, RR = 0,616 (95% CI: 0,318; 0,997), p = 0,0487, a dla porównań pozostałych dawek leku – 50 i 150 mg eq. vs placebo, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 101. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

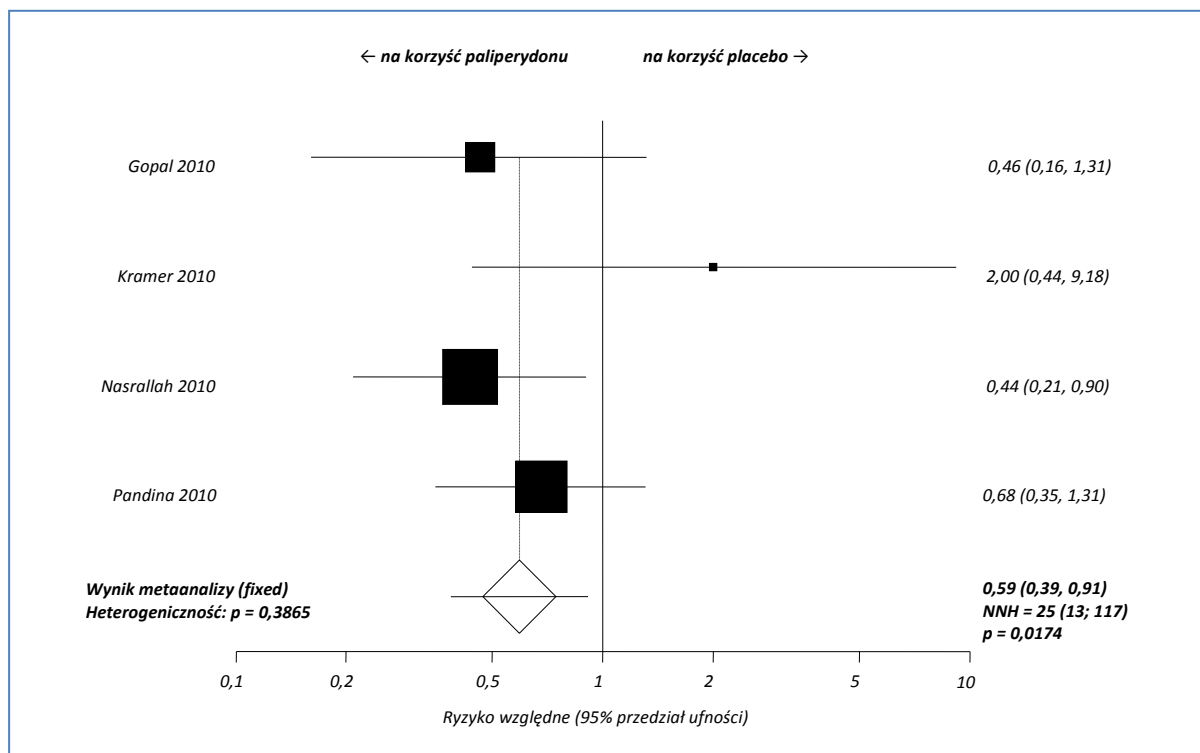


Wykres 102. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.

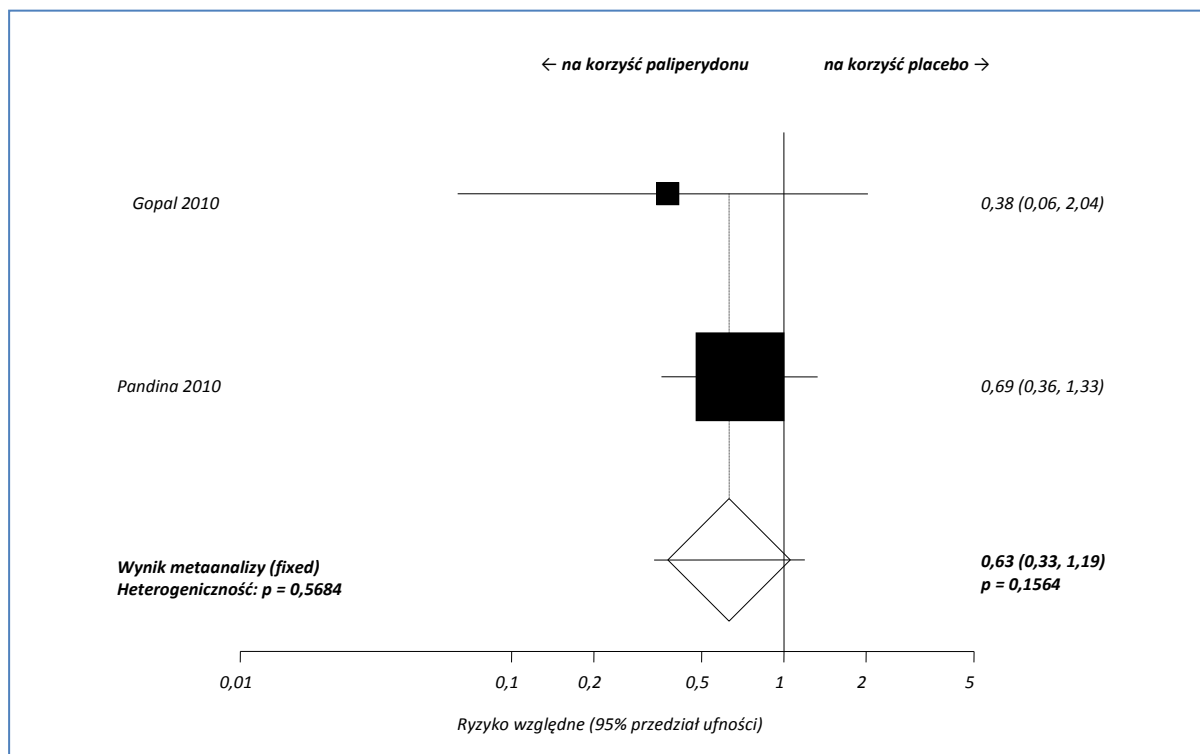




Wykres 103. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 104. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



## Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W badaniu *Hough 2010* pogorszenie objawów schizofrenii obserwowano u zbliżonego odsetka chorych w grupach paliperidonu i kontrolnej, odpowiednio u 3,41% i 6,38%.

### **Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania *Pandina 2010***

W poniższej tabeli zamieszczono dane w postaci liczby i odsetka chorych z wyjściowo znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, u których w trakcie badania *Pandina 2010* doszło do pogorszenia objawów choroby (publikacja *Alphs 2011*).

*Tabela 227. Częstość występowania pogorszenia objawów schizofrenii w podgrupie chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii; paliperidon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacja *Alphs 2011*).*

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	6	8,3%	83	8	9,6%	0,86 (0,33; 2,28); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	10	13,9%	83	8	9,6%	1,44 (0,62; 3,37); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	4	4,7%	83	8	9,6%	0,49 (0,16; 1,46); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, nie odnotowano istotnych różnic w ryzyko wystąpienia pogorszenia schizofrenii między poszczególnymi dawkami paliperidonu a placebo.

### **1.7.5.19. Świąd**

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące częstości występowania świądu w badaniach *Kramer 2010* i *Takahashi 2013*. Autorzy pozostałych prób klinicznych nie przedstawili danych na temat tego działania niepożądanego.

Tabela 228. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	79	0	0,00% <sup>§</sup>	84	3*	3,60% <sup>§</sup>	0,15 (0,01; 1,58); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
Takahashi 2013	13 tygodni	159	3	1,9%	164	4	2,4%	0,77 (0,20; 3,04); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	84	1*	1,16% <sup>§</sup>	84	3*	3,60% <sup>§</sup>	0,33 (0,05; 2,28); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Świąd wystąpił u 1,9% chorych leczonych paliperidonem według zalecanego schematu i 2,4% pacjentów w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami nie była znamienna.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50 i 100 mg eq.**

W badaniu *Kramer 2010* świąd wystąpił u 1,16% chorych w grupie dawki 100 mg eq. paliperidonu (w grupie mniejszej dawki tego leku, 50 mg eq., nie odnotowano żadnego takiego przypadku) oraz u 3,6% pacjentów w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia świądu w grupach aktywnej interwencji różniło się od tego, które odnotowano w grupie placebo.

#### **1.7.5.20. Uspokojenie polekowe**

Dane na temat powyższego działania niepożądanego przedstawiono w trzech badaniach: *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*. Dane te zamieszczono poniżej w tabeli.

Tabela 229. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło uspokojenie polekowe; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	160	2	1,29%	164	1	0,58%	2,05 (0,27; 15,56); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	94	2	2,00%	135	2	1,42%	1,44 (0,26; 8,02); NS

Badanie	Okres obser- wacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,79%	84	1	1,16%	3,19 (0,47; 22,03); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	2,00%	135	2	1,42%	1,39 (0,25; 7,78); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2	2,38%	84	1	1,16%	2,00 (0,27; 15,12); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	6	3,60%	164	1	0,58%	5,96 (0,96; 37,52); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	10,03%	135	2	1,42%	<b>6,75 (1,38; 32,43); NNH = 12 (5; 79)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3	1,81%	164	1	0,58%	3,02 (0,44; 20,96); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

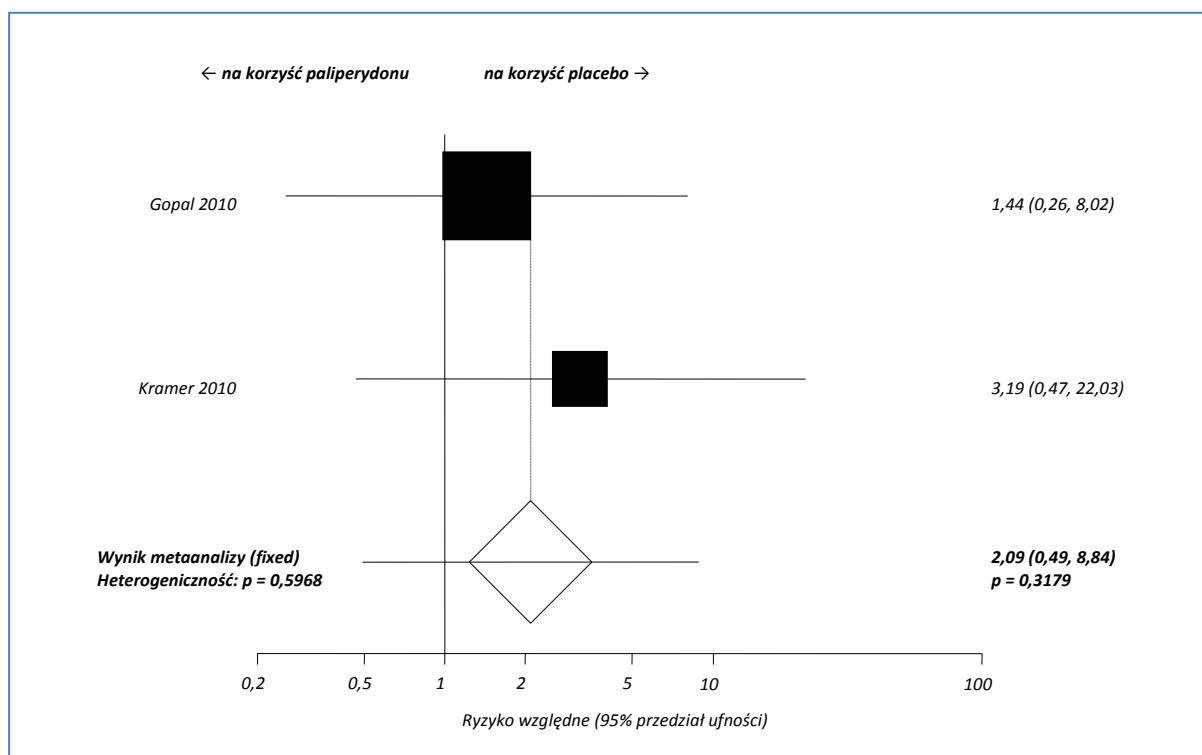
NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.

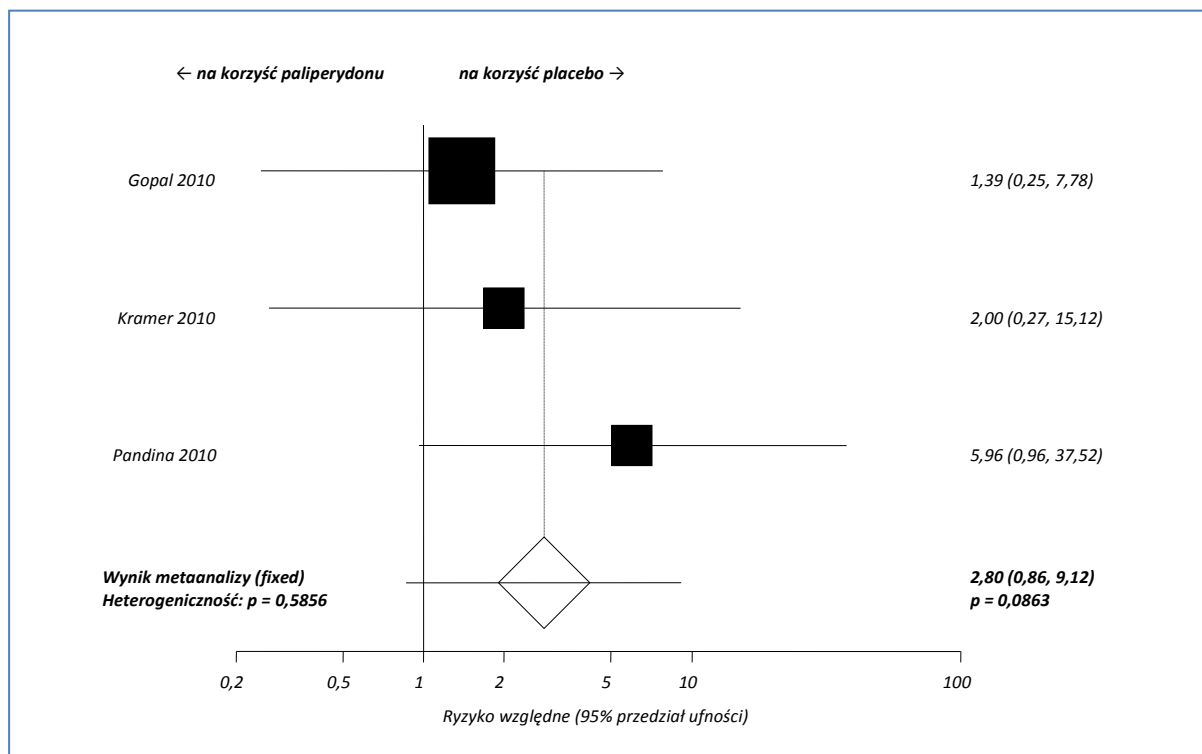
We wszystkich badaniach odsetki pacjentów, u których stwierdzono uspokojenie polekowe były niewielkie – w przypadku grup paliperidonu wynosiły od 1% do 10%, a w grupach placebo od 0,6% do 1,4%. W większości porównań różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, z wyjątkiem badania *Gopal 2010*, w którym częstość występowania uspokojenia polekowego była istotnie większa w grupie 150 mg eq. paliperidonu niż w grupie kontrolnej, RR = 6,75 (95% CI: 1,38; 32,43), NNH = 12 (95% CI: 5; 79). Należy jednak zaznaczyć, że znamienność wyniku może wynikać ze znacznie mniejszej liczby chorych w ramieniu paliperidonu, co spowodowane było błędem w schemacie podawania leku (szczegóły zawiera opis metodyki badań RCT włączonych do porównania paliperidon vs placebo).

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie trzech metaanaliz ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego dla porównania paliperidonu w dawce 50, 100 lub 150 mg eq. z placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na poniższych wykresach.

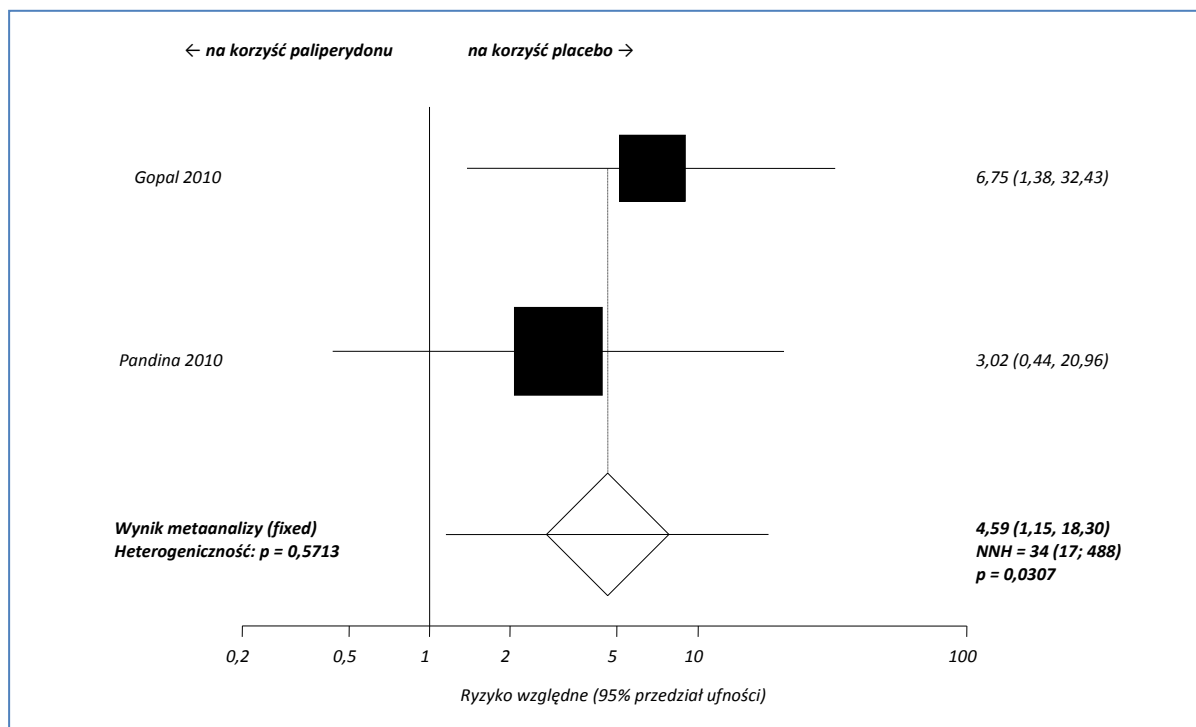
Wykres 105. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



Wykres 106. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.



Wykres 107. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Wyniki metaanaliz dowodzą, że jedynie w grupie dawki 150 mg eq. paliperidonu ryzyko wystąpienia uspokojenia polekowego było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 4,59 (95%: 1,15; 18,30), NNH = 34 (95% CI: 17; 488), p = 0,0307. Dla pozostałych dawek leku (50, 100 mg eq.) obliczone vs placebo ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie były znamienne, odpowiednio p = 0,3179 i p = 0,0863. Wszystkie metaanalizy przeprowadzono z użyciem modelu efektów stałych, gdyż umożliwiła to nieistotna statystycznie heterogeniczność danych, p > 0,10.

#### 1.7.5.21. Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

Powyższy punkt końcowy wyróżniono w niniejszym raporcie celem zbiorczego poszczególnych działań niepożądanych związanych z czynnością serca i układu krwionośnego, które opisano we wszystkich badaniach. Zaznaczyć należy, że jedynie w próbach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Takahashi 2013* przedstawiono szczegółowe dane liczbowe na ten temat.

Autorzy badania *Kramer 2010*, podobnie jak autorzy pozostałych prób klinicznych – *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, podali, że w żadnej z ocenianych grup paliperidonu nie odnotowano przypadków zwiększenia skorygowanego odstępu QT o  $\geq 480$  ms., ani przypadków wydłużenia tego odstępu o  $> 60$  ms. W badaniach *Gopal 2010* i *Hough 2010* nie zaobserwowano natomiast przypadków migotania przedsionków, częstoskurczu komorowego oraz częstoskurczu typu *torsade de pointes*; w pierwszym badaniu nie odnotowano również zdarzeń mózgowo-naczyniowych (w tym udar

oraz przemijający atak niedokrwienny), a w drugim – niedociśnienia ortostatycznego. W trzech badaniach, *Gopal 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*, w żadnej z grup (i dawek) paliperidonu nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian parametrów EKG.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Takahashi 2013*, natomiast w kolejnej – dane dotyczące zmian skorygowanego odstępu QT w trakcie badania *Nasrallah 2010*.

*Tabela 230. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Takahashi 2013.*

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon n/N (%)	Placebo	RR (95% CI)*
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>					
Niedociśnienie ortostatycznie <sup>^</sup>	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	5/79 (6%)	3/84 (4%)	1,77 (0,48; 6,55); NS
Zwiększenie tętna o > 15 udrz./min. i zmniejszenie DBP o > 20 mmHg			3/79 (4%)	3/84 (4%)	1,06 (0,25; 4,50); NS
Zwiększenie tętna o > 15 udrz./min. i zmniejszenie DBP o > 10 mmHg			3/79 (4%)	0/84 (0%)	7,44 (0,71; 79,07); NS
Tętno ≥ 100 udrz./min.			17/78 (22%)	6/79 (8%)	<b>2,87 (1,24; 6,78), NNH = 8 (4; 31)</b>
Tętno ≤ 50 udrz./min.			5/78 (6%)	4/79 (5%)	1,27 (0,38; 4,23); NS
Nadciśnienie tętnicze			1*/79 (1,34% <sup>#</sup> )	3*/84 (3,54% <sup>#</sup> )	0,35 (0,05; 2,42); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>					
Wydłużenie odstępu QT	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	1/159 (0,6%*)	1/164 (0,6%*)	1,03 (0,11; 9,83); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>					
Niedociśnienie ortostatycznie <sup>^</sup>	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	9/84 (11%)	3/84 (4%)	3,00 (0,92; 10,01); NS
Zwiększenie tętna o > 15 udrz./min. i zmniejszenie DBP o > 20 mmHg			7/84 (8%)	3/84 (4%)	2,33 (0,68; 8,09); NS
Zwiększenie tętna o > 15 udrz./min. i zmniejszenie DBP o > 10 mmHg			4/84 (5%)	0/84 (0%)	9,00 (0,88; 93,47); NS
Tętno ≥ 100 udrz./min.			10/82 (12%)	6/79 (8%)	1,61 (0,64; 4,09); NS
Tętno ≤ 50 udrz./min.			4/82 (5%)	4/79 (5%)	0,96 (0,27; 3,42); NS
Nadciśnienie tętnicze			1*/84 (1,10% <sup>#</sup> )	3*/84 (3,54% <sup>#</sup> )	0,33 (0,05; 2,28); NS

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon n/N (%)	Placebo	RR (95% CI)*
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>					
Wydłużenie odstępu QT	<i>Hough 2010</i>	bd.	0/205 (0% <sup>#</sup> )	4*/203 (1,98% <sup>#</sup> )	0,11 (0,01; 1,14); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 ^ żaden z przypadków nie był raportowany jako działanie niepożądane;  
 # dane odczytano z wykresu;  
 NS nieistotne statystycznie;  
 DBP rozkurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. *diastolic blood pressure*).

Tabela 231. Zmiana skorygowanego odstępu QT w trakcie badania *Nasrallah 2010*; paliperydon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon		Placebo		MD (95% CI)*
		N	Średnia zmiana (SD) [ms]	N	Średnia zmiana (SD) [ms]	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>						
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130 <sup>#</sup>	0,2 (12,1)	127 <sup>#</sup>	0,7 (13,3)	-0,50 (-3,61; 2,61); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>						
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129 <sup>#</sup>	1,7 (14,0)	127 <sup>#</sup>	0,7 (13,3)	1,00 (-2,35; 4,35); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>						
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131 <sup>#</sup>	0,2 (13,3)	127 <sup>#</sup>	0,7 (13,3)	-0,50 (-3,75; 2,75); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 # przyjęto liczebności grup z populacji chorych włączonych do oceny bezpieczeństwa;  
 NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperydon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013* odnotowano po 1 (0,6%) przypadku wydłużenia odstępu QT w grupie paliperydonu i placebo.

### **Paliperydon w podtrzymujących dawkach 25, 50 i 100 mg eq.**

W badaniu *Kramer 2010* paliperydon stosowany w podtrzymujących dawkach 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo nie zwiększał w sposób znamieny ryzyka występowania większości rozpatrywanych działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Wyjątek stanowi odsetek chorych z tętnem  $\geq 100$  uderzeń/min., który był prawie 3-krotnie większy w przypadku terapii tym lekiem, co było wynikiem istotnym statystycznie, RR = 2,87 (95% CI: 1,24; 6,78), NNH = 8 (95% CI: 4; 31). Natomiast w próbie *Nasrallah 2010* w żadnej z grup paliperydonu nie odnotowano znamienych w porównaniu do grupy kontrolnej zmian wartości skorygowanego odcinka QT.



## Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

U żadnego chorego (0%) otrzymującego indywidualnie dopasowaną dawkę paliperidonu nie odnotowano wydłużenia odstępu QT, podczas gdy w grupie kontrolnej wystąpił 1 (1,98%) taki przypadek. Porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego.

### 1.7.5.22. Wymioty

Powyższe działanie niepożądane odnotowano u chorych w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Dane przedstawione w tych próbach klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 232. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	7*	5,34% <sup>§</sup>	127	5*	3,93% <sup>§</sup>	1,37 (0,47; 3,99); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	4*	2,54% <sup>§</sup>	164	5*	3,00% <sup>§</sup>	0,82 (0,24; 2,77); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8*	8,42% <sup>§</sup>	135	6*	4,39% <sup>§</sup>	1,91 (0,71; 5,13); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1*	1,28% <sup>§</sup>	84	4*	4,76% <sup>§</sup>	0,27 (0,04; 1,72); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	4*	3,09% <sup>§</sup>	127	5*	3,93% <sup>§</sup>	0,79 (0,23; 2,65); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	8	5,0%	164	3	1,8%	2,75 (0,81; 9,44); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	5*	5,16% <sup>§</sup>	135	6*	4,39% <sup>§</sup>	1,16 (0,38; 3,48); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	0	0,00% <sup>§</sup>	84	4*	4,76% <sup>§</sup>	0,11 (0,01; 1,13); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	2*	1,55% <sup>§</sup>	127	5*	3,93% <sup>§</sup>	0,39 (0,09; 1,70); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	4*	2,37% <sup>§</sup>	164	5*	3,00% <sup>§</sup>	0,80 (0,23; 2,69); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3*	9,97% <sup>§</sup>	135	6*	4,39% <sup>§</sup>	2,25 (0,63; 7,61); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4*	2,51% <sup>§</sup>	164	5*	3,00% <sup>§</sup>	0,80 (0,24; 2,72); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym

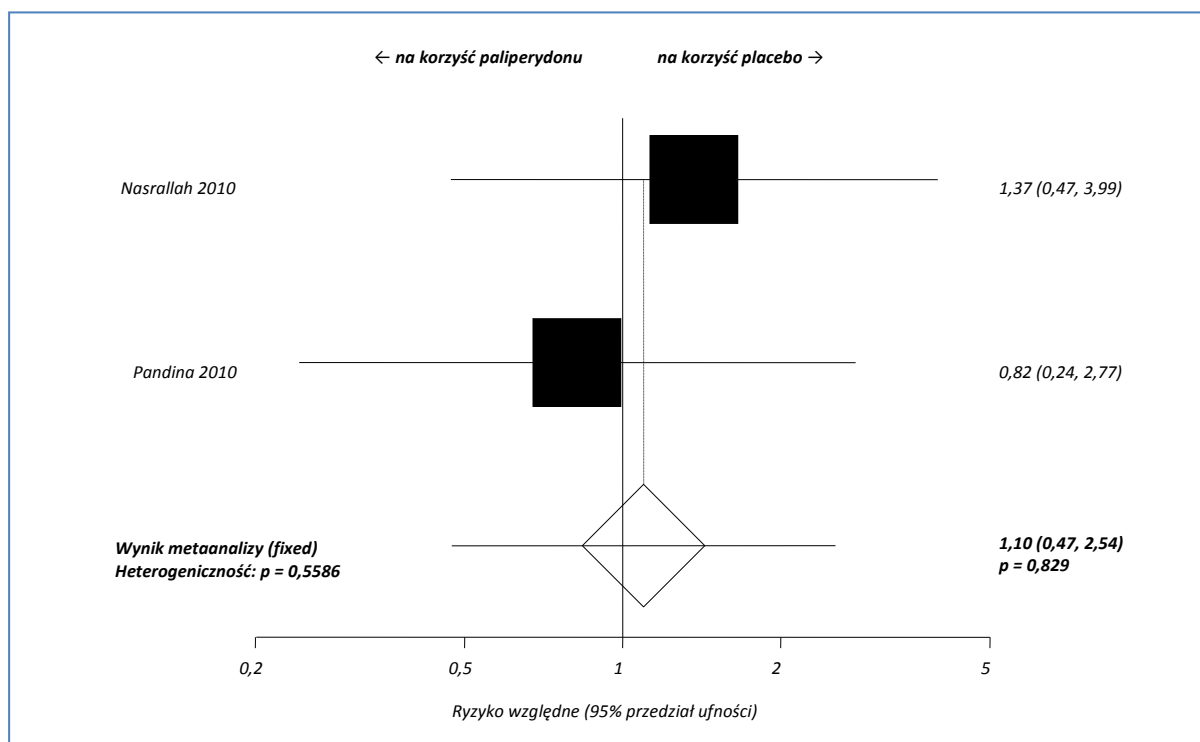
W badaniu *Takahashi 2013* wymioty wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych paliperidonom zgodnie z zaleceniami lub otrzymujących placebo, odpowiednio 5,0% vs 1,8%.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.

W większości prób klinicznych odsetki pacjentów z działaniem niepożądanym w postaci wymiotów były nieco większe w grupach paliperidonu niż w grupach kontrolnych, z wyjątkiem badań *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, gdzie dla wszystkich analizowanych dawek leku obserwowano tendencję odwrotną. W żadnym z porównań różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

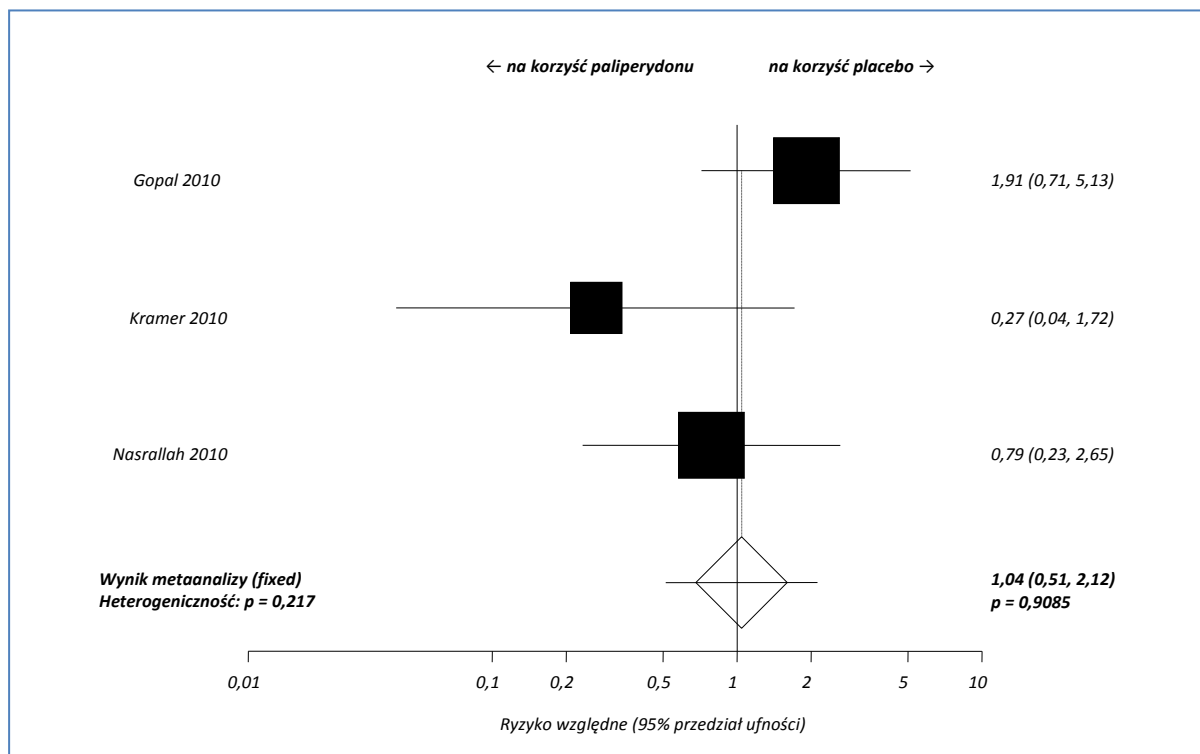
Dane z badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy porównującej ryzyko wystąpienia wymiotów w grupach 25 mg eq. paliperidonu względem grupy placebo. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy powyższymi interwencjami w ocenie ryzyka wystąpienia wymiotów,  $p = 0,829$ . Szczegóły na ten temat zawiera poniższy wykres.

Wykres 108. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

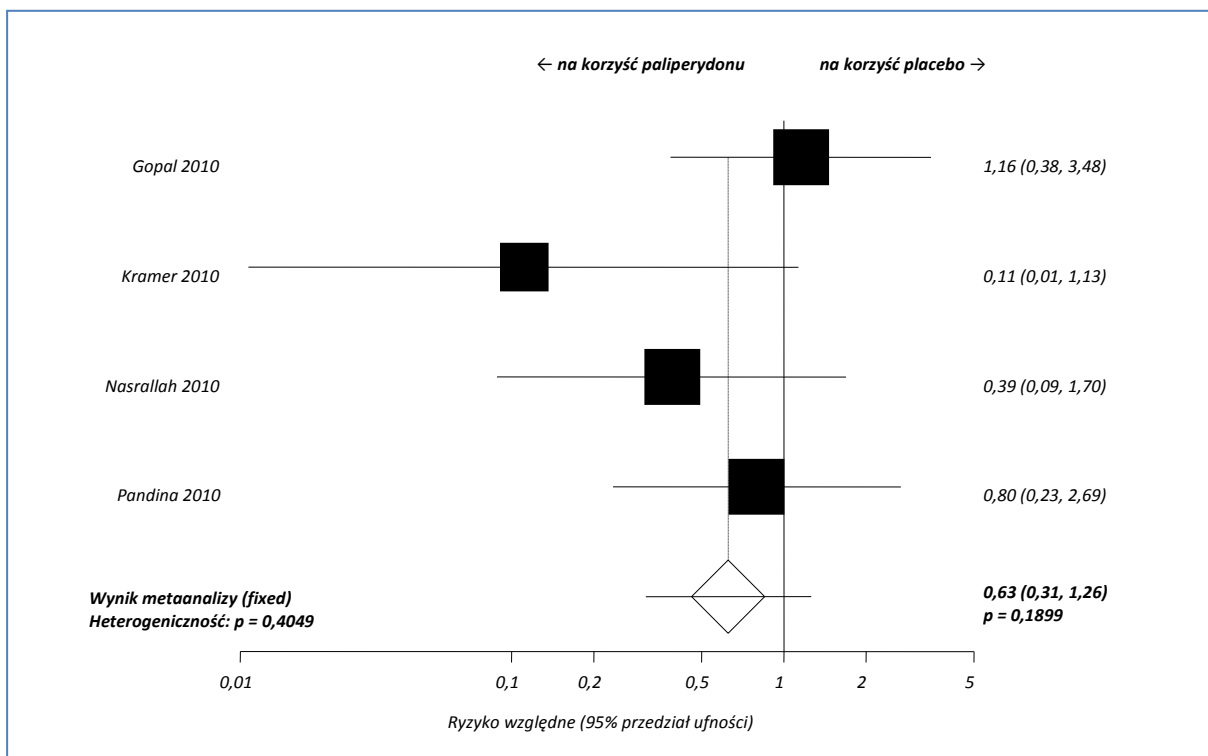


Również w wyniku metaanaliz przeprowadzonych dla paliperidonu podawanego w dawkach 50, 100 lub 150 mg eq. porównaniu do placebo, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wymiotów, odpowiednio  $p = 0,9085$ ,  $p = 0,1889$  i  $p = 0,6358$ . Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych, wszystkie metaanalizy przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych,  $p > 0,10$ . Wyniki obliczeń przedstawiono graficznie na wykresach poniżej.

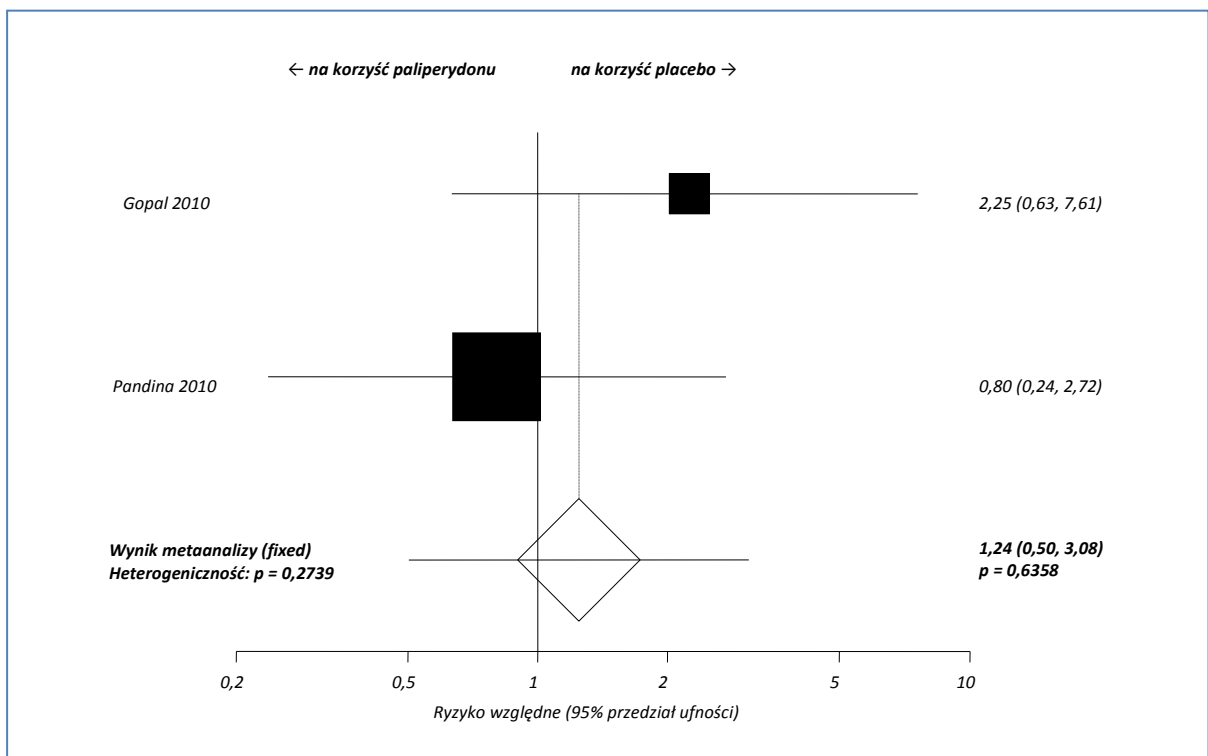
Wykres 109. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 110. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 111. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



### Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące chorych leczonych doustnym rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w próbie Pandina 2010, u których stwierdzono wymioty.

Tabela 233. Częstość występowania wymiotów w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badaniu Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tygodni	53	2	3,8%	57	1	1,8%	2,15 (0,29; 16,17); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tygodni	58	1	1,7%	57	1	1,8%	0,98 (0,10; 9,28); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	13 tygodni	48	3	6,3%	57	1	1,8%	3,56 (0,53; 24,45); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Dla żadnej z analizowanych dawek paliperidonu częstość występowania wymiotów nie była znacząco różna w porównaniu do placebo. Wyniki dla chorych z objawami choroby pomimo terapii doustnym rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją są podobne do tych, które odnotowano w populacji ogólnej badania Pandina 2010.

#### 1.7.5.23. Zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia psychotyczne to działanie niepożądane, które zostało ocenione we wszystkich próbach klinicznych włączonych do analizy bezpieczeństwa paliperidonu w porównaniu do placebo – Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Tabela 234. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	9*	6,89% <sup>§</sup>	127	11*	8,61% <sup>§</sup>	0,80 (0,35; 1,82); NS
Pandina 2010	13 tygodni	160	7*	4,42% <sup>§</sup>	164	8*	4,90% <sup>§</sup>	0,90 (0,35; 2,33); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8*	8,48% <sup>§</sup>	135	19*	14,00% <sup>§</sup>	0,60 (0,28; 1,29); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	4*	5,07% <sup>§</sup>	84	8*	9,47% <sup>§</sup>	0,53 (0,18; 1,59); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	7*	5,41% <sup>§</sup>	127	11*	8,61% <sup>§</sup>	0,63 (0,26; 1,52); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	18	11,3%	164	43	26,2%	<b>0,43 (0,26; 0,71), NNH = 7 (5; 16)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	9*	9,31% <sup>§</sup>	135	19*	14,00% <sup>§</sup>	0,66 (0,31; 1,36); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1*	1,16% <sup>§</sup>	84	8*	9,47% <sup>§</sup>	<b>0,13 (0,02; 0,74); NNT = 12 (6; 53)</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	8*	6,12% <sup>§</sup>	127	11*	8,61% <sup>§</sup>	0,71 (0,30; 1,65); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	7*	4,19% <sup>§</sup>	164	8*	4,90% <sup>§</sup>	0,87 (0,33; 2,26); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3*	9,97% <sup>§</sup>	135	19*	14,00% <sup>§</sup>	0,71 (0,23; 2,01); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	5*	3,08% <sup>§</sup>	164	8*	4,90% <sup>§</sup>	0,63 (0,22; 1,79); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	1*	0,49% <sup>§</sup>	203	13*	6,38% <sup>§</sup>	0,08 (0,01; 0,45); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

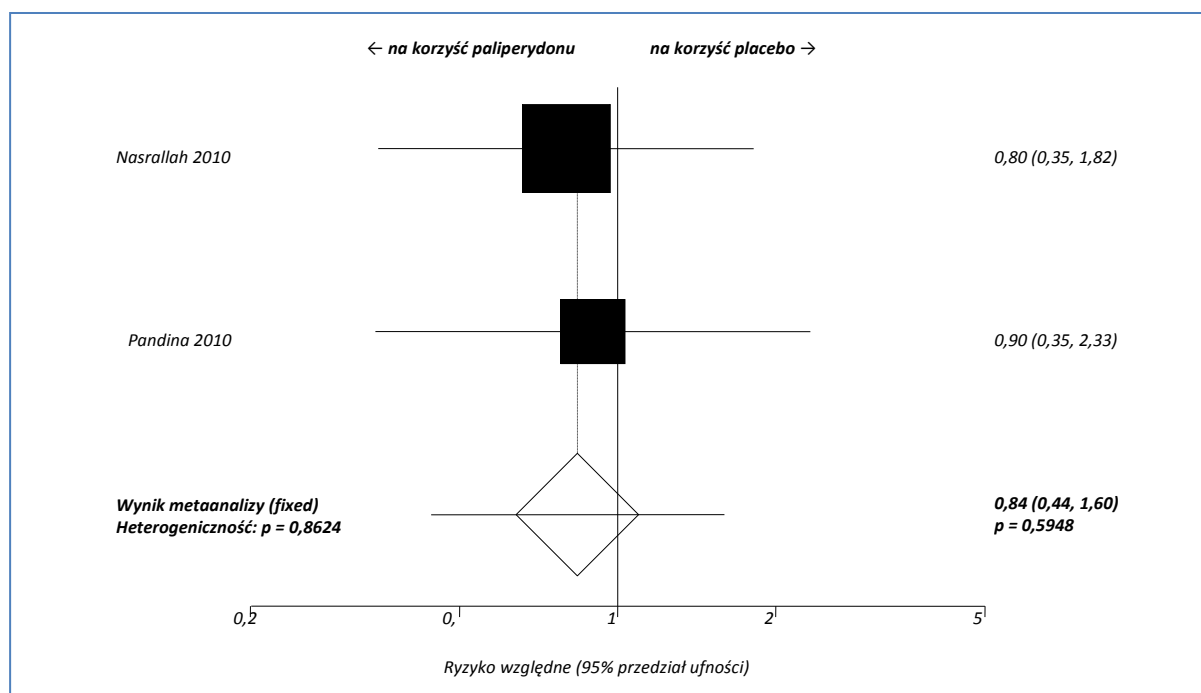
Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych było prawie 60% niższe u chorych otrzymujących paliperidon w zalecanym schemacie leczenia niż u chorych, którym podawano placebo, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71), NNH = 7 (95% CI: 5; 16).

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

Zaburzenia psychiatryczne występowały rzadziej w grupach paliperidonu w porównaniu do grup placebo w poszczególnych badaniach, jednak w większości przypadków różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Wyjątek stanowiło badanie *Kramer 2010*, w którym w grupie chorych otrzymujących paliperidon w dawce 100 mg eq. zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, RR = 0,13 (95% CI: 0,02; 0,74), NNT = 12 (95% CI: 6; 53) dla porównania z placebo.

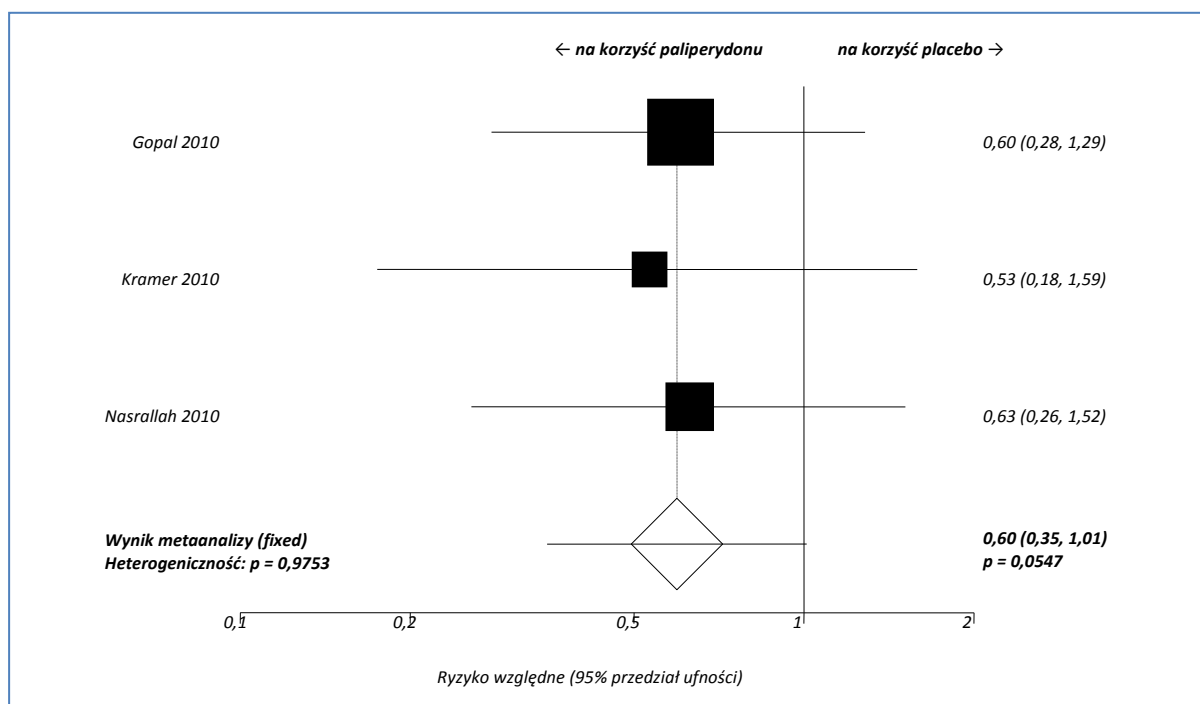
Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki metaanaliz ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych w grupach paliperidonu stosowanego w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wykres 112. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Paliperidon podawany w dawce 25 mg eq. w porównaniu do placebo nie wpływał w istotny sposób na częstość występowania zaburzeń psychiatrycznych – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 0,84 (95% CI: 0,44; 1,60), co nie było statystycznie znaczącym wynikiem,  $p = 0,5948$ . W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych,  $p = 0,8624$ .

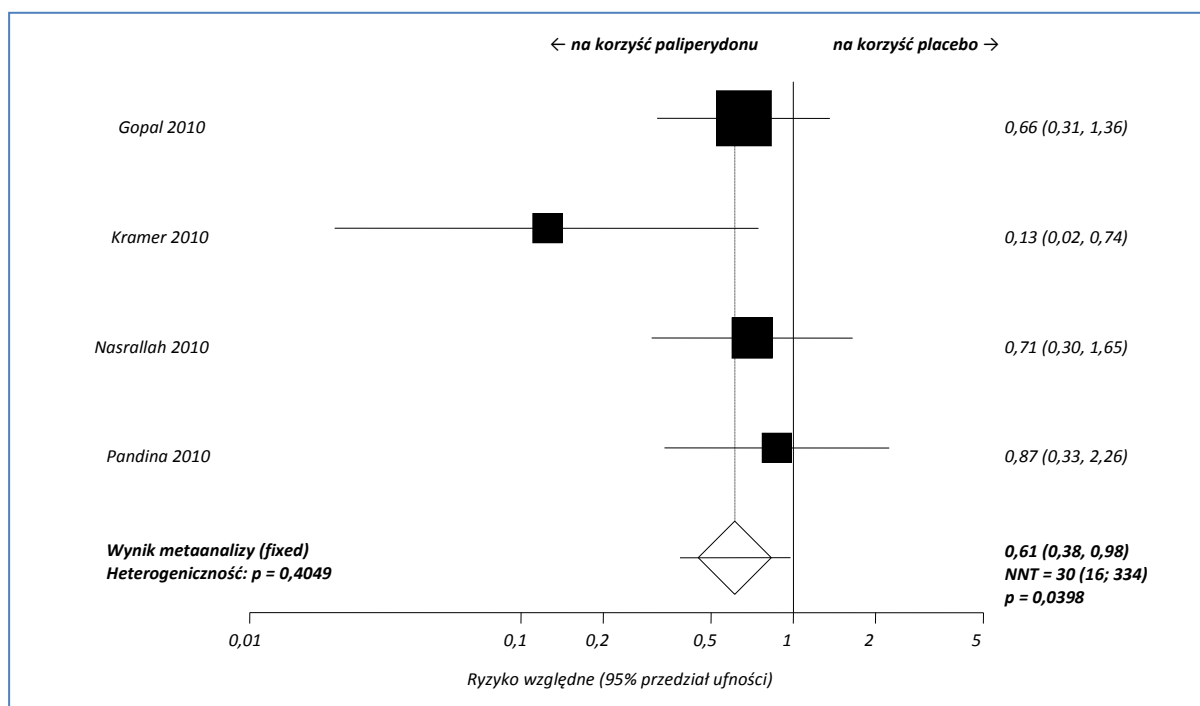
Wykres 113. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych w grupie chorych otrzymujących paliperidon w dawce 50 mg eq. wobec grupy pacjentów stosujących placebo nie wykazała, by aktywne leczenie w sposób znamienne wpływało na ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego,  $p = 0,0547$ . Heterogeniczność analizowanych danych nie była znamienne statystycznie, dlatego obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych,  $p = 0,9753$ .

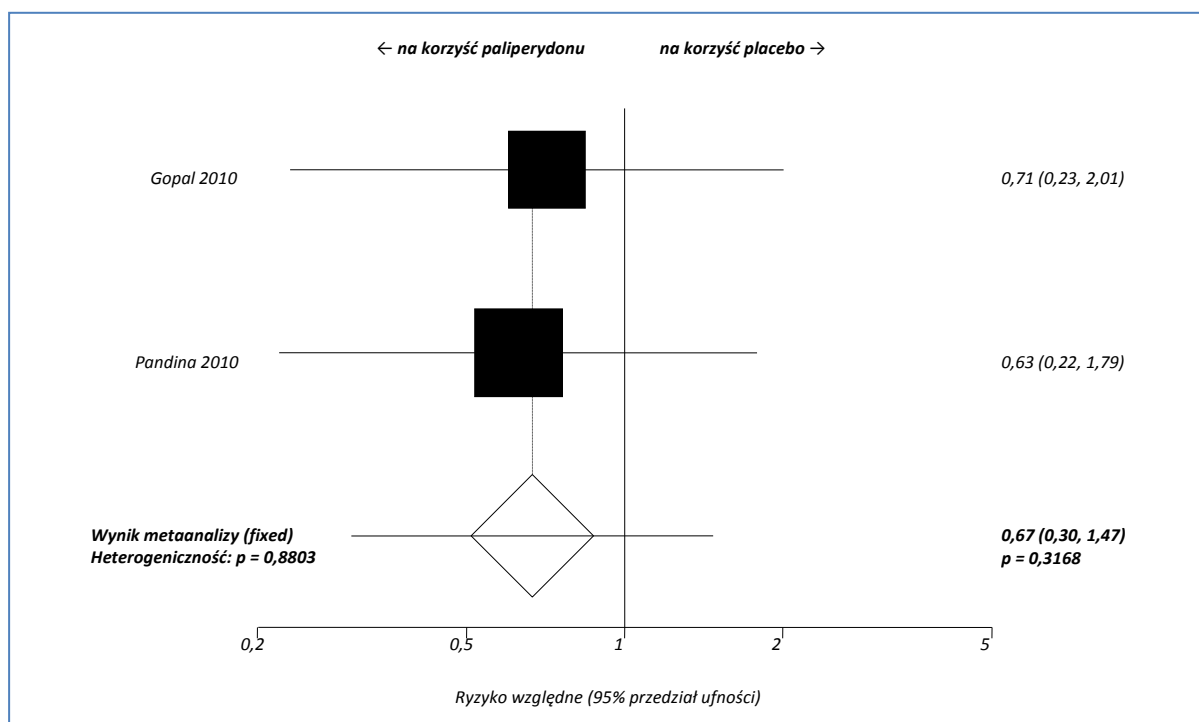


Wykres 114. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Terapia paliperydonem w dawce 100 mg eq. w sposób znamiennej zmniejszała ryzyko wystąpienia zaburzeń psychotycznych – wśród pacjentów otrzymujących takie leczenie ryzyko to było o prawie 40% mniejsze niż u chorych w grupie kontrolnej, RR = 0,61 (95% CI:0,38; 0,98), NNT = 30 (95% CI: 16; 334), p = 0,0398. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na nieistotny wynik oceny heterogeniczności danych, p = 0,4049.

Wykres 115. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy paliperidonem stosowanym w dawce 150 mg eq. a placebo w ryzyku wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, RR = 0,67 (95% CI: 0,30; 1,47),  $p = 0,3168$ . Heterogeniczność analizowanych danych okazała się nieistotna statystycznie, więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych,  $p = 0,8803$ .

#### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W badaniu *Hough 2010* częstość występowania opisywanego działania niepożądanego nie różniła się znacząco pomiędzy grupami.

#### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010

W poniższej tabeli zamieszczono dane o częstości występowania zaburzeń psychiatrycznych u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii lub u pacjentów przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu *Pandina 2010* (odpowiednio w publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 235. Częstość występowania zaburzeń psychiatrycznych w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	3	4,2%	83	6	7,2%	0,58 (0,16; 2,02); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	3	5,7%	57	3	5,3%	1,08 (0,26; 4,50); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	4	5,6%	83	6	7,2%	0,77 (0,24; 2,44); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	3	5,2%	57	3	5,3%	0,98 (0,23; 4,12); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	2	2,4%	83	6	7,2%	0,33 (0,08; 1,36); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	2	4,2%	57	3	5,3%	0,79 (0,16; 3,81); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obu podgrupach chorych w przypadku porównania dawek 25, 100 i 150 mg eq. paliperidonu z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych. Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

#### 1.7.5.24. Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła to działanie niepożądane, które uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2103*. Dane dotyczące częstości występowania tego działania niepożądanego zawiera poniższa tabela.

Tabela 236. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; paliperidon vs placebo; badania *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	8*	3,93% <sup>§</sup>	203	6*	2,96% <sup>§</sup>	1,32 (0,49; 3,59); NS
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	6*	3,81% <sup>§</sup>	164	4*	2,41% <sup>§</sup>	1,54 (0,47; 5,00); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	2*	2,50% <sup>§</sup>	84	2*	2,32% <sup>§</sup>	1,06 (0,19; 5,92); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	20	12,6%	164	10	6,1%	<b>2,06 (1,02; 4,22), NNH = 16 (8; 687)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	3*	3,54% <sup>§</sup>	84	2*	2,32% <sup>§</sup>	1,50 (0,31; 7,38); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3*	1,82% <sup>§</sup>	164	4*	2,41% <sup>§</sup>	0,75 (0,19; 2,93); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3*	1,82% <sup>§</sup>	164	4*	2,41% <sup>§</sup>	0,75 (0,19; 2,97); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

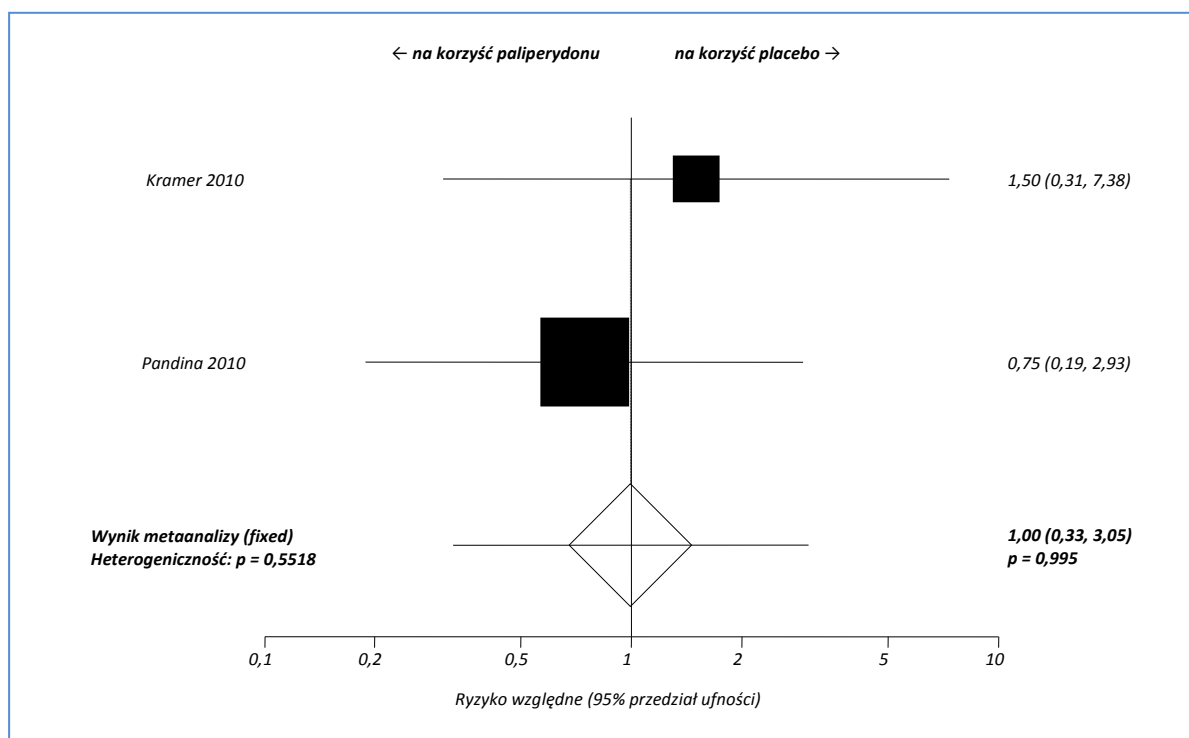
W grupie paliperidonu stosowanego w dawce 75 mg eq. częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła wynosiła 12,6% i była ponad 2-krotnie większa od częstość występowania tego działania niepożądanego w grupie kontrolnej (6,1%), odnotowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, RR = 2,06 (95% CI: 1,02; 4,22), NNH = 16 (95% CI: 8; 687).

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W zależności od stosowanej dawki paliperidonu odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła wynosił 1,82-3,93%, podczas gdy w grupach kontrolnych wynosił od 2,32% do 2,96%. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego obliczone dla porównania poszczególnych dawek leku vs placebo nie było znamienne statystycznie.

Dane z badań *Kramer 2010* i *Pandina 2010* pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła w grupie 100 mg eq. paliperidonu względem grupy placebo, której wynik przedstawiono poniżej.

Wykres 116. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje, że ryzyko wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła jest podobne między grupą 100 mg eq. paliperydonu a grupą placebo, RR = 1,00 (95% CI: 0,33; 3,05), p = 0,995. Z uwagi na nieznamienną heterogeniczność wyjściowych danych, obliczenia wykonano modelem efektów stałych, p = 0,5518.

### 1.7.5.25. Zaparcia

Zaparcia, jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa rozpatrywano w 5 badaniach: *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z klinicznie istotną zmianą tego działania niepożądanego. W przypadku znamiennych wyników przedstawiono je pogrubioną czcionką.

Tabela 237. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	4*	3,06% <sup>§</sup>	127	9*	7,06% <sup>§</sup>	0,43 (0,14; 1,29); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3*	1,89% <sup>§</sup>	164	5*	3,00% <sup>§</sup>	0,62 (0,16; 2,29); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8*	8,48% <sup>§</sup>	135	8*	5,93% <sup>§</sup>	1,44 (0,58; 3,57); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1*	1,28% <sup>§</sup>	84	1*	1,16% <sup>§</sup>	1,06 (0,11; 10,08); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	5*	3,87% <sup>§</sup>	127	9*	7,06% <sup>§</sup>	0,55 (0,20; 1,51); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	9	5,7%	164	9	5,7%	1,03 (0,43; 2,46); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	5*	5,16% <sup>§</sup>	135	8*	5,93% <sup>§</sup>	0,87 (0,31; 2,45); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	4*	4,76% <sup>§</sup>	84	1*	1,16% <sup>§</sup>	4,00 (0,62; 26,35); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	6*	4,57% <sup>§</sup>	127	9*	7,06% <sup>§</sup>	0,65 (0,25; 1,69); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	6*	3,60% <sup>§</sup>	164	5*	3,00% <sup>§</sup>	1,19 (0,39; 3,62); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	2*	6,64% <sup>§</sup>	135	8*	5,93% <sup>§</sup>	1,13 (0,28; 4,30); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	2*	1,21% <sup>§</sup>	164	5*	3,00% <sup>§</sup>	0,40 (0,09; 1,77); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

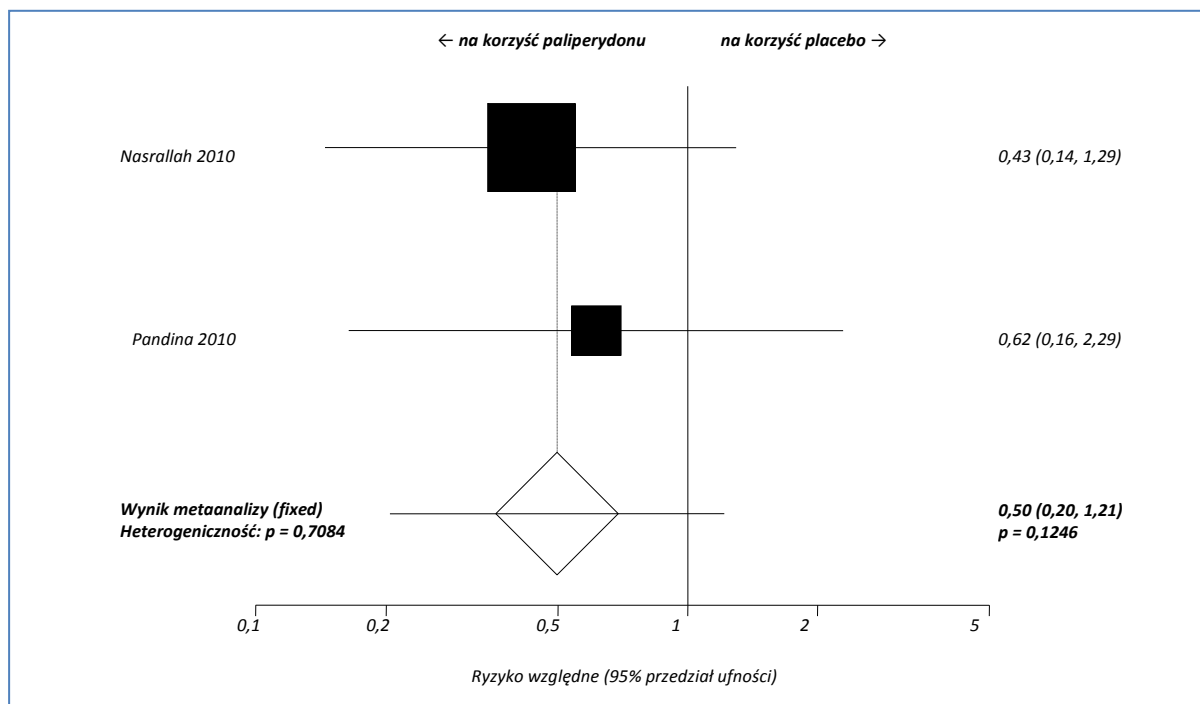
### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013* odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia wynosił 5,7% w obu grupach. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w przypadku stosowania paliperidonu zgodnie z zaleceniami w porównaniu do placebo nie było znamienne statystycznie.

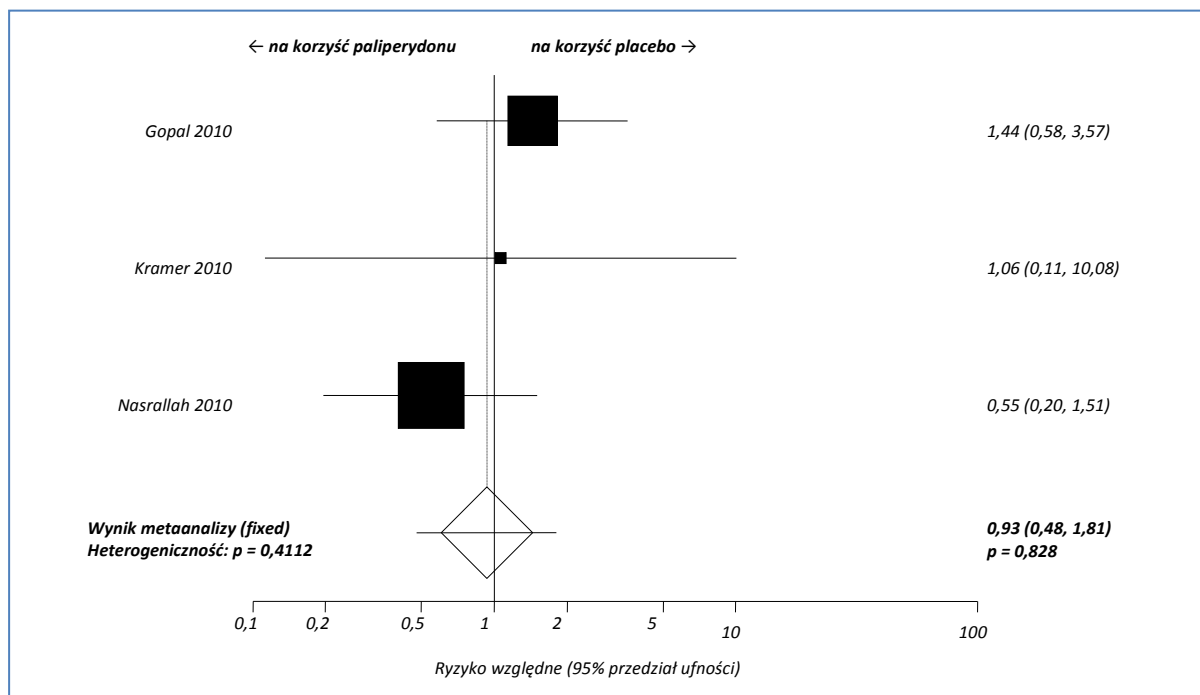
### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W żadnym z porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (paliperidonu stosowanego w dawkach 25, 50, 100 lub 150 mg eq. vs placebo) pod względem częstości występowania zaparć, która nie przekraczała 10%. Wnioskowanie to potwierdzono w wyniku metaanaliz danych z poszczególnych badań, których wyniki w sposób szczegółowy zaprezentowano kolejno na poniższych wykresach.

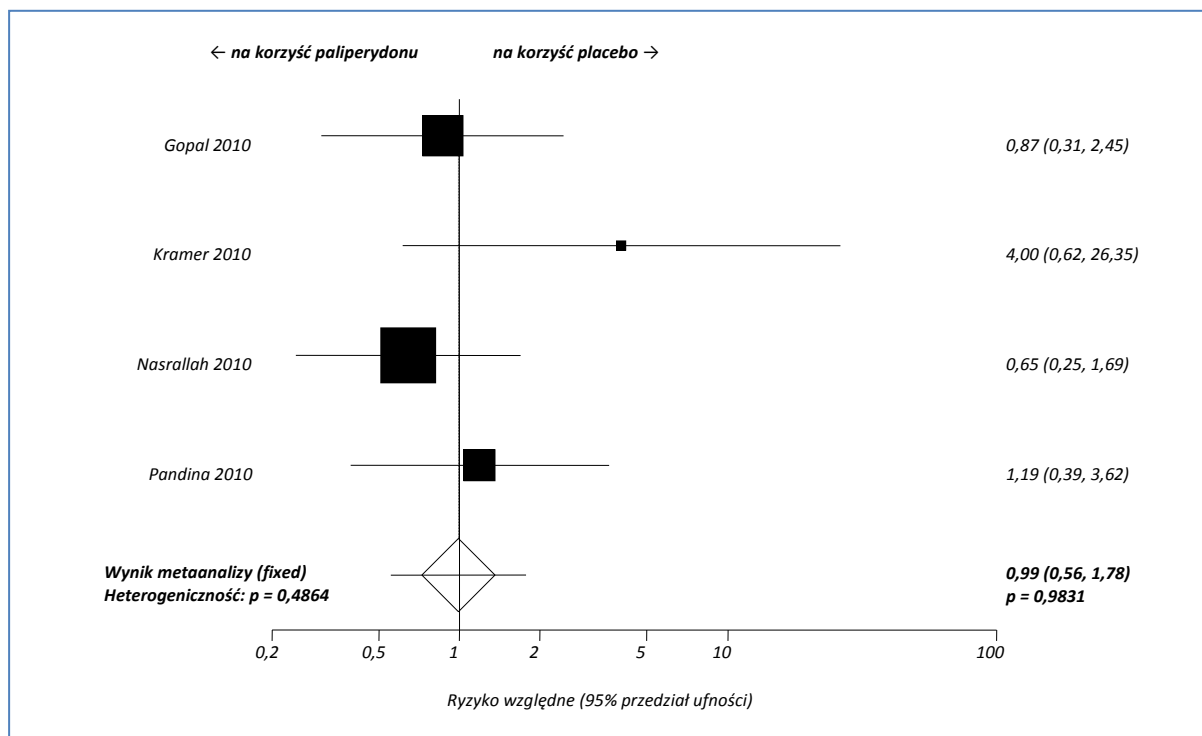
Wykres 117. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapań; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



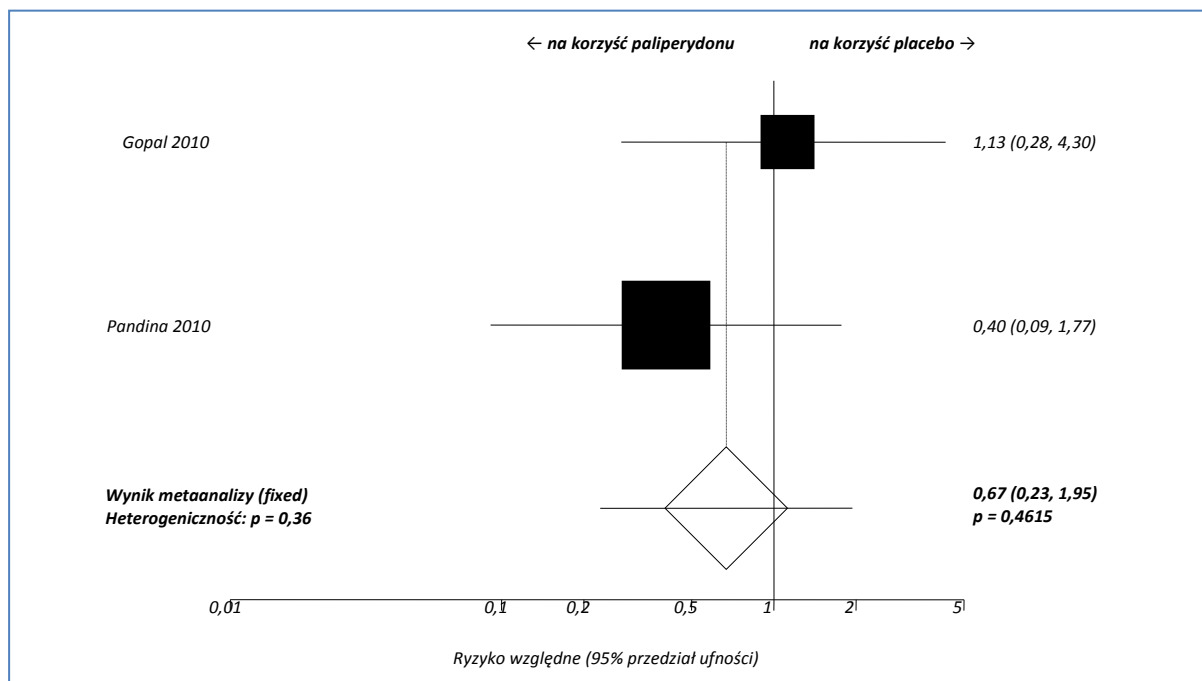
Wykres 118. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapań; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 119. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapańc; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 120. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.





**Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010**

Dane o częstości występowania zapańc w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją umieszczono w poniższej tabeli (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

*Tabela 238. Częstość występowania zapańc w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).*

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	2	2,8%	83	3	3,6%	0,77 (0,16; 3,75); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	2	3,8%	57	2	3,5%	1,08 (0,19; 5,94); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	4	5,6%	83	3	3,6%	1,54 (0,40; 5,98); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	4	6,9%	57	2	3,5%	1,97 (0,44; 8,95); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	0	0,0%	83	3	3,6%	0,14 (0,01; 1,46); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	1	2,1%	57	2	3,5%	0,59 (0,08; 4,41); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupie chorych z objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem, nie zaobserwowano znamienych statystycznie wyników ryzyka względnego wystąpienia zapańc, obliczonego dla porównania grup z poszczególnymi dawkami paliperidonu vs placebo, co było zgodne z obserwacjami dla populacji badania *Pandina 2010*.

**1.7.5.26. Zawroty głowy**

Działanie niepożądane w postaci zawrotów głowy odnotowano u chorych w badaniach *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Dane na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 239. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1*	0,61%^	164	2*	1,21%^	0,51 (0,07; 3,88); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	8*	6,10%^	127	4*	3,10%^	1,95 (0,64; 5,99); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	3*	2,29%^	127	4*	3,10%^	0,74 (0,19; 2,90); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	1	0,6%	164	5	3,0%	0,21 (0,03; 1,31); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	7*	4,16%^	164	2*	1,21%^	3,48 (0,84; 14,60); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	5*	3,81%^	127	4*	3,10%^	1,21 (0,36; 4,09); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4*	2,51%^	164	2*	1,21%^	2,01 (0,44; 9,31); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

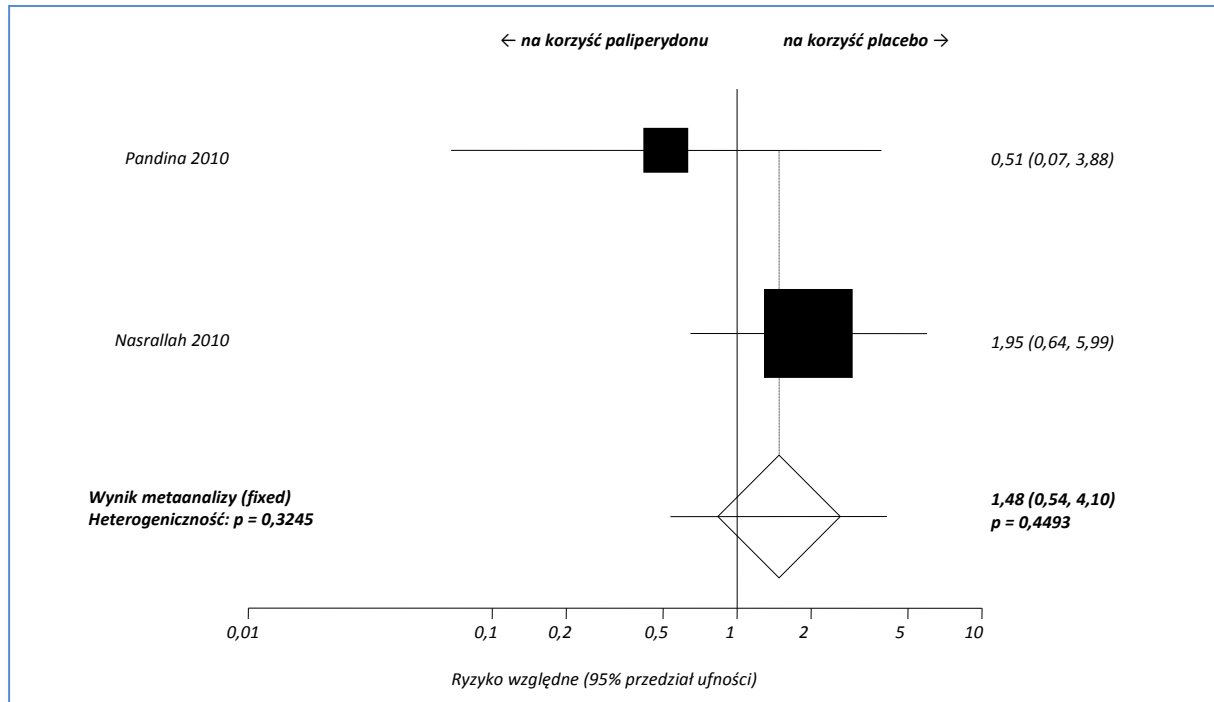
Zawroty głowy wystąpiły u 0,6% chorych otrzymujących paliperidon w dawce 75 mg eq. (w zalecanym schemacie leczenia) oraz u 3% pacjentów, którym podawano placebo. Różnica pomiędzy grupami w częstotliwości występowania tego działania niepożądanego nie była istotna statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

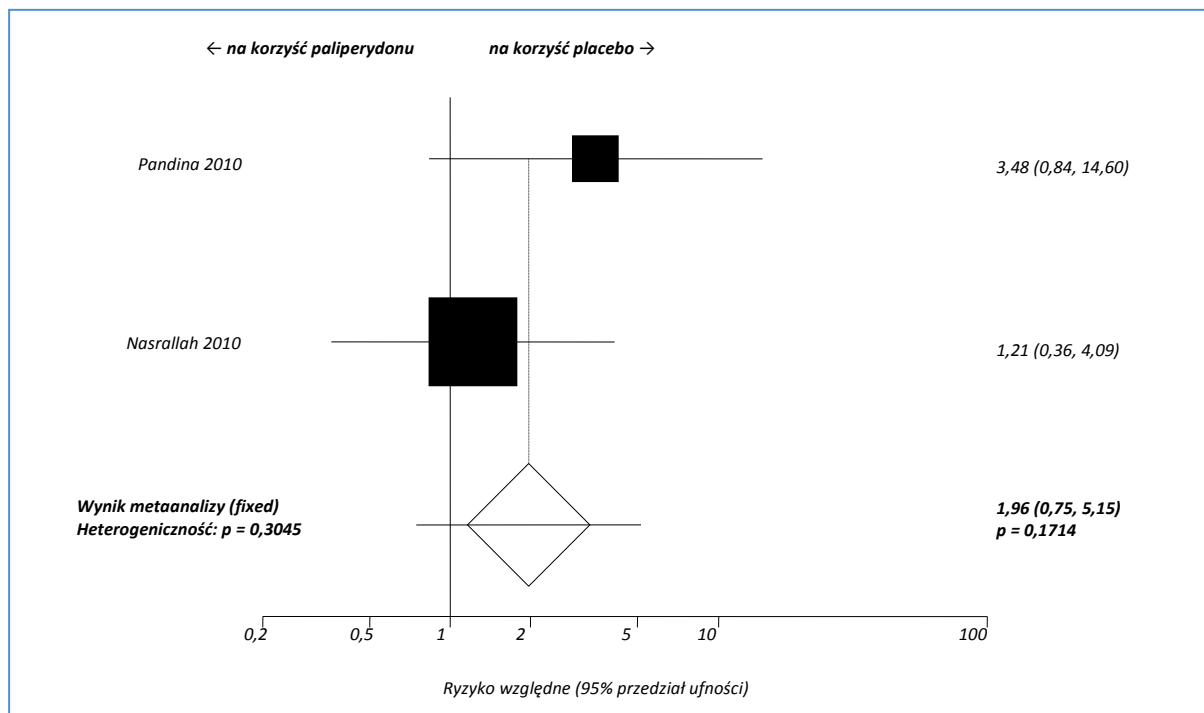
Niezależnie od dawki paliperidonu, częstość występowania zawrotów głowy nie różniła się statystycznie w grupach tego leku w porównaniu do grup placebo – analizowane działanie niepożądane występowało odpowiednio u 0,61-6,10% i 1,21-3,10% chorych (*Nasrallah 2010, Pandina 2010*). Ponadto wiadomo, że w badaniu *Pandina 2010* w okresie od 8. do 36. dnia zawroty głowy wystąpiły u 2,5% i 1,3% chorych, odpowiednio w grupach 100 mg eq. paliperidonu i kontrolnej, różnica pomiędzy grupami nie była znamienna, RR = 1,99 (95% CI: 0,369; 10,699) (*Bossie 2011*).

Wyniki metaanaliz potwierdziły powyższe wnioskowanie – ryzyko wystąpienia zawrotów głowy było zbliżone w grupach paliperidonu podawanego w dawkach 25 lub 100 mg eq. i kontrolnych, odpowiednio  $p = 0,4493$  i  $p = 0,1714$ . Wyniki obliczeń zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 121. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 122. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



### Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania Pandina 2010

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat liczby i odsetka chorych z zawrotami głowy w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim w badaniu *Pandina 2010*.

Tabela 240. Częstość występowania zawrotów głowy w podgrupie pacjentów ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii; paliperidon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacja *Alphs 2011*).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	1	1,4%	83	1	1,2%	1,15 (0,12; 10,92); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	72	5	6,9%	83	1	1,2%	5,76 (0,92; 36,79); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tygodni	85	3	3,5%	83	1	1,2%	2,93 (0,43; 20,25); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi dawkami paliperidonu a placebo w ryzyku wystąpienia zawrotów głowy między.

#### 1.7.5.27. Zmiany masy ciała

Ocenę zmian masy ciała pacjentów w trakcie okresu obserwacji przedstawiono w badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, oraz w dodatkowych publikacjach do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011a*, *Sliwa 2011*). Szczegółowe dane dotyczące oceny tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 241. Zmiany masy ciała odnotowana przez chorych w trakcie okresu obserwacji; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD) [kg]	N	średnia zmiana (SD) [kg]	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	116	0,4 (4,01)	111	-0,5 (4,83)	0,90 (-0,25; 2,05); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD) [kg]	N	średnia zmiana (SD) [kg]	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>						
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	1,0 (5,17)	135	-0,7 (5,26)	<b>1,70 (0,32; 3,08); IS</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	74	0,7 (2,71)	73	-0,3 (2,99)	1,00 (0,08; 1,92); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	122	0,8 (3,29)	111	-0,5 (4,83)	<b>1,30 (0,25; 2,35); IS</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	1,5 (3,79)	135	-0,7 (5,26)	<b>2,20 (0,97; 3,43); IS</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	72	1,4 (3,49)	73	-0,3 (2,99)	<b>1,70 (0,64; 2,76); IS</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	112	1,3 (3,35)	111	-0,5 (4,83)	<b>1,80 (0,71; 2,89); IS</b>
<i>Pandina 2010</i> <sup>^</sup>	13 tygodni	165 <sup>#</sup>	0,7 (4,62*)	164 <sup>#</sup>	-0,3 (4,74*)	1,00 (-0,01; 2,01) <sup>§</sup> ; <b>p = 0,028<sup>§</sup></b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	0,9 (3,16)	135	-0,7 (5,26)	1,60 (-0,36; 3,56); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>						
<i>Hough 2010</i>	bd.	200	1,9 (bd.)	193	0,0 (bd.)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Bossie 2011a*;

<sup>#</sup> przyjęto liczebności grup przedstawione w ocenie bezpieczeństwa;

<sup>§</sup> rozbieżność w ocenie istotności statystycznej różnic średnich zmian pomiędzy grupami mogły wynikać faktu zastosowania innej metody statystycznej przez autorów raportu lub przyjęcia liczebności poszczególnych grup przedstawionych w ocenie bezpieczeństwa (bepośrednio w publikacji nie podano dla jakiej liczby chorych wykonywana była ocena zmian masy ciała); w raporcie przyjęto za główne dane z publikacji *Bossie 2011a*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

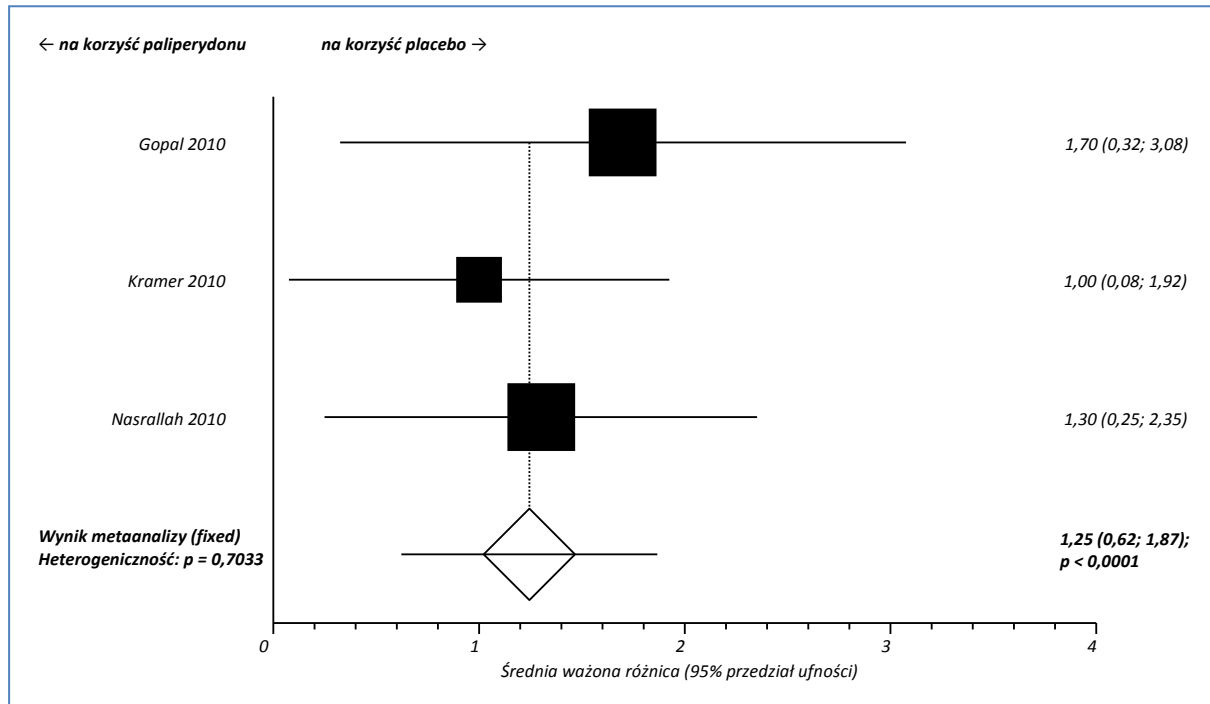
### Paliperidon w podtrzymującej dawce 25, 50 i 100 mg eq.

W większości badań w grupach paliperidonu odnotowano większe zmiany masy ciała chorych w porównaniu do pacjentów w grupach placebo – w zależności od dawki (50, 100 lub 150 mg eq.) średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 1,30 do 2,20 i była istotna statystycznie. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne jedynie w przypadku dawki 25 mg eq. paliperidonu w próbie *Nasrallah 2010* i w przypadku dawek 50 i 150 mg eq. odpowiednio w badaniach *Kramer 2010* i *Gopal 2010*.

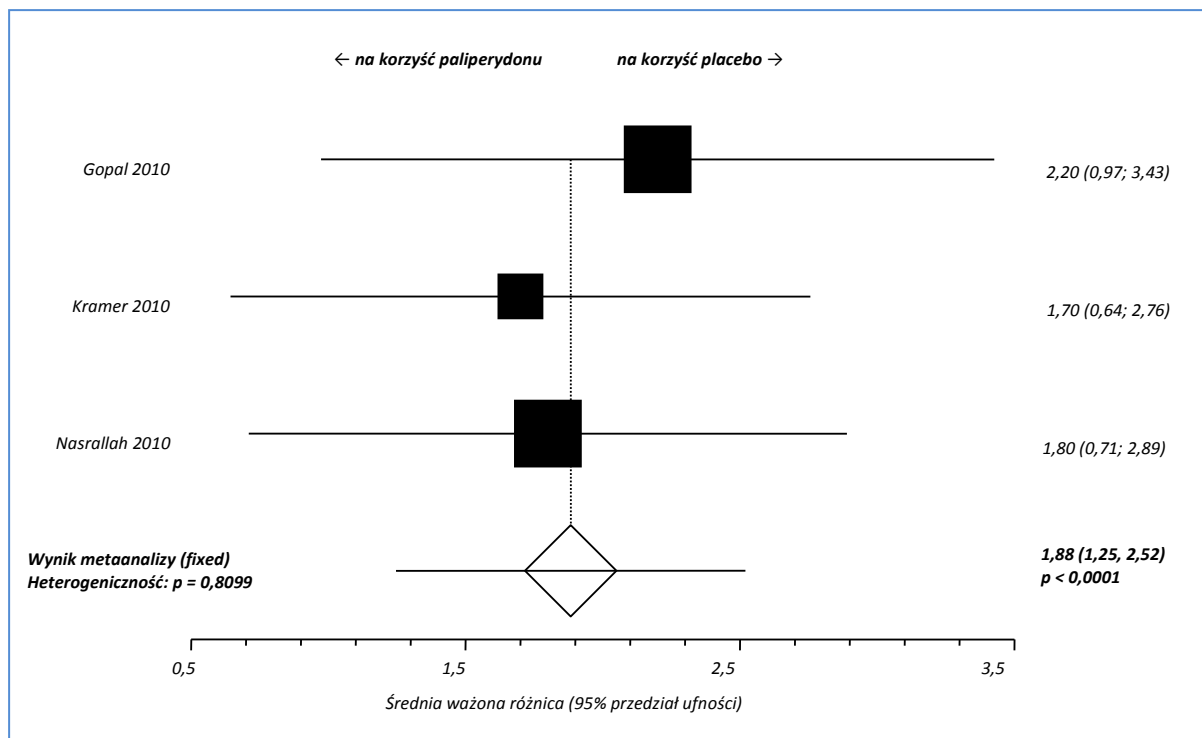
Obie przeprowadzone na podstawie badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* metaanalizy różnicy średnich zmian masy ciała pomiędzy grupami były istotnie statystycznie i wskazywały na większy wzrost masy ciała chorych otrzymujących paliperidon w dawkach 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo, odpowiednio WMD = 1,25 (95% CI: 0,62; 1,87) i WMD = 1,88 (95% CI: 1,25; 2,52), dla obu wyników  $p < 0,0001$ . Obliczenia wykonano za pomocą

modelu efektów stałych, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności danych, odpowiednio  $p = 0,2908$  i  $p = 0,8099$ .

Wykres 123. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała chorych; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 124. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała chorych; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



## Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W grupie paliperidonu stosowanego w indywidualnie dopasowanej dawce średnia zmiana masy ciała wynosiła 1,9 kg, podczas gdy w grupie kontrolnej – 0,0 kg. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim stosowanie żadnej z analizowanych dawek paliperidonu (25, 100 lub 150 mg eq.) w porównaniu do placebo nie skutkowało wystąpieniem istotnych różnic zmian masy ciała, odpowiednio  $p = 0,652$ ,  $p = 0,513$  i  $p = 0,269$ . Istotnych różnic nie odnotowano także w przypadku porównania grupy 100 mg eq. paliperidonu z placebo u chorych ze schizofrenią rozpoznaną w okresie do 5 lat,  $p = 0,157$ . Z kolei w podgrupie pacjentów, którzy w okresie 2 tygodni przed randomizacją otrzymywali doustny rysperydon, średnice zmiany masy ciała istotnie różniły się pomiędzy dawek 100 i 150 mg eq. paliperidonu w porównaniu do placebo, odpowiednio  $p = 0,0174$  i  $p = 0,0107$  (przy czym żaden z wyników nie został potwierdzony obliczeniami autorów raportu). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 242. Zmiany masy ciała w trakcie okresu obserwacji w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)
		N	średnia zmiana (SD) [kg]	N	średnia zmiana (SD) [kg]	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72 <sup>#</sup>	0,7 (5,1*)	83 <sup>#</sup>	0,4 (6,4*)	0,30 (-1,54; 2,14)*; $p = 0,652$
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53 <sup>#</sup>	-0,2 (4,4*)	57 <sup>#</sup>	-0,7 (4,5*)	-0,60 (-2,57; 1,37)*; $p = 0,521$
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72 <sup>#</sup>	0,8 (5,9*)	83 <sup>#</sup>	0,4 (6,4*)	0,40 (-1,55; 2,35)*; $p = 0,513$
Choroba zdiagnozowana w okresie $\leq 5$ lat przed randomizacją		39	1,4 (4,7*)	37	0,0 (4,9*)	1,40 (-0,76; 3,56)*; $p = 0,157$
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58 <sup>#</sup>	1,1 (4,6*)	57 <sup>#</sup>	-0,7 (4,5*)	0,70 (-1,22; 2,62)* <sup>S</sup> ; <b><math>p = 0,0174</math></b> <sup>S</sup>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	85 <sup>#</sup>	1,1 (6,5*)	83 <sup>#</sup>	0,4 (6,4*)	0,70 (-1,25; 2,65)*; $p = 0,269$
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48 <sup>#</sup>	1,3 (4,8*)	57 <sup>#</sup>	-0,7 (4,5*)	0,90 (-1,19; 2,99)* <sup>S</sup> ; <b><math>p = 0,0107</math></b> <sup>S</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# przyjęto liczebności grup przedstawione w ocenie bezpieczeństwa;

<sup>§</sup> rozbieżności w ocenie istotności statystycznej różnic średnich zmian pomiędzy grupami mogły wynikać faktu zastosowania innej metody statystycznej przez autorów raportu lub przyjęcia liczebności poszczególnych grup przedstawionych w ocenie bezpieczeństwa (bepośrednio w publikacji nie podano dla jakiej liczby chorych wykonywana była ocena zmian masy ciała); w raporcie przyjęto za główne dane z publikacji *Sliwa 2011*.

#### 1.7.5.27.1. Zmiany BMI

Ocenę zmian BMI chorych przedstawiono w badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*. Dane dotyczące tej oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 243. Zmiany wartości BMI w trakcie okresu obserwacji; paliperidon vs placebo; badania *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	N	średnia zmiana (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	116	0,2 (1,37)	111	-0,1 (1,98)	0,3 (-0,14; 0,74) NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>						
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	74	0,3 (0,94)	73	-0,1 (1,00)	<b>0,40 (0,09; 0,71); IS</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	122	0,3 (1,13)	111	-0,1 (1,98)	0,40 (-0,01; 0,81); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	72	0,5 (1,15)	73	-0,1 (1,00)	<b>0,60 (0,25; 0,95); IS</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	112	0,5 (1,15)	111	-0,1 (1,98)	<b>0,60 (0,18; 1,02); IS</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

IS istotne statystycznie

NS nieistotne statystycznie.

#### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50 i 100 mg eq.

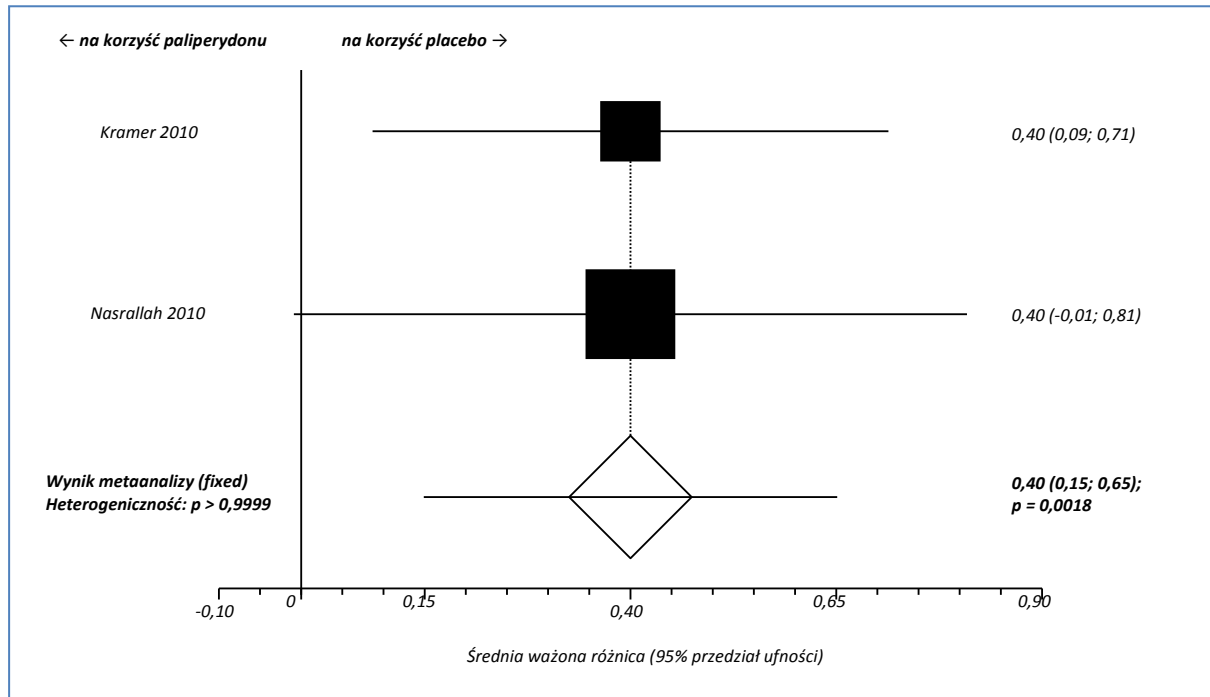
W badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* paliperidon stosowany w dawce 50 mg eq. skutkowało zwiększeniem BMI, podczas gdy u chorych w grupie kontrolnej odnotowano niewielką jej redukcję, przy czym jedynie w pierwszym badaniu różnica średnich zmian pomiędzy grupami była istotna statystycznie, MD = 0,40 (95% CI: 0,09; 0,71). Podobnie, istotne różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami odnotowano dla dawki 100 mg eq. paliperidonu w badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, odpowiednio MD = 0,60 (95% CI: 0,25; 0,95) i MD = 0,60 (95% CI: 0,18; 1,02) vs placebo. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy w średnich zmianach masy ciała w przypadku najmniejszej dawki paliperidonu, 25 mg eq., vs placebo.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań potwierdzono, iż jedynie dawka 50 mg eq. paliperidonu wiąże się ze znamienne większymi zmianami masy ciała, WMD = 0,47 (95% CI: 0,17; 0,77), p = 0,0022. Lek stosowany w dawce 100 mg eq. vs placebo, nie skutkowało znamienne większym

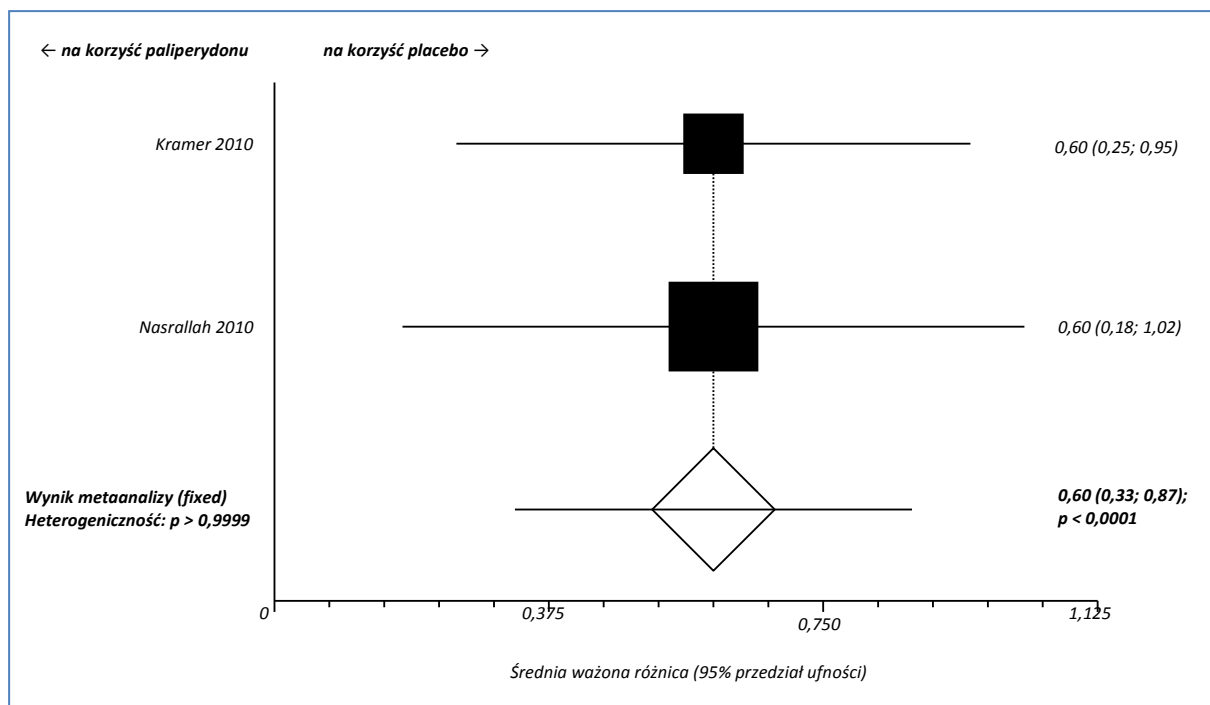


zmianami wartości tego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki oby metaanaliz zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 125. Metaanaliza różnicy średnich zmian BMI; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 126. Metaanaliza różnicy średnich zmian BMI; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



**1.7.5.28. Zmniejszenie masy ciała**

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorych, u których wystąpiła redukcja masy ciała – ogółem lub o co najmniej 7% w porównaniu do wartości początkowych, dane te przedstawiono odpowiednio w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Takahashi 2013*.

*Tabela 244. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała – ogółem lub o  $\geq 7\%$ ; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Takahashi 2013.*

Zmiana masy ciała	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Zmniejszenie $\geq 7\%$	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	74	2 (3%)	73	3 (4%)	0,66 (0,13; 3,21); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
Zmniejszenie	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	3 (1,9%)	164	7 (4,3%)	0,44 (0,13; 1,54); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Zmniejszenie $\geq 7\%$	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	72	1 (1%)	73	3 (4%)	0,34 (0,05; 2,30); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Zmniejszenie $\geq 7\%$	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	3* (1,44% <sup>§</sup> )	203	5* (2,43% <sup>§</sup> )	0,59 (0,16; 2,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Redukcję masy ciała zaobserwowano u 1,9% chorych otrzymujących paliperidon i u 4,3% chorych stosujących placebo w badaniu *Takahashi 2013*, różnica odsetków pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50 lub 100 mg eq.**

W badaniu *Kramer 2010* w obu grupach paliperidonu (50 lub 100 mg eq.) odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała  $\geq 7\%$ , był mniejszy niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 3% i 1% vs 4%, ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

**Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce**

W badaniu *Hough 2010* częstość występowania redukcji masy ciała chorych o co najmniej 7% była zbliżona w grupach paliperidonu i kontrolnej, odpowiednio 1,44% vs 2,43%.

### 1.7.5.29. Zwiększenie masy ciała

Dane dotyczące chorych, u których odnotowano zwiększenie masy ciała – uznane za działanie niepożądane występujące podczas trwania leczenia (TEAEs), lub przynajmniej o 7% w porównaniu do wartości początkowych przedstawiono we wszystkich włączonych badaniach. Dane te zawiera poniższa tabela.

Tabela 245. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała – ogółem lub o ≥ 7%; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Zmiana masy ciała	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Zwiększenie uznane za TEAEs	Nasrallah 2010	13 tyg.	130	5* (3,80% <sup>§</sup> )	127	0 (0% <sup>§</sup> )	<b>10,75 (1,06; 110,15); NNH = 26 (12; 119)</b>
Zwiększenie o ≥ 7%	Pandina 2010	13 tyg.	160	10* (6%)	164	8* (5%)	1,28 (0,53; 3,08); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Zwiększenie uznane za TEAEs	Nasrallah 2010	12 tyg.	129	6* (4,64% <sup>§</sup> )	127	0 (0% <sup>§</sup> )	<b>12,80 (1,28; 129,79); NNH = 22 (11; 62)</b>
	Kramer 2010	9 tyg.	79 <sup>^</sup>	2 (2,5%*)	84 <sup>^</sup>	1 (1,2%*)	2,13 (0,28; 16,06); NS
Zwiększenie o ≥ 7%	Gopal 2010	13 tyg.	94	11* (12%)	135	3* (2%)	<b>5,27 (1,63; 17,20); NNH = 11 (6; 31)</b>
	Kramer 2010	9 tyg.	74	6 (8%)	73	3 (4%)	1,97 (0,56; 7,01); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
Zwiększenie uznane za TEAEs	Takahashi 2013	13 tyg.	159	7 (4,4%)	164	0 (0%)	<b>15,47 (1,56; 155,75); NNH = 23 (12; 49)</b>
Zwiększenie o ≥ 7%				15 (9,4%)		4 (2,4%)	<b>3,87 (1,38; 10,93), NNH = 15 (8; 50)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Zwiększenie uznane za TEAEs	Nasrallah 2010	13 tyg.	131	3* (2,29% <sup>§</sup> )	127	0 (0% <sup>§</sup> )	6,79 (0,64; 72,29); NS
	Kramer 2010	9 tyg.	84 <sup>^</sup>	0 (0%)	84 <sup>^</sup>	1 (1,2%*)	0,33 (0,03; 4,00); NS
Zwiększenie o ≥ 7%	Gopal 2010	13 tyg.	97	10* (10%)	135	3* (2%)	<b>4,64 (1,42; 15,34); NNH = 13 (7; 46)</b>
	Kramer 2010	9 tyg.	72	4 (6%)	73	3 (4%)	1,35 (0,35; 5,25); NS
	Pandina 2010	13 tyg.	165	13* (8%)	164	8* (5%)	1,62 (0,71; 3,71); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Zwiększenie o ≥ 7%	Gopal 2010	13 tyg.	30	1* (4%)	135	3* (2%)	1,50 (0,22; 9,93); NS
	Pandina 2010	13 tyg.	163	21* (13%)	164	8* (5%)	<b>2,64 (1,23; 5,71); NNH = 13 (7; 52)</b>

Zmiana masy ciała	Badanie	Okres obser- wacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Zwiększenie uznane za TEAEs	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	15* (7,33% <sup>§</sup> )	203	2 (0,98% <sup>§</sup> )	<b>7,43 (1,93; 28,92); NNH = 16 (10; 36)</b>
Zwiększenie o ≥ 7%				12* (6%)		6* (3%)	1,98 (0,79; 5,02); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przyjęto liczebność populacji chorych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa;

§ dane odczytano z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

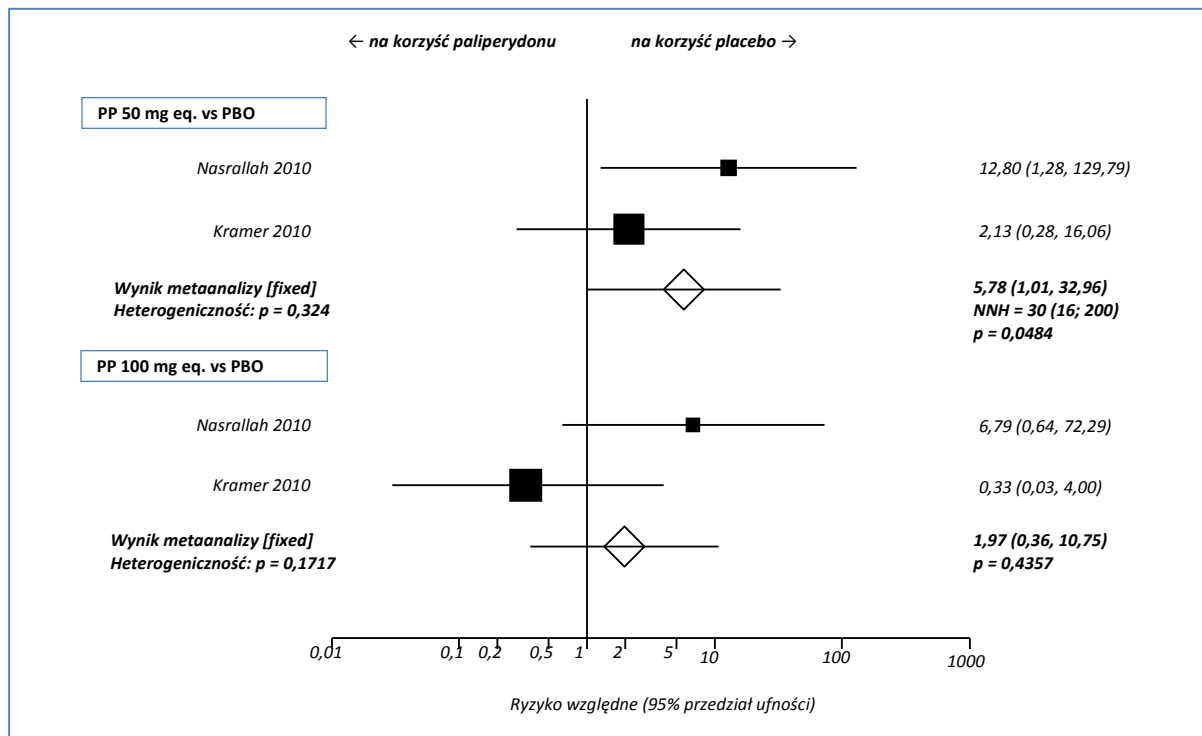
### Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym

Zalecany schemat leczenia paliperidonem w porównaniu do placebo odznaczał się istotnie większym odsetkiem chorych ze zwiększeniem masy ciała (określonym jako TEAEs), odpowiednio 4,4% vs 0%, RR = 15,47 (95% CI: 1,56; 155,75), NNH = 23 (95% CI: 12; 49). Stosowanie tego leku również znacząco zwiększało odsetek pacjentów, u których masa ciała uległa zwiększeniu o co najmniej 7%, odpowiednio 9,4% vs 2,4%, RR = 3,87 (95% CI: 1,38; 10,93), NNH = 15 (95% CI: 8; 50).

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W większości porównań grup paliperidonu stosowanego w dawkach 25, 50 lub 150 mg eq. z grupami kontrolnymi, obliczone współczynniki ryzyka względnego były istotne statystycznie i wskazywały na około 7,5- do prawie 13-razy większe ryzyko zwiększenia masy ciała chorych (raportowanego jako TEAEs) w przypadku stosowania paliperidonu. Nie odnotowano istotnej różnicy w ocenie tego punktu końcowego dla dawki 100 mg eq. leku vs placebo w badaniach *Nasrallah 2010* i *Kramer 2010*. Przeprowadzone metaanalizy potwierdziły powyższe wnioskowanie jedynie w przypadku dawki 50 mg eq., której stosowanie w porównaniu do placebo, skutkowało istotnie większym ryzykiem wystąpienia zwiększenia masy ciała, RR = 5,78 (95% CI: 1,01; 32,96), NNH = 30 (95% CI: 16; 200), p = 0,0484. W przypadku dawki 100 mg eq. paliperidonu wynik metaanalizy okazał się nieistotny statystycznie, RR = 1,97 (95% CI: 0,36; 10,75), p = 0,4357 (patrz Wykres 127).

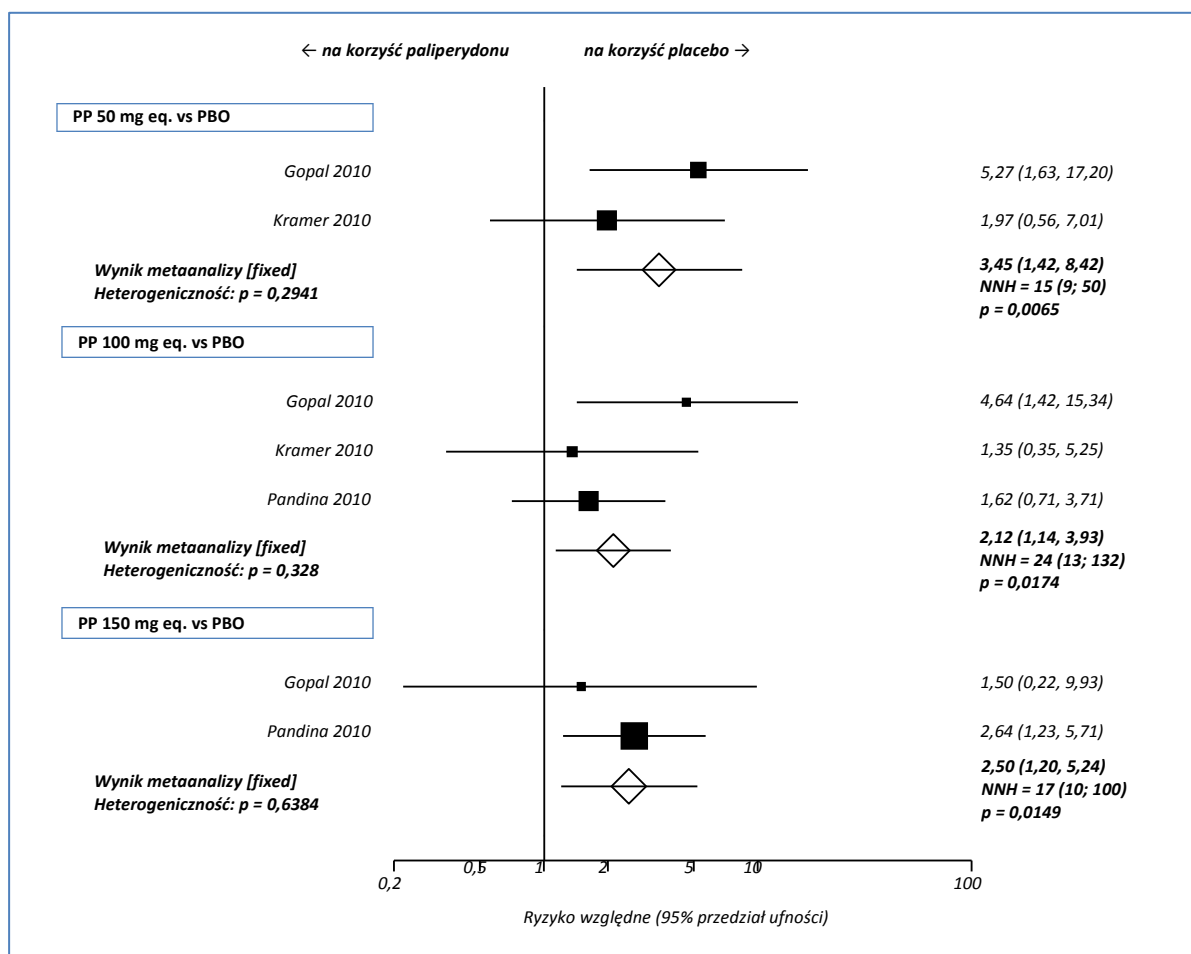
Wykres 127. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Odsetki chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ , były generalnie większe w wyniku zastosowania paliperidonu w porównaniu z placebo, ale różnice pomiędzy tymi interwencjami były znamienne jedynie w badaniu *Gopal 2010* – w przypadku dawek leku 50 lub 100 mg eq., odpowiednio 12% vs 2%, RR = 5,27 (95% CI: 1,63; 17,20), NNH = 11 (95% CI: 6; 31) i 10% vs 2%, RR = 4,64 (95% CI: 1,42; 15,34), NNH = 13 (95% CI: 7; 46), oraz w badaniu *Pandina 2010* w przypadku największej dawki paliperidonu (150 mg eq.), odpowiednio 13% vs 5%, RR = 2,64 (95% CI: 1,23; 5,71), NNH = 13 (95% CI: 7; 52).

Dane przedstawione w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010* umożliwiły wykonanie metaanaliz, w wyniku których potwierdzono, iż paliperidon w porównaniu do placebo znamienne wpływa na zwiększenie odsetka chorych z zwiększeniem masy ciała o  $\geq 7\%$ , odpowiednio RR = 3,45 (95% CI: 1,42; 8,42), NNH = 14 (95% CI: 9; 48), p = 0,0065 dla dawki 50 mg eq., RR = 2,12 (95% CI: 1,14; 3,93), NNH = 24 (95% CI: 13; 132), p = 0,0174 dla oceny dawki 100 mg eq. i RR = 2,50 (95% CI: 1,20; 5,24), NNH = 17 (95% CI: 10; 100), p = 0,0149 dla dawki 150 mg eq. leku. Wyniki obliczeń zilustrowano na poniższym wykresie.

Wykres 128. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o  $\geq 7\%$ ; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.



### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Podobnie jak w przypadku innych schematów dawkowania, paliperidon podawany w indywidualnie dopasowanej dawce w porównaniu do placebo, również zwiększał ryzyko zwiększenia masy ciała, RR = 7,43 (95% CI: 1,93; 28,92), NNH = 16 (95% CI: 10; 36). Nie odnotowano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka zwiększenia masy ciała chorych o  $\geq 7\%$ .

#### 1.7.5.30. Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowym

Informacje o częstości występowania ogółem działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*) przedstawiono w badaniach Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013. Szczegółowe dane na ten temat zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 246. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	bd.	≤ 5%	135	bd.	≤ 5%	bd.
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	37*	23,3%	164	21*	12,8%	<b>1,82 (1,12; 2,96), NNH = 10 (6; 48)</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	bd.	≤ 5%	135	bd.	≤ 5%	bd.
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	bd.	≤ 5%^	135	bd.	≤ 5%	bd.
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	23	6%	127	6*	5%	1,25 (0,54; 2,94); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	12*	6%	203	4*	2%	<b>2,97 (1,03; 8,63); NNH = 26 (13; 799)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym 1 przypadek poważnej akatyzi;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi było prawie 2-krotnie większe u chorych leczonych paliperidonom zgodnie z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego, w porównaniu do pacjentów, którym podawano wyłącznie placebo, RR = 1,82 (95% CI: 1,12; 2,96), NNH = 10 (95% CI: 6; 48).

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50, 100 i 150 mg eq.**

W badaniu *Pandina 2010* częstość występowania AEs związanych z objawami pozapiramidowymi była zbliżona w grupach paliperidonu (łącznie dawki 25, 100 i 150 mg eq.) w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 6% vs 5%. W próbie *Gopal 2010* podano jedynie informację, że w grupach paliperidonu i placebo częstość występowania tego działania niepożądanego wynosiła ≤ 5%.

Ponadto w przypadku badania *Pandina 2010* wiadomo również, że w okresie pierwszego tygodnia obserwacji odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z objawami pozapiramidowymi

był podobny w grupach 150 mg eq. paliperidonu i kontrolnej, odpowiednio 3,6% (17/476) vs 3,1% (5/160), RR = 1,14 (95% CI: 0,45; 2,96). Natomiast w okresie od 8. do 36. dnia badania analizowane działania niepożądane wystąpiły u 3,7% (6/161) chorych w grupie 100 mg eq. paliperidonu i u 4,4% (7/160) w grupie placebo, RR = 0,8518 (95% CI: 0,293; 2,48) (Bossie 2011).

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanych dawkach

W badaniu Hough 2010 przyjmowanie paliperidonu w dawce dostosowanej indywidualnie w porównaniu do placebo wiązało się z prawie 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi, co było wynikiem istotnym statystycznie, RR = 2,97 razy (95%CI: 1,03; 8,63), NNH = 26 (95% CI: 13; 799).

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi u pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i u chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).

Tabela 247. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	5 (6,9%)	83	7 (8,4%)	0,82 (0,29; 2,35); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	1 (1,9%)	57	5 (8,8%)	0,22 (0,03; 1,33); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	9 (12,5%)	83	7 (8,4%)	1,48 (0,60; 3,67); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	3 (5,2%)	57	5 (8,8%)	0,59 (0,16; 2,13); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	85	10 (11,8%)	83	7 (8,4%)	1,39 (0,58; 3,40); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	5 (10,4%)	57	5 (8,8%)	1,19 (0,39; 3,63); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.



Obliczenia wykonane na podstawie danych z obu analiz *post-hoc* badania *Pandina 2010* dowodzą, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi nie różniło się znacząco pomiędzy grupami paliperidonu (w trzech analizowanych dawkach) a grupą placebo, zarówno w przypadku znaczących lub ciężkich objawów schizofrenii, jaki i wcześniejszego leczenia doustnego rysperydonem (w okresie 2 tygodni przed randomizacją).

#### 1.7.5.30.1. Poszczególne działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania określonych działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi, które raportowano u chorych w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Tabela 248. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs placebo; badania *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

AE	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Aktyzja <sup>#</sup>	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	2* (1,32% <sup>§</sup> )	164	8* (4,90% <sup>§</sup> )	0,26 (0,06; 1,05); NS
Zaburzenia pozapiramidowe	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	130	6* (4,61% <sup>§</sup> )	127	4* (3,13% <sup>§</sup> )	1,47 (0,45; 4,75); NS
Drżenie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	1* (0,59% <sup>§</sup> )	164	4* (2,41% <sup>§</sup> )	0,26 (0,04; 1,68); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Parkinsonizm <sup>#\$\$</sup>	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	4 (5%)	84	1 (1%)	4,25 (0,66; 28,00); NS
Zaburzenia pozapiramidowe	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	0 (0% <sup>§</sup> )	84	4 (5,01% <sup>§</sup> )	0,12 (0,01; 1,20); NS
	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	129	5* (3,83% <sup>§</sup> )	127	4* (3,13% <sup>§</sup> )	1,23 (0,37; 4,16); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
Aktyzja	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	8 (5,0%)	164	3 (1,8%)	2,75 (0,81; 9,44); NS
Drżenie	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	2 (1,2%)	2,06 (0,45; 9,54); NS
Dystonia	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	1 (0,6%)	4,13 (0,63; 27,30); NS
Zaburzenia pozapiramidowe	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	16 (10,1%)	164	8 (4,9%)	2,06 (0,93; 4,60); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Aktyzja <sup>#</sup>	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	8 (4,79% <sup>§</sup> )	164	8 (4,90% <sup>§</sup> )	0,99 (0,39; 2,50); NS
Parkinsonizm <sup>#\$\$</sup>	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84	7 (8%)	84	1 (1%)	<b>7,00 (1,16; 43,19), NNH = 14 (7; 115)</b>

AE	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
Drżenie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	3* (1,82% <sup>§</sup> )	164	4* (2,41% <sup>§</sup> )	0,75 (0,19; 2,93); NS
Zaburzenia pozapiramidowe	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84	5 (5,98% <sup>§</sup> )	84	4 (5,01% <sup>§</sup> )	1,25 (0,38; 4,18); NS
	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	131	3 (2,29% <sup>§</sup> )	127	4 (3,13% <sup>§</sup> )	0,73 (0,18; 2,85); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Akatzja <sup>#</sup>	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	9* (5,50% <sup>§</sup> )	164	8* (4,90% <sup>§</sup> )	1,13 (0,46; 2,78); NS
Drżenie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	2* (1,19% <sup>§</sup> )	164	4* (2,41% <sup>§</sup> )	0,50 (0,11; 2,32); NS
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>							
Parkinsonizm <sup>#</sup>	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	390	23* (6%) <sup>^</sup>	127	6* (5%)	1,25 (0,54; 2,94); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Drżenie	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	4* (1,96% <sup>§</sup> )	203	1 (0,49% <sup>§</sup> )	3,96 (0,60; 26,24); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# najczęstsze działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi;

§ dane odczytano z wykresu;

§§ w tym działania niepożądane takie jak: zaburzenia pozapiramidowe, ślinotok, hipertonia; pozostałe działania niepożądane związane z EPS występowały u niewielkiego odsetka chorych, który nie różnił się znamiennej pomiędzy grupami, nie odnotowano przypadków o ciężkim nasileniu;

^ nie odnotowano przypadków poważnych (*serious*) lub ciężkich (*severe*), ani przypadków prowadzących do przerwania leczenia;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z EPS w przypadku terapii paliperidonem (w zalecanym schemacie dawkowania) lub placebo były zaburzenia pozapiramidowe, odnotowane odpowiednio u 10,1% i 4,9% chorych, których ryzyko wystąpienia nie różniło się znamiennej pomiędzy powyższymi interwencjami. Pozostałe działania niepożądane tego typu (akatzja, drżenie i dystonia) również występowały u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach, u 0,6-5,0%.

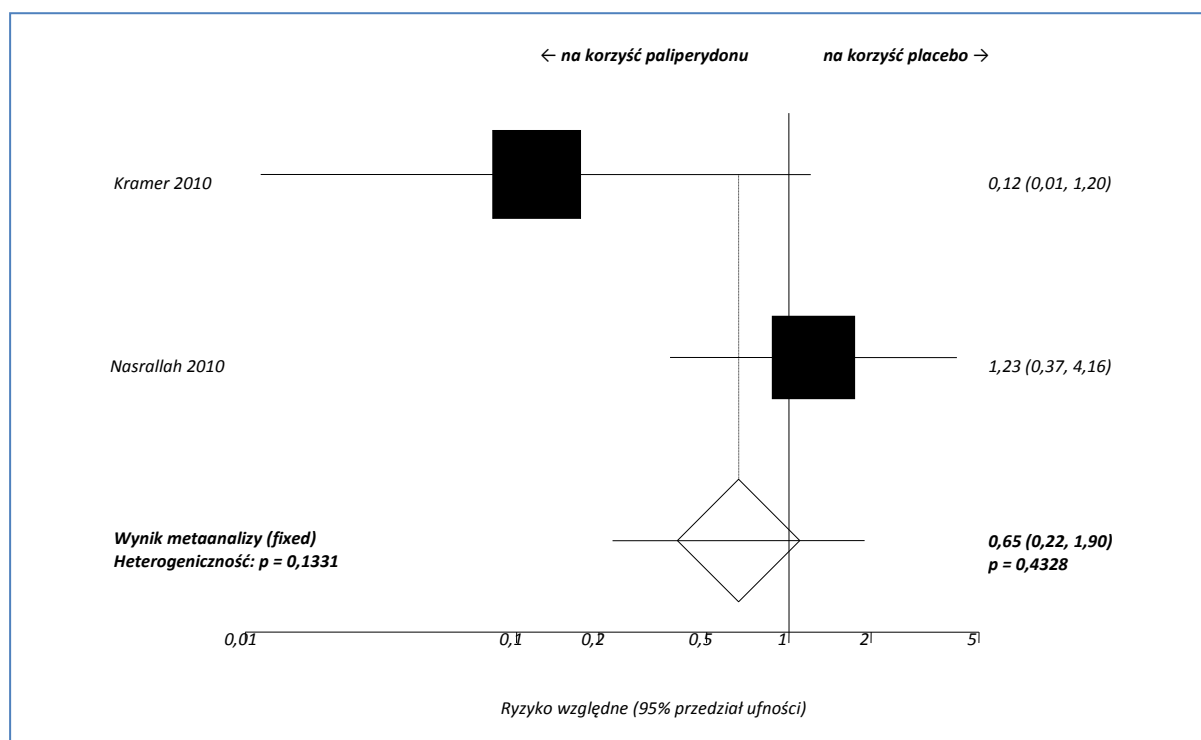
### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W większości przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie większości rozpatrywanych działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowym. Wyjątek stanowi badanie *Kramer 2010*, w którym terapia paliperidonem w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo istotnie zwiększała odsetek pacjentów z AEs związanymi z parkinsonizmem (takimi jak zaburzenia pozapiramidowe, ślinotok i hipertonia), odpowiednio 8% vs 1%, RR = 7,00 (95% CI: 1,16; 43,19), NNH = 14 (95% CI: 7; 115). W badaniu tym zaznaczono dodatkowo, że obserwowano inne działania niepożądane związane z EPS, ale u niewielkiego odsetka pacjentów nie różniące się znamiennej pomiędzy grupami, przy czym nie odnotowano ciężkich przypadków tych

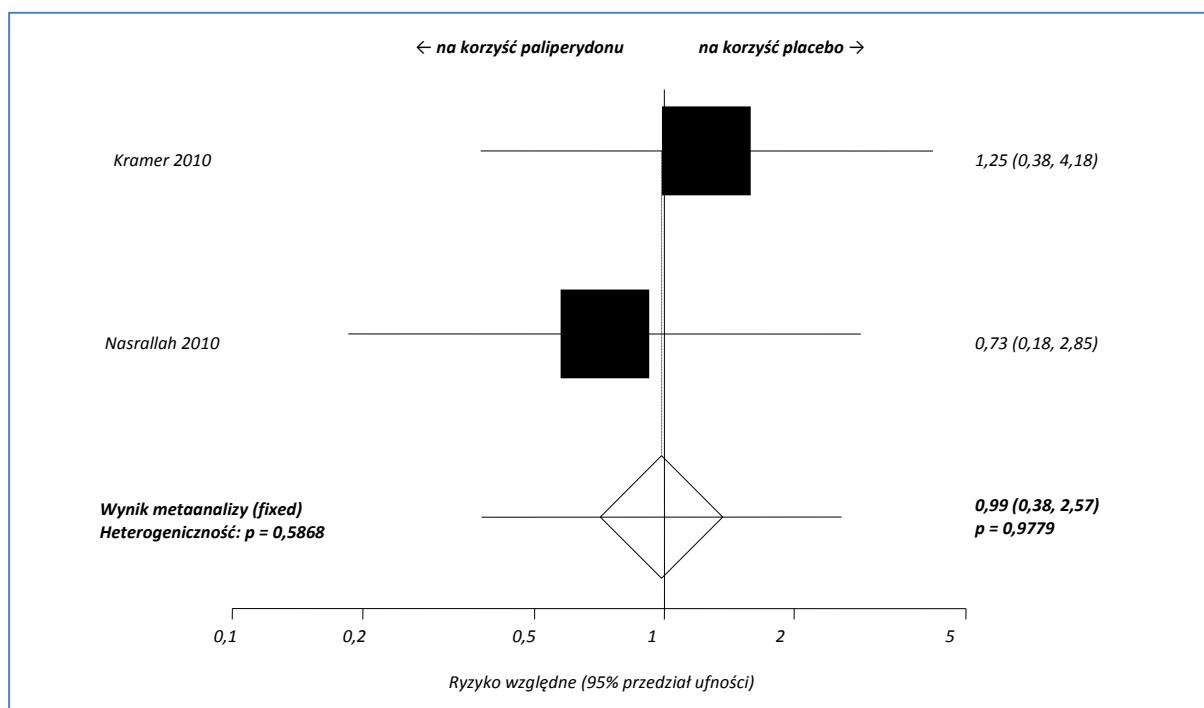
AEs, podobnie jak przypadków późnych dyskinez. Z kolei autorzy badania *Pandina 2010* u żadnego chorego nie zaobserwowali objawów akatyzi.

Wykorzystując dane z badań *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*, przeprowadzono metaanalizy ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych u chorych otrzymujących paliperidon w dawkach 50 oraz 100 mg eq., w porównaniu pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 129. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.



Wykres 130. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Paliperidon stosowany zarówno w dawce 50 mg eq., jak i 100 mg eq., odznaczał się zbliżonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych w porównaniu do kontroli placebo, odpowiednio RR = 0,65 (95% CI: 0,22; 1,90), p = 0,4328 i RR = 0,99 (95% CI: 0,38; 2,57), p = 0,9779. Ponieważ w przypadku obu metaanaliz heterogeniczność danych nie była znamienna statystycznie, w obliczeniach zastosowano model efektów stałych, odpowiednio p = 0,1331 oraz p = 0,5868.

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Działaniem niepożądanym związanym z objawami pozapiramidowymi w badaniu *Hough 2010* było drżenie, które wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych w grupie indywidualnie dopasowanej dawki paliperidonu w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 1,96% i 0,49%.

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania *Pandina 2010*

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania określonych działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi – akatyzi u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii i zdarzeń związanych z zaburzeniami ruchowymi u osób z chorobą zdiagnozowaną w okresie  $\leq 5$  lat. Dane te odnaleziono odpowiednio w publikacjach *Alphs 2011* i *Bossie 2011a*.

Tabela 249. Częstość występowania akatyzzji i zaburzeń ruchowych w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Bossie 2011a).

Działanie niepożą- dane	Oceniana podgrupa	Okres ob- serwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Akatyzja	Choroba w stopniu zna- czącym lub ciężkim	13 tyg.	72	1 (1,4%)	83	5 (6,0%)	0,23 (0,04; 1,44); NS*
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Akatyzja	Choroba w stopniu zna- czącym lub ciężkim	13 tyg.	72	5 (6,9%)	83	5 (6,0%)	1,15 (0,37; 3,59); NS*
Zdarzenia związa- ne z zaburzeniami ruchowymi <sup>#</sup>	Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat		39	4 (10,3%)	37	3 (8,1%)	1,3 (0,30; 5,27); p > 0,05
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Akatyzja	Choroba w stopniu zna- czącym lub ciężkim	13 tyg.	85	5 (5,9%)	83	5 (6,0%)	0,98 (0,31; 3,05); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> najczęstsze: parkinsonizm w grupie paliperidonu i hiperkineza w grupie kontrolnej;

NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania akatyzzji między poszczególnymi z dawkami paliperidonu a placebo.

Również w podgrupie chorych ze schizofrenią rozpoznaną w okresie do 5 lat nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zaburzeniami ruchowymi. Ponadto w publikacji *Bossie 2011a* zaznaczono, że grupy 100 mg eq. paliperidonu i placebo nie różniły się znamienne pod względem częstości występowania drżenia, hiperkinezy i parkinsonizmu. W analizowanej podgrupie chorych nie odnotowano również przypadków dyskinezy i dystonii.

#### 1.7.5.31. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego

W badaniu *Nasrallah 2010* przedstawiono ocenę nasilenia objawów zespołu pozapiramidowego z użyciem skal SAS, AIMS i BARS. Dane na ten temat odnaleziono również w dodatkowych publikacjach do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011* i *Sliwa 2011*) – zamieszczono je w osobnej tabeli poniżej. Autorzy pozostałych prób klinicznych nie przedstawili informacji dotyczących oceny powyższego punktu końcowego, jedynie w badaniu *Takahashi 2013* zaznaczono, że w obu grupach (paliperidon 75 mg eq. vs placebo) odnotowano niewielkie zmniejszenie wyniku skali DISS (*Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale*) na końcu okresu obserwacji (13 tyg.) w porównaniu do wartości początkowych, natomiast w badaniu *Kramer 2010* nie zaobserwowano znamienych statystycznie bądź

klinicznie różnic między poszczególnymi grupami paliperidonu (50, 100 mg eq.) a grupą placebo w wartości skal zaburzeń ruchowych.

W poniższych tabelach zamieszczono dane z badania *Nasrallah 2010* dotyczące zmian wyników skali SAS i AIMS obserwowanych w trakcie okresu obserwacji oraz odsetka pacjentów z określonym stopniem nasilenia objawów zespołu pozapiramidowego wg skali BARS.

Tabela 250. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane wg skal SAS i AIMS; paliperidon vs placebo; badanie *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Skala oceny	Paliperidon		Placebo		Istotność statystyczna różnicy
			N	mediana (zakres) zmiany	N	mediana (zakres) zmiany	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	SAS	129	0,0 (od -1 do 1)	125	0,0 (od -1 do 1)	p = 0,418
		AIMS		0,0 (od -8 do 9)		0,0 (od -4 do 5)	p = 0,413
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	SAS	128	0,0 (od -2 do 2)	125	0,0 (od -1 do 1)	<b>p = 0,045</b>
		AIMS		0,0 (od -7 do 6)		0,0 (od -4 do 5)	p = 0,581
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	SAS	131	0,0 (od -1 do 0)	125	0,0 (od -1 do 1)	p = 0,119
		AIMS		0,0 (od -5 do 4)		0,0 (od -4 do 5)	p = 0,583

Tabela 251. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane w skali BARS; paliperidon vs placebo; badanie *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Nasilenie objawów	Paliperidon			Placebo			Istotność statystyczna różnicy
			N	n*	%	N	n*	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	brak	130	119	91,5%	127	112	88,0%	p = 0,301
		wątpliwe		5	3,9%		9	7,2%	
		łagodne		4	3,1%		4	3,2%	
		umiarkowane		2	1,6%		2	1,6%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	brak	129	114	88,3%	127	112	88,0%	p = 0,943
		wątpliwe		7	5,5%		9	7,2%	
		łagodne		8	6,3%		4	3,2%	
		umiarkowane		0	0,0%		2	1,6%	

Badanie	Okres obserwacji	Nasilenie objawów	Paliperidon			Placebo			Istotność statystyczna różnicy
			N	n*	%	N	n*	%	
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	brak	131	111	84,7%	127	112	88,0%	p = 0,400
		wątpliwe		12	9,2%		9	7,2%	
		łagodne		5	3,8%		4	3,2%	
		umiarkowane		3	2,3%		2	1,6%	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50 i 100 mg eq.

W badaniu *Nasrallah 2010* mediany zmian wyników skal SAS i AIMS nie różniły się znamienne w przypadku większości porównań, z wyjątkiem porównania mediany zmian punktacji w skali SAS w przypadku dawki 50 mg eq. paliperidonu vs placebo,  $p = 0,045$ .

Ponadto nie wykazano istotnej różnic pomiędzy grupami paliperidonu, podawanego w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq., a grupą kontrolną w ocenie nasilenia objawów zespołu pozapiramidowego wg skali BARS, odpowiednio  $p = 0,301$ ,  $p = 0,943$  oraz  $p = 0,400$ .

### Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania *Pandina 2010*

W publikacji *Alphs 2011* podano, że w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim średnia punktacja skal SAS, BARS i AIMS była niska ( $\leq 1$ ) zarówno na początku, jak i na końcu okresu obserwacji we wszystkich analizowanych grupach. Nie zaobserwowano znamienych różnic między poszczególnymi grupami paliperidonu a grupą placebo pod względem zmian powyższych skal. Podobne obserwacje poczyniono w podgrupie chorych przyjmujących doustnie rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu *Pandina 2010*, u których średnia wyjściowa i końcowa punktacja skal SAS, BARS i AIMS wynosiła  $< 1$ , a jedyna istotna różnica pomiędzy grupami jaką odnotowano, dotyczyła porównania średnich zmian wyniku skali BARS w grupie 150 mg eq. paliperidonu vs placebo, odpowiednio  $-0,41$  (SE: 0,14) i  $0,0$  (SE: 0,13),  $p = 0,0158$  (*Sliwa 2011*).

#### 1.7.5.32. Konieczność stosowania leków przeciwko objawom EPS

Dane dotyczące pacjentów otrzymujących terapię objawów zespołu pozapiramidowego (EPS, z ang. *Extrapyramidal Syndrome*) przedstawiono we wszystkich badaniach włączonych do niniejszej oceny bezpieczeństwa. W próbie *Takahashi 2013* dotyczyły one leków stosowanych w terapii parkinsonizmu (będącego jednym z objawów EPS). Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 252. Liczba i odsetek pacjentów stosujących leki przeciwko objawom EPS; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	9*	7%	127	8*	6%	1,10 (0,45; 2,68); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	94	27*	29%	135	36*	27%	1,08 (0,70; 1,63); NS
Kramer 2010	9 tygodni	79	8	10%	84	6	7%	1,42 (0,54; 3,77); NS
Nasrallah 2010	13 tygodni	129	5*	4%	127	8*	6%	0,62 (0,22; 1,74); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
Takahashi 2013 <sup>^</sup>	13 tygodni	159	56*	35,2%	164	49*	29,9%	1,18 (0,86; 1,62); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	97	21*	22%	135	36*	27%	0,81 (0,51; 1,29); NS
Kramer 2010	9 tygodni	84	18	21%	84	6	7%	<b>3,00 (1,30; 7,07); NNH = 7 (4; 26)</b>
Nasrallah 2010	13 tygodni	131	8*	6%	127	8*	6%	0,97 (0,39; 2,43); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	30	6*	20%	135	36*	27%	0,75 (0,34; 1,50); NS
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	476	bd.	8-12%	160	14*	9%	bd.
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
Hough 2010	bd.	205	21*	10%	203	12*	6%	1,73 (0,89; 3,39); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dotyczą stosowania leków w terapii parkinsonizmu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W przypadku terapii paliperidonem według zalecanego schematu 35,2% chorych stosowało dodatkowo leki celem kontroli parkinsonizmu, odsetek ten nie różnił się istotnie statystycznie od tego, który odnotowano w grupie kontrolnej (29,9%).



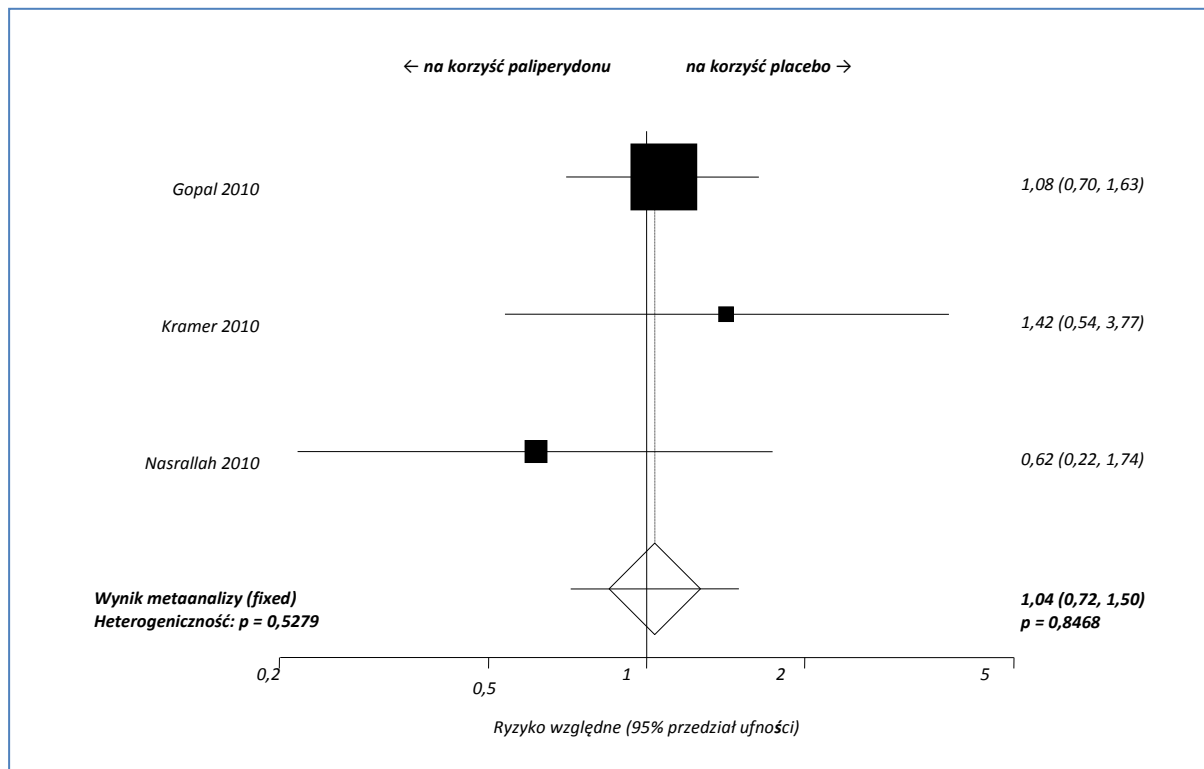
**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

Odsetki pacjentów przyjmujących leki przeciwko objawom zespołu pozapiramidowego nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy większością grup paliperidonu, w porównaniu do grup placebo. Jedynie w badaniu *Kramer 2010* w przypadku dawki 100 mg eq. tego leku odnotowano znamiennej różnicę w ocenie powyższego odsetka wobec placebo, odpowiednio 21% vs 7%, RR = 3,00 (95% CI: 1,30; 7,07), NNH = 7 (95% CI: 4; 26).

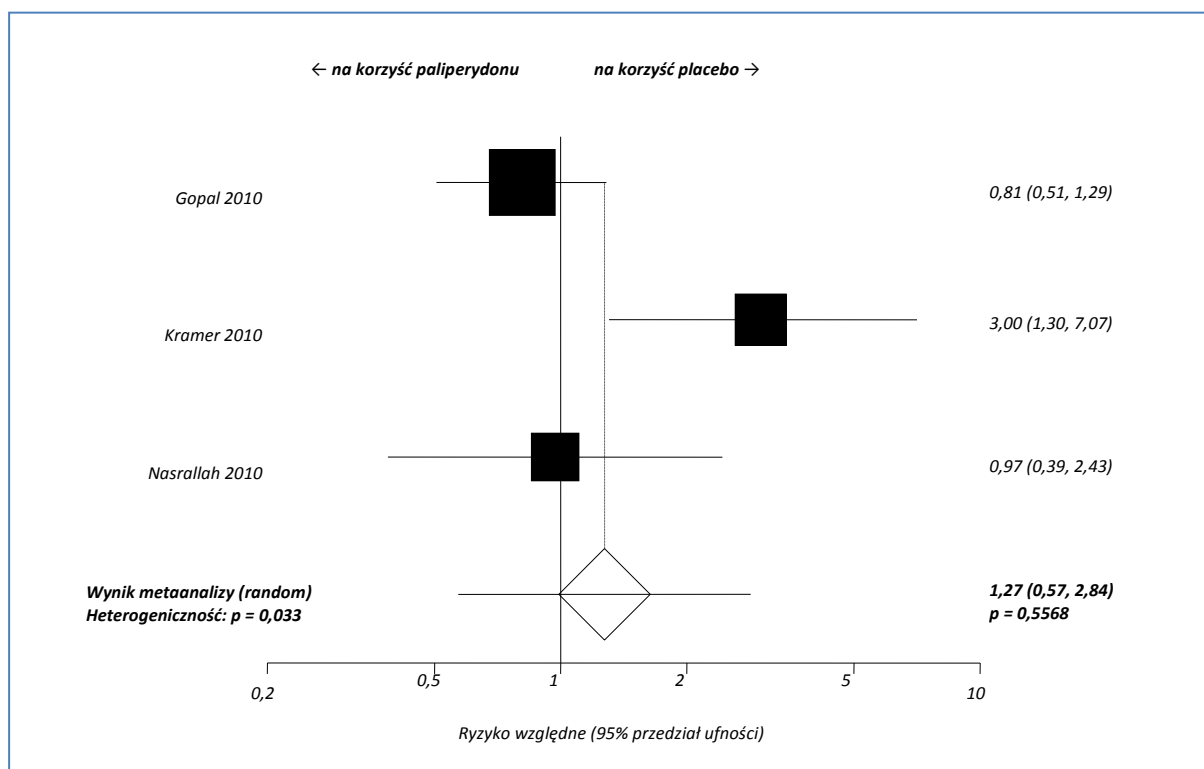
Ponadto w dodatkowej publikacji do badania *Pandina 2010* (*Bossie 2011*) podano, że w ciągu tygodnia po wykonaniu 1. iniekcji paliperidonu (w dawce 150 mg eq. u wszystkich chorych, którzy później stosowali dawkę leku przypisaną w wyniku randomizacji) lub placebo odsetki chorych stosujących leki anty-EPS wynosił odpowiednio 5,5% (26/476) i 7,5% (12/160), różnica pomiędzy grupami nie była istotna, RR = 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40). Podobnie dla kolejnego okresu obserwacji (8-36. dzień) różnice pomiędzy grupami z poszczególnymi dawkami paliperidonu (25, 100 lub 150 mg eq.) a grupą kontrolą również nie były znamienne, odpowiednio 9%, 9,9% i 6,3% vs 6,3%, RR = 1,45 (95% CI: 0,68; 3,10), RR = 1,59 (95% CI: 0,76; 3,35) i RR = 1,00 (95% CI: 0,44; 2,28).

Dane przedstawione w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy odsetka chorych otrzymujących terapię anty-EPS, w wyniku których wykazano, iż wpływ terapii paliperidonem w dawkach 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo, na częstość stosowania powyższej terapii był nieistotny statystycznie, odpowiednio  $p = 0,8468$  i  $p = 0,5568$ . Metaanalizę dla dawki 50 mg eq. wykonano modelem efektów stałych,  $p = 0,8468$ , natomiast dla dawki 100 mg eq., z uwagi na znamiennej heterogeniczność danych – modelem efektów losowych,  $p = 0,033$ .

Wykres 131. Metaanaliza prawdopodobieństwa konieczności stosowania leków anti-EPS; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 132. Metaanaliza prawdopodobieństwa konieczności stosowania leków anti-EPs; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



### 1.7.5.33. Chorzy stosujący benzodiazepiny

Dane na temat powyższego punktu końcowego odnaleziono w badaniu *Pandina 2010*. Na końcu okresu obserwacji odsetek chorych stosujących powyższe leki wynosił od 56% do 63% w poszczególnych grupach paliperidonu i 61% w grupie placebo. Zaznaczono przy tym, że odsetki te były podobne do tych, które obserwowano na początku badania (59-67%). Najczęściej stosowaną benzodiazepiną był lorazepam (43-50%).

W badaniu *Pandina 2010* wszyscy chorzy w grupach paliperidonu w 1. iniekcji inicjującej otrzymywali 150 mg. eq tego leku, a w następnych – dawki przypisane w wyniku randomizacji (25, 100 lub 150 mg eq.). W okresie 7 dni po wykonaniu 1. iniekcji benzodiazepiny stosowało około 52% chorych przypisanych do terapii paliperidonem i 50% chorych w grupie kontrolnej. W okresie od 8. do 36. dnia, tj. po podaniu 2. dawki inicjującej, ale przed rozpoczęciem podawania dawek podtrzymujących, odsetki te w przypadku grup z poszczególnymi dawkami paliperidonu wynosiły 33,5% do 42,6% i 43,8% w grupie kontrolnej. W żadnym z analizowanych punktów czasowych badania różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (*Bossie 2011*).

Dane dotyczące odsetka chorych, którzy stosowali leczenie benzodiazepinami, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 253. Liczba i odsetek pacjentów stosujących benzodiazepiny; paliperidon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacje *Pandina 2010* i *Bossie 2011*).

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	476	bd.	56-63%	160	98*	61%	NS
<b>Paliperidon – 1. dawka inicjująca 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i> <sup>^</sup>	1-7. dzień	476	247	51,9%	160	80	50,0%	1,04 (0,88; 1,25); NS
<b>Paliperidon – 2. dawka inicjująca 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i> <sup>^</sup>	8-36. dzień	155	66	42,6%	160	70	43,8%	0,97 (0,75; 1,25); NS
<b>Paliperidon – 2. dawka inicjująca 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i> <sup>^</sup>	8-36. dzień	161	54	33,5%	160	70	43,8%	0,77 (0,58; 1,01); NS
<b>Paliperidon – 2. dawka inicjująca 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i> <sup>^</sup>	8-36. dzień	160	64	40,0%	160	70	43,8%	0,91 (0,71; 1,18); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane przedstawiono w publikacji *Bossie 2011*;

NS nieistotne statystycznie.

### 1.7.5.34. Działania niepożądane w miejscu iniekcji

Dane dotyczące częstości występowania ogółem działań niepożądanych w miejscu iniekcji przedstawiono w badaniu *Takahashi 2013*. Autorzy trzech innych badań, *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*, podali jedynie informacje, że tolerancja leku w miejscu podania była dobra. W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat chorych, u których wystąpił powyższy punkt końcowy.

Tabela 254. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w miejscu iniekcji; paliperidon vs placebo; badanie *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	24 <sup>§</sup>	15,1%	164	15 <sup>§</sup>	9,1%	1,65 (0,91; 3,01); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> liczba zdarzeń odpowiednio 49 vs 18;

NS nieistotne statystycznie.

#### Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym

Podawanie chorym paliperidonu w zalecanym schemacie dawkowania w porównaniu do placebo nie wiązało się z większą częstością występowania działań niepożądanych w miejscu iniekcji, odpowiednio 15,1% vs 9,1%.

#### 1.7.5.34.1. Ból w miejscu iniekcji

W dwóch badaniach, które włączono do analizy bezpieczeństwa (*Gopal 2010* oraz *Pandina 2010*) przedstawiono na wykresie odsetki chorych z poszczególnych grup paliperidonu i placebo, u których odnotowano ból w miejscu iniekcji. Dane dotyczące częstości występowania bólu w miejscu iniekcji zawiera poniższa tabela.

Tabela 255. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	14* (8,79%) <sup>^</sup>	164	6* (3,67%) <sup>^</sup>	2,39 (0,98; 5,91); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>						
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	2* (2,14%) <sup>^</sup>	135	0 (0%)	7,17 (0,65; 79,43); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>						
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	21 (13,2%)	164	11 (6,7%)	1,969 (0,998; 3,911); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	6* (6,23%) <sup>^</sup>	135	0 (0%)	<b>18,07 (1,81; 183,02); NNH = 17 (8; 35)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	10* (6,09%) <sup>^</sup>	164	6* (3,67%) <sup>^</sup>	1,66 (0,64; 4,30); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	2* (6,64%) <sup>^</sup>	135	0 (0%)	<b>22,21 (2,03; 243,88); NNH = 15 (5; 55)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	13* (7,99%) <sup>^</sup>	164	6* (3,67%) <sup>^</sup>	2,18 (0,88; 5,44); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Paliperidon stosowany w zalecanym schemacie leczenia wiązał się z wystąpieniem bólu w miejscu iniekcji u 13,2% chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej ból w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u 6,7% chorych. Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, przy czym wynik był na granicy istotności, RR = 1,969 (95% CI: 0,998; 3,911).

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

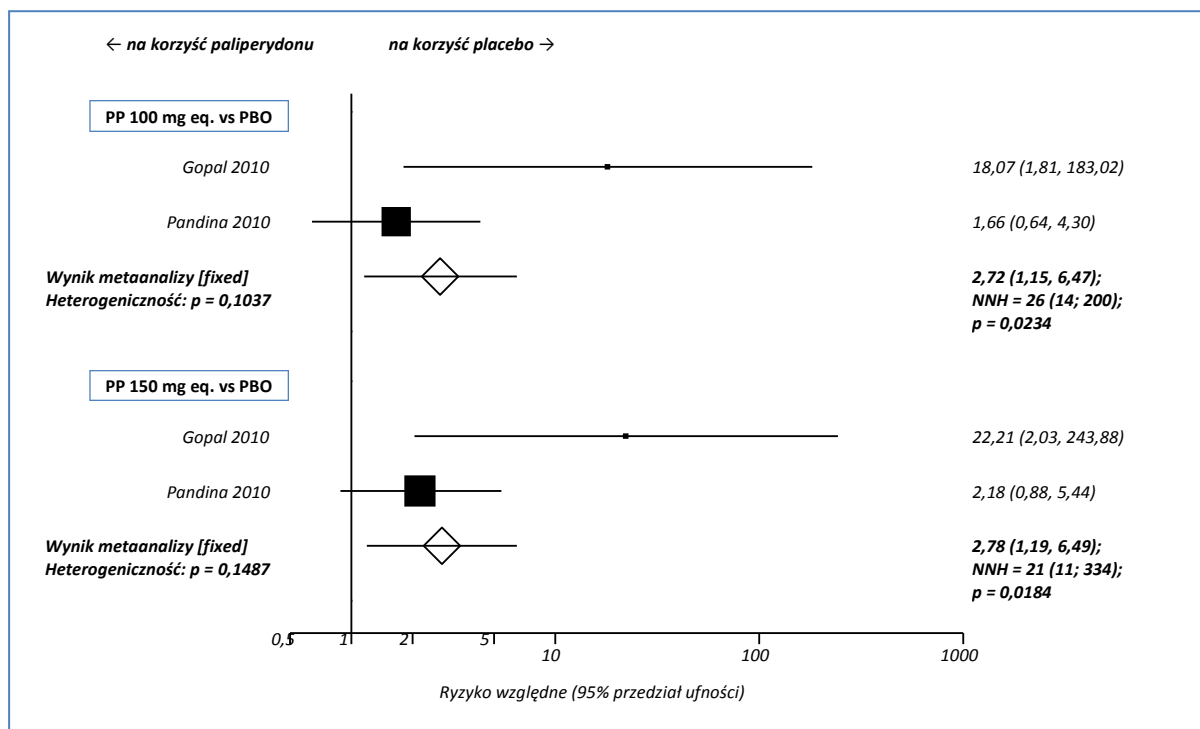
Ogółem częstość występowania bólu w miejscu iniekcji była niewielka (< 10%) w poszczególnych badaniach i w większości porównań różnice pomiędzy grupami paliperidonu a kontrolnymi nie były istotne statystycznie. Jedynie w próbie *Gopal 2010* ryzyko wystąpienia powyższego działania niepożądanego było znamienne większe wobec kontroli placebo w przypadku dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio RR = 18,07 (95% CI: 1,81; 183,02), NNH = 17 (95% CI: 8; 35) i RR = 22,21 (95% CI: 2,03; 243,88), NNH = 15 (95% CI: 5; 55).

Dodatkowo w publikacji *Bossie 2011* podano, że w okresie 7 dni po podaniu pierwszej iniekcji w badaniu *Pandina 2010* ból w miejscu iniekcji był jednym z trzech działań niepożądanych, poza pobudzeniem i bólem głowy, które występowały u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperidonem – wystąpił on u 6,7% chorych; odsetek ten nie różnił się znamienne w porównaniu do tego, który zaobserwowano w grupie kontrolnej (3,8%), RR = 1,79 (95% CI: 0,764; 4,208). Z kolei w przypadku dalszego okresu

obserwacji (8-36. dzień) wiadomo, że odsetek chorych z bólem w miejscu iniekcji wynosił 2,5% w grupie 100 mg eq. paliperidonu i 1,3% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami nie była znamienne, RR = 1,99 (95% CI: 0,369; 10,699).

Wykorzystując dane z badań *Gopal 2010* i *Pandina 2010*, wykonano metaanalizę ryzyka względnego wystąpienia bólu w miejscu iniekcji w przypadku podania paliperidonu w dawce 100 lub 150 mg eq., wobec placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 133. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Pandina 2010*.



Paliperidon zarówno w dawce 100, jak również 150 mg eq. istotnie częściej wywoływał ból w miejscu iniekcji niż placebo, odpowiednio RR = 2,72 (95% CI: 1,15; 6,47), NNH = 26 (95% CI: 14; 200), p = 0,0234 i RR = 2,78 (95% CI: 1,19; 6,49), NNH = 21 (95% CI: 11; 334), p = 0,0184. W obydwu przypadkach obliczenia wykonano wykorzystując model efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych, odpowiednio p = 0,1037 i p = 0,1487.

**Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania *Pandina 2010***

W tabeli poniżej umieszczono dane opisujące częstość występowania bólu w miejscu iniekcji u pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, chorobą zdiagnozowaną w okresie ≤ 5 lat, lub u chorych przyjmujących doustnie rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją w badaniu *Pandina 2010* (odpowiednio publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a*, *Sliwa 2011*).

Tabela 256. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	10 (13,9%)	83	5 (6,0%)	2,31 (0,87; 6,21); NS*
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		53	4 (7,6%)	57	3 (5,3%)	1,43 (0,37; 5,52); NS*
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72	2 (2,8%)	83	5 (6,0%)	0,46 (0,11; 1,99); NS*
Choroba zdiagnozowana w okresie ≤ 5 lat <sup>^</sup>		109	6* (5,5%)	37	1* (2,7%)	2,04 (0,34; 12,76); NS
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		58	5 (8,6%)	57	3 (5,3%)	1,64 (0,45; 6,00); NS*
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	85	7 (8,2%)	83	5 (6,0%)	1,37 (0,48; 3,95); NS*
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją		48	2 (4,2%)	57	3 (5,3%)	0,79 (0,16; 3,81); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dotyczą okresu 1 tygodnia po podaniu pierwszej iniekcji paliperidonu w dawce 150 mg eq. lub placebo;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z analizowanych podgrup chorych nie zaobserwowano, aby paliperidon w porównaniu do placebo zwiększał ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji – obliczone ryzyka względne nie były istotne statystycznie w przypadku żadnej z dawek leku. Podobne wyniki odnotowano w analizie uwzględniającej populację ogółem badania *Pandina 2010*.

#### 1.7.5.34.2. Ból w miejscu iniekcji w ocenie badacza

Autorzy badań *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Hough 2010* przedstawili dane dotyczące oceny nasilenia bólu wykonywanej przez badacza. W zależności od badania dane te prezentowano jako odsetki chorych, u których nie stwierdzono bólu lub odnotowano ból określonego stopnia ciężkości. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 257. Ból w miejscu iniekcji oceniany przez badacza; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.

Ocena bólu w miejscu iniekcji	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RB (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>							
Brak	Kramer 2010	13 tyg.	56-71%				bd.
Łagodny			24-39%				bd.
Umiarkowany			2-12%				bd.
Ciężki			0-2%				bd.
Brak	Nasrallah 2010	13 tyg.	390	86-100%	127	87-100%	NS <sup>^</sup>
Łagodny			390	0-12%	127	0-13%	NS <sup>^</sup>
Umiarkowany lub ciężki			390	0-2%	127	0-2%	NS <sup>^</sup>
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Brak	Hough 2010	bd.	205	166* (81%)	203	166* (82%)	0,99 (0,90; 1,09); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu podano, że w przypadku porównania poszczególnych kategorii oceny bólu w miejscu iniekcji, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

NS nieistotne statystycznie.

Autorzy badania *Nasrallah 2010* podali, że ocena nasilenia bólu wykonana przez badaczy nie różniła się znamienne pomiędzy grupami paliperidonu (25, 50 lub 100 mg eq.) i placebo – odpowiednio u 86-100% i 87-100% chorych ból w miejscu iniekcji oceniano jako nieobecny, u 0-12% vs 0-13% jako łagodny i u 0-2% w obu grupach jako umiarkowany lub ciężki. Również w próbie *Hough 2010*, gdzie paliperidon podawano w indywidualnie dopasowanej dawce, odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono bólu w miejscu iniekcji był wysoki i nie różnił się znamienne w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 81% vs 82%. Autorzy badania *Kramer 2010* podali, że ogółem we wszystkich grupach, bólu w miejscu wstrzyknięcia nie odnotowano u 56-71% chorych, natomiast u 24% do 39% pacjentów stwierdzono łagodny ból, u 2-12% umiarkowany, a 0% do 2% ból o nasileniu ciężkim.

#### 1.7.5.34.3. Ból w miejscu iniekcji oceniany wg skali VAS

Ocenę bólu w miejscu iniekcji, przeprowadzoną przy pomocy subiektywnej skali VAS (z ang. *Visual Analogue Scale*), przedstawili jedynie autorzy publikacji *Nasrallah 2010*. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.



Tabela 258. Ból w miejscu iniekcji oceniany przez chorych wg skali VAS; paliperidon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			MD (95% CI)*		
		N	dzień 1. [mm]	dzień 92. [mm]	zmiana* [mm]	N	dzień 1. [mm]		dzień 92. [mm]	zmiana* [mm]
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>										
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	6,9	0,7	- 6,2	127	8,3	1,2	-6,1	bd.
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>										
Nasrallah 2010	13 tygodni	129	6,6	3,5	- 3,1	127	8,3	1,2	-6,1	bd.
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>										
Nasrallah 2010	13 tygodni	131	5,8	1,4	- 4,4	127	8,3	1,2	-6,1	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS - nieistotne statystycznie.

#### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50 i 100 mg eq.

Ból w miejscu iniekcji oceniany subiektywnie wg skali VAS w 1. dniu leczenia był mniejszy we wszystkich grupach paliperidonu w porównaniu do grupy placebo. Obserwacja w dniu 92., na końcu badania, dała odmienne rezultaty – chorzy przyjmujący paliperidon w dawkach 50 oraz 100 mg eq. zgłaszali większe, niż pacjenci w grupie kontrolnej, dolegliwości bólowe w miejscu iniekcji, a chorzy przyjmujący 25 mg eq. paliperidonu oceniali je w sposób porównywalny. Redukcja nasilenia bólu wg skali VAS była mniejsza w grupach paliperidonu niż w grupach kontrolnych, można jednak przypuszczać, że jest to spowodowane większą wyjściową oceną dolegliwości bólowych przez chorych przypisanych do grupy placebo.

#### 1.7.5.34.4. Pozostałe działania niepożądane w miejscu iniekcji

W badaniu *Takahashi 2013* przedstawiono dane dotyczące innych niż ból działań niepożądanych w miejscu iniekcji, do których należały obrzęk i stwardnienie w miejscu podania leku. Informacje, jednak tylko w sposób opisowy, na temat tych działań niepożądanych podano także w badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*. W poniższej tabeli zamieszczono dane w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane w miejscu iniekcji w badaniu *Takahashi 2013*.

Tabela 259. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w miejscu iniekcji inne niż ból; paliperidon vs placebo; badanie Takahashi 2013.

AE w miejscu iniekcji	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
Stwardnienie w miejscu iniekcji	Takahashi 2013	13 tyg.	159	6 (3,8%)	164	4 (2,4%)	1,55 (0,48; 5,03); NS
Obrzęk w miejscu iniekcji	Takahashi 2013	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	0 (0%)	9,28 (0,90; 96,64); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Paliperidon podawany w zalecanym schemacie dawkowania w porównaniu do placebo nie zwiększał w istotny sposób ryzyka wystąpienia stwardnienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, częstość występowania obu tych działań niepożądanych była niewielka i wynosiła odpowiednio 3,8% vs 2,4% i 2,5% vs 0%.

### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50 i 100 mg eq.**

Autorzy badania *Kramer 2010* podali informację, że wśród chorych otrzymujących 100 mg eq. paliperidonu pierwsza iniekcja wiązała się z większym zaczerwienieniem, była jednak podobna w przypadku pozostałych dwóch iniekcji leku, ale jednocześnie większa niż u chorych w grupie placebo. Ogólnie, zaczerwienia były uznane za nieobecne lub łagodne w nasileniu we wszystkich grupach. Dodatkowo podano, że u ≤ 10% chorych w każdej z grup obserwowano obrzęk i stwardnienie, przy czym częstość ich występowania była większa w grupach paliperidonu niż w grupie placebo. Natomiast w próbie *Nasrallah 2010* zaczerwienienie, stwardnienie i obrzęk w miejscu iniekcji nie były częste i miały łagodne nasilenie. Odsetki chorych z tymi działaniami niepożądanymi malały z czasem i były zbliżone w grupach paliperidonu (25, 50 lub 100 mg eq.) oraz w grupie placebo.

#### ***1.7.5.35. Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy***

Dane dotyczące działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy przedstawiono w badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. W badaniu *Hough 2010* podano jedynie, że częstość tych zdarzeń była niska i wynosiła ≤ 4%. Dostępne dane na ten temat zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 260. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i> <sup>§</sup>	13 tygodni	159	5	3,1%	164	4	2,4%	1,29 (0,38; 4,37), NS
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	221	5 <sup>^</sup>	2%	135	3 <sup>^</sup>	2%	1,02 (0,27; 3,82); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	488	0	0%	164	0	0%	NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	0	0%	127	0	0%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> wszystkie przypadki działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy miały łagodne lub umiarkowane nasilenie;

<sup>^</sup> u wszystkich chorych, z wyjątkiem jednego w grupie placebo, występowała cukrzyca w wywiadzie;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W badaniu *Takahashi 2013*, w którym stosowano zalecany schemat dawkowania paliperidonu, częstość występowania działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy była niewielka i nie różniła się znamiennej pomiędzy grupą tego leku a grupą kontrolną, odpowiednio 3,1% vs 2,4%.

### **Paliperidon – analiza łącznie dla wszystkich dawek podtrzymujących**

W próbie *Gopal 2010* działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy odnotowano u takiego samego odsetka (2%) chorych w grupach paliperidonu i kontrolnej, u większości, z wyjątkiem 1 pacjenta w grupie kontrolnej, obecna była cukrzyca w wywiadzie. Natomiast w badaniach *Pandina 2010* i *Nasrallah 2010* w żadnej z grup nie odnotowano przypadków tego punktu końcowego.

### **Analiza post-hoc w podgrupie chorych z badania *Pandina 2010***

W podgrupie chorych ze schizofrenią w stopniu znaczącym lub ciężkim istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano dla dawek 50 i 100 mg eq. paliperidonu, które w porównaniu do kontroli placebo, skutkowały istotnym zwiększeniem stężenia glukozy, odpowiednio  $p = 0,033$  i  $p = 0,049$ , przy czym jak zaznaczyli autorzy publikacji *Alphs 2011*, zmiany te nie były duże. W przypadku dawki leku 150 mg eq. nie odnotowano znamiennej różnicy zmian analizowanego parametru vs placebo,  $p = 0,254$ . Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 261. Zmiany stężenia glukozy w surowicy w trakcie okresu obserwacji w podgrupie chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii w badaniu Pandina 2010 (publikacja *Alphs 2011*).

Oceniana podgrupa	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72 <sup>#</sup>	0,05 (1,36*)	83 <sup>#</sup>	-0,31 (1,55*)	0,36 (-0,10; 0,82) <sup>§</sup> ; <b>p = 0,033<sup>§</sup></b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	72 <sup>#</sup>	0,02 (1,36*)	83 <sup>#</sup>	-0,31 (1,55*)	0,33 (-0,13; 0,79) <sup>§</sup> ; <b>p = 0,049<sup>§</sup></b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	13 tyg.	85 <sup>#</sup>	-0,13 (1,84*)	83 <sup>#</sup>	-0,31 (1,55*)	0,18 (-0,34; 0,70); p = 0,254

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> przyjęto liczebności grup przedstawione w ocenie bezpieczeństwa;

<sup>§</sup> rozbieżności w ocenie istotności statystycznej różnic średnich zmian pomiędzy grupami mogły wynikać faktu zastosowania innej metody statystycznej przez autorów raportu lub przyjęcia liczebności poszczególnych grup przedstawionych w ocenie bezpieczeństwa (bepośrednio w publikacji nie podano dla jakiej liczby chorych wykonywana była ocena zmian stężenia glukozy); w raporcie przyjęto za główne dane z publikacji *Alphs 2011*;

NS nieistotne statystycznie.

#### 1.7.5.35.1. Nieprawidłowe stężenie glukozy

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniach *Hough 2010* i *Kramer 2010*. W pierwszej próbie podano liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększone stężenie glukozy > 16,7 mmol/l lub zmniejszone < 2,2 mmol/l, a w drugiej – informacje o chorych ze zwiększonym stężeniem glukozy we krwi. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 262. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło nieprawidłowe stężenie glukozy; paliperidon vs placebo; badania *Hough 2010* i *Kramer 2010*.

Oceniany parametr	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Stężenie glukozy > 16,7 mmol/l	<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1 (1%)	82	0 (0%)	3,11 (0,26; 37,65); NS
Stężenie glukozy < 2,2 mmol/l			79	1 (1%)	82	0 (0%)	3,11 (0,26; 37,65); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Stężenie glukozy > 16,7 mmol/l	<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	80	0 (0%)	82	0 (0%)	NS
Stężenie glukozy < 2,2 mmol/l			80	0 (0%)	82	0 (0%)	NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	6* (2,94% <sup>#</sup> )	203	3* (1,49% <sup>#</sup> )	1,98 (0,55; 7,15); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
# dane odczytano z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50 i 100 mg eq.

W badaniu *Kramer 2010* odnotowano po 1 przypadku zwiększenia i zmniejszenia stężenia glukozy – obydwie w grupie 50 mg eq. paliperidonu (1%) – różnica częstości występowania tych punktów końcowych nie różniła się znamienne w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie nie odnotowano żadnego przypadków tego typu.

Ponadto autorzy badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* podali, iż w żadnej z ocenianych grup paliperidonu nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia glukozy w trakcie okresu obserwacji.

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Obliczone ryzyko względne dla porównania paliperidonu podawanego w indywidualnie dopasowanej dawce a placebo nie było istotne statystycznie, co oznacza, że grupy te nie różniły się w zakresie odsetka chorych, u których wystąpiło zwiększone stężenia glukozy we krwi.

#### 1.7.5.36. Działania niepożądane związane z prolaktyną

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z prolaktyną oceniano w badaniach *Hough 2010* i *Takahashi 2013*. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których takie działania niepożądane wystąpiły, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 263. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs placebo; badania *Hough 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	0	0%	164	1 <sup>^</sup>	0,6%	0,34 (0,03; 4,15), NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	5	2%	203	3	1%	1,65 (0,44; 6,19); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^</sup> odnotowano 1 przypadek zaburzeń menstruacji;  
NS nieistotne statystycznie.

### Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym

W grupie paliperidonu stosowanego w podtrzymującej dawce 75 mg eq. nie odnotowano żadnego przypadku (0%) działania niepożądanego związanego z prolaktyną, podczas gdy w grupie kontrolnej

wystąpił 1 (0,6%) taki przypadek. Różnica pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia powyższych działań niepożądanych nie różniła się znamienne statystycznie.

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W badaniu *Hough 2010* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych związanych z prolaktyną.

Ponadto w odniesieniu do badania *Pandina 2010* wiadomo, że zarówno w pierwszym tygodniu leczenia, jak i między 8. i 36. dniem w każdej z analizowanych grup (paliperidon w dawce 25, 100, 150 mg eq. vs placebo) działania niepożądane potencjalnie związane z prolaktyną występowały u mniej niż 2% chorych (publikacja *Bossie 2011*).

#### 1.7.5.36.1. Poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną

Autorzy badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* przedstawili dane dotyczące określonych działań niepożądanych związanych z prolaktyną u chorych w ocenianych grupach. Dane te zbiorczo zaprezentowano w tabeli poniżej.

*Tabela 264. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.*

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Zaburzenia wzroku	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	130	0 (0%)	127	1* (1%)	0,33 (0,03; 3,93); NS
Zmniejszenie popędu	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	130	0 (0%)	127	1* (1%)	0,33 (0,03; 3,93); NS
Zaburzenia ejakulacji	<i>Pandina 2010</i>	13. tyg.	165 <sup>^</sup>	1 (0,6%)	164 <sup>^</sup>	1 (0,6%*)	0,99 (0,10; 9,47); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Zaburzenia wzroku	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	94	0 (0%)	135	1 (0,7%*)	0,48 (0,04; 5,75); NS
	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	1 (1,3%*)	84	0 (0%)	3,19 (0,27; 38,56); NS
	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	129	0 (0%)	127	1* (1%)	0,33 (0,03; 3,96); NS
Zmniejszenie popędu	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	129	0 (0%)	127	1* (1%)	0,33 (0,03; 3,96); NS
Zaburzenia seksualne	<i>Nasrallah 2010</i>	9 tyg.	129	1 (1%)	127	0 (0%)	2,95 (0,24; 35,80); NS
Mlekotok	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	94	0 (0%)	135	1* (0,7%)	0,48 (0,04; 5,75); NS

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	1 (1,3%*)	84	0 (0%)	3,19 (0,27; 38,56); NS
Przerost gruczołów sutkowych	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	94	1 (1,1%*)	135	0 (0%)	4,30 (0,36; 52,07); NS
Brak menstruacji	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	22	1 (4,5%*)	29	1 (3,4%*)	1,32 (0,14; 12,19); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Zaburzenia wzroku	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	97	1 (1%)	135	1 (0,7%*)	1,39 (0,15; 13,22); NS
	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	131	1* (1%)	127	1* (1%)	0,97 (0,10; 9,23); NS
Zmniejszenie popędu	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	131	0 (0%)	127	1* (1%)	0,32 (0,03; 3,90); NS
	<i>Pandina 2010</i>	12 tyg.	165	1 (0,6%*)	164	0 (0%)	2,98 (0,25; 36,17); NS
Zaburzenia seksualne	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	131	2 (2%)	127	0 (0%)	4,85 (0,44; 53,77); NS
Mlekotok	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	97	0 (0%)	135	1* (0,7%)	0,46 (0,04; 5,57); NS
	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84	1 (1,2%)	84	0 (0%)	3,00 (0,25; 36,29); NS
	<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	131	1* (1%)	127	0 (0%)	2,91 (0,24; 35,26); NS
Brak menstruacji	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	29	0 (0%)	29	1 (3,4%*)	0,33 (0,03; 3,91); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Zaburzenia wzroku	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	30	0 (0%)	135	1 (0,7%*)	1,48 (0,12; 17,42); NS
Zaburzenia ejakulacji	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163 <sup>^</sup>	0 (0%)	164 <sup>^</sup>	1 (0,6%*)	0,34 (0,03; 4,05); NS
Mlekotok	<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	30	0 (0%)	135	1* (0,7%)	1,48 (0,12; 17,42); NS
	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	1 (0,6%)	164	0 (0%)	3,02 (0,25; 36,61); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> z uwagi na brak danych o odsetku mężczyzn w poszczególnych grupach badania, analizę wykonano dla łącznej liczby pacjentów;

NS nieistotnie statystycznie.

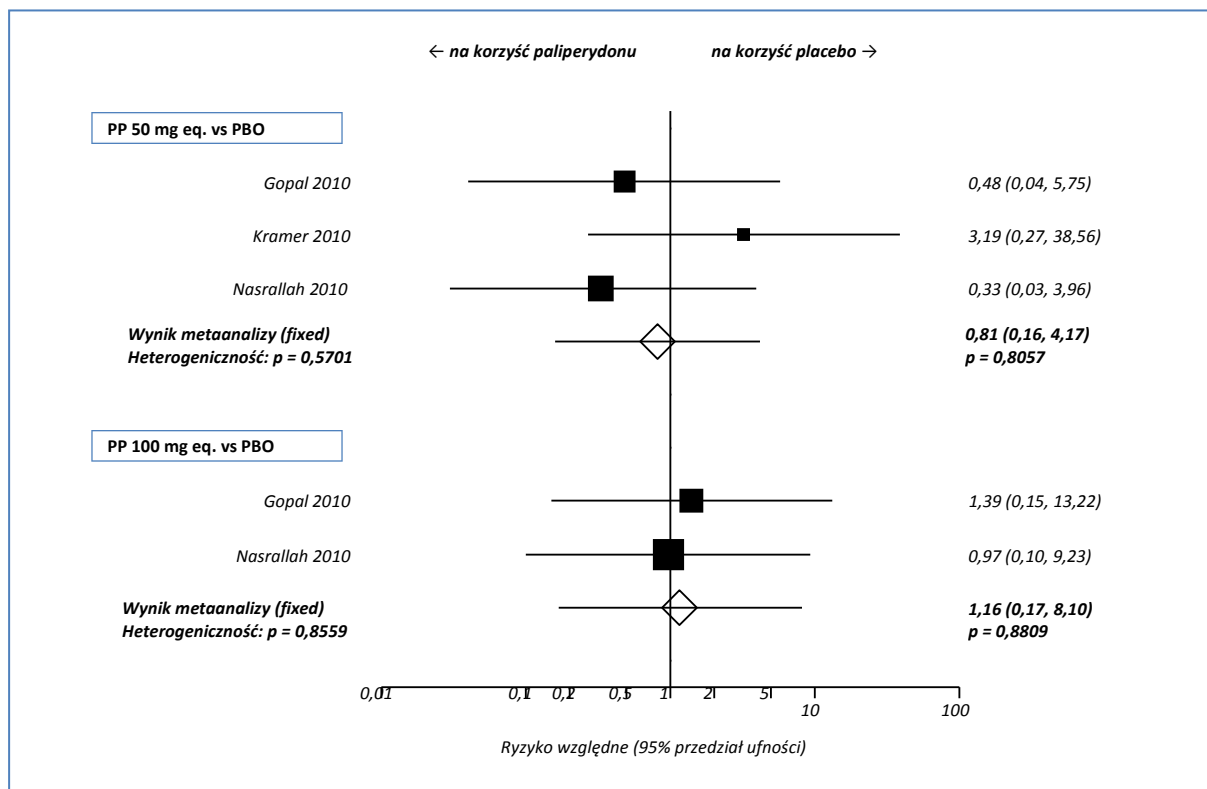
### Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.

Do działań niepożądanych związanych z prolaktyną, które występowały u chorych leczonych paliperidonem lub otrzymujących placebo, należały zaburzenia seksualne, wzroku, ejakulacji, zmniejszenie popędu płciowego, przerost gruczołów sutkowych, brak menstruacji i mlekotok. Częstość tych działań niepożądanych była zbliżona w grupach z poszczególnymi dawkami paliperidonu w porównaniu do grupy kontrolnej i nie przekraczała 5%.

Ponieważ niektóre spośród analizowanych działań niepożądanych: zaburzenia wzroku, zmniejszenie popędu i mlekotok, oceniano w więcej niż 1 badaniu, możliwe było przeprowadzenie metaanaliz ry-

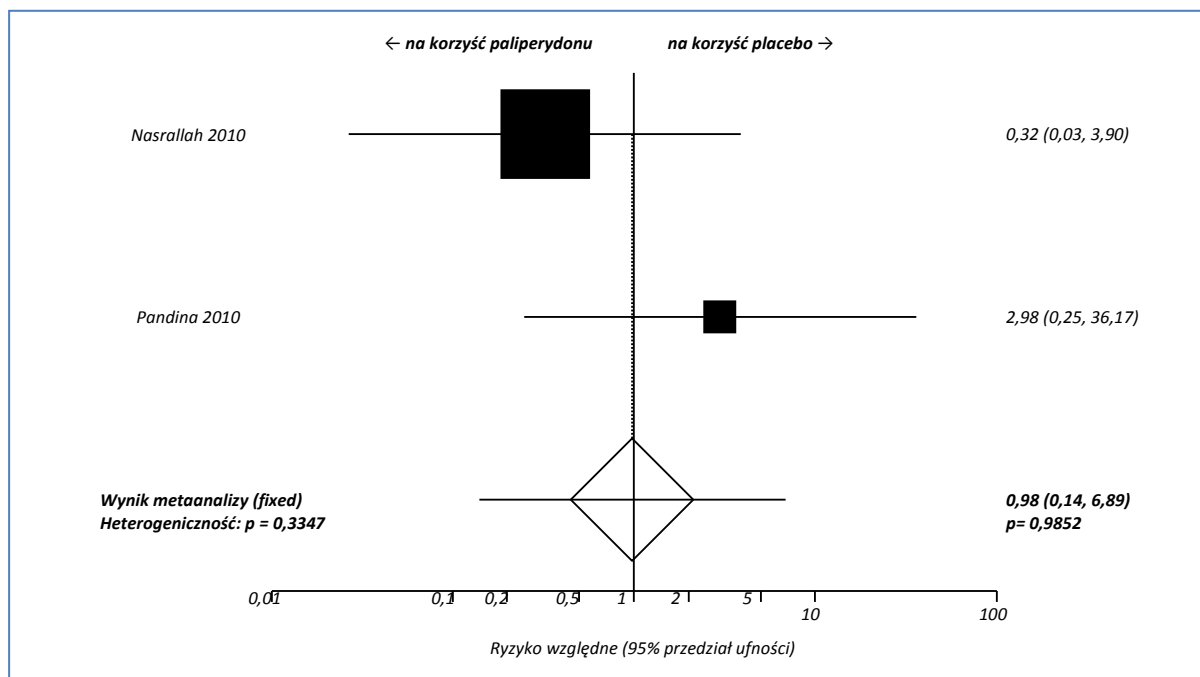
zyka ich wystąpienia w przypadku paliperidonu w porównaniu do placebo. W wyniku przeprowadzonych obliczeń potwierdzono, iż niezależnie od stosowanej dawki (25, 50, 100, 150 mg eq.) paliperidonu nie zwiększa ryzyka wystąpienia wymienionych działań niepożądanych związanych z prolaktyną,  $p > 0,05$  dla porównań poszczególnych dawek leku vs placebo. Wyniki obliczeń zilustrowano na poniższych wykresach.

Wykres 134. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń wzroku; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.

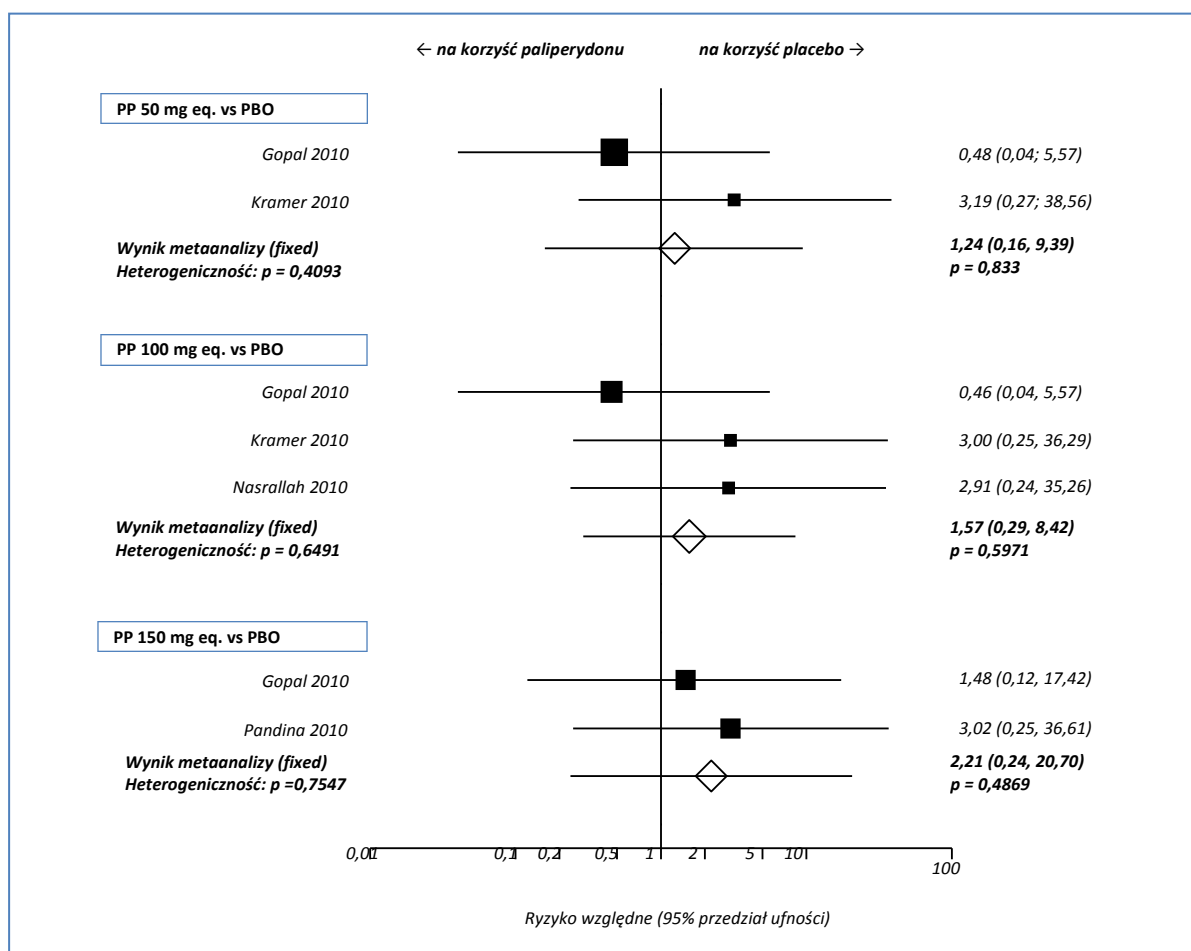




Wykres 135. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego popędu; paliperidon 100 mg vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 136. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



1.7.5.36.2. Zmiany stężenia prolaktyny w surowicy

Zmiana stężenia prolaktyny jest jednym z głównych działań niepożądanych neuroleptyków i związana jest ściśle z ich mechanizmem działania na receptory dopaminergiczne. Parametr ten oceniany był we wszystkich włączonych badaniach. Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 265. Zmiana średniego stężenia prolaktyny w surowicy w podgrupie kobiet; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie (grupa kobiet)	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]		
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Nasrallah 2010	13 tyg.	45 <sup>#</sup>	9,3 (5,5)	47 <sup>#</sup>	-8,8 (7,4)	<b>18,10 (15,43; 20,77), IS</b>	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Gopal 2010	13 tyg.	28 <sup>#</sup>	32,04 (24,64)	39 <sup>#</sup>	-11,21 (28,99)	<b>43,25 (30,01; 56,49), IS</b>	
Kramer 2010	9 tyg.	22	33,5 (11-769) <sup>^</sup>	29	8,0 (3-180) <sup>^</sup>	-	
Nasrallah 2010	13 tyg.	34 <sup>#</sup>	35,1 (6,7)	47 <sup>#</sup>	-8,8 (7,4)	<b>43,90 (40,76; 47,04), IS</b>	
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
Takahashi 2013	13 tyg.	58 <sup>#</sup>	10,63 <sup>§</sup> (bd.)	81 <sup>#</sup>	bd. <sup>§§</sup>	-	
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Gopal 2010	13 tyg.	33 <sup>#</sup>	40,17 (48,07)	39 <sup>#</sup>	-11,21 (28,99)	<b>51,38 (33,35; 69,41), IS</b>	
Kramer 2010	9 tyg.	29	66,5 (9-228) <sup>^</sup>	29	8,0 (3-180) <sup>^</sup>	-	
Nasrallah 2010	13 tyg.	46 <sup>#</sup>	43,6 (7,7)	47 <sup>#</sup>	-8,8 (7,4)	<b>52,40 (49,33; 55,47), IS</b>	
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Gopal 2010	13 tyg.	8 <sup>#</sup>	62,33 (29,32)	39 <sup>#</sup>	-11,21 (28,99)	<b>73,54 (51,45; 95,63), IS</b>	
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Hough 2010	bd.	96	12,7 (28,64)	92	- 16,6 (28,70)	<b>29,30 (21,10; 37,50), IS</b>	
<b>Paliperidon (łącznie wszystkie dawki)</b>							
Pandina 2010	13 tyg.	bd.	4,72-37,24 (bd.)	bd.	bd.	-	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> przyjęto liczebności podgrup przedstawione w wyjściowych charakterystykach ocenianej populacji;

<sup>^</sup> mediana (zakres);

<sup>§</sup> obliczono na podstawie podanych w badaniu średnich wartości końcowych i początkowych, odpowiednio 79,36 (SD: 53,695) i 68,73 (SD: 50,868) ng/ml;

<sup>§§</sup> odnotowano zmniejszenie stężenia prolaktyny (nie przedstawiono wartości liczbowych);

IS istotne statystycznie.

Tabela 266. Zmiana średniego stężenia prolaktyny w surowicy w podgrupie mężczyzn; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.

Badanie (grupa mężczyzn)	Okres obserwacji	Paliperydon		Placebo		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>						
Nasrallah 2010	13 tyg.	85*	4,0 (2,4)	78*	-2,1 (1,7)	<b>6,10 (5,46; 6,74), IS</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>						
Gopal 2010	13 tyg.	66*	7,13 (10,33)	96*	1,20 (9,99)	<b>5,93 (2,76; 9,10), IS</b>
Kramer 2010	9 tyg.	56	18,0 (6-54)^	53	6,0 (2-33)^	–
Nasrallah 2010	13 tyg.	94*	6,8 (2,2)	78*	-2,1 (1,7)	<b>8,90 (8,30; 9,50), IS</b>
<b>Paliperydon 75 mg eq.</b>						
Takahashi 2013	13 tyg.	101	0,15 <sup>§</sup> (bd.)	83	bd. (bd.) <sup>§§</sup>	–
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>						
Gopal 2010	13 tyg.	63*	15,10 (13,92)	96*	1,20 (9,99)	<b>13,90 (10,18; 17,62), IS</b>
Kramer 2010	9 tyg.	54	30,0 (9-93)^	53	6,0 (2-33)^	–
Nasrallah 2010	13 tyg.	85*	10,4 (2,2)	78*	-2,1 (1,7)	<b>12,50 (11,89; 13,11), IS</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>						
Gopal 2010	13 tyg.	22*	15,21 (14,08)	96*	1,20 (9,99)	<b>14,01 (8,99; 19,03), IS</b>
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>						
Hough 2010	bd.	109	3,7 (15,70)	111	-9,2 (12,36)	<b>12,90 (9,17; 16,63), IS</b>
<b>Paliperydon (łącznie wszystkie dawki)</b>						
Pandina 2010	13 tyg.	bd.	3,73-13,15 (bd.)	bd.	bd.	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ mediana (zakres);

§ obliczono na podstawie podanych w badaniu średnich wartości końcowych i początkowych, odpowiednio 30,72 (SD: 24,096) i 30,57 (SD: 24,161) ng/ml;

§§ odnotowano zmniejszenie stężenia prolaktyny (nie przedstawiono wartości liczbowych);

IS istotne statystycznie.

### **Paliperydon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

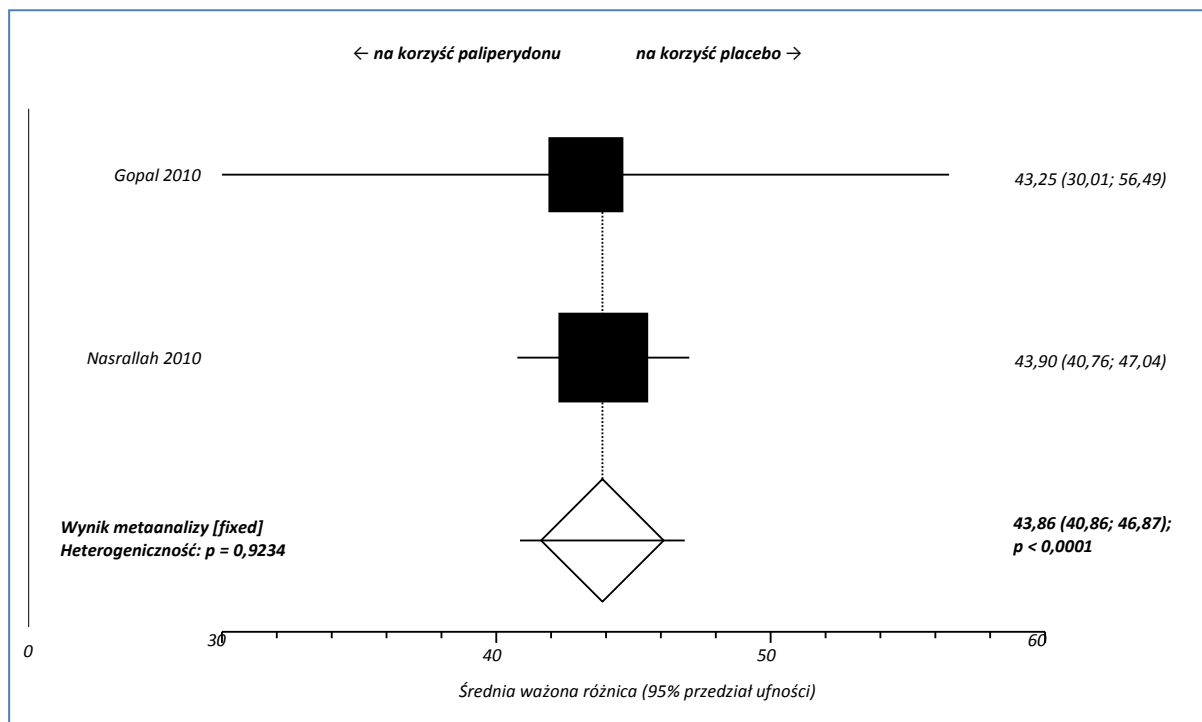
W grupie paliperydonu stosowanego w dawce 75 mg eq. (według zalecanego schematu dawkowania) odnotowano zwiększenie stężenia prolaktyny, średnio o 10,63 i 0,15 ng/ml odpowiednio u kobiet i mężczyzn, podczas gdy w przypadku grupy kontrolnej wiadomo, że odnotowano zmniejszenie wartości tego parametru. Nie było zatem możliwe obliczenie istotności różnicy zmian pomiędzy grupami.

**Paliperidon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

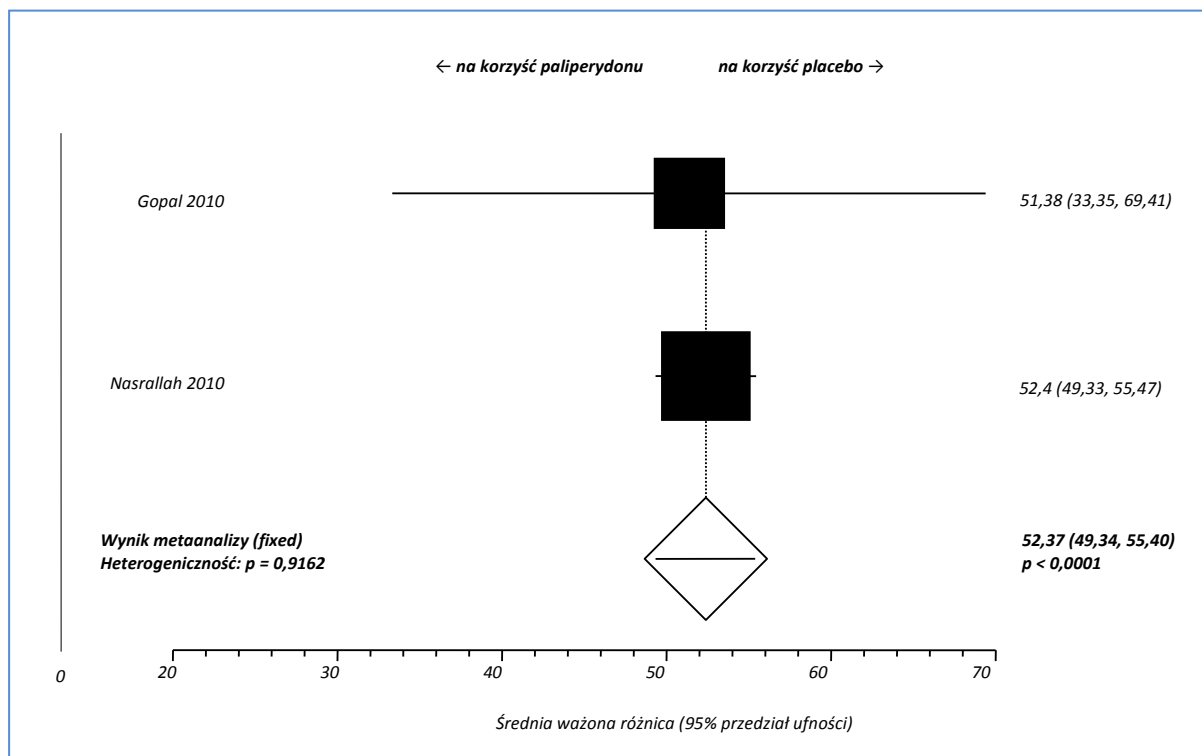
Niezależnie od podawanej dawki i płci pacjenta, paliperidon w porównaniu do placebo skutkował zwiększeniem stężenia prolaktyny, różnice zmian pomiędzy grupami w każdym z porównań były istotne statystycznie. Zaznaczyć należy, że zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, odnotowano efekt zależny od dawki – większe dawki leku powodowały większe zmiany stężenia prolaktyny w surowicy.

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że stosowanie paliperidonu w dawce 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo istotnie zwiększa stężenie prolaktyny u kobiet, odpowiednio WMD = 43,86 (95% CI: 40,86; 46,87) i WMD = 52,37 (95% CI: 49,34; 55,40),  $p < 0,0001$  dla obu porównań. Szczegóły dotyczące obliczeń zamieszczono na poniższych wykresach.

*Wykres 137. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie kobiet; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.*

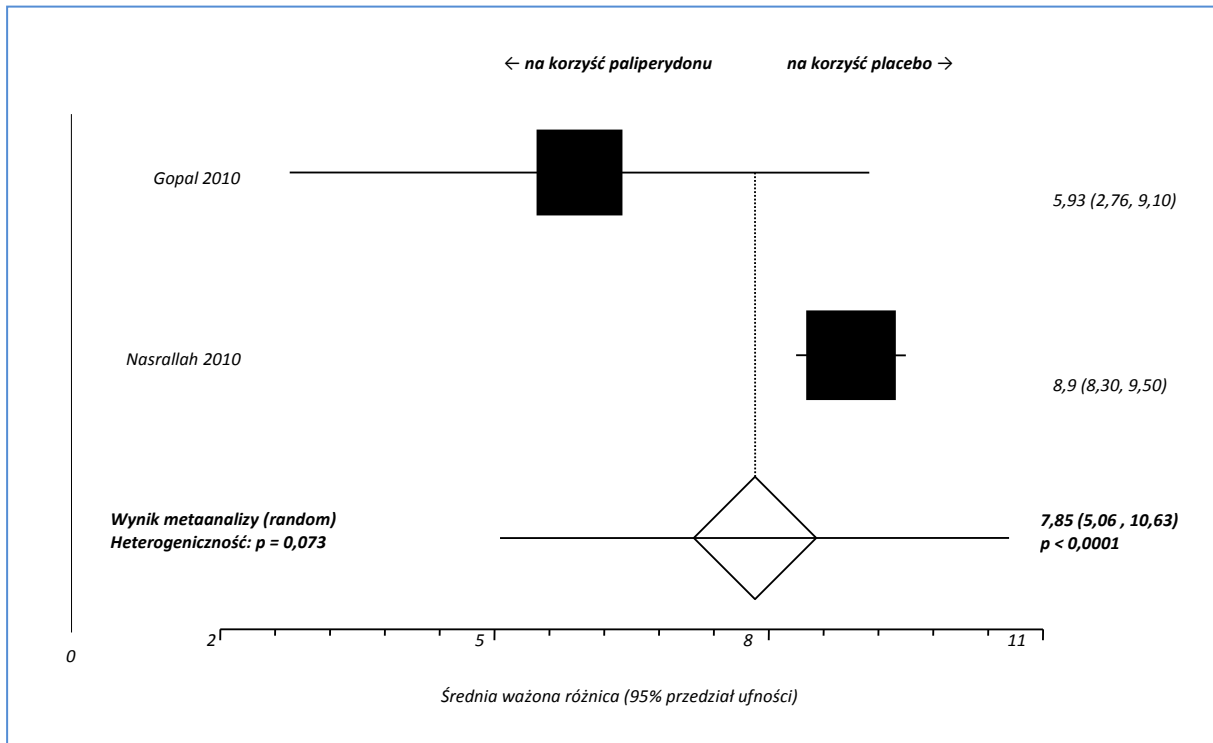


Wykres 138. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie kobiet; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.

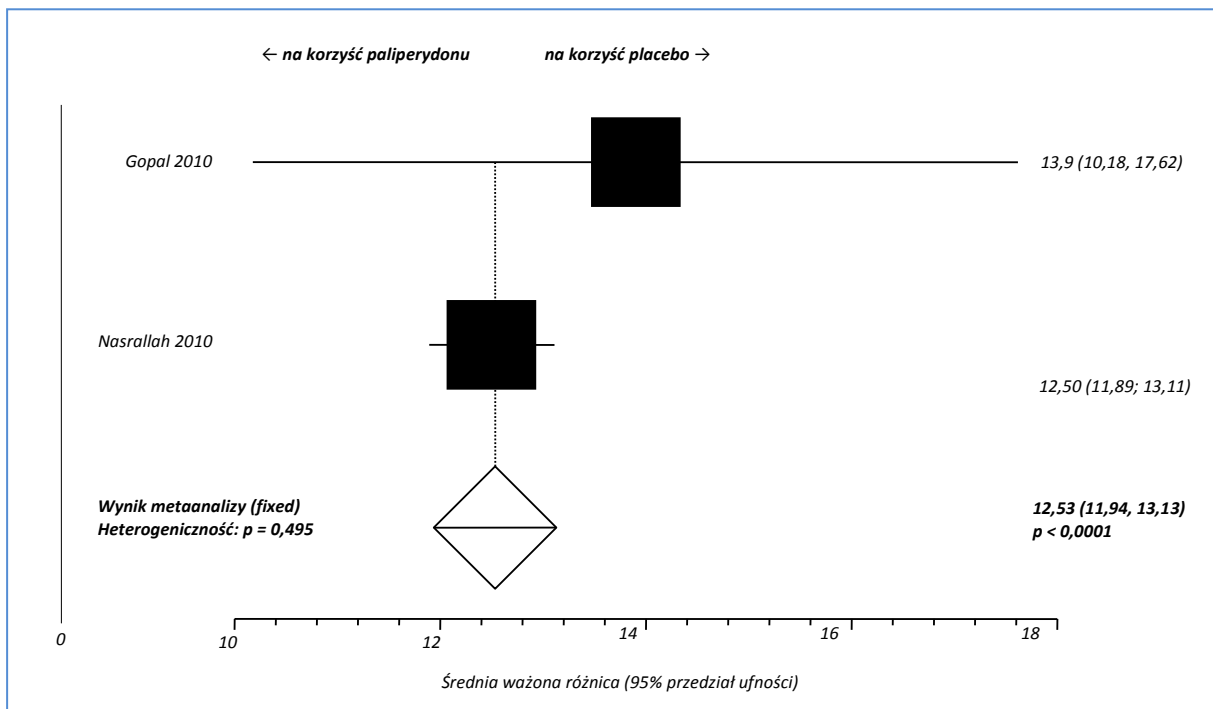


Również w przypadku mężczyzn stwierdzono, że leczenie z użyciem dawek 50 lub 100 mg eq. paliperidonu w porównaniu do placebo istotnie zwiększa stężenie prolaktyny, jednak obserwowany efekt jest dużo mniejszy niż u kobiet, odpowiednio WMD = 7,85 (95% CI: 5,06; 10,63) i WMD = 12,53 (95% CI: 11,94; 13,13),  $p < 0,0001$  dla obydwu porównań. W przypadku metaanalizy dla dawki 50 mg eq. leku vs placebo odnotowano istotną heterogeniczność analizowanych danych, więc w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych,  $p = 0,073$ . Natomiast metaanalizę dla większej dawki leku wykonano stosując model efektów stałych,  $p = 0,495$ .

Wykres 139. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie mężczyzn; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 140. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie mężczyzn; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

Podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia paliperidon stosowany w dawce indywidualnie dopasowanej do chorego w porównaniu do placebo istotnie zwiększał stężenie prolaktyny u kobiet i mężczyzn, odpowiednio MD = 29,30 (95% CI: 21,10; 37,50) i MD = 12,90 (95% CI: 9,17; 16,63).

#### **Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010**

Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące zmian stężenia prolaktyny w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i podgrupie z objawami choroby pomimo leczenia doustnym rysperydonem z badania *Pandina 2010* (odpowiednio *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

*Tabela 267. Zmiana średniego stężenia prolaktyny w surowicy w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).*

Oceniana podgrupa	Płeć	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)*; p
		N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	mężczyźni	50	1,3 (27,58*)	56	-25,0 (30,68*)	<b>26,30 (15,14; 37,46); p &lt; 0,001</b>
	kobiety	22	17,8 (76,45*)	27	-45,9 (88,85*)	<b>63,70 (16,67; 110,73); p = 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	mężczyźni	39	-1,9 (21,86*)	39	-12,6 (20,61*)	<b>10,70 (1,27; 20,13); p = 0,0105</b>
	kobiety	14	19,1 (74,83*)	18	-62,0 (79,76*)	<b>81,10 (26,86; 135,34); p = 0,0022</b>
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	mężczyźni	46	0,6 (27,81*)	56	-25,0 (30,68*)	<b>25,60 (14,12; 37,08); p &lt; 0,001</b>
	kobiety	25	17,8 (84,00*)	27	-45,9 (88,85*)	<b>63,70 (16,61; 110,79); p &lt; 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją	mężczyźni	38	6,0 (22,19*)	39	-12,6 (20,61*)	<b>18,60 (9,04; 28,16); p &lt; 0,0001</b>
	kobiety	20	0,85 (80,05*)	18	-62,0 (79,76*)	<b>62,85 (11,96; 113,74); p = 0,0105</b>
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>						
Choroba w stopniu znaczącym lub ciężkim	mężczyźni	60	2,6 (30,21*)	56	-25,0 (30,68*)	<b>27,60 (16,52; 38,68); p &lt; 0,001</b>
	kobiety	25	42,9 (89,50*)	27	-45,9 (88,85*)	<b>88,80 (40,30; 137,30); p &lt; 0,001</b>
Leczenie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed	mężczyźni	27	6,9 (20,26*)	39	-12,6 (20,61*)	<b>19,50 (9,46; 29,54); p &lt; 0,0001</b>

Oceniana podgrupa	Płeć	Paliperidon		Placebo		MD (95% CI)*; p
		N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	N	średnia zmiana (SD) [ng/ml]	
randomizacją	kobiety	21	29,2 (85,69*)	18	-62,0 (79,76*)	<b>91,20 (38,94; 143,46); p = 0,0003</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim zaobserwowano, że zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn stężenie prolaktyny zwiększyło się znamienne w grupach poszczególnych dawek paliperidonu (25, 100 i 150 mg eq.) względem placebo,  $p \leq 0,001$ . Podobne rezultaty uzyskano w obrębie pacjentów z objawami choroby pomimo doustnego leczenia rysperydonem – niezależnie od płci podawanie paliperidonu skutkowało znamienym zwiększeniem stężenia prolaktyny,  $p \leq 0,0105$ .

### 1.7.5.37. Parametry laboratoryjne i życiowe

Jedynie w badaniach *Kramer 2010* i *Pandina 2010* podano szczegółowe wyniki oceny zmian wybranych parametrów laboratoryjnych – odpowiednio stężenia cholesterolu całkowitego (TC, z ang. *total cholesterol*) i trójglicerydów (TG) w trakcie okresu obserwacji, oraz chorych ze zwiększoną aktywnością ALT. Dane te przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 268. Zmiany wybranych parametrów laboratoryjnych w trakcie okresu obserwacji; paliperidon vs placebo; badanie *Kramer 2010*.

Oceniany parametr	Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperidon		N	Placebo		Różnica median w.k.*
				W.p.	W.k.		W.p.	W.k.	
Mediana (zakres) [mmol/l]									
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>									
Stężenie TC	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	4,6 (3-7)	4,4 (3-8)	84 <sup>#</sup>	4,8 (3-8)	4,7 (2-8)	-0,3
Stężenie TG			79	1,5 (1-5)	1,3 (1-5)	84 <sup>#</sup>	1,5 (1-6)	1,6 (0-4)	-0,3
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>									
Stężenie TC	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84 <sup>§</sup>	4,5 (3-7)	4,4 (3-7)	84 <sup>#</sup>	4,8 (3-8)	4,7 (2-8)	-0,3
Stężenie TG			84 <sup>§</sup>	1,3 (1-7)	1,4 (1-5)	84 <sup>#</sup>	1,5 (1-6)	1,6 (0-4)	-0,2

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> u 4 chorych końcowe dane dotyczące oceny stężenia TC i TG były niedostępne;

<sup>§</sup> u 2 chorych końcowe dane dotyczące oceny stężenia TC i TG były niedostępne.



Tabela 269. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zwiększoną aktywność ALT; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Oceniany parametr	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Zwiększenie aktywności ALT	<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2* (1,31% <sup>#</sup> )	164	4* (2,41% <sup>#</sup> )	0,51 (0,11; 2,36); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Zwiększenie aktywności ALT	<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	1* (0,60% <sup>#</sup> )	164	4* (2,41% <sup>#</sup> )	0,25 (0,04; 1,63); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Zwiększenie aktywności ALT	<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	2* (1,19% <sup>#</sup> )	164	4* (2,41% <sup>#</sup> )	0,50 (0,11; 2,32); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> dane odczytano z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich grupach wyróżnionych w badaniu *Kramer 2010* odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, ale autorzy zaznaczyli, iż zmiany te nie były istotne klinicznie.

Również w pozostałych badaniach w grupach paliperidonu nie obserwowano istotnych klinicznie (lub statystycznie) zmian parametrów laboratoryjnych; w próbie *Nasrallah 2010* wymieniono, że dotyczyło to laboratoryjnej oceny czynności nerek, wątroby oraz stężenia lipidów we krwi. Z kolei w badaniu *Pandina 2010* nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w odsetek chorych ze zwiększoną aktywnością ALT. Ponadto wiadomo, że w pierwszym tygodniu po podaniu 1. iniekcji inicjującej oraz w okresie od 8. do 36. dnia częstość występowania zaburzeń metabolicznych była mniejsza niż 2% (*Bossie 2011*).

Autorzy większości badań, poza próbą *Kramer 2010*, podali również informacje, że u chorych nie występowały istotne zmiany parametrów życiowych.

#### **Analiza post-hoc w podgrupach chorych z badania Pandina 2010**

W dwóch podgrupach chorych wyróżnionych w obrębie populacji badania *Pandina 2010* – z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (publikacja *Alphs 2011*) i leczonych doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*) nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi dawkami paliperidonu a placebo w zmianach stężenia trójglicerydów, LDL i HDL.

### 1.7.5.38. Zgony

Dane dotyczące częstości występowania zgonów w trakcie okresu obserwacji przedstawiono w większości prób klinicznych – informacji na ten temat nie podali jedynie autorzy badania *Kramer 2010*.

Dane dotyczące zgonów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 270. Odsetek zgonów; paliperidon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	0	0%	135	0	0%	NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>								
<i>Takahashi 2013</i>	13 tygodni	159	0	0%	164	1	0,6%*^	0,34 (0,03; 4,15); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	0	0%	135	0	0%	NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	1 <sup>§</sup>	0,8%*	127	1 <sup>§</sup>	0,8%*	0,97 (0,10; 9,23); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	0	0%	135	0	0%	NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	1 <sup>#</sup>	0,6%*	164	0	0%	3,02 (0,25; 36,61); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	0	0%	203	0	0%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ główną przyczyną zgonu była niewydolność serca;

§ odpowiednio samobójstwo chorego i zgon z powodu raka trzustki;

# zgon z powodu incydentu mózgowo-naczyniowego, którego związek z leczeniem był wątpliwy w ocenie badaczy;

NS nieistotnie statystycznie.

#### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

W grupie paliperidonu stosowanego zgodnie z zaleceniami ChPL nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, natomiast w grupie kontrolnej nastąpił 1 (0,6%) zgon, którego główną przyczyną była niewydolność serca.

#### **Paliperidon w podtrzymujących dawkach 50, 100 i 150 mg eq.**

W badaniach *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* obserwowano pojedyncze przypadki zgonów (częstość występowania  $\leq 0,8\%$ ) i oceniane w tych próbach grupy terapeutyczne nie różniły się znamienne pod

względem ryzyka wystąpienia zgonu. Natomiast w próbie *Gopal 2010* w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu.

### Paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce

W badaniu *Hough 2010*, w którym paliperidon w fazie porównania z placebo stosowano w indywidualnie dopasowanej dawce, nie odnotowano przypadków zgonów.

#### 1.7.5.39. Pozostałe działania niepożądane

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane nieuwzględnione w opisie żadnego innego punktu końcowego niniejszej oceny bezpieczeństwa, które występowały w pojedynczych badaniach – *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2103*.

Tabela 271. Częstość występowania pozostałych działań niepożądanych w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*; paliperidon vs placebo.

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
<b>Paliperidon 25 mg eq.</b>							
Dyspepsja	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	1* (0,60% <sup>#</sup> )	164	4* (2,41% <sup>#</sup> )	0,26 (0,04; 1,68); NS
Infekcje dróg moczowych	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	2* (1,33% <sup>#</sup> )	164	3* (1,78% <sup>#</sup> )	0,68 (0,14; 3,38); NS
Zesztynnienie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	1* (0,59% <sup>#</sup> )	164	2* (1,19% <sup>#</sup> )	0,51 (0,07; 3,88); NS
Zmęczenie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	160	1* (0,62% <sup>#</sup> )	164	1* (0,59% <sup>#</sup> )	1,03 (0,11; 9,77); NS
<b>Paliperidon 50 mg eq.</b>							
Astenia	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	3* (3,79% <sup>#</sup> )	84	3* (3,79% <sup>#</sup> )	1,06 (0,25; 4,50); NS
Drażliwość	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	2* (2,50% <sup>#</sup> )	84	3* (3,54% <sup>#</sup> )	0,71 (0,14; 3,46); NS
Niepokój ruchowy	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	79	1* (1,28% <sup>#</sup> )	84	1* (1,16% <sup>#</sup> )	1,06 (0,11; 10,08); NS
<b>Paliperidon 75 mg eq.</b>							
Zmniejszenie apetytu	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	5 (3,1%)	164	6 (3,7%)	0,86 (0,28; 2,60); NS
Dyskomfort w jamie brzusznej	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	2 (1,3%)	164	5 (3,0%)	0,41 (0,09; 1,81); NS
Zaburzenia czynności wątroby	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	5 (3,1%)	164	1 (0,6%)	5,16 (0,81; 33,12); NS
Agresja	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	1 (0,6%)	4,13 (0,63; 27,30); NS
Dystonia	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	1 (0,6%)	4,13 (0,63; 27,30); NS
Egzema	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	3 (1,8%)	1,38 (0,35; 5,42); NS

Działanie niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	Paliperidon		Placebo		RR (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)	
Kaszel	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	4 (2,5%)	164	1 (0,6%)	4,13 (0,63; 27,30); NS
Przeczos	<i>Takahashi 2013</i>	13 tyg.	159	1 (0,6%)	164	4 (2,4%)	0,26 (0,04; 1,69); NS
<b>Paliperidon 100 mg eq.</b>							
Astenia	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84	0 (0% <sup>#</sup> )	84	3* (3,79% <sup>#</sup> )	0,14 (0,01; 1,49); NS
Drażliwość	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84	0 (0% <sup>#</sup> )	84	3* (3,54% <sup>#</sup> )	0,14 (0,01; 1,49); NS
Niepokój ruchowy	<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	84	3* (3,54% <sup>#</sup> )	84	1* (1,16% <sup>#</sup> )	3,00 (0,44; 20,73); NS
Dyspepsja	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	1* (0,60% <sup>#</sup> )	164	4* (2,41% <sup>#</sup> )	0,25 (0,04; 1,63); NS
Infekcja dróg moczowych	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	2* (1,21% <sup>#</sup> )	164	3* (1,78% <sup>#</sup> )	0,66 (0,13; 3,28); NS
Zeszywnienie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	2* (1,19% <sup>#</sup> )	164	2* (1,19% <sup>#</sup> )	0,99 (0,18; 5,58); NS
Zmęczenie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	165	4* (2,41% <sup>#</sup> )	164	1* (0,59% <sup>#</sup> )	3,98 (0,61; 26,31); NS
<b>Paliperidon 150 mg eq.</b>							
Dyspepsja	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	3* (1,82% <sup>#</sup> )	164	4* (2,41% <sup>#</sup> )	0,75 (0,19; 2,97); NS
Infekcja dróg moczowych	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	4* (2,52% <sup>#</sup> )	164	3* (1,78% <sup>#</sup> )	1,34 (0,34; 5,29); NS
Zeszywnienie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	4* (2,50% <sup>#</sup> )	164	2* (1,19% <sup>#</sup> )	2,01 (0,44; 9,31); NS
Zmęczenie	<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	163	2* (1,22% <sup>#</sup> )	164	1* (0,59% <sup>#</sup> )	2,01 (0,27; 15,28); NS
<b>Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie</b>							
Depresja	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	0 (0% <sup>#</sup> )	203	7* (3,41% <sup>#</sup> )	<b>0,07 (0,01; 0,66); NNT = 29 (15; 64)</b>
Omamy	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	3* (1,45% <sup>#</sup> )	203	4* (1,96% <sup>#</sup> )	0,74 (0,19; 2,93); NS
Wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy	<i>Hough 2010</i>	bd.	205	5* (2,43% <sup>#</sup> )	203	1* (0,49% <sup>#</sup> )	4,95 (0,78; 31,83); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytano z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

### **Paliperidon w podtrzymującej dawce 75 mg eq. – schemat w pełni zgodny z zalecanym**

Częstość występowania rozpatrywanych działań niepożądanych była niewielka i nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą paliperidonu stosowanego w zalecanym schemacie dawkowania (0,6-3,1%) a grupą kontrolną (0,6-3,7%); należały do nich takie działania jak: zmniejszenie apetytu, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czynności wątroby, agresja, dystonia, egzema, kaszel i przeczos.

**Paliperydon w podtrzymujących dawkach 25, 50, 100 i 150 mg eq.**

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami paliperydonu podawanego w dawkach podtrzymujących 25, 50, 100 lub 150 mg eq., a grupą placebo, w częstości występowania analizowanych działań niepożądanych.

**Paliperydon w indywidualnie dopasowanej dawce**

Schemat leczenia z udziałem paliperydonu stosowanego w indywidualnie dopasowanej dawce w porównaniu do placebo prowadził do zmniejszenia ryzyka wystąpienia depresji, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,66), NNT = 29 (95% CI: 15; 64). W przypadku pozostałych działań niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

**1.7.6. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu w badaniu *Hough 2010***

Zgodnie z protokołem, po zakończeniu badania *Hough 2010* na podstawie wyników wstępnej analizy czasu do nawrotu choroby, chorzy mogli zostać włączeni do wydłużonej fazy leczenia (OLE, z ang. *open label extension*), gdzie w okresie 52 tygodni zaplanowano podanie 12 iniekcji paliperydonu. Do fazy tej włączano chorych z nawrotem choroby występującym w trakcie etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, a także chorych bez nawrotu (do momentu przerwania badania na podstawie wyników wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu choroby) i chorych kończących leczenie w trakcie tego etapu. Dodatkowo włączano pacjentów, którzy przed wykonaniem wstępnej analizy otrzymali  $\geq 1$  dawkę paliperydonu podczas wcześniejszych etapów badania – przejściowego (z ang. *transition*) i dostosowania/stabilizacji dawkowania (określanego z angielskiego jako *maintenance*). Na tej podstawie populację chorych włączonych do fazy OLE podzielono na trzy podgrupy, dla których prezentowano wyniki – chorych włączonych z etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (z grupy paliperydonu – PP/PP, grupy placebo – PBO/PP) i bezpośrednio z faz przejściowej i dostosowania/stabilizacji dawkowania (TM/PP).

Długoterminową ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonano w obrębie chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę paliperydonu w fazie OLE (mITT) – w postaci iniekcji domięśniowej, której stosowanie rozpoczynano 4 tygodnie po włączeniu, lub w postaci doustnej, podawanej wszystkim chorym zaraz po włączeniu przez pierwsze 8 tygodni. Populację mITT liczyło 388 chorych, w tym 314 (81%) włączono z etapu z podwójnym zaślepieniem, a pozostałych 74 (19%) bezpośrednio z wcześniejszych etapów badania *Hough 2010*.

Główne wyniki wydłużonej fazy badania zaprezentowano w publikacji *Gopal 2011*. Ponadto w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dodatkowych analiz bezpieczeństwa terapii paliperidonem – w fazie OLE w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie długości okresu trwania schizofrenii (publikacja *Sliwa 2012*), oraz – w całym okresie badania w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowe BMI (od początku fazy przejściowej do zakończenia fazy OLE) (*Sliwa 2014*). Z kolei w publikacji *Emsley 2012* przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* opisującej zmiany wyniku skali PANSS i jej domen przed i po wystąpieniu nawrotu u chorych otrzymujących placebo w ramach etapu badania z podwójnym zaślepieniem, a w publikacji *Kozma 2011* dane dotyczące częstości występowania hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych.

### 1.7.6.1. Skuteczność kliniczna

We wszystkich podgrupach chorych, wyróżnionych w ramach wydłużonej fazy badania *Hough 2010*, odnotowano poprawę wyników skal PANSS i PSP. Największą korzyść związaną z podawaniem paliperidonu zaobserwowano u chorych z grupy placebo etapu badania z podwójnym zaślepieniem (PBO/PP), u których wyniki obu skal uległy największej poprawie na końcu fazy OLE w porównaniu z wartością początkową (w przypadku skali PANSS wiadomo, że zmiany były istotne statystycznie). Również u chorych kontynuujących stosowane paliperidonu (PP/PP) z poprzedniego etapu badania odnotowano istotną poprawę wyniku skali PANSS, co wskazuje na możliwość stosowania leku w dłuższym okresie czasu. Natomiast chorzy włączeni bezpośrednio z wcześniejszych faz badania, przejściowej i dostosowania/stabilizacji dawkowania (TM/PP), nie wykazywali znamiennych zmian objawów choroby w ocenie z użyciem skal PANSS i PSP.

Dane dotyczące zmian wyników poszczególnych skal zamieszczono w poniższej tabeli. Celem lepszego zobrazowania długoterminowego efektu terapeutycznego paliperidonu, prezentowano dane z początku i końca okresu w jakim chorzy uczestniczyli przed włączeniem do fazy OLE (etap z podwójnym zaślepieniem lub fazy przejściowa/stabilizacji dawkowania), oraz z końca wydłużonej fazy badania. Zaznaczyć należy, że w przypadku punktów czasowych dane należało odczytywać z wykresów, co ogranicza ich wiarygodność.

Tabela 272. Ocena skuteczności klinicznej palmitynianu paliperidonu w wydłużonej fazie badania *Hough 2010* (publikacja *Gopal 2011*).

Podgrupa chorych	N	Wcześniejszy okres badania <sup>^</sup>		Faza OLE		
		Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD) <sup>^^</sup>	Średnia w.p. (SD) <sup>^^</sup>	Średnia w.k. (SD)	Średnia zmiana vs w.p. (95% CI)
<b>Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS</b>						
PP/PP	161	52,18 (11,8*) <sup>#</sup>	55,18 (17,0*) <sup>#</sup> → 55,18 (17,0*) <sup>#</sup>	52,78 (14,7*) <sup>#</sup>	-2,4* (bd.)	

Podgrupa chorych	N	Wcześniejszy okres badania <sup>^</sup>			Faza OLE	
		Średnia w.p. (SD)	Średnia w.k. (SD) <sup>^^</sup>	Średnia w.p. (SD) <sup>^^</sup>	Średnia w.k. (SD)	Średnia zmiana vs w.p. (95% CI)
PBO/PP	153	52,5 (11,5)	64,2 (20,19) → 64,2 (20,19)	55,7 (18,93)	<b>-8,4 (-11,48; -5,32<sup>§</sup>), IS (SD: 19,43)</b>	
TM/PP	74	bd.	bd.	52,04 (11,5*) <sup>#</sup>	51,44 (11,9*) <sup>#</sup>	-0,6* (bd.)
<b>Zmiany ogólnego wyniku skali PSP</b>						
PP/PP	161	71,87 (10,8*) <sup>#</sup>	70,07 (12,05*) <sup>#</sup> → 70,07 (12,05*) <sup>#</sup>	72,95 (10,8*) <sup>#</sup>	2,88* (bd.) <sup>§§</sup>	
PBO/PP	153	72,92 (10,5*) <sup>#</sup>	65,84 (14,1*) <sup>#</sup> → 65,84 (14,1*) <sup>#</sup>	71,93 (14,6*) <sup>#</sup>	6,09* (bd.) <sup>§§</sup>	
TM/PP	74	bd.	bd.	74,23 (9,8*) <sup>#</sup>	74,69 (10,4*) <sup>#</sup>	0,46* (bd.) <sup>§§</sup>
<b>Zmiany ogólnego wyniku skali CGI-S<sup>†</sup></b>						
PP/PP	161	bd.	bd.		3,0 (1,5)	bd.
PBO/PP	153	bd.	bd.	3,0 (1-6)	3,0 (1-7)	bd.
TM/PP	74	bd.	bd.		2,0 (1,5)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> etap badania z podwójnym zaślepieniem w przypadku podgrup PP/PP i PBO/PP; etapy przejściowy i dostosowania/stabilizacji dawki w przypadku podgrupy TM/PP;

<sup>^^</sup> średnia wartości końcowa wcześniejszego etapu badania była jednocześnie wartością wyjściową w fazie wydłużonej;

<sup>#</sup> dane odczytano z wykresu;

<sup>§</sup> w oszacowaniu 95% przedziału ufności wykorzystano wartości SD przedstawione w publikacji *Gopal 2011*;

<sup>§§</sup> w publikacji *Gopal 2011* dla każdej podgrupy chorych (PP/PP, PBO/PP, TM/PP) podano średnie i SD zmian ogólnego wyniku skali PSP na końcu fazy OLE w porównaniu z początkiem fazy przejściowej (pierwsza faza badania *Hough 2010*, w której stosowano paliperidon w iniekcji), odpowiednio 7,6 (11,86), 7,0 (15,21) i 8,6 (11,03); uwzględniając podane SD autorzy raportu obliczyli 95% przedział ufności, których dla każdej ze zmian wynosił odpowiednio 7,6 (5,77; 9,43), 7,0 (4,59; 9,41) i 8,6 (6,09; 11,11) – wszystkie zmiany w analizowanym okresie obserwacji były istotne statystycznie;

<sup>†</sup> podano dane w postaci mediany i zakresu;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Autorzy badania *Hough 2010* przeprowadzili dodatkowo analizę zmian całkowitego wyniku skali PANSS, a także składowych tej skali, u 97 chorych z nawrotem choroby występującym w trakcie stosowania placebo w ramach etapu badania z podwójnym zaślepieniem (publikacja *Emsley 2012*).

Powyższą ocenę wykonano dla dwóch okresów obserwacji obejmujących – (I) okres 32 tygodni stosowania paliperidonu w ramach fazy OLE po stwierdzeniu nawrotu (*postrelapse*), oraz (II) okres 33 tygodni przed wystąpieniem nawrotu (*prerelapse*), który dotyczył terapii paliperidonem podczas wcześniejszych faz badania – przejściowej, dostosowania i stabilizacji dawkowania (poprzedzających etap z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wyników skali PANSS i jej domen na początku (*baseline*) i końcu (*endpoint*) okresu obserwacji – przed nawrotem (*prerelapse*) i po nawrocie (*postrelapse*).



Tabela 273. Średni całkowity wynik skali PANSS i jej domen przed i po wystąpieniu nawrotu u chorych otrzymujących placebo w badaniu Hough 2010 (publikacja Emsley 2012).

Skala PANSS	Średnia (SD) wartość początkowa		Średnia (SD) wartość końcowa		Ocena istotności <sup>^</sup>
	Przed nawrotem <sup>1</sup>	Po nawrocie <sup>2</sup>	Przed nawrotem <sup>1</sup>	Po nawrocie <sup>2</sup>	
	N = 97	N = 78	N = 97	N = 51	
Całkowity wynik	70,0 (15,91) <sup>#</sup>	78,2 (17,70) <sup>#</sup>	54,5 (11,74)	56,7 (12,68)	<b>p = 0,026</b>
Domena oceniająca objawy pozytywne	19,3 (5,40)	22,9 (5,64)	14,4 (3,74)	15,0 (3,92)	p = 0,059
Domena oceniająca objawy negatywne	18,0 (5,50)	17,9 (5,90)	14,6 (4,43)	14,4 (4,33)	p = 0,923
Domena oceniająca dezorganizację myślenia	17,0 (4,43)	18,3 (4,72)	13,3 (3,46)	14,6 (3,81)	<b>p = 0,002</b>
Domena oceniająca wrogość i pobudzenie	6,9 (2,48)	9,0 (3,39)	5,6 (1,60)	6,0 (2,26)	p = 0,107
Domena oceniająca lęk i depresję	8,8 (3,02)	10,1 (3,14)	6,5 (2,25)	6,7 (2,29)	p = 0,290

<sup>1</sup> okres stosowania paliperidonu w ramach fazy przejściowej, dostosowania i stabilizacji dawkowania (łącznie 33 tygodnie);

<sup>2</sup> okres stosowania paliperidonu w wydłużonej fazie badania (łącznie 32 tygodnie);

<sup>#</sup> różnica istotna statystycznie, p < 0,001;

<sup>^</sup> dla porównania średnich wartości końcowych u 51 chorych.

Średnia punktacja skali PANSS w wyniku terapii paliperidonem w ramach OLE – po wystąpieniu nawrotu w trakcie stosowania placebo we wcześniejszej fazie badania *Hough 2010*, była istotnie większa od tej, którą uzyskano w wyniku stosowania leku przed nawrotem choroby (tj. na końcu fazy stabilizacji dawkowania, poprzedzającej etap badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem), odpowiednio 56,7 vs 54,5 punktu, p = 0,026. Obserwacja ta świadczy o tym, że paliperidon wykazuje wpływ na poprawę stanu pacjentów również w sytuacji, gdy poprzedni schemat terapii zakończył się wystąpieniem niepowodzenia. Analizując poszczególne domeny istotny statystycznie efekt potwierdzono jedynie w przypadku porównania średniego wyniku domeny oceniającej dezorganizację myślenia na końcu okresu po vs przed nawrotem, odpowiednio 14,6 vs 13,3 punktu, p = 0,002.

Celem oceny trwałości powyższego efektu autorzy badania *Hough 2010* (publikacja *Emsley 2012*) porównali średni wynik skali PANSS uzyskany w 48. tygodniu leczenia w ramach fazy OLE po nawrocie z wynikiem z 33. tygodnia terapii przed nawrotem, odpowiednio 54,2 (SD: 11,26) vs 54,5 (SD: 11,74) punktu, różnica nie była znamienna, p = 0,664. W 48. tygodniu terapii paliperidonem po nawrocie nie odnotowano również istotnej różnicy pod względem średniego wyniku skali PANSS uzyskanego przez chorych, którzy otrzymywali wcześniej placebo w porównaniu do pacjentów otrzymujących w całym okresie badania paliperidon, odpowiednio 54,2 vs 51,7, p = 0,281.

Ponadto częstość występowania remisji choroby 35,9% (28/78) po wystąpieniu nawrotu i 39,2% (38/97) podczas terapii w okresie przed stwierdzeniem nawrotu. Wiadomo również, że 14 chorych nie wykazywało odpowiedzi na terapię paliperidonem stosowaną po wystąpieniu u nich nawrotu



w trakcie etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem. U tych chorych odnotowano inne tendencje zmian średniej punktacji skali PANSS – redukcja całkowitego wyniku średnio o 18,2 (SD: 16,22) punktu w okresie leczenia przed nawrotem i zwiększenie wyniku średnio o 7,0 (SD: 11,27) punktu dla terapii po wystąpieniu nawrotu. Nie zidentyfikowano żadnych czynników predykcyjnych braku odpowiedzi na terapię stosowaną po nawrocie schizofrenii (*Emsley 2012*).

### 1.7.6.2. Bezpieczeństwo

W wydłużonej fazie badania *Hough 2010* (publikacja *Gopal 2011*) terapia paliperidonem charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który był podobny w przypadku każdej z wyróżnionych podgrup chorych. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, które wynikałyby z długoterminowego stosowania leku. Ogółem w trakcie fazy OLE działania niepożądane wystąpiły u 56% chorych (w tym przypadki odnotowane wcześniej, których nasilenie uległo zwiększeniu), do najczęstszych należały zaburzenia psychiczne (22%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (19%), zaburzenia układu nerwowego (15%) i konieczność wykonania badań medycznych (15%). Z niewielką częstością obserwowano działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia, takie jak AEs związane z metabolizmem glukozy, objawami pozapiramidowymi czy z prolaktyną (3-4%). Zwiększone stężenie prolaktyny ( $> 2 \times \text{GGN}$ ) stwierdzono u 28% mężczyzn i u 69% kobiet. Z kolei zwiększenie masy ciała o  $> 7\%$  raportowano u 13% chorych. Nie odnotowano przypadków działań niepożądanych wskazujących na zaburzenia pracy serca (m.in. zaburzeń typu *torsade de pointes*, tachykardii zatokowej). Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych był niewielki – 2%, przy czym wszystkie przypadki wystąpiły w podgrupie PBO/PP (żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu bólu w miejscu iniekcji, objawów pozapiramidowych czy działań niepożądanych związanych z prolaktyną). Podczas wydłużonej fazy badania *Hough 2010* nie odnotowano zgonów. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 274. Działania niepożądane występujące u chorych leczonych paliperidonem w wydłużonej fazie badania *Hough 2010* (publikacja *Gopal 2011*).

TEAE	Podgrupa chorych w fazie OLE			Ogółem chorzy w fazie OLE (N = 388)
	PP/PP (N = 161)	PP/PBO (N = 153)	TM/PP (N = 74)	
	n (%)			
<b>Nowe TEAEs lub TEAEs, których nasilenie uległo zwiększeniu w fazie OLE<sup>A</sup></b>				
Ogółem	92 (57%)	86 (56%)	39 (53%)	217 (56%)
Zaburzenia psychiczne	33 (20%)	41 (27%)	10 (14%)	84 (22%)
Bezsenna	9 (6%)	15 (10%)	4 (5%)	28 (7%)
Schizofrenia	8 (5%)	14 (9%)	3 (4%)	25 (6%)

TEAE	Podgrupa chorych w fazie OLE			Ogółem chorzy w fazie OLE (N = 388)
	PP/PP (N = 161)	PP/PBO (N = 153)	TM/PP (N = 74)	
	n (%)			
Depresja	8 (5%)	4 (3%)	0 (0%)	12 (3%)
Niepokój	1 (1%)	7 (5%)	2 (3%)	10 (3%)
Infekcje i zakażenia	32 (20%)	25 (16%)	15 (20%)	72 (19%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	10 (6%)	6 (4%)	6 (8%)	22 (6%)
Zaburzenia układu nerwowego	26 (16%)	22 (14%)	10 (14%)	58 (15%)
Ból głowy	10 (6%)	9 (6%)	4 (5%)	23 (6%)
Zawroty głowy	4 (2%)	2 (1%)	5 (7%)	11 (3%)
Konieczność wykonania badań medycznych	20 (12%)	25 (16%)	12 (16%)	57 (15%)
Łagodne zaczerwienienie w miejscu iniekcji	≤ 4%	≤ 4%	≤ 4%	≤ 4%
Stężenie TC > 7,758 mmol/l	1/151 (1%)	3/142 (2%)	1/64 (2%)	5/357 (1%)
Stężenie HDL < 0,905 mmol/l	10/151 (7%)	19/142 (13%)	8/64 (13%)	37/357 (10%)
Stężenie LDL	> 4,1376 mmol/l	6/149 (4%)	17/138 (12%)	29/349 (8%)
	< 2,3015 mmol/l	27/149 (18%)	15/138 (11%)	56/349 (16%)
Stężenie TG > 5,715 mmol/l	0/151 (0%)	4/142 (3%)	1/64 (2%)	5/357 (1%)
Stężenie glukozy	> 16,653 mmol/l	2/152 (1%)	1/144 (1%)	4/360 (1%)
	< 2,204 mmol/l	-	-	-
<b>Nowe TEAEs występujące wyłącznie w fazie OLE</b>				
Ogółem	bd.	bd.	bd.	22 (6%) <sup>^^</sup>
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (0%)	6 (4%*)	0 (0%)	6 (2%)
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Istotne klinicznie TEAEs</b>				
TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi	bd.	bd.	bd.	25 (6%) <sup>#</sup>
Konieczność leczenia objawów pozapiramidowych <sup>##</sup>	bd.	bd.	bd.	33 (8,5%)
Zwiększenie masy ciała	7 (4%)	11 (7%)	7 (9%)	25 (6%) <sup>§</sup>
Zwiększenie masy ciała o ≥ 7%	bd.	bd.	bd.	47 (13%) <sup>§§</sup>
TEAEs związane z metabolizmem glukozy	bd.	bd.	bd.	14 (4%) <sup>§</sup>
TEAEs wskazujące na arytmie ( <i>torsade de pointes</i> , nagły zgon)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tachykardia zatokowa	1 (< 1%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (< 1%*)

TEAE	Podgrupa chorych w fazie OLE			Ogółem chorzy w fazie OLE (N = 388)
	PP/PP (N = 161)	PP/PBO (N = 153)	TM/PP (N = 74)	
	n (%)			
Skorygowany odstęp QTcLD $\geq$ 480 ms lub zwiększenie > 60 ms	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Omdlenia	1 (< 1%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (< 1%*)
TEAEs związane z prolaktyną	bd.	bd.	bd.	13 (3%) <sup>§§</sup>
Stężenie prolaktyny > 2 x GGN w dowolnym momencie	<i>kobiety:</i> 53/73 (73%)	42/67 (63%)	19/25 (76%)	114/165 (69%)*
	<i>mężczyźni:</i> 23/80 (29%)	23/77 (30%)	10/40 (25%)	56/197 (28%)*
Stężenie prolaktyny > 2 x GGN na końcu fazy OLE	<i>kobiety:</i> 35/73 (48%)	28/67 (42%)	12/25 (48%)	75/165 (45%)*
	<i>mężczyźni:</i> 12/80 (15%)	14/77 (18%)	6/40 (15%)	32/197 (16%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przypadku poszczególnych TEAEs wyróżniono te, które występowały u  $\geq$  5% chorych w którejkolwiek z podgrup;

^^ w tym najczęstsze: zaburzenia psychiatryczne (n = 19; 5%); żadne z AEs w ocenie badacza nie było związane z leczeniem, z wyjątkiem 1 przypadku pogorszenia schizofrenii w podgrupie TM/PP; żadne z AEs nie skutkowało wycofaniem chorego z badania;

# w tym najczęstsze: drżenie (n = 8; 2%); nie odnotowano poważnych TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi lub prowadzących do przerwania leczenia; w podgrupie PBO/PP odnotowano 1 przypadek łagodnej późnej dyskinezy, prawdopodobnie związanej z leczeniem w ocenie badacza (odnotowany 28 dni po podaniu 12 iniekcji paliperidonu);

### na końcu fazy OLE nie odnotowano istotnego pogorszenia objawów pozapiramidowych – mediana (zakres) zmian wyniku skali SAS: 0 (od -1 do 1), skali AIMS: 0 (od -4 do 6), skali BARS: 0 (bd.); brak aktywności wykazywało 94% i 95% chorych odpowiednio wyjściowo na końcu fazy OLE;

<sup>§</sup> w tym przypadki uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza: n = 20 (5%);

<sup>§§</sup> najmniejszy odsetek zwiększenia masy ciała o  $\geq$  7% odnotowano w podgrupie PP/PP; ogółem średnia zmiana masy ciała wyniosła 0,9 (SD: 4,3) kg;

<sup>§</sup> w tym: zwiększenie stężenia glukozy we krwi (n = 9), cukrzyca (n = 3, w tym 1 przypadek w podgrupie PBO/PP skutkujący przerwaniem leczenia), hiperglikemia (n = 2), zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (n = 2), żadne nie zostało uznane za poważne (*serious*) w definicji wytycznych ICH;

<sup>§§</sup> najczęstsze: brak menstruacji (n = 6), mlekokot (n = 3);

† w dowolnym punkcie czasowym wydłużonej fazy badania.

Odsetki chorych, u których obserwowano zaburzenia gospodarki lipidowej – nieprawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, wynosiły od 1% do 10% i były nieco większe w podgrupach chorych PP/PP i TM/PP niż w podgrupie PBO/PP. W przypadku oceny zmian ciągłych tych, oraz innych, parametrów laboratoryjnych nie odnotowano znaczących różnic w trakcie wydłużonej fazy badania *Hough 2010*. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 275. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie wydłużonej fazy badania *Hough 2010* (publikacja *Gopal 2011*).

TEAE	N	Podgrupa chorych w fazie OLE			N	Ogółem chorzy w fazie OLE		
		PP/PP	N	PP/PBO			N	TM/PP
Średnia zmiana (SD) vs w.p.								
TC [mmol/l]	150	0,2 (0,67)	140	0,2 (0,86)	64	0,1 (0,85)	354	0,2 (0,78)
LDL [mmol/l]	148	0,2 (0,58)	136	0,1 (0,66)	62	0,1 (0,76)	346	0,1 (0,65)
HDL [mmol/l]	150	0,0 (0,29)	140	0,0 (0,26)	64	-0,1 (0,22)	354	0,0 (0,27)
TG [mmol/l]	152	0,3 (1,36)	144	0,2 (1,27)	64	0,3 (1,82)	360	0,2 (1,42)
Glukoza [mmol/l]	150	0,0 (0,65)	140	0,2 (0,98)	64	0,2 (0,92)	354	0,1 (0,85)

TEAE	N	Podgrupa chorych w fazie OLE					N	Ogółem chorzy w fazie OLE
		PP/PP	N	PP/PBO	N	TM/PP		
		Średnia zmiana (SD) vs w.p.						
Prolaktyna (M) [mmol/l]	80	-2,6 (12,0)	77	7,2 (15,5)	40	-0,7 (9,3)	197	1,6 (13,7)
Prolaktyna (K) [mmol/l]	73	-3,1 (37,3)	67	17,0 (40,5)	25	6,6 (36,6)	165	6,5 (39,4)

#### 1.7.6.2.1. Ocena bezpieczeństwa w fazie OLE badania *Hough 2010* w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czasu trwania schizofrenii

W dodatkowej publikacji *Sliwa 2012* przedstawiono wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa i tolerancji paliperidonu u chorych ze schizofrenią rozpoznaną niedawno ( $\leq 5$  lat) i u pacjentów chorujących przewlekle ( $> 5$  lat). Dane prezentowano dla określonych punktów czasowych wydłużonej fazy badania *Hough 2010*. Autorzy publikacji przeprowadzili ocenę istotności statystycznej różnic obserwowanych pomiędzy wyróżnionymi podgrupami chorych, w ramach której przedstawiali współczynniki RR wraz z 95% przedziałem ufności.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych raportowanych u  $\geq 2\%$  chorych w którejkolwiek z podgrup podczas trwania terapii paliperidonem w fazie OLE badania *Hough 2010*.

*Tabela 276. Poszczególne działania niepożądane w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czasu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012).*

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani ( $\leq 5$ lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy ( $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI) <sup>^</sup>
	n	%	n	%	
<b>1 miesiąc</b>					
AEs ogółem	68	31,5%	183	42,7%	<b>0,738 (0,589; 0,924); IS</b>
Bezsennaść	13*	6,0%	40*	9,3%	0,645 (bd.; bd.)
Pogorszenie schizofrenii	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)
Pobudzenie	1*	0,5%	13*	3,0%	0,153 (bd.; bd.)
<b>3 miesiące</b>					
AEs ogółem	112	51,9%	264	61,5%	<b>0,843 (0,726; 0,978); IS</b>
Niepokój	21*	9,7%	32*	7,5%	1,303 (bd.; bd.)
Bezsennaść	21*	9,7%	61*	14,2%	0,684 (bd.; bd.)
Pogorszenie schizofrenii	10*	4,6%	34*	7,9%	0,584 (bd.; bd.)
Zaburzenia psychotyczne	5*	2,3%	19*	4,4%	0,523 (bd.; bd.)

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani (≤ 5 lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy (> 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI) <sup>^</sup>
	n	%	n	%	
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	2*	0,9%	14*	3,3%	0,284 (bd.; bd.)
Zwiększenie masy ciała	1*	0,5%	12*	2,8%	0,166 (bd.; bd.)
<b>6 miesięcy</b>					
AEs ogółem	129	59,7%	296	69,0%	<b>0,866 (0,763; 0,982); IS</b>
Nudności	9*	4,2%	9*	2,1%	1,986 (bd.; bd.)
Niepokój	26*	12,0%	41*	9,6%	1,259 (bd.; bd.)
Bezsenność	26*	12,0%	69*	16,1%	0,748 (bd.; bd.)
Pobudzenie	5*	2,3%	22*	5,1%	0,451 (bd.; bd.)
Zaburzenia psychiatryczne	6*	2,8%	27*	6,3%	0,441 (bd.; bd.)
Zwiększenie masy ciała	3*	1,4%	16*	3,7%	0,372 (bd.; bd.)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	3*	1,4%	21*	4,9%	<b>0,284 (0,086; 0,941); IS</b>
Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	1*	0,5%	12*	2,8%	0,166 (bd.; bd.)
<b>9 miesięcy</b>					
AEs ogółem	141	65,3%	312	72,7%	0,898 (0,801; 1,005)
Nudności	9*	4,2%	9*	2,1%	1,986 (bd.; bd.)
Niepokój	29*	13,4%	44*	10,3%	1,309 (bd.; bd.)
Bezsenność	29*	13,4%	71*	16,6%	0,811 (bd.; bd.)
Pobudzenie	6*	2,8%	22*	5,1%	0,542 (bd.; bd.)
Zaburzenia psychiatryczne	7*	3,2%	29*	6,8%	0,479 (bd.; bd.)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	4*	1,9%	24*	5,6%	<b>0,331 (0,116; 0,942); IS</b>
Infekcje dróg moczowych	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)
Halucynacje	0*	0,0%	9*	2,1%	0,104 (bd.; bd.)
<b>12 miesięcy</b>					
AEs ogółem	148	68,5%	320	74,6%	0,919 (0,826; 1,021)
Nudności	9*	4,2%	9*	2,1%	1,986 (bd.; bd.)
Niepokój	32*	14,8%	45*	10,5%	1,412 (bd.; bd.)
Bezsenność	30*	13,9%	71*	16,6%	0,839 (bd.; bd.)

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani (≤ 5 lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy (> 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI) <sup>^</sup>
	n	%	n	%	
Pobudzenie	6*	2,8%	22*	5,1%	0,542 (bd.; bd.)
Zaburzenia psychiatryczne	7*	3,2%	29*	6,8%	0,479 (bd.; bd.)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	5*	2,3%	26*	6,1%	<b>0,382 (0,149; 0,981); IS</b>
Infekcje dróg moczowych	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)
Biegunka	0*	0,0%	10*	2,3%	0,094 (bd.; bd.)
<b>Koniec wydłużonej fazy badania</b>					
AEs ogółem	153	70,8%	330	76,9%	0,921 (0,833; 1,018)
Grypa	6*	2,8%	3*	0,7%	<b>3,972 (1,003; 15,730); IS</b>
Brak menstruacji	7*	3,2%	4*	0,9%	<b>3,476 (1,029; 11,744); IS</b>
Zaburzenia pozapiramidowe	10*	4,6%	10*	2,3%	1,986 (bd.; bd.)
Nudności	10*	4,6%	11*	2,6%	1,806 (bd.; bd.)
Niepokój	36*	16,7%	49*	11,4%	1,469 (bd.; bd.)
Pogorszenie schizofrenii	27*	12,5%	45*	10,5%	1,192 (bd.; bd.)
Pobudzenie	6*	2,8%	23*	5,4%	0,518 (bd.; bd.)
Zaburzenia psychiatryczne	8*	3,7%	31*	7,2%	0,513 (bd.; bd.)
Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	4*	1,9%	17*	4,0%	0,467 (bd.; bd.)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6*	2,8%	31*	7,2%	<b>0,384 (0,163; 0,907); IS</b>
Halucynacje, przestyszenia	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w publikacji *Sliwa 2012* na wykresie nie przedstawiono wartości 95% przedziału ufności – szczegółowe dane prezentowano jedynie w przypadku działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia istotnie różniło się między podgrupami chorych;

IS istotne statystycznie.

W większości analizowanych punktów czasowych fazy OLE częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była zbliżona w obrębie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (≤ 5 lat) w porównaniu do pacjentów chorujących przewlekle (> 5 lat). Znamienne różnice odnotowano w przypadku zapalenia błony śluzowej, którego ryzyko wystąpienia było o 62-72% niższe u chorych z diagnozą schizofrenii postawioną niedawno (≤ 5 lat) – w 6., 9. i 12. miesiącu po podaniu pierwszej dawki paliperidonu, oraz na końcu fazy OLE, odpowiednio RR = 0,284 (95% CI: 0,086; 0,941), RR = 0,331 (95% CI: 0,116; 0,942), RR = 0,382 (95% CI: 0,149; 0,981) i RR = 0,384 (95% CI: 0,163; 0,907). Z kolei częstość występowania grypy i braku menstruacji na końcu wydłużonej fazy badania

była istotnie większa wśród niedawno zdiagnozowanych pacjentów, odpowiednio RR = 3,972 (95% CI: 1,003; 15,730) i RR = 3,476 (95% CI: 1,029; 11,744). Ogólnie w okresie 1, 3 i 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki paliperidonu odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi był istotnie mniejszy w podgrupie pacjentów z diagnozą schizofrenii postawioną niedawno w odniesieniu do pacjentów chorujących przewlekłe, odpowiednio RR = 0,738 (95% CI: 0,589; 0,924), RR = 0,843 (95% CI: 0,726; 0,978) i RR = 0,866 (95% CI: 0,763; 0,982) dla analizowanych punktów czasowych.

Ponadto w publikacji *Sliwa 2012* podano, że zarówno częstość występowania sedacji, jak i senności była niewielka i oscylowała w okolicach 1% w obu podgrupach pacjentów, w każdym z analizowanych punktów czasowych.

W powyższej publikacji podano również dane na temat poszczególnych działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym, które przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 277. Poszczególne działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie okresu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012).*

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani (≤ 5 lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekłe chorzy (> 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI)*	
	n	%	n	%		
AEs związane z zespołem pozapiramidowym	1 miesiąc	5	2,3%	25	5,8%	<b>0,40 (0,16; 0,98); IS</b>
	3 miesiące	11	5,1%	39	9,1%	0,56 (0,29; 1,05); NS
	6 miesięcy	13	6%	44	10,3%	0,59 (0,32; 1,05); NS
	9 miesięcy	13	6%	46	10,7%	0,56 (0,31; 1,00); NS
	12 miesięcy	16	7,4%	50	11,7%	0,64 (0,37; 1,08); NS
	koniec wydłużonej fazy badania	20	9,3%	54	12,6%	0,74 (0,45; 1,18); NS
<b>Parkinsonizm</b>	<b>12</b>	<b>5,6%</b>	<b>24</b>	<b>5,6%</b>	<b>0,99 (0,51; 1,92); NS</b>	
Zaburzenia pozapiramidowe	10	4,6%	10	2,3%	1,99 (0,86; 4,58); NS	
Wzmoczone napięcie mięśni	2	0,9%	9	2,1%	0,44 (0,11; 1,79); NS	
Szttywność mięśniowa	0	0,0%	5	1,2%	0,18 (0,02; 1,84); NS	
Ślinotok	0	0,0%	2	0,5%	0,40 (0,04; 4,39); NS	
Naprężenie mięśniowe	0	0,0%	2	0,5%	0,40 (0,04; 4,39); NS	
<b>Hiperkinezy</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>	<b>19</b>	<b>4,4%</b>	<b>0,52 (0,20; 1,33); NS</b>	
Akatyzja	4	1,9%	14	3,3%	0,57 (0,20; 1,61); NS	
Niepokój ruchowy	1	0,5%	6	1,4%	0,33 (0,05; 2,07); NS	

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani ( $\leq 5$ lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy ( $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
<b>Dystonia</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>	<b>8</b>	<b>1,9%</b>	0,50 (0,12; 2,04); NS
Skurcze mięśni	1	0,5%	4	0,9%	0,50 (0,07; 3,27); NS
Dystonia	0	0,0%	3	0,7%	0,28 (0,03; 3,00); NS
Napady wejrzeniowe	1	0,5%	1	0,2%	1,99 (0,21; 18,96); NS
<b>Drżenie</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>9</b>	<b>2,1%</b>	0,22 (0,04; 1,33); NS
<b>Dyskinezy</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>	<b>7</b>	<b>1,6%</b>	0,57 (0,13; 2,37); NS
Dyskinezy	1	0,5%	5	1,2%	0,40 (0,06; 2,54); NS
Drgania mięśni	1	0,5%	1	0,2%	1,99 (0,21; 18,96); NS
Dyskinezy późne	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Jedynie w przypadku oceny ogółem działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym, odnotowano istotne różnice pomiędzy wyróżnionymi podgrupami chorych (rozpoznanie schizofrenii w okresie  $\leq 5$  lat vs  $> 5$  lat) – dotyczyły one okresu 1. miesiąca po podaniu pierwszej dawki paliperidonu, RR = 0,39 (95% CI: 0,16; 0,97). Wszystkie poszczególne działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym występowały u podobnego odsetka chorych w obu podgrupach. Ponadto w publikacji *Sliwa 2012* podano, że częstość występowania niespecyficycznych zaburzeń pozapiramidowych była mniejsza w podgrupie pacjentów z chorobą przewlekłą niż u pacjentów niedawno zdiagnozowanych, odpowiednio 2,3% vs 4,6%, natomiast akatyzi – większa, odpowiednio 3,3% vs 1,9%; w żadnym z porównań różnice nie były istotne statystycznie.

Kolejną grupą działań niepożądanych opisaną w publikacji *Sliwa 2012* były działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy. Dane dotyczące częstości ich występowania przedstawia tabela poniżej.

*Tabela 278. Poszczególne działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie okresu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012).*

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani ( $\leq 5$ lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy ( $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
AEs związane z metabolizmem glukozy	6	2,8%	22	5,1%	0,54 (0,23; 1,27); NS
Zwiększenie stężenia glukozy	4	1,9%	17	4,0%	0,47 (0,17; 1,30); NS



Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani ( $\leq 5$ lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy ( $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
zy we krwi					
Hiperglikemia	1	0,5%	3	0,7%	0,66 (0,10; 4,58); NS
Cukrzyca	1	0,5%	2	0,5%	0,99 (0,13; 7,53); NS
Cukrzyca typu 2	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00); NS
Zwiększenie zapotrzebowania na insulinę	2	0,9%	1	0,2%	3,97 (0,52; 30,21); NS
Komplikacje diabetologiczne	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00); NS
Upośledzenie tolerancji glukozy	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ocenie żadnego z poszczególnych działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami z niedawną diagnozą schizofrenii ( $\leq 5$  lat) a pacjentami z chorobą przewlekłą. Autorzy publikacji *Sliwa 2012* podali, że średnie stężenie glukozy na końcu wydłużonej fazy badania *Hough 2010* było zbliżone pomiędzy powyższymi podgrupami chorych, MD = -0,1 (95% CI: -0,61; 0,32), p = 0,5436.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny działań niepożądanych związanych z prolaktyną, obserwowanych u chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat) i u pacjentów chorych przewlekle ( $> 5$  lat) w trakcie leczenia paliperidonem w ramach wydłużonej fazy badania *Hough 2010*.

*Tabela 279. Poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie okresu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012).*

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani ( $\leq 5$ lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy ( $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
AEs związane z prolaktyną	17	7,9%	15	3,5%	<b>2,25 (1,16; 4,36); IS</b>
Brak menstruacji	7	3,2%	4	0,9%	<b>3,48 (1,10; 11,00); IS</b>
Mlekotok	2	0,9%	6	1,4%	0,66 (0,15; 2,83); NS
Nieregularne miesiączki	2	0,9%	3	0,7%	1,32 (0,27; 6,57); NS
Zaburzenia erekcji	2	0,9%	2	0,5%	1,99 (0,35; 11,18); NS
Zaburzenia seksualne	2	0,9%	1	0,2%	3,97 (0,52; 30,21); NS
Skąpe miesiączkowanie	1	0,5%	1	0,2%	1,99 (0,21; 18,96); NS

Działanie niepożądane	Pacjenci niedawno zdiagnozowani ( $\leq 5$ lat) (n = 216)		Pacjenci przewlekle chorzy ( $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Ból piersi	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24); NS
Tkliwość piersi	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00); NS
Ginekomastia	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24); NS
Hiperprolaktynemia	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24); NS
Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24); NS
Zmniejszenie libido	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Jedynie istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentami ze schizofrenią niedawno zdiagnozowaną a chorymi z przewlekłą schizofrenią odnotowano pod względem ryzyka wystąpienia ogółem działań niepożądanych związanych z prolaktyną oraz w przypadku oceny ryzyka wystąpienia braku menstruacji, odpowiednio RR = 2,25 (95% CI: 1,16; 4,36) i RR = 3,48 (95% CI: 1,10; 11,00). Ponadto wiadomo, że średnie stężenie prolaktyny w trakcie całego badania było wyższe u pacjentek zdiagnozowanych niedawno w porównaniu do chorych przewlekle, jednak różnice te nie były znamienne.

Autorzy publikacji *Sliwa 2012* podali także, że nie zaobserwowano istotnych różnic w zmianie masy ciała między analizowanymi podgrupami chorych na końcu wydłużonej fazy badania *Hough 2010*, MD = 0,8 (95% CI: -1,15; 2,75), p = 0,42.

#### 1.7.6.2.2. Ocena bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji w badaniu *Hough 2010*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkową publikację do badania *Hough 2010*: *Sliwa 2014*, w której przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem metabolicznych działań niepożądanych, w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI w momencie rozpoczęcia przejściowej fazy tego badania (łącznie 644 chorych). Do oceny tej włączano wszystkich pacjentów leczonych paliperidonem w ramach kolejnych etapów badania – fazy przejściowej (9 tygodni), dostosowania i stabilizacji dawkowania (24 tygodnie), etapu z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (okres leczenia zależny od wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub jego zakończenia w momencie wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu), opcjonalna faza wydłużona (52 tygodni) – mediana całkowitego okresu ekspozycji na paliperidon: 204 (zakres: 6-1009) dni.

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych metabolicznych działań niepożądanych w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie BMI (< 19 kg/m<sup>2</sup> – niedowaga; BMI ≥ 19 kg/m<sup>2</sup> do < 25 kg/m<sup>2</sup> – prawidłowa masa ciała BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> do < 30 kg/m<sup>2</sup> – nadwaga, BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> – otyłość) w okresie obserwacji od rozpoczęcia fazy przejściowej (TR) do zakończenia wydłużonej fazy (OLE) badania *Hough 2010*.

*Tabela 280. Ocena bezpieczeństwa paliperidonu w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie BMI w badaniu Hough 2010; okres obserwacji od początku fazy przejściowej do zakończenia wydłużonej fazy badania (publikacja Sliwa 2014).*

Działanie niepożądane	Wyróżniona podgrupa chorych			
	BMI < 19 kg/m <sup>2</sup> (N = 29)	19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> (N = 229)	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> (N = 232)	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (N = 154)
n (%)				
Jakiegokolwiek AEs	16* (55,0%)	179* (78,0% <sup>#</sup> )	172* (74,3% <sup>#</sup> )	119* (77,5% <sup>#</sup> )
Jakiegokolwiek metaboliczne AEs	0 (0%)	34 (14,9%)	34 (14,7%)	37 (24%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	0 (0%)	0 (0%)	1 <sup>†</sup> (0,4%*)	0 (0%)
Zgony	0 (0%)	2 <sup>††</sup> (0,8%*)	0 (0%)	1 <sup>††</sup> (0,6%*)
<b>Metaboliczne działania niepożądane<sup>§</sup></b>				
Zwiększenie masy ciała <sup>§§</sup>	0 (0%)	26* (11,4%)	17* (7,3%)	18* (11,7%)
Zwiększenie masy ciała o ≥ 7%	0 (0%)	34* (15%)	9* (4%)	9* (6,0%)
Zwiększenie stężenia glukozy we krwi <sup>§§</sup>	0 (0%)	5* (2,2%)	9* (3,9%)	7* (4,6%)
Stężenie glukozy we krwi > 300 mg/dl (w jednym pomiarze)	0 (0%)	2/85 (2,4%*)	0 (0%)	1/41 (2,4%*)
Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego <sup>§§</sup>	0 (0%)	5* (2,6%)	3* (1,3%)	7* (4,6%)
Stężenie cholesterolu całkowitego > 300 mg/dl	0 (0%)	1/84 (1,2%*)	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększenie stężenia trójglicerydów <sup>§§</sup>	0 (0%)	5* (2,6%)	3* (1,3%)	6* (3,9%)
Stężenie trójglicerydów > 500 mg/dl	0 (0%)	1/85 (1%)	0 (0%)	1/51 (2%)
Zwiększenie stężenia cholesterolu LDL <sup>§§</sup>	0 (0%)	4* (1,8%)	1* (0,4%)	4* (2,6%)
Stężenie cholesterolu LDL > 160 mg/dl	0 (0%)	3/56 (5%)	3/53 (6%)	3/30 (10%)
Zwiększenie stężenia insuliny <sup>§§</sup>	0 (0%)	2* (0,9%)	4* (1,7%)	7* (4,6%)
<b>Poszczególne działania niepożądane występujące podczas trwania leczenia<sup>^</sup></b>				
Bezsennosc <sup>^^</sup>	3* (10,3% <sup>#</sup> )	44* (19,2% <sup>#</sup> )	44* (18,9% <sup>#</sup> )	22* (14,3% <sup>#</sup> )
Niepokój <sup>^^</sup>	3* (10,3% <sup>#</sup> )	25* (10,9% <sup>#</sup> )	26* (11,2% <sup>#</sup> )	31* (19,9% <sup>#</sup> )

Działanie niepożądane	Wyróżniona podgrupa chorych			
	BMI < 19 kg/m <sup>2</sup> (N = 29)	19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> (N = 229)	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> (N = 232)	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (N = 154)
	n (%)			
Pogorszenie objawów schizofrenii^^	2* (6,9%#)	23* (10,0%#)	25* (10,8%#)	22* (14,2%#)
Zaburzenia psychiczne^^	1* (3,4%#)	16* (7,0%#)	13* (5,5%#)	9* (5,8%#)
Pobudzenie	0 (0%#)	11* (4,8%#)	6* (2,6%#)	12* (7,8%#)
Depresja	0 (0%#)	7* (3,0%#)	6* (2,6%#)	5* (3,3%#)
Halucynacje, przesłyszenia	1* (3,4%#)	4* (1,8%#)	7* (3,0%#)	3* (1,9%#)
Halucynacje	2* (6,9%#)	4* (1,8%#)	7* (3,0%#)	1* (0,7%#)
Paranoja	2* (6,9%#)	1* (0,4%#)	5* (2,2%#)	4* (2,6%#)
Ból głowy	1* (3,4%#)	28* (12,2%#)	25* (10,8%#)	24* (15,5%#)
Zawroty głowy	0 (0%#)	14* (6,2%#)	6* (2,6%#)	7* (4,5%#)
Akatzja	2* (6,9%#)	1* (3,0%#)	4* (1,6%#)	5* (3,2%#)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	2* (6,9%#)	14* (6,1%#)	14* (6,1%#)	7* (4,5%#)
Nudności	0 (0%#)	6* (2,6%#)	7* (3,0%#)	8* (5,2%#)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytano z wykresu;

‡ przypadek odnotowano w trakcie etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem;

‡‡ w tym 1 przypadek samobójstwa, 1 zgon w wyniku wypadku i 1 z powodu udaru;

§ do pozostałych metabolicznych AEs, występujących u < 2% chorych we wszystkich podgrupach należały: znaczące (*abnormal*) zwiększenie stężenia insuliny, obecność glukozy w moczu, zwiększenie apetytu, hiperglikemia, cukrzyca, cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę, zespół metaboliczny, dyslipidemia, upośledzenie tolerancji glukozy, hipertrójglicydemia, nadwaga (dane przedstawione wyłącznie na wykresie w publikacji *Sliwa 2014*);

§§ najczęstsze metaboliczne działania niepożądane (występujące u > 2% chorych w którejkolwiek z podgrup);

^ występujące u ≥ 5% chorych w którejkolwiek z podgrup;

^^ najczęstsze działania niepożądane (występujące u ≥ 5% chorych w populacji ogółem).

Ogółem w trakcie terapii (od rozpoczęcia przejściowej fazy do zakończenia wydłużonej fazy badania) działania niepożądane obserwowano u 55% chorych z niedowagą (BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>) do ponad 70% w pozostałych podgrupach. Odnotowano 1 (0,4%) przypadek przerwania terapii z powodu działań niepożądanych u chorego z nadwagą. Do najczęstszych działań niepożądanych, raportowanych u ≥ 5% chorych podczas leczenia łącznie we wszystkich podgrupach, należały bezsenność, niepokój i pogorszenie objawów schizofrenii. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy częstością występowania poszczególnych TEAEs a wartościami BMI u chorych. W analizowanym okresie obserwacji odnotowano 3 zgony.

Metaboliczne działania niepożądane obserwowano u około 15% chorych z prawidłową masą ciała lub nadwagą i u 24% osób otyłych, nie stwierdzono AEs tego typu u pacjentów z niedowagą. Najczęstszymi metabolicznymi AEs, występującymi u > 2% chorych w którejkolwiek z podgrup, były: zwiększenie masy ciała (7,3-11,7%), zwiększone stężenie glukozy we krwi (2,2-4,6%), a także zwiększone stę-

żenie cholesterolu (1,3-4,6%), trójglicerydów (1,3-3,9%), LDL (0,4-2,6%) i insuliny (0,9-4,6%). Z reguły częstość występowania metabolicznych AEs była nieco większa u chorych otyłych niż u pacjentów z mniejszym BMI (z prawidłową masą ciała lub nadwagą).

Ponadto u pacjentów wyjściowo z niedowagą lub prawidłową masą ciała w trakcie okresu obserwacji (od początku fazy TR do końca fazy OLE) obserwowano tendencję do zwiększania BMI do następnej z kolei kategorii BMI, odpowiednio u 67% (6/9) i 28% (25/89), podczas gdy w przypadku pacjentów z nadwagą odsetek ten był mniejszy – 16% (11/70). Z drugiej strony u chorych z otyłością lub nadwagą, odpowiednio u 19% (8/43) i 9% (8/84). Tendencje te odpowiadały średnim zmianom masy ciała i wartości BMI – największe i istotne statystycznie obserwowano u chorych z niedowagą lub prawidłową masą ciała, nieco mniejsze u chorych z nadwagą, a najmniejsze i nieistotne statystycznie u pacjentów otyłych. Szczegółowe dane liczbowe dotyczące tych zmian (od rozpoczęcia fazy przejściowej do zakończenia etapu z podwójnym zaślepieniem, TR → DB, lub do zakończenia wydłużonej fazy badania, TR → OLE) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 281. Zmiana masy ciała i BMI chorych w podgrupach wyróżnionych na podstawie BMI w badaniu Hough 2010 (publikacja Sliwa 2014).

Podgrupa chorych	Okres obserwacji	N	Średnia w.p. (SD) <sup>#</sup>	N	Średnia w.k. (SD) <sup>#</sup>	Średnia zmiana (SD)
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>						
BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	5	59,81 (3,97)	5	62,03 (4,43)	2,22* (bd.); NS
	TR → OLE	9	56,71 (6,64)	9	60,50 (5,96)	<b>3,82 (4,83); p = 0,0450</b>
19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	71	65,57 (7,97)	71	68,67 (8,42)	<b>3,10* (bd.); p ≤ 0,05</b>
	TR → OLE	89	66,01 (8,42)	89	69,56 (7,74)	<b>3,48 (5,99); p &lt; 0,001</b>
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	70	75,32 (10,63)	70	77,09 (5,20)	<b>1,77* (bd.); p ≤ 0,05</b>
	TR → OLE	84	76,65 (11,96)	84	78,42 (11,52)	<b>1,62 (4,84); p = 0,003</b>
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	54	99,24 (16,84)	54	101,46 (18,6)	2,22 (bd.); NS
	TR → OLE	43	98,80 (14,18)	43	99,68 (20,38)	0,79 (11,12); p = 0,645
<b>Zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>						
BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	5	18,13 (0,49)	5	18,75 (1,1)	0,62* (bd.); NS
	TR → OLE	9	18,40 (0,36)	9	19,87 (1,82)	<b>1,47* (bd.); p ≤ 0,05</b>
19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	71	22,57 (1,58)	71	23,43 (2,31)	<b>0,86* (bd.); p ≤ 0,05</b>
	TR → OLE	89	22,71 (1,46)	89	23,94 (2,55)	<b>1,23* (bd.); p ≤ 0,05</b>
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	70	26,88 (1,46)	70	27,74 (2,43)	<b>0,86* (bd.); p ≤ 0,05</b>

Podgrupa chorych	Okres obserwacji	N	Średnia w.p. (SD) <sup>#</sup>	N	Średnia w.k. (SD) <sup>#</sup>	Średnia zmiana (SD)
	TR → OLE	84	27,14 (1,34)	84	27,88 (2,07)	<b>0,74* (bd.); p ≤ 0,05</b>
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	TR → DB	54	35,20 (4,38)	54	35,70 (5,96)	0,50* (bd.); NS
	TR → OLE	43	34,62 (4,13)	43	35,11 (6,94)	0,49* (bd.); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytano z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W trakcie okresu obserwacji od rozpoczęcia fazy przejściowej badania *Hough 2010* do zakończenia wydłużonego etapu tego badania większość rozpatrywanych parametrów laboratoryjnych nie ulegała istotnym statystycznie zmianom, niezależnie od analizowanej podgrupy chorych. Jedyne istotne zmiany, jakie odnotowano dotyczyły zwiększenia stężenia glukozy w surowicy ( $p = 0,0019$ ), cholesterolu całkowitego ( $p = 0,0202$ ) i LDL ( $p = 0,0249$ ) u pacjentów z wyjściowo prawidłową masą ciała i zwiększenia stężenia glukozy u osób z nadwagą ( $p = 0,0036$ ). Dane dotyczące oceny zmian parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających zaburzenia metaboliczne chorych w okresie od rozpoczęcia fazy przejściowej do zakończenia etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (DB vs TR) oraz do zakończenia wydłużonej fazy badania (OLE vs TR) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 282. Zmiana wybranych parametrów metabolicznych w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie BMI w badaniu *Hough 2010* (publikacja *Sliwa 2014*).

Okres obserwacji	DB vs TR			OLE vs TR			
	Podgrupa chorych	N	Średnia zmiana (SD)	Ocena istotności	N	Średnia zmiana (SD)	Ocena istotności
<b>Stężenie glukozy w surowicy [mg/dl]</b>							
	BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	5	14,6 (18,39)	$p = 0,1506$	8	3,9 (18,36)	$p = 0,5694$
	19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	70	2,0 (17,89)	$p = 0,3563$	85	10,2 (29,17)	<b><math>p = 0,0019</math></b>
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	68	7,0 (20,81)	<b><math>p = 0,0068</math></b>	77	9,9 (29,00)	<b><math>p = 0,0036</math></b>
	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	52	-2,1 (24,20)	$p = 0,5313$	39	3,5 (30,34)	$p = 0,4772$
<b>Stężenie insuliny [μU/ml]</b>							
	BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	4	-2,5 (4,36)	$p = 0,3345$	7	0,3 (17,59)	$p = 0,9671$
	19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	61	-0,6 (16,56)	$p = 0,7900$	72	0,8 (13,71)	$p = 0,6288$
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	63	3,2 (21,64)	$p = 0,2517$	76	1,5 (19,62)	$p = 0,4928$
	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	50	-4,3 (21,25)	$p = 0,1562$	40	-5,25 (36,13)	$p = 0,3642$
<b>Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]</b>							
	BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	5	-10,2 (36,27)	$p = 0,5636$	8	-3,25 (28,96)	$p = 0,7602$

Okres obserwacji		DB vs TR		OLE vs TR		
Podgrupa chorych	N	Średnia zmiana (SD)	Ocena istotności	N	Średnia zmiana (SD)	Ocena istotności
19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	71	-1,7 (28,87)	p = 0,6320	85	7,9 (30,87)	<b>p = 0,0202</b>
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	64	-8,9 (26,99)	<b>p = 0,0104</b>	75	-1,0 (36,04)	p = 0,8034
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	52	-17,2 (34,78)	<b>p = 0,0008</b>	40	1,0 (22,43)	p = 0,7741
<b>Stężenie cholesterolu HDL [mg/dl]</b>						
BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	5	-2,8 (2,86)	p = 0,0941	8	-0,2 (7,92)	p = 0,9314
19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	71	-1,6 (12,83)	p = 0,2828	85	0,3 (13,46)	p = 0,8095
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	64	0,13 (8,93)	p = 0,9112	75	-1,6 (10,75)	p = 0,1869
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	51	-0,2 (9,27)	p = 0,8805	39	1,0 (10,92)	p = 0,5514
<b>Stężenie cholesterolu LDL [mg/dl]</b>						
BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	5	-6,0 (23,64)	p = 0,6007	8	1,7 (21,67)	p = 0,8259
19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	71	0,2 (26,18)	p = 0,9388	82	6,8 (26,86)	<b>p = 0,0249</b>
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	61	-9,6 (23,10)	<b>p = 0,0020</b>	72	-0,1 (30,29)	p = 0,9814
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	45	-18,8 (28,82)	<b>p = 0,0001</b>	38	-2,1 (20,97)	p = 0,5347
<b>Stężenie trójglicerydów [mg/dl]</b>						
BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	5	-5,4 (79,94)	p = 0,8872	8	-22,6 (65,95)	p = 0,3642
19 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	71	-1,8 (54,93)	p = 0,7813	85	5,3 (87,44)	p = 0,5765
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	64	-8,5 (129,2)	p = 0,5985	75	-3,57 (135,8)	p = 0,8203
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	52	-0,8 (97,12)	p = 0,9535	40	13,8 (65,18)	p = 0,1875

DB etap badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (z ang. *double-blind*);  
TR przejściowy etap badania (z ang. *transition*).

### 1.7.6.3. Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne

W badaniu *Hough 2010* dane dotyczące powyższego punktu końcowego prezentowano w postaci liczby zdarzeń w przeliczeniu na paciento-rok (liczba zdarzeń w stosunku do średniego okresu ekspozycji na leczenie) dla chorych, którzy w ramach etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem otrzymywali paliperidon lub placebo, a następnie otrzymywali leczenie paliperidonom w wydłużonej fazie badania, odpowiednio PBO/PP i PP/PP. Dodatkowo w każdej podgrupie wykonano analizę w obrębie chorych z rozpoznaniem schizofrenii w okresie < 5 i ≥ 5 lat. Przedstawiono również wyniki dla łącznej liczby chorych uwzględnionych w analizie (uczestniczący w obu powyższych etapach badania, dla których były dostępne dane odnośnie zużycia zasobów medycznych). Dane dotyczące częstości hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 283. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w badaniu Hough 2010 (publikacja Kozma 2011).

Rodzaj analizy	Oceniany etap badania			Ocena istotności statystycznej	
	przed włączeniem do badania	etap z podwójnym zaślepieniem	wydłużona faza badania (OLE)		
<b>Hospitalizacje [liczba zdarzeń/pacjento-rok]</b>					
PBO/PP	łącznie	bd.	0,27	0,06	<b>p = 0,005</b>
	rozpoznanie choroby < 5 lat	bd.	0,19	0,08	p = 0,303
	rozpoznanie choroby ≥ 5 lat	bd.	0,30	0,05	<b>p = 0,007</b>
PP/PP	łącznie	bd.	0,11	0,04	p = 0,076
	rozpoznanie choroby < 5 lat	bd.	0,16	0,05	p = 0,252
	rozpoznanie choroby ≥ 5 lat	bd.	0,10	0,03	p = 0,166
łącznie	0,35	bd.	0,04	<b>p &lt; 0,001</b>	
<b>Wizyty ambulatoryjne [liczba zdarzeń/pacjento-rok]</b>					
PBO/PP	łącznie	bd.	0,04	0,03	no.
	rozpoznanie choroby < 5 lat	bd.	0,00	0,00	no.
	rozpoznanie choroby ≥ 5 lat	bd.	0,05	0,05	no.
PP/PP	łącznie	bd.	0,01	0,01	p = 0,667
	rozpoznanie choroby < 5 lat	bd.	0,00	0,02	no.
	rozpoznanie choroby ≥ 5 lat	bd.	0,02	0,00	no.
łącznie	bd.	no.	no.	no.	

no. nie oceniono z uwagi na małą liczbę zdarzeń.

W przypadku chorych leczonych paliperidonem w ramach wydłużonej fazy badania Hough 2010, którzy zostali włączeni bezpośrednio z grupy placebo do etapu badania z podwójnym zaślepieniem, częstość występowania hospitalizacji zmalała o 78% (z 0,27 osobo-lat do 0,06 osobo-lat), zmiana była istotna statystycznie,  $p = 0,005$ . Podobne obserwacje poczyniono w obrębie pacjentów z czasem trwania schizofrenii  $\geq 5$  lat, odpowiednio redukcja częstości hospitalizacji z 0,19 do 0,08 zdarzeń/pacjento-rok,  $p = 0,007$ , z kolei u chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną do 5 lat, odnotowana zmiana nie była znamienna statystycznie,  $p = 0,303$ .

Wśród pacjentów, którzy w trakcie etapu badania z podwójnym zaślepieniem, otrzymywali paliperidon, a następnie kontynuowali stosowanie tego leku w ramach fazy wydłużonej, redukcja częstości



hospitalizacji pomiędzy tymi etapami badania nie była znamienne, odpowiednio 0,11 vs 0,04 osobolat,  $p = 0,076$ , co odzwierciedlało założenie badaczy o stabilność stanu pacjenta w trakcie etapu z podwójnym zaślepieniem, który został zakończony w momencie analizy wstępnej (po wykazaniu istotnej wyższości paliperidonu nad placebo w ocenie czasu do nawrotu choroby). Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na czas trwania schizofrenii ( $< 5$  lat i  $\geq 5$  lat) potwierdziły powyższe wnioskowanie, odpowiednio  $p = 0,252$  i  $p = 0,166$ .

Największą redukcję częstości hospitalizacji (o 89%) obserwowano dla porównania okresu przed włączeniem z etapem badania z podwójnym zaślepieniem, odpowiednio 0,35 vs 0,04, zmiana ta była istotna statystycznie,  $p < 0,001$ .

W przypadku oceny częstości wizyt ambulatoryjnych, z uwagi na małą liczbę zdarzeń, w większości porównań nie było możliwe przeprowadzenie oceny statystycznej zachodzących zmian. Wiadomo jedynie, że częstość hospitalizacji nie zmieniła się znamienne u chorych otrzymujących paliperidon w fazie z randomizacją w porównaniu do wydłużonej fazy badania,  $p = 0,667$ .

## 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W niniejszym raporcie przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania preparatu XEPLION w formie iniekcji do mięśnia naramiennego lub pośladkowego w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów, otrzymujących terapię paliperidonem lub rysperydonem (*ChPL Xeplion 2015 z dnia 23.03.2015*).

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzyja (zależna od wielkości dawki), nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka oraz częstoskurcz.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie działania niepożądane występujące u uczestników badań klinicznych przyjmujących XEPLION. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ).

Tabela 284. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego XEPLION na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zakażenie oka, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, akaroza skórna, ropień podskórny	grzybica paznokci	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	zmniejszenie liczby leukocytów, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili	agranulocytoza <sup>5</sup> , neutropenia, trombocytopenia	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	hiperprolaktynemia <sup>1</sup>	-	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	obecność glukozy w moczu

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				Nieznana
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbęd często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	cukrzyca <sup>3</sup> hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	zatrucie wodne <sup>5</sup> , cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>5</sup> , hipoglikemia, polidypsja	-
Zaburzenia psychiczne	bezsenność <sup>4</sup>	pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	przytępiiony afekt <sup>5</sup> , anorgazmia	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parkinsonizm <sup>2</sup> , akatyzja <sup>2</sup> , sedacja/senność, dystonia <sup>2</sup> , zawroty głowy, dyskineza <sup>2</sup> , drżenie	późne dyskinezy, napady drgawkowe <sup>4</sup> , omdlenia, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, śpiączka cukrzycowa <sup>5</sup> , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja <sup>5</sup> , kiwanie głową <sup>5</sup>	-
Zaburzenia oka	-	-	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra <sup>5</sup> , zaburzenia ruchów gałki ocznej, rotacyjne ruchy gałek ocznych, światłowstręt, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha	-	-
Zaburzenia serca	-	bradykardia, tachykardia	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	niemiarowość zatokowa	-
Zaburzenia naczyniowe	-	nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	zatorowość płucna <sup>5</sup> , zakrzepica żył głębokich, niedokrwienie <sup>5</sup> , napady zaczerwienienia	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, zastój krwi w płucach, sapanie, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	zespół bezdechu śródsewnego <sup>5</sup> , hiperwentylacja <sup>5</sup> , zachłystowe zapalenie płuc <sup>5</sup> , przekrwienie dróg oddechowych dysfonia <sup>5</sup>	-

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	-	ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba	dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka i jelit, suchość śluzówki jamy ustnej, wzdęcia	zapalenie trzustki, niedrożność jelit <sup>5</sup> , ileus, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, dysfagia, zapalenie warg <sup>5</sup>	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczka <sup>5</sup>	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka	pokrzywka, świąd, łysienie, wyprysk, sucha skóra, rumień, trądzik	obrzęk naczyniowy <sup>5</sup> , wysypka polekowa, hiperkeratoza, odbarwienie skóry <sup>5</sup> , łojotokowe zapalenie skóry <sup>5</sup> , łupież	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból mięśniowo-szkieletowy, bóle pleców	skurcze mięśni, sztywność stawów, ból szyi, ból stawów	rabdomioliza <sup>5</sup> , zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała <sup>5</sup> , obrzęk stawów, osłabienie mięśni	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	nietrzymanie moczu, częstomocz, dysuria	zastój moczu	-	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-	-	-	noworodkowy zespół odstawienny <sup>5</sup>	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, opóźnienia miesiączki, zaburzenia miesiączkowania <sup>4</sup> ginekoma-stia, mlekotok, zaburzenia seksualne, wydzielina z pochwy	priapizm <sup>5</sup> , ból piersi, dyskomfort piersi, obrzmienie, piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	gorączka, astenia, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	obrzęk twarzy, obrzęk <sup>4</sup> , nieprawidłowy sposób chodzenia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stwardnienie	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała <sup>5</sup> , dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, pragnienie, zespół odstawienny <sup>5</sup> , ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, torbiel w miejscu wstrzyknięcia <sup>5</sup> , krwiak w miejscu wstrzyknięcia	-

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	upadek	-	-

<sup>1</sup> patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”;

<sup>2</sup> patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”;

<sup>3</sup> w badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych produktem leczniczym XEPLION w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,47% u wszystkich osób leczonych produktem leczniczym XEPLION;

<sup>4</sup> **bezsenna** obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **napady drgawkowe** obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny; **obrzęk** obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty. **zaburzenia miesiączkowania** obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie;

<sup>5</sup> nie stwierdzono w badaniach klinicznych produktu XEPLION, lecz stwierdzano po wprowadzeniu palipererydonu do obrotu.

### **Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania różnych postaci farmaceutycznych rysperydonu.**

Palipererydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu XEPLION.

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe;

Zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny);

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (stwierdzane podczas stosowania rysperydonu w postaci wstrzyknięć): martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia;

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### Reakcja anafilaktyczna

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu produktu XEPLION u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub palipererydonu.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Nasilenie większości zgłaszanych reakcji określano jako łagodne do umiarkowanego. We wszystkich badaniach fazy 2. i 3. w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia odczucia z czasem. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego były postrzegane jako nieznacznie bardziej bolesne od wstrzyknięć takiej samej dawki do mięśnia pośladkowego. Pozostałe reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowały się przeważnie łagodnym nasileniem. Były to m.in.: stwardnienie (często), świąd (niezbyt często) i guzki (rzadko).

### Objawy pozapiramidowe (EPS)

Objawy pozapiramidowe uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykinezja, hipokinezja, maskowata twarz, napięcie mięśni, akinezja, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładziznowy oraz drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyzyzja (w tym akatyzyzja, niepokój psychoruchowy, hiperkinezja, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozja, atetozja i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, wzmożone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurotonus, skurcz języka i szczękocisk) oraz drżenie. Należy zauważyć, że uwzględniono szersze spektrum objawów, które niekoniecznie mają pochodzenie pozapiramidowe.

### Zwiększenie masy ciała

W trwającym 13 tygodni badaniu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 150 mg zaobserwowano u części badanych z nieprawidłowym zwiększeniem masy ciała ( $\geq 7\%$ ) tendencję związaną z dawką. Działanie to wystąpiło u 5% badanych z grupy przyjmującej placebo i u 6%, 8%, oraz 13% w grupach stosujących XEPLION w dawkach, odpowiednio, 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W trwającej 33 tygodnie otwartej fazie przejściowej/podtrzymującej długoterminowego badania dotyczącego zapobiegania nawrotom, 12% badanych przyjmujących XEPLION spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała  $\geq 7\%$  od fazy podwójnie ślepej próby aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu wyjścia fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

### Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących XEPLION. Działania niepożądane, które mogą się wiązać ze zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok, zaburzenia menstruacji, ginekomastia) wystąpiły ogółem u <1% badanych.

### Działania wspólne

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemierności komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*. Zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość występowania nieznana).

### 1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperidonu podawanego w iniekcji domięśniowej w leczeniu chorych ze schizofrenią przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeplion.

Na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono, informację o produkcie leczniczym Invega® Sustenna® (substancja czynna: palmitynian paliperidonu) przeznaczonym do podania w iniekcji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem tego leku (zachodzącymi u  $\geq 5\%$  pacjentów i 2-krotnie częściej w porównaniu z placebo) były reakcje w miejscu podania leku, senność/uspokojenie, zawroty głowy, akatyżja i objawy pozapiramidowe (FDA 2014).

Stosowanie tego leku jest zabronione w terapii psychozy związanej z demencją (ang. *dementia related psychosis*) u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych (takich jak udar, przejściowy atak niedokrwienny, w tym przypadki śmiertelne). U pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne, w tym paliperidon, obserwowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego. W przypadku jego wystąpienia należy natychmiast zakończyć stosowanie leku przeciwpsychotycznego i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Jeśli po ustąpieniu objawów pacjent nadal wymaga leczenia przeciwpsychotycznego ponowna terapia powinna przebiegać pod ścisłą obserwacją. Neonatalna ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne w czasie trzeciego trymestru ciąży stwarza ryzyko rozwoju zaburzeń pozapiramidowych i/lub objawów odstawiennych. W związku z tym, że nie przeprowadzono badań nad produktem leczniczym Invega® Sustenna® wśród kobiet ciężarnych jego stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do sytuacji, w których korzyści kliniczne dla matki przewyższają ryzyko potencjalnych wad płodu (FDA 2014).

W związku z tym, że paliperidon może powodować wydłużenie odcinka QT zabronione jest jednoczesne stosowanie tego leku i leków przeciwarrytmicznych, w tym klasy IA (np. chinidyny, prokainaidu)



lub klasy III (np. amidaronu, satalolu), leków przeciwpsychotycznych (np. chloropromazyny, tiorydazyny), antybiotyków (np. gatifloksacyny, moksifloksacyny) lub innych leków wydłużających odcinek QT. Ponadto nie należy stosować paliperydonu u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT (ang. *congenital long QT syndrome*) oraz arytmia serca udokumentowaną w historii choroby. Ryzyko rozwoju późnej dyskinezy wzrasta wraz z wydłużaniem czasu terapii oraz wzrostem całkowitej skumulowanej dawki leku przeciwpsychotycznego, chociaż należy zauważyć, że może ona rozwinąć się także po relatywnie krótkim okresie podawania niskich dawek leku (rzadkie przypadki). Biorąc ten fakt pod uwagę długotrwała terapia preparatem Invega® Sustenna® powinna być zarezerwowana dla pacjentów z przewlekłą schizofrenią, którzy odpowiadają na terapię lekami przeciwpsychotycznymi a dawki powinny być jak najmniejsze i podawane przez jak najkrótszy czas. Jeśli pomimo zastosowania tych środków wystąpią objawy późnej dyskinezy zalecane jest przerwanie podawania leku, jednak niektórzy pacjenci mogą wymagać dalszego jego podawania pomimo widocznych objawów. Istnieją doniesienia (dane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub badania epidemiologiczne) wskazujące na możliwość wystąpienia po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych atypowych hiperglikemii lub cukrzycy (w niektórych przypadkach prowadzących do kwasicy ketonowej, śpiączki hiperosmolarnej lub śmierci). Nieliczne przypadki hiperglikemii lub cukrzycy dotyczyły także chorych leczonych produktem Invega® Sustenna®. Z tego powodu pacjentom ze zdiagnozowaną cukrzycą oraz pacjentom z czynnikami ryzyka jej rozwoju (np. otyłością lub przypadkami choroby w rodzinie) rozpoczynającym leczenie tym produktem powinno się regularnie monitorować poziom glukozy we krwi, zaś wszyscy pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów hiperglikemii. W niektórych przypadkach ich rozwinięcie może prowadzić do konieczności zaprzestania podawania leków przeciwpsychotycznych. U pacjentów leczonych neuroleptykami atypowymi obserwowano zwiększenie poziomu lipidów oraz wzrost masy ciała (zalecane jest monitorowanie zmian masy ciała). Wśród pacjentów leczonych paliperydonem obserwowano przypadki hipotonii ortostatycznej i omdleń, dlatego preparat Invega® Sustenna® powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową (np. chorobą serca, przebyłym zawałem serca lub udarem czy zaburzeniami przewodzenia), chorobą naczyń mózgowych lub czynnikami predysponującymi do wystąpienia hipotonii (np. odwodnionych, z hipowolemią lub leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi). U pacjentów podatnych na rozwój nadciśnienia należy monitorować czynności życiowe pod kątem objawów ortostatycznych. W badaniach klinicznych oraz/lub przeprowadzanych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowywano przejściową leukopenię, neutropenię lub agranulocytosę związaną z podaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Invega (paliperydonu w formie doustnej). Już przy pierwszych oznakach klinicznie istotnego spadku liczby leukocytów, przy nieobecności innych czynników zaburzających wynik, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Invega® Sustenna®. Pacjenci z klinicznie istotną neu-

tropenią powinni być ściśle monitorowani a u pacjentów z ciężką neutropenią (całkowita liczba neutrofilów  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ) należy przerwać podawanie palmitynianu paliperidonu domięśniowo. Paliperidon, podobnie jak rysperydon, powoduje podwyższenie poziomu prolaktyny (FDA 2014).

Dodatkowo na stronach internetowych FDA odnaleziono działanie niepożądane zgłoszone w systemie MADUE (ang. *Manufacturer and User Facility Device Experience*) przez pielęgniarkę, która usłyszała trzask podczas zwalniania tłoka strzykawki z preparatem Invega® Sustenna® (FDA 2012).

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem nie odnaleziono informacji o chorych leczonych palmitynianem paliperidonu (FDA 2015).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że działaniami niepożądanymi najczęściej występującymi po zastosowaniu produktu leczniczego Xeplion były bezsenność, ból głowy, niepokój, infekcje górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu iniekcji, parkinsonizm, wzrost masy ciała, pobudzenie, senność, nudności, bóle mięśni i kości, tachykardia, drżenie, ból brzucha, wymioty, biegunka, męczliwość i dystonia. Ponadto podkreślono, że pobudzenie i senność wydają się być związane z przyjmowaną dawką leku (EMA 2014).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1 808 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii palmitynianem paliperidonu podawanym w iniekcji. Do najczęstszych należały: zaburzenia psychiatryczne (35,0% chorych), zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania (29,0%) oraz zaburzenia układu nerwowego (29,0%) (*EudraVigilance* 2015).

Data ostatniego wyszukiwania: 20 maja 2015 r.

## 1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących palmitynianu paliperidonu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę „paliperidone OR invega OR xeplion”. Poszukiwano badań trwających lub zakończonych, w przypadku których nie podano informacji o publikacji opisującej wyniki końcowe (wykluczono badania przedwcześnie zakończone oraz o nieznanym statusie). Dodatkowo z wyszukiwania wyłączono badania, których wyniki odnaleziono w ramach przeprowadzonego przez autorów raportu wyszukiwania badań pierwotnych. Włączano próby kliniczne z randomizacją lub badania obserwacyjne, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo paliperidonu podawanego w iniekcji domięśniowej raz w miesiącu w porównaniu do dowolnego komparatora. Wykluczano badania, w których palmitynian paliperidonu o przedłużonym działaniu podawano doustnie lub w postaci iniekcji co trzy miesiące (chyba że stanowił komparator). Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili dorośli chorzy na schizofrenię.

Wyszukiwanie przeprowadzono 20 maja 2015 r. i otrzymano 174 trafienia, spośród których 16 badań spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu. Charakterystykę włączonych badań w toku zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 285. *Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperidonu.*

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01451736	Clinical and Cognitive Effects of Paliperidone Palmitate vs. Oral Risperidone in First-Episode Schizophrenia.	<b>Metodyka:</b> badanie kliniczne IV fazy z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym. <b>Cel:</b> porównanie skuteczności rysperydonu podawanego doustnie i palmitynianu paliperidonu w postaci długodziałającej iniekcji w leczeniu pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (w wieku 18-45 lat).	<b>Rozpoczęcie:</b> październik 2011. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2017 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - grudzień 2017). <b>Liczba uczestników:</b> 170. <b>Sponsor:</b> University of California, Los Angeles. Trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01682161	An Open-Label, Comparative Study of Immediate or Delayed Switch to Paliperidone Palmitate in Patients Unsatisfied With Current Oral Atypical Antipsychotics to Evaluate the Evolution of Medication Satisfaction and Adherence.	<b>Metodyka:</b> wielośrodkowe prospektywne badanie kliniczne IV fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, porównujące sposoby dawkowania leku. <b>Cel:</b> ocena wpływu zmiany leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi na palmitynian paliperidonu w postaci długodziałającej iniekcji na zadowolenie z leczenia oraz stopień przestrzegania zaleceń lekarskich pacjentów ze schizofrenią.	<b>Rozpoczęcie:</b> styczeń 2012. <b>Zakończenie:</b> wrzesień 2013 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - wrzesień 2013). <b>Liczba uczestników:</b> 154. <b>Sponsor:</b> Janssen Korea, Ltd., Korea. Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01860781	The Effect of Paliperidone Palmitate in Schizophrenia: A Prospective Naturalistic Case Series Study	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne obserwacyjne badanie kliniczne IV fazy, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu u pacjentów ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> sierpień 2011.</p> <p><b>Zakończenie:</b> sierpień 2014 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - marzec 2014).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 30.</p> <p><b>Sponsor:</b> Seoul National University Hospital.</p> <p>Trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT01795547	A 28-week, Randomised, Open-label Study Evaluating the Effectiveness of Aripiprazole Once-monthly Versus Paliperidone Palmitate in Adult Patients With Schizophrenia.	<p><b>Metodyka:</b> badanie kliniczne III fazy z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności aripiprazolu podawanego raz w miesiącu z palmitynianem paliperidonu w postaci długodziałającej iniekcji u dorosłych pacjentów ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> luty 2013</p> <p><b>Zakończenie:</b> wrzesień 2014 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 296.</p> <p><b>Sponsor:</b> H. Lundbeck A/S.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>
NCT01258920	A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Patients With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p><b>Cel:</b> długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu w postaci długodziałającej iniekcji u japońskich pacjentów ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> październik 2010.</p> <p><b>Zakończenie:</b> listopad 2012 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – listopad 2012).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 201.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Pharmaceutical K.K.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>
NCT01527305	An Open-Label, Prospective, Non-Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Subjects With Acute Schizophrenia.	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne IV fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu u pacjentów ze schizofrenią z zaostrzeniem choroby.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2012.</p> <p><b>Zakończenie:</b> grudzień 2013 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - grudzień 2013).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 212.</p> <p><b>Sponsor:</b> Johnson &amp; Johnson Pte Ltd.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>
NCT01685931	Effectiveness, Safety and Tolerability of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate in Patients With Schizophrenia Previously Unsuccessfully Treated by Oral Antipsychotics and With Acute Symptom of Schizophrenia: A 13-Week, Open-label, Single-arm, Multi-center, Prospective, Interventional Study Followed by a Naturalistic Additional 1 Year Follow up.	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne IV fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa indywidualnie dopasowanego dawkowania palmitynianu paliperidonu u pacjentów ze schizofrenią wcześniej nieskutecznie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> listopad 2012.</p> <p><b>Zakończenie:</b> grudzień 2014 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - grudzień 2014).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 617.</p> <p><b>Sponsor:</b> Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01819818	Korea Post-Marketing Surveillance of Invega Sustenna.	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, prospektywne, kohortowe badanie kliniczne IV fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperidonu u koreańskich pacjentów ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2011.</p> <p><b>Zakończenie:</b> lipiec 2016 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - lipiec 2016).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 3000.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Korea, Ltd., Korea.</p> <p>Trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT02146547	European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial.	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie kliniczne IV fazy, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> ocena potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania leków przeciwpsychotycznych typu „depot” w porównaniu z lekami doustnymi (paliperidonu i aripiprazolu).</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> luty 2015.</p> <p><b>Zakończenie:</b> lipiec 2018 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - maj 2018).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 600.</p> <p><b>Sponsor:</b> UMC Utrecht.</p> <p>Rekrutacja uczestników nie została jeszcze rozpoczęta.</p>
NCT01947803	Safety and Effectiveness of Paliperidone Palmitate in 25-week Treatment on Chinese Patients With Schizophrenia: an Open-label, Single-arm, Multicenter Prospective Study.	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe prospektywne badanie kliniczne IV fazy, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa i odpowiedzi na leczenie palmitynianem paliperidonu podawanym chińskim pacjentom ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2013.</p> <p><b>Zakończenie:</b> luty 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - luty 2015).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 353.</p> <p><b>Sponsor:</b> Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje uczestników.</p>
NCT01458379	Brain Myelination Effects of Paliperidone Palmitate vs. Oral Risperidone in First Episode Schizophrenia.	<p><b>Metodyka:</b> badanie kliniczne IV fazy, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności palmitynianu paliperidonu w postaci iniekcji długodziałającej i doustnego rysperydonu w poprawie mielinizacji mózgu i funkcji poznawczych u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> sierpień 2012.</p> <p><b>Zakończenie:</b> grudzień 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – październik 2014).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 50.</p> <p><b>Sponsor:</b> University of California, Los Angeles.</p> <p>Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji uczestników.</p>
NCT01515423	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-inferiority Study of Paliperidone Palmitate 3 Month and 1 Month Formulations for the Treatment of Subjects With Schizophrenia.	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> wykazanie nie mniejszej skuteczności („non-inferiority”) palmitynianu paliperidonu w postaci iniekcji co 3 miesiące vs co 1 miesiąc u pacjentów ze schizofrenią stabilnych po wcześniejszym leczeniu palmitynianem paliperidonu w postaci iniekcji raz w miesiącu.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> maj 2012.</p> <p><b>Zakończenie:</b> maj 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - luty 2015).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 1430.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Research &amp; Development, LLC.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01448720	Treatment of Patients With Recently Exacerbated Schizophrenia With Paliperidone Palmitate - A Pilot Study.	<p><b>Metodyka:</b> badanie kliniczne III fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności palmitynianu paliperidonu u pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2011.</p> <p><b>Zakończenie:</b> grudzień 2013 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - grudzień 2013).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 142.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>
NCT01926912	HOSPital Use of Paliperidone Palmitate - A Prospective Non-Interventional Study.	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne, kohortowe badanie kliniczne IV fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa i skuteczności palmitynianu paliperidonu stosowanego w warunkach szpitalnych u pacjentów ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> maj 2013.</p> <p><b>Zakończenie:</b> sierpień 2014 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - sierpień 2014).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 372.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen-Cilag International NV.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>
NCT01698216	Switching From Risperidone Long Acting Injection (Consta®) to Paliperidone Palmitate (Sustenna®) in Patients With Schizophrenia and Its Influence on Subjective Well-Being: A Prospective Observational Study.	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i częstości działań niepożądanych występujących po zmianie terapii rysperydonu LAI na palmitynian paliperidonu u pacjentów ze schizofrenią.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2011</p> <p><b>Zakończenie:</b> wrzesień 2014 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – marzec 2014).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 50.</p> <p><b>Sponsor:</b> Seoul National University Hospital.</p> <p>Trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT01362426	A Quality Use of Medicine Clinical Registry to Assess Clinical Outcomes in Patients With Schizophrenia Treated With Intramuscular Injections of Paliperidone Palmitate.	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne badanie obserwacyjne IV fazy, bez grupy kontrolnej <i>PEARL</i>.</p> <p><b>Cel:</b> ocena częstości nawrotów schizofrenii w populacji australijskiej w trakcie ciągłej obserwacji 12-miesięcznej, porównanie z publikowanymi danymi literaturowymi.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> marzec 2011</p> <p><b>Zakończenie:</b> maj 2013.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 127.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen-Cilag Pty Ltd.</p> <p>Badanie zakończone, nie podano informacji o publikacji prezentującej wyniki końcowe.</p>



## 1.11. Wyniki

Zastosowana strategia wyszukiwania umożliwiła zidentyfikowanie 13 przeglądów systematycznych: *Berardis 2013*, *Carter 2012*, *Citrome 2010*, *Fleischhacker 2009*, *Gentile 2013*, *Gopal 2011a*, *Hoy 2010*, *Koola 2012*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012* i *Nussbaum 2013* (aktualizacja wyników wyszukiwania), *Olivares 2011* i *Rauch 2013*. Zidentyfikowane opracowania wtórne uwzględniały wszystkie badania ostatecznie włączone do niniejszego raportu, wyniki wyszukiwania dotyczące palmitynianu paliperidonu przedstawione w odnalezionych przeglądach potwierdzają czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. Wnioski płynące z analizy badań uwzględnionych w tych przeglądach są zgodne z tymi uzyskanymi na podstawie niniejszej analizy.

### Paliperidon vs rysperydon

Odnaleziono trzy badania z randomizacją bezpośrednio porównujące paliperidon z rysperydonem: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, w których testowano hipotezę „non-inferiority”. Włączono również dodatkowe publikacje do badania *Pandina 2011* prezentujące wyniki (i) w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii doustnej w okresie 2. tygodni przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem (rysperydon, inne leki lub brak doustnych leków przeciwpsychotycznych w tym okresie) – *Alphs 2013*; (ii) w podgrupie chorych ze znaczą lub ciężką postacią schizofrenii (przynajmniej 5-punktowy wynik w skali CGI-S) – *Fu 2014*; lub (iii) z rozpoznaniem schizofrenii w okresie do 5 lat – *Fu 2014a*. Okres obserwacji w badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wynosił 13 tygodni, a we *Fleischhacker 2012* był dłuższy – 53 tygodnie. łącznie do grup paliperidonu włączono 1215 chorych, a do grup rysperydonu – 1206 chorych.

### Skuteczność kliniczna

**Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).** W przypadku oceny głównego punktu końcowego, jakim była zmiana całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych, we wszystkich badaniach w obydwu grupach (paliperidon i rysperydon) wykazano poprawę objawów choroby. Oszacowana w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, nie przekraczała także progu „non-inferiority”, WMD = 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38),  $p = 0,226$ .

Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *Pandina 2011* ze względu na wcześniej stosowane doustne leki przeciwpsychotyczne (*Alphs 2013*), ciężkość choroby (*Fu 2014*) oraz okres od rozpoznania schizofrenii (*Fu 2014a*) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

**Zmiana wyniku podskal PANSS oceniających objawy pozytywne, negatywne i psychopatologiczne.**

Dane dotyczące takiej oceny przedstawili tylko autorzy badania *Li 2011*, w każdym przypadku spełniono kryterium „*non-inferiority*”.

**Zmiana wyniku poszczególnych domen PANSS.** Metaanaliza wyników badań *Pandina 2011* i *Li 2011* nie wykazała istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie objawów pozytywnych (WMD = 0,47 [95% CI: -1,18; 2,13],  $p = 0,5749$ ), negatywnych (WMD = 0,00 [95% CI: -0,48; 0,48],  $p > 0,9999$ ), domeny oceniającej dezorganizację myślenia (WMD = -0,09 [95% CI: -0,49; 0,30],  $p = 0,6517$ ), niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (WMD = 0,08 [95% CI: -0,51; 0,67],  $p = 0,7901$ ) oraz lęk i depresję (WMD = -0,09 [95% CI: -0,36; 0,19],  $p = 0,5357$ ). Znamiennych różnic nie wykazano także w zakresie podgrup wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie doustne (*Alphs 2013*).

**Zmiana wyniku skali PSP (*Personal and Social Performance Scale*).** Metaanaliza trzech włączonych badań nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy interwencjami: WMD = -0,61 (95% CI: -1,72; 0,50),  $p = 0,2843$ . W badaniu *Fleischhacker 2012* podobny odsetek chorych w obu grupach (43% vs 46%) uzyskał poprawę wyniku skali PSP: RB = 0,94 (95% CI: 0,79; 1,11).

Analizy w podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *Pandina 2011* ze względu na wcześniej stosowane doustne leki przeciwpsychotyczne (*Alphs 2013*), ciężkość choroby (*Fu 2014*) oraz okres od rozpoznania schizofrenii (*Fu 2014a*) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

**Zmiana wyniku skali CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*).** Metaanaliza badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* nie wykazała istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami: WMD = 0,07 (95% CI: -0,02; 0,16),  $p = 0,1256$ . Dodatkowe analizy w obrębie podgrup badania *Pandina 2011* potwierdziły to wnioskowanie (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).

**Zmiana wyniku skali SDS (*Schedule for Deficit Syndrome*).** W badaniu *Pandina 2011* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: MD = 0,0 (95% CI: -0,38; 0,36).

**Odpowiedź na leczenie ( $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS).** Metaanaliza trzech badań nie wykazała znamiennych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie pomiędzy ocenianymi interwencjami: RB = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,10),  $p = 0,3985$ , co potwierdziły analizy podgrup w badaniu *Pandina 2011* (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).

**Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.** Nie wykazano różnic pomiędzy paliperidonem i rysperydonem w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego, wynik metaanalizy trzech prób kli-



nicznych: RR = 1,46 (95% CI: 0,91; 2,36), p = 0,1177. Potwierdziły to analizy podgrup w badaniu *Pandina 2011* (*Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*).

### Bezpieczeństwo

Paliperidon w postaci domięśniowej charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do rysperydonu podawanego domięśniowo. Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ryzyku TEAEs (*treatment-emergent adverse events*) ogółem: RR = 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08), p = 0,4002; prowadzących do przerwania leczenia: RR = 1,27 (95% CI: 0,85; 1,89), p = 0,242; pogorszenia lub nawrotu objawów schizofrenii: RR = 1,16 (95% CI: 0,84; 1,60), p = 0,3762; zwiększenia masy ciała: RR = 1,05 (95% CI: 0,70; 1,59), p = 0,802. Natomiast poważne (*serious*) TEAEs obserwowano znamienne częściej u chorych leczonych do 53 tygodni paliperidonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61), p = 0,0182, NNH = 35 (95% CI: 19; 193). Przy interpretacji wyniku należy wziąć pod uwagę, że obserwowane różnice generowane są przez badanie *Fleischhacker 2012*, w którym zastosowano suboptymalne dawkowanie paliperidonu, a najczęstsze z poważnych TEAEs stanowiły zaburzenia psychotyczne i pogorszenie schizofrenii. W badaniu *Fleischhacker 2012* raportowano również znamienne częstsze wystąpienie TEAEs związanych z nawrotem, RR = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,82), NNH = 15 (95% CI: 8; 106).

Ogółem tolerancja w miejscu iniekcji była dobra, a większość AEs związanych z miejscem podania była łagodna. Ból w miejscu iniekcji występował istotnie częściej u pacjentów otrzymujących paliperidon w porównaniu do chorych z grupy rysperydonu, RR = 6,16 (95% CI: 2,61; 14,50), p < 0,0001, NNH = 27 (95% CI: 20; 46). W ocenie pacjentów w obydwu grupach ból w miejscu iniekcji osiągał najwyższe wartości po podaniu pierwszego zastrzyku, a średnie nasilenie bólu zmniejszało się w czasie. Pozostałe reakcje w miejscu iniekcji (takie jak stwardnienie i opuchlizna) występowały z podobną częstością w obu grupach.

Spośród poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice w częstości ich występowania odnotowano dla akatyzji. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia akatyzji u chorych leczonych paliperidonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94), p = 0,016, NNT = 40 (95% CI: 22; 205).

Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był podobny w obydwu grupach, z wyjątkiem hiperkinezy, która występowała istotnie rzadziej u pacjentów leczonych przez 53 tygodnie paliperidonem niż rysperydonem w ramach badania *Fleischhacker 2012*, RR = 0,60 (95% CI: 0,37; 0,99), NNT = 26 (95% CI: 13; 1157). W badaniu tym nie odnotowano przypadków dyskinez późnych, a w próbie *Pandina 2011* to działanie niepożądane stwier-

dzono u dwóch pacjentów (po jednym w każdej z grup), żaden z przypadków nie był ciężki ani poważny. W badaniu *Fleischhacker 2012* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku pogorszenia objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych stosujących dodatkowo leki anty-EPS, RR = 0,89 (95% CI: 0,63; 1,25), p = 0,4943. Odsetek chorych wymagających leków anty-EPS na końcu okresu obserwacji zmniejszył się w każdej z grup. Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy oraz z prolaktyną występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

### Paliperidon – poszerzona ocena

Poszerzoną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa paliperidonu przeprowadzono w oparciu o badania *Bressington 2015*, *Coppola 2012*, *Hough 2009*, *Hough 2010*, *PALMFlexS* i *Zhang 2015*.

W badaniu *PALMFlexS* analizowano efektywność paliperidonu podawanego w indywidualnie dopasowanej dawce w różnych podgrupach pacjentów ze schizofrenią: z ostrymi objawami po niepowodzeniu wcześniejszego doustnego leczenia przeciwpsychotycznego, z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu wcześniejszego doustnego leczenia lub bez objawów ostrych, ale po niepowodzeniu wcześniej stosowanych długo działających leków antypsychotycznych (w ocenie wyróżniono 5 preparatów: haloperidol, flupentyksol, flufenazynę, zuklopentiksol i rysperydon LAI). Próba *Zhang 2015* była badaniem prowadzonym w krajach azjatyckich i pacyficznych, które miało na celu ocenę efektywności klinicznej u chorych z wczesną schizofrenią, którzy przechodzili na leczenie paliperidonem po terapii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Celem retrospektywnego badania *Bressington 2015* była ocena częstości hospitalizacji w okresie roku po rozpoczęciu leczenia paliperidonem, w odniesieniu do okresu przed terapią formą depot. W próbie obserwacyjnej *Coppola 2012* oceniano długoterminowe bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę paliperidonu stosowanego w maksymalnej dopuszczalnej dawce 150 mg eq. W badaniu z randomizacją *Hough 2009* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo paliperidonu podawanego w miesiąc pośladowy lub naramienny. Ostatnie analizowane badanie, *Hough 2010*, było badaniem z randomizacją i grupą kontrolną, jednak w opisywanym rozdziale potraktowano go jako badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, gdyż przedstawiono dane jedynie z otwartego etapu przejściowego i fazy ustalania dawki. Łącznie w badaniach dotyczących poszerzonej oceny ocenie poddano 2933 chorych.

### Skuteczność kliniczna

#### Ocena skuteczności w badaniu *PALMFlexS*

W grupie pacjentów z objawami ostrymi po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi podczas stosowania paliperidonu:

- 66,7% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*);
- odnotowano znamienne poprawę zarówno wyniku całkowitego: -31,0 (SD: 29,0) pkt.,  $p < 0,0001$ , jak i poszczególnych podskal i domen skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*);
- ciężkość choroby oceniana wg skali CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*) uległa redukcji, -1,5 (SD: 1,3) pkt.,  $p < 0,0001$ ;
- u 82,1% pacjentów stwierdzono minimalną, dużą lub bardzo dużą poprawę ciężkości choroby;
- istotnej poprawie uległo samopoczucie chorych oceniane wg skali SWN-S (z ang. *Subjective well-being under Neuroleptics – Scale*) oraz zadowolenie pacjenta i lekarza z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych wg skali TSQM (z ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) (dla obu  $p < 0,0001$ );
- odnotowano istotne polepszenie funkcjonowania chorego wg skal PSP (z ang. *Personal and Social Performance Scale*) i Mini-ICF-APP (z ang. *International Classification of Functionality, Disability and Health rating for Activity and Participation Disorders in Psychological Illnesses*), odpowiednio średnia zmiana obu skal wyniosła 19,0 (SD: 18,7) i -8,0 (SD: 10,4) pkt. (dla obu  $p < 0,0001$ );
- poprawiła się jakość snu oraz zmniejszyła senność w ciągu dnia;
- zaobserwowano poprawę jakości życia wg podskal fizycznej i psychicznej SF-36 (zmiany wyniosły odpowiednio 1,9 pkt. i 11,0 pkt) oraz skali EQ-5D (z ang. *EuroQol 5-dimensional Questionnaire*) (zmiana o 12,15 pkt.) – stwierdzone różnice były istotne statystycznie.

W wyniku zastosowania paliperidonu u pacjentów z objawami nieostrymi po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych:

- kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wyniku całkowitego skali PANSS o  $\geq 20\%$ ) uzyskało 64,0% chorych;
- odnotowano znamienne polepszenie wszystkich podskal i domen skali PANSS, a także jej wyniku całkowitego: -11,7 (SD: 15,9) pkt.,  $p < 0,0001$ ;
- ponadto stwierdzono, że pacjenci rezygnujący z doustnych leków przeciwpsychotycznych z powodu braku skuteczności lub z innych powodów (np. niestosowania się chorego do zaleceń lekarskich) również wykazywali istotne zmiany wyników skali PANSS, co chorzy z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu takich leków ogółem;

- ciężkość choroby uległa istotnej redukcji, średnio o 0,6 (SD: 1,0) pkt. ,  $p < 0,0001$ ;
- wystąpiła poprawa samopoczucia, zadowolenia pacjenta i lekarza z wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz funkcjonalności chorych, ocenianych z użyciem odpowiednio skali SWN-S, TSQM oraz PSP i Mini-ICF-APP, dla wszystkich  $p < 0,0001$ ;
- odnotowano znamienne poprawę jakości życia: zmiana wyniku podskali fizycznej i psychicznej SF-36 (z ang. *Self-reported Health Status Questionnaire*) wyniosła odpowiednio 1,4 pkt. i 5,7 pkt., a zmiana wyniku skali EQ-5D 8,30 pkt. ( $p < 0,0001$  dla każdego).

Z kolei terapia paliperidonem u chorych bez ostrych objawów po niepowodzeniu wcześniejszych długo działających leków przeciwpsychotycznych w iniekcji prowadziła do:

- istotnej poprawy wyników skal PANSS, PSP i CGI-S;
- osiągnięcia klinicznej odpowiedzi na leczenie (redukcja wyniku PANSS o  $\geq 20\%$ ) u 54-62% chorych (w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych leków);
- znamiennej poprawy funkcjonalności chorych wg skali Mini-ICF-APP;
- polepszenia samopoczucia – w przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii haloperidolem, flupentyksolem oraz zuklopentiksolem obserwowana zmiana była istotna statystycznie;
- znamiennej poprawy jakości życia u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: haloperidolem (w ramach oceny wg podskali psychicznej SF-36), flupentyksolem (wg podskali psychicznej SF-36 i skali EQ-5D), flufenazyną (wg podskali fizycznej SF-36), zuklopentiksolem (wg podskali psychicznej SF-36 i skali EQ-5D) oraz rysperydonem LAI (wg podskali psychicznej SF-36 i skali EQ-5D).

#### **Ocena skuteczności w badaniu Zhang 2015**

Terapia paliperidonem u pacjentów z wczesną schizofrenią w okresie 18 miesięcy skutkowała:

- istotną statystycznie i klinicznie poprawą całkowitego wyniku skali PANSS: -11,3 (SD: 21,38) pkt.,  $p < 0,0001$ ; jak i znamiennej statystycznie redukcją wyników poszczególnych domen skali PANSS ( $p < 0,0001$ );
- odpowiedzią kliniczną ( $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS) u 73,9% chorych;
- znamienym złagodzeniem objawów ciężkości choroby ( $p < 0,0001$ ), ocenianych wg skali CGI-SCH (z ang. *Clinical Global Impression of Schizophrenia*), oraz istotnym polepszeniem satysfakcji ze stosowanego leczenia, analizowanej z użyciem MSQ (z ang. *Medication Satisfaction Questionnaire*): 0,8 (SD: 1,90) pkt.,  $p < 0,0001$ ;
- istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) remisją objawów choroby u 33,3% chorych;

- znamiennej redukcją liczby hospitalizacji w porównaniu do 12-miesięcznego okresu przed rozpoczęciem leczenia paliperidonem, odpowiednio 18,93 vs 74,25 dni/osobę/rok ( $p < 0,0001$ ), a także znamienym zmniejszeniem odsetka chorych wymagających hospitalizacji, odpowiednio 25% vs 39,7% ( $p < 0,001$ ) i zwiększeniem odsetka pacjentów nie wymagających przyjęcia do szpitala, odpowiednio 75% vs 60,3% ( $p < 0,001$ ).

### **Ocena skuteczności w pozostałych próbach**

Skala PANSS. W badaniu *Coppola 2012*, które miało na celu ocenę głównie farmakokinetyki paliperidonu, dlatego punkty końcowe dotyczące oceny objawów psychiatrycznych opisano marginalnie, średni całkowity wynik PANSS utrzymywał się na podobnym poziomie podczas całego okresu obserwacji (do badania włączono chorych ustabilizowanych). Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS od wartości początkowej wyniosły -0,08 oraz -2,70 pkt., odpowiednio w grupie chorych otrzymujących paliperidon w dawce 150 mg eq. oraz w grupie z indywidualnie dopasowanym dawkowaniem leku.

W fazie przejściowej (z otwartego etapu przejściowego i fazy ustalania dawki przed rozpoczęciem randomizacji) badania *Hough 2010* (9 pierwszych tygodni leczenia) obserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS – o 9,72 pkt. w porównaniu do wartości wyjściowej. W kolejnej części badania, fazie ustalania dawki (następne 24 tygodnie po fazie przejściowej) obserwowano dalsze zmniejszenie wyniku ogólnego tej skali – o 7,13 pkt. w 29. tygodniu leczenia oraz o 7,58 pkt. w 33. tygodniu, kiedy rozpoczęto fazę z randomizacją.

W badaniu *Hough 2009* (porównanie paliperidonu podawanego w miesiąc pośladkowy lub naramienny, włączano chorych ustabilizowanych) mediana zmian całkowitego wyniku skali PANSS w ciągu 25 tygodni leczenia wykazała brak lub niewielkie zmiany w poszczególnych grupach – dla dawek 50, 75 oraz 100 mg eq. wyniosła odpowiednio -1,5 (zakres: -40; 74), -2,0 (zakres: -19; 65) oraz 0,0 (zakres: -28; 42) w przypadku sekwencji DG (13 tygodni iniekcji w miesiąc naramienny, 12 w pośladkowy), a dla sekwencji GD (13 tygodni iniekcji w miesiąc pośladkowy, 12 w naramienny) 2,0 (zakres: -31; 76), 0,0 (zakres: -39; 64) oraz -3,5 (zakres: -20; 68).

Skale PSP i CGI-S. W próbie *Hough 2010* zarówno na początku, jak i końcu badania, większość chorych (odpowiednio 75% i 54%) wykazywała umiarkowany lub łagodny stopień ciężkości choroby. Na podstawie zmian wyników skali CGI-S autorzy badania stwierdzili, że pogorszenie choroby wystąpiło u 21% chorych, a poprawa lub brak zmian u 79% pacjentów.

W obu wyróżnionych w próbie *Coppola 2012* grupach objawy choroby były ustabilizowane – nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian wartości wyników skali PSP i CGI-S.

**Hospitalizacje.** W badaniu *Bressington 2015* podano, że średnia liczba przyjęć do szpitala była istotnie mniejsza po okresie rocznej terapii paliperidonem niż rok przed jej rozpoczęciem, odpowiednio 0,23 (SD: 0,55) vs 0,86 (SD: 0,88), MD = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,85). Różnice w średniej liczbie dni hospitalizacji nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, odpowiednio 32,48 (SD: 44,76) vs 32,11 (SD: 53,33), MD = 1,26 (95% CI: -10,66; 13,95).

## Bezpieczeństwo

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu PALMFlexS.** W podgrupach pacjentów z ostrymi lub nieostrymi objawami schizofrenii, po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych, częstość występowania TEAEs ogółem wynosiła około 60%, a TEAEs uznanych za związane z leczeniem – około 40%. Nieco mniejszy odsetek chorych z powyższymi działaniami niepożądanymi stwierdzono u pacjentów po niepowodzeniu LAI, odpowiednio 50,9% i 32,2%. Poważne (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u około 10-15% chorych łącznie we wszystkich podgrupach – najczęstszymi były zaburzenia psychotyczne i pogorszenie objawów schizofrenii. Ciężkie (*severe*) TEAEs były najczęstsze u chorych z objawami ostrymi, 14,6%, zaś w pozostałych grupach ich częstość wynosiła około 9%. Najczęściej występującymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były ból w miejscu iniekcji, zaburzenia psychotyczne i bezsenność, których częstość była mniejsza niż 15%. Terapię z powodu działań niepożądanych zakończyło 7,1% do 9,0% chorych w poszczególnych podgrupach. Wśród chorych odnotowano istotną poprawę motorycznych objawów pozapiramidowych wg skali ESRS. Nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w parametrach życiowych takich jak ciśnienie tętnicze krwi i tętno.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Zhang 2015.** Ogółem TEAEs odnotowano u 82,3% chorych. Najczęstszymi były: ból w miejscu iniekcji (18,6%), bezsenność (15,2%), ból głowy (11,3%) oraz akatyzyja (13,4%) – większość miała nasilenie łagodne i umiarkowane. Poważne TEAEs stwierdzono u 14,6% chorych, głównie były one związane z zaburzeniami psychiatrycznymi: pogorszenie objawów schizofrenii (5,2%) i zaburzenia psychotyczne (3,6%). Z powodu TEAEs przedwcześnie leczenie zakończyło 12,7% chorych.

Działania niepożądane związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego zaobserwowano u 31% chorych – do najczęstszych należały: akatyzyja (13,4%), drżenie (6,3%) oraz niepokój (5%). U 11,9% pacjentów odnotowano TEAEs związane z prolaktyną. TEAEs potencjalnie związane z prolaktyną, takie jak brak miesiączki (11,1%), zaburzenia menstruacji (5,6%) oraz hiperprolaktynemia (4,4%) były częstsze u kobiet, a zaburzenia czynności seksualnych (2,1%) u mężczyzn. Więcej niż 7-procentowe zwiększenie masy ciała stwierdzono u 41,8% chorych, a średnie zwiększenie masy ciała w trakcie badania wyniosło 3,91 (SD: 6,391) kg (95% CI: 2,9; 4,9) – zmiana ta była znamienna staty-



stycznie w stosunku do wartości początkowej ( $p < 0,0001$ ). Istotne klinicznie zmiany parametrów życiowych występowały bardzo rzadko.

**W badaniu Bressington 2015** nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa stosowania paliperidonu.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012.** Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie śluzówki nosa oraz gardła (17,5%), bezsenność (15%) i ból w miejscu podania leku (15%). Poważne TEAE stwierdzono u 15,6% chorych, w tym najczęstsze były pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychiatryczne (3%).

Ogółem 12,7% chorych zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu TEAEs – u 5,2% przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia były poważne TEAEs. Działania niepożądane związane z miejscem podawania leku nie stanowiły przyczyny przedwczesnego zakończenia terapii u żadnego chorego. TEAEs związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego (EPS) wystąpiły u 24% chorych, u 20% w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperidonu oraz u 46% z grupy o indywidualnie dopasowanym schemacie dawkowania. Większość tych działań występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  odnotowano u 27% chorych biorących udział w badaniu. Średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, średnio o 2,5 (SD: 5,41) kg. Działania niepożądane TEAE potencjalnie związane z gospodarką prolaktyny wystąpiły u 19% chorych – były przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia u 3 (1,4%) pacjentów.

W przypadku pacjentów otrzymujących przez cały okres badania maksymalną dawkę leku częstość występowania TEAEs wynosiła 83,7%, a w grupie pacjentów nie kończących badania na maksymalnej dawce była równa 89,8%. Poważne TEAEs obserwowano rzadziej u chorych otrzymujących przez cały czas maksymalną dawkę niż u chorych, którzy nie ukończyli badania na maksymalnej dawce leku, odpowiednio 4,8% i 25,9%.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Hough 2009.** W trakcie pierwszego okresu leczenia  $\geq 1$  działanie niepożądane w grupie GD (sekwencja poszczególnych miejsc iniekcji) odnotowano łącznie u 61,0%, a w grupie DG u 64,3% chorych. Częstości występowania działań niepożądanych były podobne dla różnych dawek leku (50, 75, 100 mg eq.) i mieściły się w zakresie 58-65% dla grupy GD i 61-67% w grupie DG. Także w trakcie ostatnich 8 tygodni każdego z okresów leczenia, nie wykazano istotnych różnic w odsetku pacjentów raportujących jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działania niepożądane zarówno w grupie DG (łącznie dla wszystkich dawek 39,6% vs 34,4%, pierwszy vs drugi okres), jak również w grupie GD (łącznie dla wszystkich dawek 35,9% vs 33,7%).

*Poszczególne TEAEs.* Większość działań niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia było łagodnych lub umiarkowanych (z wyjątkiem zaburzeń psychotycznych i pobudzenia), a ich ciężkość nie była związana ze stosowaną dawką paliperydonu. 43% działań niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za prawdopodobnie związane z leczeniem. Podczas pierwszego okresu leczenia działania niepożądane odnotowano u 64% chorych, którzy otrzymywali lek w miesiąc naramienny i u 63% chorych otrzymujących iniekcje w miesiąc pośladkowy. W trakcie pierwszego okresu leczenia w przypadku paliperydonu podawanego w miesiąc pośladkowy najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bezsenność (15%), ból głowy (10%), pobudzenie (9%), lęk (7%) i tachykardia (5%), a podczas administracji leku w miesiąc naramienny – bezsenność (14%), lęk (13%), ból głowy (12%), pobudzenie (9%) i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (5%). Podczas drugiego okresu leczenia działania niepożądane obserwowano nieco rzadziej (51% i 46%, odpowiednio dla iniekcji w miesiąc naramienny i pośladkowy). Najczęściej u chorych otrzymujących iniekcje leku w miesiąc naramienny odnotowywano bezsenność (8%), lęk (7%), zwiększenie masy ciała (7%), ból w miejscu iniekcji (7%), ból głowy (5%) i tachykardię (5%), a u chorych otrzymujących iniekcje w miesiąc pośladkowy – zaburzenia psychotyczne (6%), bezsenność (5%) i tachykardia (5%).

*Poważne TEAEs.* Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane częściej obserwowano w trakcie pierwszego okresu leczenia (6%) niż drugiego (2%), z czego najczęstszymi były zaburzenia psychiczne.

*Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.* Działania niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia paliperydonu obserwowano u podobnego odsetka pacjentów w trakcie administracji leku w miesiąc naramienny (6%) i w miesiąc pośladkowy (4%). Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia związanym z miejscem iniekcji był ból.

*Działania niepożądane związane z samobójstwem.* Działania niepożądane związane z samobójstwem (takie jak popełnienie samobójstwa, myśli i próby samobójcze, samookaleczenia) odnotowano u 5/250 (2%) chorych (włącznie z pacjentem, który popełnił samobójstwo).

*Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi.* W trakcie badania działania niepożądane związane z EPS występowały rzadko i w większości były łagodne – w pierwszym okresie leczenia wystąpiły u 10% oraz 7% chorych (odpowiednio iniekcja w miesiąc pośladkowy oraz naramienny), a w drugim odpowiednio u 6% i 2% chorych. Do najczęstszych ( $\geq 2\%$ ) należały akatyzyja (3%,  $n = 8$ ), skurcze mięśni (2%,  $n = 4$ ) i drżenie (2%,  $n = 4$ ). Wyniki skali oceniającej EPS nie uległy klinicznie istotnej zmianie. W trakcie próby klinicznej leki anty-EPS (antychoolinergiki) podawano 25 (10%) pacjentom. Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS był największy w grupie DG z dawką paliperydonu 100 mg eq. (15%), a najmniejszy w grupie GD z dawką 100 mg eq. (3%).



*Działania niepożądane związane z prolaktyną.* W trakcie badania stężenie prolaktyny zwiększyło się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Średni wzrost na końcu badania wynosił od 5,81 do 16,67 ng/ml u mężczyzn i 0,00 do 43,11 ng/ml u kobiet. Większy wzrost u kobiet odnotowano w grupach stosujących paliperidon w dawce 75 i 100 mg eq. niż w trakcie leczenia dawką 50 mg eq. tego leku. U dwóch (1 %) chorych w pierwszym okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane prawdopodobnie związane z prolaktyną: mlekotok i zmniejszenie libido.

*Inne działania niepożądane.* Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych była mała we wszystkich grupach (-1,0 do 0,5 kg), z wyjątkiem grupy DG stosującej dawkę 75 mg eq., w której nastąpił wzrost masy ciała o 2,6 kg. W trakcie badania nie wystąpił żaden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego ani dyskinezy późnej.

*Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.* Podobny odsetek chorych kończył leczenie z powodu działań niepożądanych w trakcie obydwu sekwencji podawania paliperidonu – 8,6% i 6,5% odpowiednio w grupie DG i GD. Ryzyko zakończenia leczenia z tego powodu nie różniło się znacząco pomiędzy grupami.

*Zgony.* W badaniu *Hough 2009* odnotowano 2 zgony (obydwa wystąpiły w trakcie pierwszego okresu leczenia), po jednym w każdej z grup sekwencji administracji paliperidonu. Jeden pacjent zmarł z powodu aspiracji treści żołądkowej (po randomizacji, ale przed otrzymaniem leku), a drugi popełnił samobójstwo (zgon nie został uznany za związany z leczeniem).

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hough 2010*.** W trakcie fazy przejściowej oraz ustalania dawki TEAEs wystąpiły u 67% chorych, u 33% uznano je za związane z prowadzonym leczeniem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (obserwowanymi u  $\geq 5\%$  chorych) była bezsenność (15,3%), lęk (9,7%), ból głowy (9,2%), pogorszenie objawów schizofrenii (7,1%) i zwiększenie masy ciała (6,5%). Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu TEAEs wynosił 6%. Poważne działania niepożądane odnotowano u 14% pacjentów, natomiast u  $\leq 1\%$  chorych obecne były działania niepożądane prowadzące do zgonu, podobnie jak zgony chorych. Odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był niski. Tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra.

#### Paliperidon vs placebo – badania RCT

Bezpośrednie porównanie paliperidonu z placebo przeprowadzono na podstawie 6 badań klinicznych: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*.

Wszystkie badania były wysokiej jakości podwójnie zaślepienymi próbami klinicznymi z randomizacją (ocena Jadad 4 lub 5 punktów), w których weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) paliperidonu nad placebo w ocenie zmian całkowitego wyniku skali PANSS lub czasu do nawrotu choroby (w Hough 2010).

W większości badań schematy leczenia zawierały 4 iniekcje (lub 3 w Kramer 2010), w których stosowano stałe dawki leku wynoszące 25, 50, 75, 100 lub 150 mg eq. Wyjątek stanowi badanie Takahashi 2013, w którym stosowano dawkowanie zgodne z zaleceniami ChPL Xeplion 2015 i badanie Hough 2010, gdzie dawka była dostosowywana do objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi. W badaniach Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013 okres obserwacji, po jakim wykonywano główną analizę wynosił 13 tygodni, w badaniu Kramer 2010 wynosił 10 tygodni, a w badaniu Hough 2010 różnił się dla poszczególnych pacjentów, gdyż obserwację prowadzono do momentu wystąpienia 136 przypadków nawrotu choroby.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania włączono 4 analizy *post-hoc* do badania Pandina 2010: Alphas 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011, oraz 5 publikacji do badania Hough 2010: Emsley 2012, Gopal 2011, Kozma 2011, Sliwa 2012 i Sliwa 2014.

#### Paliperidon 75 mg eq. vs placebo

Po 13 tygodniach obserwacji **paliperidon stosowany w zalecanym schemacie dawkowania w porównaniu z placebo** w populacji chorych na schizofrenię skutkował (Takahashi 2013):

- istotnie większą poprawą całkowitego wyniku skali PANSS, MD = -9,7 (95% CI: -14,0; -5,4),  $p < 0,0001$ , a także znamienne większą poprawą punktacji domen PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne, odpowiednio MD = -2,7 (95% CI: -4,1; -1,4),  $p < 0,0001$  i MD = -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8),  $p = 0,0012$ ;
- znamienne większym wpływem na poprawę wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia, MD = -2,2 (95% CI: -3,4; -1,1),  $p < 0,0001$ , niekontrolowaną wrogość i pobudzenie, MD = -1,4 (95% CI: -2,3; -0,5),  $p = 0,0023$  oraz lęk i depresję, MD = -1,1 (95% CI: -1,9; -0,4),  $p = 0,0025$ ;
- istotnie statystycznie większą poprawą całkowitego wyniku skali CGI-S,  $p < 0,0001$ ;
- mniej odsetkiem chorych z nasileniem choroby w stopniu co najmniej znaczącym wg skali CGI-S, odpowiednio 39,2% vs 51,8%, RR = 0,76 (95% CI: 0,59; 0,96), NNT = 8 (95% CI: 5; 60), oraz większym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, odpowiednio 22,8% vs 8,5%, RR = 2,65 (95% CI: 1,51; 4,71), NNT = 8 (95% CI: 5; 16),  $p = 0,0005$ ;

- uzyskaniem znamiennej redukcji ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, odpowiednio 13,2% vs 27,4%, RR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,76), NNT = 8 (95% CI: 5; 19);
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek TEAEs oraz większości poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem istotnie statystycznie mniejszego ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, odpowiednio 11,3% vs 26,2%, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71), NNH = 7 (95% CI: 5; 16) i większej częstości występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, odpowiednio 12,6% vs 6,1%, RR = 2,06 (95% CI: 1,02; 4,22), NNH = 16 (95% CI: 8; 687);
- istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych TEAEs, odpowiednio 6,3% vs 15,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 12 (95% CI: 7; 45), jaki i mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, odpowiednio 17,0% vs 29,9%, RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 5; 28);
- znamiennym wpływem na częstość występowania zwiększenia masy ciała (określonym jako TEAEs), odpowiednio 4,4% vs 0%, RR = 15,47 (95% CI: 1,56; 155,75), NNH = 23 (95% CI: 12; 49), lub zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ , odpowiednio 9,4% vs 2,4%, RR = 3,87 (95% CI: 1,38; 10,93), NNH = 15 (95% CI: 8; 50);
- większą częstością występowania działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi, odpowiednio 23,3% vs 12,8%, RR = 1,82 (95% CI: 1,12; 2,96), NNH = 10 (95% CI: 6; 48), przy braku istotnego wpływu na częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych tego typu (występujących u  $\geq 2\%$  chorych: akatyzyja, drżenie, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe);
- podobnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z prolaktyną – ogółem i poszczególnych, a także działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy.

#### Paliperidon 25, 50, 100 lub 150 mg eq. vs placebo – populacja ogółem

W okresie do 13 tygodni leczenia paliperidon stosowany w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq. w porównaniu do placebo u osób chorych na schizofrenię skutkowało (Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010):

- istotnym wpływem na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS, w zależności od dawki, wartości WMD w zakresie od -9,86 do -5,72,  $p \leq 0,0007$ ;
- znamienną poprawą średniego wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne w przypadku dawek 25 lub 100 mg eq., odpowiednio WMD = -1,61 (95% CI: -2,73; -0,49),  $p = 0,0048$  i WMD = -3,08 (95% CI: -4,11; -2,05),  $p < 0,0001$ , a także podskal dotyczących objawów negatywnych, odpowiednio WMD = -0,88 (95% CI: -1,75; -0,02),  $p = 0,0448$  i WMD = -1,43 (95% CI: -2,29; -0,57),  $p = 0,0011$ , oraz ogólnych objawów psychopatologicznych, od-

powiednio WMD = -3,17 (95% CI: -4,89; -1,45),  $p = 0,0003$  i WMD = -4,30 (95% CI: -5,94; -2,66),  $p < 0,0001$ ;

- zmienną redukcją średniego wyniku domeny skali PANSS oceniającej objawy pozytywne dla dawk 50 i 100 mg eq., odpowiednio WMD = -2,16 (95% CI: -3,18; -1,15) i WMD = -2,90 (95% CI: -3,71; -2,09),  $p < 0,0001$  dla obu porównań, oraz domeny tej skali dotyczącej objawów negatywnych – w przypadku dawk 25, 50 i 100 mg eq. wartości WMD w zakresie od -1,89 do -1,14,  $p \leq 0,0162$ ;
- istotnie większym wpływem na zmniejszenie dezorganizacji myślenia wg domeny PANSS, wartości WMD w zakresie od -1,81 do -1,29,  $p \leq 0,0023$ , oraz na złagodzenie objawów niekontrolowanej agresji i pobudzenia – wartości WMD w zakresie od -1,52 do -0,85,  $p \leq 0,0234$ ;
- znamienne większą redukcją średniego wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję wyłącznie w przypadku porównania dawki 100 mg eq., WMD = -1,06 (95% CI: -1,50; -0,62),  $p = 0,01$ ;
- większej poprawy ogólnego wyniku skali PSP w przypadku terapii dawkami 50 lub 150 mg eq., odpowiednio WMD = 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19),  $p = 0,0024$  i WMD = 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81),  $p < 0,0001$ ;
- korzystnym wpływem na poprawę wyniku skali CGI-S,  $p < 0,05$  (dla porównania median pomiędzy dawkami paliperidonu a placebo w poszczególnych badaniach);
- znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia bardzo łagodnych lub łagodnych objawów choroby, lub ich braku w przypadku dawk 50 i 100 mg eq., odpowiednio 30% vs 11%, RR = 2,84 (95% CI: 1,33, 6,25), NNT = 6 (95% CI: 4; 18) i 40% vs 11%, RR = 3,74 (95% CI: 1,82, 7,98), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), a w odniesieniu do dawki 100 mg eq. także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiej lub bardzo ciężkiej schizofrenii, 4% vs 27%, RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,48), NNT = 5 (95% CI: 3; 9) (Kramer 2010);
- istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS – wyniki metaanalizy RB w zakresie od 1,43 do 1,83,  $p \leq 0,0048$ ;
- mniejszym ryzykiem przerwania terapii z powodu braku skuteczności w przypadku dawk 50 i 100 mg eq., odpowiednio RR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 25),  $p = 0,0029$  i RR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79), NNT = 6 (95% CI: 4; 12),  $p = 0,0002$ .

W okresie 13 tygodni leczenia paliperidon w iniekcji domięśniowej w dawce 150 mg eq. w porównaniu do placebo prowadził do (Pandina 2010):

- istotnej większej średniej redukcji całkowitego wyniku skali PANSS, MD = -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66),  $p \leq 0,034$ , standaryzowana różnica zmian -0,55 (95% CI: -0,77; -0,33),  $p < 0,05$ ,

oraz wyniku podskal oceniających objawy pozytywne i negatywne, odpowiednio MD = -3,30 (95% CI: -4,69; -1,91),  $p < 0,001$  i MD = -1,90 (95% CI: -3,12; -0,68),  $p = 0,003$ , a także podskali dotyczącej ogółem objawów psychopatologicznych, MD = -5,10 (95% CI: -7,24; -2,96),  $p < 0,001$ ;

- uzyskania znamiennie większej poprawy punktacji domen skali PANSS dotyczących oceny objawów pozytywnych i negatywnych, a także kolejno objawów w postaci dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości i pobudzenia oraz lęku i depresji, wartości MD w zakresie od -2,50 do -0,90,  $p \leq 0,01$ ;
- statystycznie większej poprawy średniego wyniku ogólnego skali PSP, MD = 6,60 (95% CI: 3,28; 9,92),  $p < 0,001$  oraz mediany ogólnego wyniku skali CGI-S, standaryzowana różnica zmian -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29),  $p \leq 0,001$ ;
- znamiennie większej częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg PANSS, RB = 2,00 (95% CI: 1,40; 2,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 10),  $p < 0,001$ .

Terapia **paliperidonem w dawkach 25, 50, 100 lub 150 mg eq. w porównaniu do kontroli** placebo charakteryzowała się (*Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*):

- porównywalnym profilem bezpieczeństwa w ocenie większości działań niepożądanych obserwowanych podczas trwania terapii, z wyjątkiem – w przypadku paliperidonu 25 mg eq. zmniejszenia ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii, wynik metaanalizy RR = 0,616 (95% CI: 0,381; 0,997), NNT = 20 (95% CI: 10; 1000),  $p = 0,487$ ; w przypadku dawki 100 mg eq. znamiennie mniejszego ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii lub zaburzeń psychotycznych, odpowiednio wynik metaanalizy RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,91), NNH = 25 (95% CI: 13; 117),  $p = 0,017$  i RR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98), NNT = 30 (95% CI: 16; 334),  $p = 0,0398$ , oraz istotnie większego ryzyka wystąpienia bólu kończyn, wynik metaanalizy RR = 5,73 (95% CI: 1,43; 22,92), NNH = 27 (95% CI: 16; 102),  $p = 0,0135$ , a w przypadku dawki 150 mg eq. – istotnie większego ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego, RR = 4,59 (95% CI: 1,15; 18,30), NNH = 34 (95% CI: 17; 488),  $p = 0,0307$ ;
- istotnie mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w przypadku dawek 50 lub 100 mg eq., wynik metaanalizy odpowiednio RR = 0,58 (95% CI: 0,27; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 13; 278),  $p = 0,038$  i RR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,78), NNT = 20 (95% CI: 12; 60),  $p = 0,0081$ ;
- istotnie większym ryzykiem wystąpienia zmian masy ciała w przypadku dawek 50 lub 100 mg eq., odpowiednio WMD = 1,25 (95% CI: 0,62; 1,87) i WMD = 1,88 (95% CI: 1,25; 2,52), dla obu  $p < 0,0001$ , dodatkowo w przypadku dawki 50 mg eq. – znamiennie większym odsetkiem cho-

rych ze zwiększoną masą ciała, wynik metaanalizy  $RR = 5,78$  (95% CI: 1,01; 32,96),  $p = 0,0484$ , a w przypadku dawek 50, 100 i 150 mg eq. również większym odsetkiem chorych ze zwiększeniem masy ciała o  $\geq 7\%$ , wynik metaanalizy w zakresie od 2,12 do 3,45,  $p < 0,05$ ;

- większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji w przypadku dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio wynik metaanalizy  $RR = 2,72$  (95% CI: 1,15; 6,47),  $NNH = 25$  (95% CI: 14; 200),  $p = 0,0234$  i  $RR = 2,78$  (95% CI: 1,19; 6,49),  $NNH = 20$  (95% CI: 11; 334),  $p = 0,0184$ ;
- znamienne większym stężeniem prolaktyny w przypadku stosowania dawek 50 lub 100 mg eq. zarówno u kobiet, odpowiednio  $WMD = 43,86$  (95% CI: 40,86; 46,86) i  $WMD = 52,37$  (95% CI: 49,37; 55,40), jak i u mężczyzn,  $WMD = 7,85$  (95% CI: 5,06; 10,63) i  $WMD = 12,53$  (95% CI: 11,94; 13,13),  $p < 0,0001$  dla wszystkich porównań.

#### **Paliperidon 25, 100 lub 150 mg eq. vs placebo – analizy post-hoc w podgrupach chorych**

W badaniu *Pandina 2010* przeprowadzono analizy *post-hoc*, na podstawie których wykazano, że **paliperidon**:

- **stosowany w podgrupie chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, w porównaniu do placebo wiązał się z istotnie większym:**
  - złagodzeniem objawów choroby wg skali PANSS w przypadku dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio  $MD = -8,90$  (95% CI: -16,70; -1,10),  $p = 0,001$  i  $MD = -10,90$  (95% CI: -18,66; -3,14),  $p < 0,001$ ;
    - w przypadku dawki 25 mg eq. różnice vs placebo były istotne statystycznie wg autorów badania,  $ES = -0,33$  (95% CI: -0,66; -0,01),  $p < 0,05$ , niepotwierdzone przez autorów raportu;
  - wpływem na poprawę ogólnego wyniku skal PSP i CGI-S 0 w przypadku dawki 150 mg eq., odpowiednio  $MD = 7,40$  (95% CI: 1,30; 13,50),  $p = 0,0005$  i  $MD = -0,60$  (95% CI: -1,13; -0,07),  $p = 0,003$ ;
    - w przypadku dawki 100 mg eq. różnice vs placebo były istotne statystycznie wg autorów badania, odpowiednio  $ES = 0,36$  (95% CI: 0,04; 0,69) i  $ES = -0,37$  (95% CI: -0,69; -0,05),  $p < 0,05$  dla obu porównań, niepotwierdzone przez autorów raportu;
  - prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg PANSS – w przypadku dawek 25, 100 i 150 mg eq., RB w zakresie od 2,22 do 2,63,  $p \leq 0,026$ ;
- **stosowany w dawkach 100 lub 150 mg eq. w podgrupie chorych leczonych doustnie rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją, w porównaniu do placebo skutkował istotnie większą:**



- poprawą całkowitego wyniku skali PANSS, odpowiednio MD = -14,30 (95% CI: -22,48; -6,12), p = 0,0001 i MD = -16,10 (95% CI: -24,56; -7,64), p < 0,0001
  - poprawą wyników domen PANSS oceniających pozytywne i negatywne objawy choroby, MD w zakresie od -3,80 do -3,00, p < 0,05;
  - poprawą wyników domen PANSS oceniających dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję, MD w zakresie od -3,70 do -1,70, p ≤ 0,0091;
  - poprawą ogólnego wyniku skali PSP, odpowiednio MD = 7,8 (95% CI: 1,56; 14,04), p = 0,0061 i MD = 10,00 (95% CI: 3,62; 16,38), p = 0,0009;
  - poprawą ogólnego wyniku skali CGI-S, odpowiednio MD = -0,60 (95% CI: -1,15; -0,05), p = 0,0068 i MD = -0,80 (95% CI: -1,36; -0,24), p = 0,0003;
  - większą częstością występowania odpowiedzi na leczenie wg skali PANSS, odpowiednio RB = 2,23 (95% CI: 1,25; 4,13), NNT = 5 (95% CI: 3; 15) (wynik nieistotny wg autorów badania, p = 0,09) i 2,48 (95% CI: 1,38; 4,58), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), p = 0,002;
    - w przypadku dawki 25 mg. leku w ocenie większości punktów końcowych różnice vs placebo były nieistotne statystycznie, z wyjątkiem znamiennej różnicy w punktacji domeny oceniającej dezorganizację myślenia, p = 0,0497 wg autorów badania, wynik niepotwierdzony przez autorów raportu;
- stosowany w dawce 100 mg eq. w podgrupie chorych ze schizofrenią stwierdzoną w okresie do 5 lat, w porównaniu do placebo odznaczał się:
- istotnie statystycznie większym wpływem na poprawę całkowitej punktacji skali PANSS, MD = -14,30 (95% CI: -23,60; -5,00), p = 0,0031 i podobnymi średnimi zmianami ogólnego wyniku skal PSP i CGI-S, odpowiednio p = 0,835 i p = 0,0675.

Ponadto we wszystkich podgrupach chorych analizowanych w badaniu *Pandina 2010*, paliperidon w porównaniu do placebo charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa w ocenie większości rozpatrywanych działań niepożądanych, z wyjątkiem istotnych statystycznie różnic:

- w zmianach stężenia prolaktyny w przypadku dawek 25, 100 i 150 mg eq. u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami choroby lub leczonych doustnie rysperydonem w okresie do 2 tygodni przed randomizacją, p ≤ 0,0105
- w zmianach stężenia glukozy w surowicy w przypadku dawek 25 i 100 mg eq., odpowiednio p = 0,033 i p = 0,049 wg autorów badania (wyniki niepotwierdzone przez autorów raportu), oraz pod względem wystąpienia pobudzenia w przypadku dawki 150 mg eq. u chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii, RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,98), NNT = 14 (95% CI: 7; 783);

- w zmianach masy ciała w przypadku dawek 100 i 150 mg eq. u chorych leczonych doustnie rysperydonem w okresie  $\leq 2$  tygodni przed randomizacją, odpowiednio  $p = 0,0174$  i  $p = 0,0107$  wg autorów badania (wyniki niepotwierdzone przez autorów raportu).

#### Paliperidon dawka dopasowana indywidualnie vs placebo

Terapia paliperidonem stosowanym w indywidualnie dopasowanej dawce w porównaniu do kontroli placebo u chorych ze schizofrenią prowadziła do (Hough 2010):

- istotnie mniejszych średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS, odpowiednio 2,5 vs 11,1 punktu, MD = -8,60 (95% CI: -11,42; -5,78),  $p < 0,0001$ ;
- istotnie mniejszej redukcji ogólnego wyniku skali PSP, odpowiedni średnia zmiana -1,5 vs -7,2 punktu, MD = 5,70 (95% CI: 3,29; 8,11),  $p < 0,0001$ ;
- istotnej statystycznie różnicy median ogólnego wyniku skali CGI-S,  $p < 0,0001$ ;
- istotnej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w danym okresie obserwacji, HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41),  $p < 0,0001$  w końcowej analizie; istotną różnicę pomiędzy grupami, na korzyść paliperidonu, w ocenie czasu do wystąpienia nawrotu wykazano we wstępnej analizie,  $p < 0,0001$ , na podstawie której przedwcześnie zakończono badanie;
- zbliżonej częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, odpowiednio 44% vs 45%, a także większości poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem istotnie częściej obserwowanego zwiększenia masy ciała, 7,33% vs 0,98%, RR = 7,43 (95% CI: 1,93; 28,92), NNH = 16 (95% CI: 10; 36) i działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi, 6% vs 2%, RR = 2,97 (95% CI: 1,03; 8,63), NNH = 26 (95% CI: 13; 799), oraz istotnie rzadziej występującej depresji, 0% vs 3,41%, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,66), NNT = 29 (95% CI: 15; 64);
- znamiennie mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych TEAEs, 5% vs 13%, RR = 0,42 (95% CI: 0,21; 0,81), NNT = 14 (95% CI: 8; 52), w tym najczęściej występujących poważnych zaburzeń psychiatrycznych, 4% vs 12%, RR = 0,33 (95% CI: 0,15; 0,70), NNT = 13 (95% CI: 8; 36);
- niewielkiego odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych ( $\leq 1\%$ );
- istotnie większych średnich zmian stężenia prolaktyny zarówno u kobiet, odpowiednio 12,7 vs -16,6 ng/ml, MD = 29,30 (95% CI: 21,10; 37,50), jak i u mężczyzn, 3,7 vs -9,2, MD = 12,90 (95% CI: 9,17; 16,63).

#### Paliperidon – ocena długoterminowa

Po zakończeniu etapu badania Hough 2010 z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem chorzy z grup paliperidonu i kontrolnej mogli otrzymywać terapię paliperidonem w ramach otwartej wydu-



żonej fazy badania (OLE), trwającej do 52 tygodni (odpowiednio podgrupy PP/PP i PBO/PP). Dodatkowo możliwość taką przewidziano dla pacjentów, którzy w momencie zakończenia badania otrzymywali paliperidon w trakcie fazy dostosowania i stabilizacji dawkowania (TM/PP). Łącznie w fazie OLE ocenie poddano 388 chorych, z czego 314 (81%) włączono z etapu z podwójnym zaślepieniem, a pozostałych 74 (19%) bezpośrednio z wcześniejszych etapów badania.

Długoterminowe leczenie paliperidonem skutkowało poprawą całkowitego wyniku skali PANSS we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych, przy czym największą korzyść, która dodatkowo jako jedyna była istotna statystycznie, odnotowano u pacjentów otrzymujących placebo w ramach wcześniejszego etapu badania *Hough 2010* (PBO/PP), MD = -8,4 (95% CI: -11,48; -5,32). Ponadto wykazano istotnie większy efekt działania paliperidonu stosowanego po nawrocie choroby w porównaniu do okresu terapii przed nawrotem, odpowiednio średnia ogólna punktacja PANSS na końcu okresu obserwacji 56,7 vs 54,5 punktu, p = 0,026. Stosowanie paliperidonu podczas fazy OLE charakteryzowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który był podobny w obrębie wyróżnionych podgrup chorych (PP/PP, PBO/PP, TM/PP); nie odnotowano żadnych nowych działań niepożądanych, które wynikałyby z długoterminowego stosowania leku (*Gopal 2011, Emsley 2012*).

Obserwowana podczas wydłużonej fazy badania *Hough 2010* częstość hospitalizacji uległa zmniejszeniu w porównaniu z etapem badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem zarówno u chorych leczonych wcześniej paliperidonem (PP/PP), jak i otrzymujących placebo (PBO/PP), przy czym zmiany były istotne statystycznie wyłącznie w przypadku drugiej podgrupy, p = 0,005. Natomiast częstość występowania wizyt ambulatoryjnych była zbyt mała do wykonania analizy statystycznej zmian (*Kozma 2011*).

Tabela 286. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperidon vs rysperydon (bezpośrednie porównanie).

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	rysperydon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 53. tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	882	866	WMD = 0,91 (-0,56; 2,38); p = 0,226	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy, w okresie do 13. tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	658	668	WMD = 0,47 (-1,18; 2,13); p = 0,5749	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy, w okresie do 13. tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	658	668	WMD = 0,00 (-0,48; 0,48); p > 0,9999	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia, w okresie do 13. tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	658	668	WMD = -0,09 (-0,49; 0,30); p = 0,6517	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie, w okresie do 13. tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	658	668	WMD = 0,08 (-0,51; 0,67); p = 0,7901	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	risperidon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję, w okresie do 13. tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	658	668	WMD = -0,09 (-0,36; 0,19); p = 0,5357	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PSP, w okresie do 53. tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	954	965	WMD = -0,61 (-1,72; 0,50); p = 0,2843	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali CGI-S, w okresie do 53. tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	1000	998	WMD = 0,07 (-0,02; 0,16); p = 0,1256	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali SDS, po 13. tygodniach leczenia (badanie <i>Pandina 2011</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	447	452	MD = 0,0 (-0,38; 0,36); NS	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 53. tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	537/1001 (53,6%)†	565/997 (56,7%)†	RB = 0,93 (0,78; 1,10); p = 0,3985	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodań wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	rysperydon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	808/1214 (66,6%)†	777/1199 (64,8%)†	RR = 1,02 (0,97; 1,08); p = 0,4002	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	155/1214 (12,8%)†	117/1199 (9,8%)†	<b>RR = 1,30 (1,05; 1,61); p = 0,0182</b>	<b>NNH = 35 (19; 193)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	53/1214 (4,4%)†	41/1199 (3,4%)†	RR = 1,27 (0,85; 1,89); p = 0,242	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ból w miejscu iniekcji, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	37/835 (4,4%)†	6/831 (0,7%)†	<b>RR = 6,16 (2,61; 14,50); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 28 (20; 46)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Łęć, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	74/1214 (6,1%)†	81/1199 (6,8%)†	RR = 0,99 (0,49; 1,99); p = 0,4694	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	risperidon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Aktywność, w trakcie 13 tygodni leczenia											
3	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	74/1214 (6,1%) <sup>†</sup>	103/1199 (8,6%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,71 (0,53; 0,94); p = 0,016</b>	<b>NNT = 40 (22; 205)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony, w trakcie 13 tygodni leczenia											
3	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	5/1214 (0,4%) <sup>†</sup>	3/1199 (0,3%) <sup>†</sup>	RR = 1,54 (0,41; 5,88); p = 0,5248	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* Nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędów publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniu Li 2011;

<sup>†</sup> przedstawiono jako n/N (%);

NS nieistotne statystycznie;

nd. nie dotyczy.

Tabela 287. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperidon vs placebo (bezpośrednie porównanie).

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania Nasrallah 2010, Pandina 2010)											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	284	285	<b>WMD = -5,72 (-9,03; -2,43); p = 0,0007</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	191	191	<b>WMD = -7,97</b> <b>(-11,99; -3,94);</b> <b>p = 0,0001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i> )											
1	RCT	poważne^^	brak	brak	brak	159	164	<b>MD = -9,7</b> <b>(-14,0; -5,4);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	ND.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	360	351	<b>WMD = -9,86</b> <b>(-12,67; -7,05);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	160	160	<b>MD = -9,8</b> <b>(-13,94; -5,66);</b> <b>p ≤ 0,034</b>	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	111/284 (39,1%)†	71/285 (24,9%)†	<b>RB = 1,56</b> <b>(1,22; 2,00);</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>NNT = 8</b> <b>(5; 17)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	101/284 (35,6%)†	80/323 (24,8%)†	<b>RB = 1,43 (1,11; 1,82); p = 0,0048</b>	<b>NNT = 10 (6; 34)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i> )											
1	RCT	poważne^^	brak	brak	brak	36/159 (22,8%)†	14/164 (8,5%)†	<b>RB = 2,65 (1,51; 4,71); p = 0,0005</b>	<b>NNT = 8 (5; 16)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	poważne^	brak	brak	brak	195/452 (43,1%)†	112/483 (23,2%)†	<b>RB = 1,83 (1,50; 2,11); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNT = 5 (4; 8)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	64/160 (40,0%)†	32/160 (20,0%)†	<b>RB = 2,00 (1,40; 2,89); p &lt; 0,001</b>	<b>NNT = 5 (4; 10)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badanie <i>Kramer 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	51/79 (65%)†	54/84 (64%)†	RR = 1,00 (0,80; 1,27); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i> )											
1	RCT	poważne^^	brak	brak	brak	136/159	134/164	RR = 1,05	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
						(85,5%)†	(81,7%)†	(0,95; 1,16); NS		umiarkowana	
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Kramer 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	50/84 (60%)†	54/84 (64%)†	RR = 0,93 (0,73; 1,18); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane – paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce (badanie <i>Hough 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	91/205 (44%)†	91/203 (45%)†	RR = 0,99 (0,80; 1,23); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	15/160 (9,4%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,67 (0,36; 1,22); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i> )											
1	RCT	poważne^^	brak	brak	brak	10/159 (6,3%)†	25/164 (15,2%)†	<b>RR = 0,41 (0,21; 0,82); IS</b>	<b>NNT = 12 (7; 45)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	22/165 (13,3%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,95 (0,56; 1,63); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna



Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	13/163 (8,0%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,57 (0,30; 1,07); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane – paliperidon w indywidualnie dopasowanej dawce (badanie <i>Hough 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	11/205 (5%)†	26/203 (13%)†	<b>RR = 0,42 (0,21; 0,81); IS</b>	<b>NNT = 14 (8; 52)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezsenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	39/290 (13,4%)†	48/291 (16,5%)†	RR = 0,81 (0,55; 1,20); p = 0,3015	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Bezsenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	44/302 (14,6%)†	49/346 (14,2%)†	RR = 0,99 (0,68; 1,45); p = 0,9787	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Bezsenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i> )											
1	RCT	poważne^^	brak	brak	brak	27/159 (17,0%)†	25/164 (15,2%)†	RR = 1,11 (0,68; 1,83); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Bezsenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	poważne^	brak	brak	brak	57/477 (11,9%)†	76/510 (14,9%)†	RR = 0,79 (0,58; 1,09);	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
p = 0,1545											
Bezsenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	24/193 (12,4%)†	41/299 (13,7%)†	RR = 0,81 (0,50; 1,31); p = 0,395	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	31/290 (10,7%)†	26/291 (8,9%)†	RR = 1,19 (0,73; 1,96); p = 0,4835	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	32/302 (10,6%)†	49/346 (14,2%)†	RR = 0,78 (0,52; 1,18); p = 0,246	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
<u>Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i>)</u>											
1	RCT	poważne^^	brak	brak	brak	8/159 (5,0%)†	6/164 (3,7%)†	RR = 1,38 (0,51; 3,72); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	poważne^	brak	brak	brak	57/477 (11,9%)†	61/510 (12,0%)†	RR = 1,06 (0,76; 1,47); p = 0,7385	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	18/193 (9,3%) <sup>†</sup>	35/299 (11,7%) <sup>†</sup>	RR = 1,14 (0,67; 1,93); p = 0,6346	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 75 mg eq. (badanie <i>Takahashi 2013</i> )											
1	RCT	poważne <sup>^^</sup>	brak	brak	brak	0/159 (0%) <sup>†</sup>	1/164 (0,6%) <sup>†</sup>	RR = 0,34 (0,03; 4,15); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Nasrallah 2010</i> )											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	1/131 (0,8%) <sup>†</sup>	1/127 (0,8%) <sup>†</sup>	RR = 0,97 (0,10; 9,23)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/163 (0,6%) <sup>†</sup>	0/164 (0%) <sup>†</sup>	RR = 3,02 (0,25; 36,61)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędów publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>^</sup> brak opisu procesu randomizacji w badaniu *Nasrallah 2010*;

<sup>^^</sup> brak opisu procesu randomizacji;

<sup>†</sup> n/N (%);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

## 1.12. Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu, stosowanego u dorosłych chorych ze schizofrenią. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest uzyskanie odpowiedniej stabilizacji podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, potwierdzenie wcześniejszej odpowiedzi oraz tolerancji paliperydonu lub rysperydonu (paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu) jest konieczne ze względu na podanie leku w formie depot, która będzie się uwalniała przez miesiąc z tkanki mięśniowej. Ograniczenia finansowe w polskich warunkach wskazują na możliwość zastosowania formy depot atypowych neuroleptyków jedynie u pacjentów, u których doszło do nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, ale nie wpływa to na ogólną ocenę efektywności klinicznej paliperydonu.

Co ważne, paliperydon podawany w iniekcjach długo działających minimalizuje ryzyko zaostrzenia choroby powodowane nieprzyjmowaniem leków, stanowi więc odpowiedź na problem braku współpracy chorych ze schizofrenią. Zapewnienie regularnego przyjmowania leków jest jednym z kluczowych warunków skutecznej kontroli schizofrenii. W badaniach wykazano, że niski stopień stosowania się do zaleceń lekarskich w odniesieniu do przyjmowania leków (ang. *adherence* lub *compliance*) jest jedynym niezależnym predyktorem dodatkowych kosztów terapii (Knapp 2002). Brak *compliance* u chorego zwiększa ryzyko hospitalizacji (Valenstein 2002) oraz wystąpienia prób samobójczych (Herings 2003). W przypadku terapii lekami doustnymi prawidłowe stosowanie się do zaleceń lekarskich jest ograniczone, szacunkowy odsetek chorych w Polsce, u których brak współpracy jest przyczyną niepowodzenia leczenia wynosi 9% (Meder 2008). W ciągu roku pacjenci ze schizofrenią nie przyjmują terapii doustnej średnio przez 110 dni, co w oczywisty sposób zwiększa ryzyko zaostrzenia choroby (Mahmoud 2004).

Paliperydon ma udowodnione przewagi nad rysperydonem w aspektach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, które skutkują lepszym profilem bezpieczeństwa i wpływem na zdolności poznawcze kluczowe w terapii schizofrenii (Kim 2012).

Farmakodynamicznie paliperydon różni się od rysperydonu szeregiem właściwości (Gahr 2011). Szybkość dysocjacji oceniana przy pomocy badań na klonowanych receptorach D2, kolonii tkankowych jest znacznie krótsza dla paliperydonu niż rysperydonu i wynosi odpowiednio: 60 s dla paliperydonu i 27 min dla rysperydonu (Seeman 2005). Ta szybkość dysocjacji od receptora D2 jest jedną z najistotniejszych cech atypowych leków przeciwpsychotycznych i może być wiązana z lepszym profilem bezpieczeństwa – mniejszą ilością działań niepożądanych (Kapur 2001; Park 2012). Różnice w powinow-

wactwie do receptora D2 przekładają się na bezpośrednie właściwości farmakologiczne leków, ale także na różnice w funkcjonowaniu mitochondriów. Przedmiotem intensywnych badań jest związek dopaminy i serotoniny z ruchami mitochondriów. Neuroprzekaźniki te wykazują przeciwstawny wpływ na kierunek tego ruchu: serotonina promuje ruch postępowy w kierunku aksonów i dendrytów, natomiast dopamina hamuje transport mitochondrialny. Odmienne powinowactwo rysperydonu i paliperidonu do receptorów D2 skutkuje zmianą dostępności serotoniny i dopaminy, co z kolei przekłada się na promowanie przez paliperidon ruchów postępowych mitochondriów. Dodatkowo zmiany w zakresie funkcjonowania i ruchliwości mitochondriów przekładają się na efektywność wyładowań neuronów. W badaniach na szczurach szczepu Sprague-Dawley odnotowano inhibicję wyładowań neuronów serotonergiczných przez rysperydon (zarówno oddzielnie jak i w skojarzeniu z escitalopramem – selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny). W tym samym badaniu paliperidon nie wpływał na wyładowania neuronów noradrenergicznych i działał odwracalnie na ich inhibicję przez escitalopram, udowadniając iż pomimo podobnego powinowactwa do receptorów paliperidon i rysperydon odmiennie oddziałują na wyładowywanie się neuronów serotonergiczných i noradrenergicznych w warunkach *in vivo*. Ponadto ostatnie badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że długotrwałe podawanie paliperidonu skutkowało zmianą profilu ekspresji białek mitochondrialnych, podobną do obserwowanej w przypadku podawania związków litu, co sugeruje, iż lek ten zachowuje się jak leki stabilizujące nastrój (Corena-McLeod 2015).

Bardzo istotną cechą paliperidonu jest brak powinowactwa do receptora muskarynowego co przekłada się na niskie ryzyko antycholinergiczných działań niepożądanych w tym dysfunkcji poznawczych. Ponadto paliperidon, w odróżnieniu od rysperydonu, jest tylko w minimalnym stopniu metabolizowany przez szlak cytochromu P450 2D6, co może skutkować bardziej stabilną i przewidywalną odpowiedzią pacjentów na leczenie (De Leon 2010, Kim 2012).

Paliperidon nie podlega w istotnym stopniu metabolizmowi w wątrobie, a zatem interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami o metabolizmie wątrobowym lub wpływającymi na aktywność cytochromu P450 są mało prawdopodobne. Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu przez enzymy CYP2D6, więc jego dawkowanie może wymagać dostosowywania u chorych z niewydolnością wątroby i w momencie łączenia z innymi lekami wpływającymi na enzymy CYP2D6 (zarówno induktorami, jak i inhibitorami). Paliperidon jest połączony z kwasem palmitynowym wiązaniem estrowym tworząc palmitynian paliperidonu, praktycznie nierozpuszczalny ester. Częsteczki palmitynianu paliperidonu są rozproszone w zawiesinie wodnej i przekształcone w mniejsze częsteczki w procesie zmniejszającym ich wielkość. Mniejsze częsteczki (NanoCrystal®) mają większą łączną powierzchnię niż oryginalne większe częsteczki, co wpływa na zwiększenie stopnia wchłaniania leku

i większą biodostępność. Ta technologia pozwala szybko osiągnąć docelowe stężenia paliperydonu bez konieczności doustnej suplementacji (*Cheu 2012*).

Ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wykonano w oparciu o pierwotne badania kliniczne, odnalezione w wyniku zastosowania strategii wyszukiwania, która objęła trzy bazy informacji medycznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Miała ona na celu identyfikację pierwotnych prób klinicznych z randomizacją, a także badań bez randomizacji. Poszukiwano również przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz badań oceniających efektywność praktyczną wspomnianego leku (opracowania danych z rejestrów, badania pragmatyczne). Dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, mający na celu odnalezienie abstraktów doniesień dotyczących włączonych badań, a także przegląd badań w toku (baza *clinicaltrials.gov*). Analizowano również referencje odnalezionych badań.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania bezpośrednio porównujące ten lek z rysperydonem administrowanym w iniekcji: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*, *Pandina 2011* (w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* zastosowano podwójne zaślepienie) oraz 6 prób klinicznych z randomizacją podwójnym zaślepieniem oceniających paliperydon podawany domięśniowo w porównaniu z placebo: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* i *Takahashi 2013*. Ponadto w przypadku badania *Hough 2010* zidentyfikowano 1 publikację opisującą wyniki dodatkowej fazy badania – *Gopal 2011*, oraz 4 analizy *post-hoc* w podgrupach chorych – *Emsley 2012*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i *Sliwa 2014*. Analizy w podgrupach chorych odnaleziono również w przypadku badania *Pandina 2010* – opisane w publikacjach *Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a*, *Sliwa 2011*, a także dla badania *Pandina 2011* – publikacje *Alphs 2013*, *Fu 2014* i *Fu 2014a*. Odnaleziono również badanie RCT porównujące dwa miejsca podawania paliperydonu domięśniowego (w mięsień pośladkowy vs naramienny): *Hough 2009* oraz 3 prospektywne i 1 retrospektywne badania bez grupy kontrolnej, odzwierciedlające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej: *Coppola 2012*, *PALMFlexS*, *Zhang 2015* i *Bressington 2015* – badania te opisano w ramach poszerzonej oceny efektywności klinicznej (w opisie uwzględniono również dane z badania RCT *Hough 2010* – z etapów przed randomizacją, w trakcie których chorzy otrzymywali paliperydon).

Ponadto zastosowana strategia wyszukiwania umożliwiła zidentyfikowanie 13 przeglądów systematycznych: *Berardis 2013*, *Carter 2012*, *Citrome 2010*, *Fleischhacker 2009*, *Gentile 2013*, *Gopal 2011a*, *Hoy 2010*, *Koola 2012*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2013* (aktualizacja wyników wyszukiwania), *Olivares 2011* i *Rauch 2013*.

Zidentyfikowane opracowania wtórne uwzględniały wszystkie badania ostatecznie włączone do niniejszego raportu, jednak w momencie wykonywania niektórych przeglądów dostępne były one jedynie w formie abstraktów lub konspektów dostarczonych przez producenta leku. Wnioski płynące z analizy badań uwzględnionych w tych przeglądach są zgodne z tymi uzyskanymi na podstawie niniejszej analizy.

Wszystkie włączone badania kliniczne z randomizacją analizowały skuteczność kliniczną paliperidonu lub rysperydonu w kontekście ich wpływu na zmianę wyniku skali PANSS oceniającej objawy schizofrenii, co stanowiło główny punkt końcowy większości prób. Wyjątek stanowiło badanie *Hough 2010*, gdzie głównym celem była ocena wpływu leku na czas do wystąpienia progresji choroby. Ponadto w badaniach oceniano zmianę wyniku poszczególnych podskal oraz domen skali PANSS, a także zmianę wyniku skali CGI-S, skali PSP, skali SDS oraz odpowiedź na leczenie.

Paliperidon pod względem struktury chemicznej jest związkiem bardzo podobnym do rysperydonu, gdyż jest w istocie jednym z jego metabolitów – 9-hydroksy-rysperrydonem (*Pandina 2011*). Z tego powodu można założyć, że skuteczność obu leków będzie podobna. Odnalezione badania bezpośrednio porównujące paliperidon z rysperydonem: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, miały na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (badania typu *non-inferiority*) paliperidonu podawanego w postaci iniekcji domięśniowej, od rysperydonu administrowanego w ten sam sposób. W przypadku oceny głównego punktu końcowego, jakim była zmiana całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych, w obydwu grupach (rysperrydon vs paliperidon) wykazano poprawę objawów choroby, natomiast uzyskana w metaanalizie średnia ważona różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie; w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* wykazano jednak, że paliperidon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon w poprawie objawów schizofrenii (w próbie *Fleischhacker 2012* kryterium *non-inferiority* nie zostało spełnione, ale zastosowano tam suboptymalną dawkę inicjującą paliperidonu, przez co nie osiągnięto wymaganego stężenia w osoczu). W przypadku pozostałych punktów końcowych (zmiana wyników poszczególnych domen skali PANSS, zmiana wyników skali PSP, CGI-S i SDS oraz odpowiedź na leczenie) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperidon vs rysperydon).

Pomimo podobnej skuteczności obydwu leków, można wymienić kilka czynników przemawiających na korzyść paliperidonu: **lek podaje się raz w miesiącu** (w przeciwieństwie do rysperydonu, administrowanego co 14 dni) co zmniejsza o około połowę liczbę iniekcji w okresie roku (istotnemu zmniejszeniu ulega także liczba wizyt kontrolnych oraz konieczność podróży do ośrodków opieki zdrowotnej celem administracji leku), leczenie paliperidonem w postaci domięśniowej **nie wymaga doustnej suplementacji**, podczas gdy rysperydon LAI wymaga ścisłej obserwacji chorego w celu zapewnienia



prawidłowego *adherence* w czasie pierwszych 3 tygodni doustnej suplementacji stosowanej celem redukcji odsetków przerywanych terapii. Dodatkową korzyścią ze stosowania paliperydonu jest stosunkowo szybki czas uzyskania stężenia terapeutycznego. Terapię rozpoczyna się od podania dawki inicjującej w 1. i 8. dniu i już około 8. dnia uzyskuje się stężenie terapeutyczne leku we krwi chorego. Skutkuje to szybszym rozpoczęciem terapii podtrzymującej (podania co miesiąc) oraz szybszym zwolnieniem chorego do domu, co wiąże się ze zmniejszeniem kosztów terapii. Co więcej, paliperydon może być podawany w mięsień pośladowy lub naramienny, zarówno lekarze jak i pacjenci mogą wybrać miejsce podania leku, co jest bardzo istotne zwłaszcza dla chorych, których krępuje podanie leku w mięsień pośladowy. Dawka paliperydonu może być podana w czasie 7 dni przed lub po planowanej comiesięcznej zaplanowanej dacie podania leku, co zapewnia pewien stopień elastyczności umożliwiający chorym osiągnięcie i utrzymanie dobrego stopnia *adherence*. Palmitynian paliperydonu LAI dostarczany jest w gotowych ampułko-strzykawkach, przed jego podaniem nie jest konieczne rozpuszczenie leku ani kontrola temperatury przechowywania i podania (*ChPL Xeplion 2015*). To zmniejsza ryzyko błędu ludzkiego w procesie rozpuszczania leku, ogranicza straty produktu i minimalizuje zużycie zasobów opieki zdrowotnej związanych z przygotowaniem produktu. Jest to kolejną korzyścią paliperydonu, w porównaniu do rysperydonu LAI, który wymaga przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C, rozcieńczenia, następnie ogrzania do temperatury pokojowej przed podaniem. Rysperydon LAI może być przechowywany do 6 godzin po przygotowaniu, więc jeśli chory nie stawia się na wizytę w konkretnym dniu i godzinie, istnieje ryzyko konieczności wyrzucenia leku, co potencjalnie zwiększa koszty terapii (*ChPL Rispolept Consta® 2014*).

Ponadto metabolizm paliperydonu przebiega z minimalnym udziałem enzymu P450, co ogranicza możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami. Lek ten w głównej mierze metabolizowany jest w nerkach, więc upośledzenie czynności wątroby nie wpływa na jego metabolizm, jednak należy zachować ostrożność w przypadku chorych z niewydolnością nerek (*Pandina 2011, Urichuk 2008*). Domięśniowy paliperydon wykazuje skuteczne działanie przeciwpsychotyczne już w kilka dni po podaniu pierwszej dawki, co potwierdzono w analizie *post-hoc* do badania *Pandina 2010* (publikacja *Bossie 2011*). Ponadto terapia paliperydonem w długoterminowej ocenie nie traci swej skuteczności, a profil bezpieczeństwa pozostaje akceptowalny i jest podobny do obserwowanego w początkowym etapie stosowania paliperydonu – obserwacje poczynione w trakcie dodatkowej, 52-tygodniowej fazy do badania *Hough 2010* (publikacja *Gopal 2011*). Wykazano również, że paliperydon jest równie skuteczny i bezpieczny w populacji chorych ze znaczącym lub ciężkim stopniem zaawansowania choroby, jak w populacji ogólnej (*Alphs 2011*). Nie wykazano z kolei, aby lek miał inną skuteczność u chorych z niedawno postawioną diagnozą schizofrenii ( $\leq 5$  lat, publikacje *Bossie 2011a* i *Sliwa 2012*, odpowiednio do badań *Pandina 2010* i *Hough 2010*).



Ocena paliperidonu w porównaniu do placebo wykazała, że stosowanie tego leku w zalecanych dawkach inicjujących i podtrzymujących (75 mg eq. co miesiąc) efektywniej wpływa na łagodzenie objawów schizofrenii według skali PANSS, na co wskazują wyniki badania *Takahashi 2013* przeprowadzonego w populacji azjatyckiej. Również schematy leczenia odbiegające w pewnym stopniu od zaleceń ChPL – zawierające stałe dawki paliperidonu 25, 50, 100 lub 150 mg eq., skutkowały uzyskaniem istotnie większego efektu terapeutycznego wobec kontroli placebo, a różnice pomiędzy grupami wskazywały, iż był on zależny od wielkości dawki. Wnioskowanie to wzmocniono w wyniku metaanaliz i potwierdzono dodatkowo analizami wrażliwości, wyjątek stanowi jednak największa dawka leku – 150 mg eq., w przypadku której po wykonaniu metaanalizy danych z badań *Pandina 2010* i *Gopal 2010* efekt zaobserwowany w próbie *Pandina 2010* utracił znamienność statystyczną. Spowodowane było to znamienną heterogenicznością danych wykorzystanych w tej metaanalizie, która z kolei wynikała z bardzo małej liczby chorych otrzymujących paliperidon w dawce 150 mg eq. w badaniu *Gopal 2010* (z powodu pomyłki badaczy). Niezależnie od rozpatrywanej dawki, korzystny efekt paliperidonu obserwowano również w przypadku oceny objawów pozytywnych oraz negatywnych choroby, wyrażonych zmianą odpowiednich domen skali PANSS. Lek wpływał dodatkowo na poprawę codziennych problemów oraz wyników leczenia pacjentów, co zostało ocenione za pomocą skali PSP. Poza dawką 25 mg eq., dla której nie stwierdzono istotnych różnic wobec placebo w zmianie wyniku tej skali, obserwowano istotnie większą skuteczność leku podawanego w zalecanej dawce podtrzymującej 75 mg eq., a także w dawkach 50 oraz 100 mg eq. (wyniki metaanaliz) oraz w dawce 150 mg eq. W przypadku kolejnego punktu końcowego, jakim był wynik skali CGI-S, zmiany od wartości wyjściowej w grupie aktywnego leczenia oraz placebo zaprezentowano w postaci median, co uniemożliwiło metaanalizę danych z kilku badań. Porównanie poszczególnych dawek z placebo wykazało jednak korzystny efekt aktywnego leczenia, gdyż dla każdego z takich porównań w przynajmniej jednym przedstawiającym je badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami. Ponadto wykazano istotny wpływ paliperidonu w porównaniu do placebo na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako przynajmniej 30% redukcja całkowitego wyniku skali PANSS). Istnieją również dowody na to, że lek podawany w indywidualnie dopasowanej dawce w znamienny sposób wydłuża czas do wystąpienia nawrotu choroby (*Hough 2010*) oraz poprawia jakość snu leczonych nim chorych (*Pandina 2010*).

Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla wszystkich działań niepożądanych prezentowanych w analizowanych próbach klinicznych, zarówno dotyczących porównania paliperidonu z placebo, jak również z rysperydonem. Badania te w sposób opisowy prezentowały wyniki dotyczące bezpieczeństwa, jednak częstość występowania większości działań niepożądanych została przedstawiona na wykresach, konieczne więc było odczytanie tych danych za pomocą programu komputerowego. Większość dzia-

tań niepożądanych występowała równie często w grupie paliperidonu, co w grupie placebo, jedynie w kilku przypadkach (dla niektórych dawek leku) zaobserwowano istotne różnice pomiędzy tymi grupami. Istotnie częściej w grupach paliperidonu obserwowano ból kończyn, ból w miejscu iniekcji, nadmierne napięcie mięśniowe, uspokojenie polekowe, zwiększenie masy ciała, działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym, reakcje w miejscu iniekcji oraz wzrost stężenia prolaktyny (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn). W przypadku placebo, znamienne częściej niż w grupie aktywnej interwencji obserwowano depresję, wystąpienie objawów schizofrenii, zaburzenia psychiatryczne. Pacjenci otrzymujący placebo również częściej przerywali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Paliperidon w postaci domięśniowej charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do rysperydonu podawanego domięśniowo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania TEAEs ogółem, a także zgonów. Spośród poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice w częstości ich występowania odnotowano dla akatyzy, oraz dla hiperkinezy, które występowały znamienne rzadziej w przypadku zastosowania paliperidonu, a także dla ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji, które występowało częściej w grupie paliperidonu.

W wykonanej dodatkowo poszerzonej analizie paliperidonu odnaleziono dane umożliwiające ocenę efektywności praktycznej, która potwierdziła rezultaty badań z randomizacją. W próbie *PALMFlexS* zaobserwowano, że stosowanie paliperidonu u pacjentów z ostrymi lub bez ostrych objawów schizofrenii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (doustnego lub długo działającego w iniekcji), w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej prowadzi do uzyskania klinicznej odpowiedzi na terapię u co najmniej 54% chorych. Ponadto stwierdzono istotną poprawę całkowitego wyniku oraz poszczególnych podskal i domen skali PANSS, wskazującą na złagodzenie objawów choroby, a także ogólne polepszenie funkcjonowania chorego i zmniejszenie stopnia ciężkości schorzenia. Co więcej u większości pacjentów próby *PALMFlexS* nastąpiła wyraźna poprawa jakości życia, widoczna m.in. w poprawie samopoczucia oraz zmniejszeniu senności w ciągu dnia i poprawie jakości snu w nocy. Ponadto w badaniach *Bressington 2015* i *Zhang 2015* odnotowano istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji (oceniane jako liczba przyjęć do szpitala oraz czas trwania hospitalizacji) w trakcie terapii palmitynianem paliperidonu w porównaniu okresu przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Przy obserwowanych korzyściach klinicznych paliperidon charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Co najmniej jedno TEAE odnotowano w większości analizowanych prób u około 60-67% chorych – tylko w badaniach *Zhang 2015* i *Coppola 2012* odsetek ten wyniósł ponad 80%. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były bezsenność i ból w miejscu iniekcji. Poważne działania niepożądane stwierdzono u maksymalnie 16% chorych, zaś odsetek chorych kończących terapię

z powodu działań niepożądanych nie przekroczył 13%. Dodatkowo w ocenie poszerzonej wykazano, że podanie leku w miesiąc poślodkowy jest nieco lepiej tolerowane niż w miesiąc naramienny, jednak w przypadku tej drugiej iniekcji szybciej osiągnięte jest terapeutyczne stężenie leku we krwi (dlatego zaleca się, by pierwsze dwie dawki podawać w ten miesiąc).

### 1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano nie mniejszą (*non-inferiority*) skuteczność paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, podczas gdy w badaniu *Fleischhacker 2012* kryterium „*non-inferiority*” nie zostało spełnione – paliperydon okazał się mniej skuteczny od rysperydonu; jednak należy zaznaczyć, że w tej próbie stosowano mniejsze dawki paliperydonu (25, 50, 75 lub 100 mg eq.) niż w pozostałych próbach (50, 100 lub 150 mg eq.), co skutkowało mniejszą o około połowę średnią dawką tego leku, odpowiednio 63,5 mg eq. vs > 100 mg eq.); ponadto w badaniu *Fleischhacker 2012* zastosowano suboptymalną dawkę inicjującą paliperydonu oraz podanie w miesiąc pośladowy, przez co nie osiągnięto wymaganego stężenia leku, bazując na tych wynikach zaprojektowano kolejne próby z randomizacją, gdzie zastosowano optymalne, zalecane dawki inicjujące podawane w miesiąc naramienny – *Li 2011* i *Pandina 2011*;
- W przypadku porównania paliperydonu z placebo w poszczególnych próbach klinicznych (w 4 z 6 badań), gdzie chorzy otrzymywali stałą dawkę, a niedostosowywaną do objawów – tzn. część mogła otrzymać za wysoką, a część za niską przedstawiono oddzielną ocenę dla różnych dawek leku, co nie odzwierciedla praktyki klinicznej, natomiast w badaniu *Takahashi 2013* lek podawano w zalecanej schemacie dawkowania, uwzględniając dawki inicjujące oraz podstawową dawkę podtrzymującą 75 mg eq., nieobecną w innych próbach z placebo. Jedynie w badaniu *Hough 2010* zastosowano dostosowanie dawkowania paliperydonu do objawów;
- W niektórych badaniach dane dotyczące pojedynczych działań niepożądanych przedstawione były na wykresach, w związku z tym konieczne było ich odczytanie, co wprowadza ryzyko niedokładnego oszacowania tych danych;
- W przypadku wyników ciągłych w niniejszym raporcie jako miarę efektu pomiędzy lekiem a placebo zastosowano prostą różnicę średnich, bez dopasowywania do innych parametrów, natomiast autorzy badań do statystycznej oceny wyników wykorzystywali model ANCOVA z czynnikami dopasowania; w związku z tym w analizie niektórych punktów końcowych (np. porównanie zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej negatywne objawy pomiędzy grupą leczoną 25 mg eq. paliperydonu a grupą placebo w badaniu *Nasrallah 2010*) pojawia się niezgodność istotności wykonanych obliczeń z wynikami pochodzącymi bezpośrednio z badań;
- W badaniu *Gopal 2010* nastąpił błąd w schemacie podawania leku (zaburzona została liczba pacjentów w grupie otrzymującej 150 mg eq. paliperydonu). W publikacji nie przedstawiono danych dotyczących oceny skuteczności dla tej grupy (podano jedynie wartość zmiany wyniku skali PANSS);

- W badaniu *Fleischhacker 2012* z analizy ITT wykluczono dane pochodzące od pacjentów z dwóch ośrodków, z Węgier (n = 2) i Polski (n = 53), z powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP), nie wykluczono natomiast danych od 177 pacjentów, którym w wyniku błędu w interaktywnym systemie głosowym podano placebo zamiast rysperydonu w 8. dniu badania (błąd ten nie został uznany za poważne złamanie protokołu);
- Z powodu braku niektórych danych w badaniu *Gopal 2010* (brak SD zmian, brak szczegółowej istotności prezentowanych wyników, brak wartości końcowych) konieczne było samodzielne obliczenie pośrednich danych lub korzystanie z informacji z przeglądu systematycznego *Citrone 2010*;
- Próby kliniczne bez randomizacji uwzględnione w poszerzonej ocenie efektywności klinicznej przedstawiały dane dotyczące efektów terapeutycznych paliperydonu w sposób ograniczony, często z uwagi na ich metodologiczne założenia – głównym celem badania *Hough 2009* było porównanie bezpieczeństwa różnych miejsc podawania paliperydonu, w badaniu *Bressington 2015* retrospektywnie oceniano częstość hospitalizacji w trakcie terapii PP w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem stosowania tego leku, w badaniu *Coppola 2012* ocenę skuteczności potraktowano marginalnie, skupiając się na ocenie farmakokinetyki i analizie bezpieczeństwa, a z próby *Hough 2010* w tej części raportu przedstawiono jedynie dane z etapu przejściowego i fazy ustalania dawki. Odnaleziono natomiast także 2 prospektywne badania kohortowe, które w sposób wiarygodny oceniały skuteczność terapii paliperydonem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*PALMFlexS* i *Zhang 2015*).

### 1.14. Wnioski końcowe

Paliperidon, w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzyknięć domięśniowych, stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, jest nie mniej skuteczny niż rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu, co zostało potwierdzone w 3 wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w populacji blisko 2,5 tys. pacjentów. Podawany w zalecanej dawce inicjującej odznacza się co najmniej taką samą skutecznością w poprawie średniej punktacji skali PANSS. Obydwa leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu do placebo, długo działający paliperidon podawany w iniekcji domięśniowej jest lekiem wykazującym istotnie wyższą skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów choroby (ocenianej według skali PANSS) oraz wydłużeniu czasu do wystąpienia nawrotu objawów.

Efektywność eksperymentalna paliperidonu potwierdzona została w próbach z randomizacją w porównaniu z placebo oraz w badaniach bez randomizacji, w tym w wielośrodkowej prospektywnej otwartej próbie *PALMFlexS*, umożliwiającej ocenę w zróżnicowanej populacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Lek posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji: jest podawany co miesiąc i nie wymaga suplementacji lekami doustnymi, co dodatkowo może zwiększyć *compliance*, jest dostarczany w gotowych do użycia strzykawkach w szerokim zakresie dawek, nie wymaga przechowywania w lodówce. Ponadto, lek może być podawany zarówno w mięsień pośladkowy, jak również naramienny za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku, a pacjent nie wymaga dodatkowej obserwacji tuż po podaniu. Jest to szczególnie ważne w populacji chorych, gdzie te leki znajdują zastosowanie w polskich warunkach, tj. u pacjentów, u których doszło do nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy.

## 2. Piśmiennictwo

- Alphs 2009** Alphs L, Bossie C, Kern-Sliwa J, et al. Paliperidone palmitate: clinical response in subjects with schizophrenia with recent vs. longer-term duration of illness [abstract no. NR6-027 plus poster]. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2009 May 16-21; San Francisco (CA)
- Alphs 2011** Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10 (1):12.
- Alphs 2013** Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Fu DJ, Ma YW, Hulihan J. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:341-350.
- Alphs 2014** Alphs L, Mao L, Rodriguez SC, Hulihan J, Starr HL. Design and rationale of the Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness (PRIDE) study: a novel comparative trial of once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment for delaying time to treatment failure in persons with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(12):1388-1393.
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Atkinson 2004** Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health* 2005;8 Suppl 1:S9-S24.
- Barnes 1989** Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-676.
- Beneke 1992** Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992;25 (4):171-176.
- Berardis 2013** Berardis De D, Marini S, Carano A, Lang AP, Cavuto M, Piersanti M, Fornaro M, Perna G, Valchera A, Mazza M, Iasevoli F, Martinotti G, Di Giannantonio M. Efficacy and safety of long acting injectable atypical antipsychotics: A review. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(3):256-264
- Bossie 2011** Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Fu DJ, Alphs L. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry* 2011; 11:79.
- Bossie 2011a** Bossie CA, Fu D-J, Sliwa JK, Alphs L, Ma Y-W. Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2011;1 (4):111-124.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bressington 2015** Bressington D, Stock J, Hulbert S, MacInnes D. A retrospective observational study of the effectiveness of paliperidone palmitate on acute inpatient hospitalization rates. *Int Clin Psychopharmacol* 2015.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Carter 2012** Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 2012; 72 (8):1137-1160.
- Cheu 2012** Cheu P, Cheu J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev. Neurother.* 2012;12(12):1383-1397.
- ChPL Rispolept Consta® 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rispolept Consta® z dnia 17 lutego 2014 r.
- ChPL Xeplion 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion z dnia 23.03.2015 r.



- Ciliberto 2005** Ciliberto N, Bossie CA, Urioste R, Lasser RA. Lack of impact of race on the efficacy and safety of long-acting risperidone versus placebo in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20 (4):207-212.
- Citak 2006** Citak S, Oral ET, Aker AT, Senocak M. Reliability and validity of the schedule for deficit syndrome in schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg* 2006;17 (2):115-127.
- Citrome 2010** Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int. J. Clin. Pract.* 2010;64 (2):216-239.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Coppola 2012** Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012;12 (1):26.
- Corena-McLeod 2015** Corena-McLeod M. Comparative Pharmacology of Risperidone and Paliperidone. *Drugs R D.* 2015 May 6. [Epub ahead of print], DOI: 10.1007%2Fs40268-015-0092-x.
- De Leon 2010** de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics.* 2010;51 (1):80-8.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Xeplion (paliperidone). Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002105/human\\_med\\_001424.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002105/human_med_001424.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2015 r.
- Emsley 2012** Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;138(1):29-34.
- EudraVigilance 2015** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne online pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 20.05.2015 r.
- FDA 2012** MAUDE Adverse Event Report: INVEGA SUSTENNA SYRINGE. Dostępne online pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi\\_\\_id=2740469](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi__id=2740469)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2015 r.
- FDA 2014** Prescribing information for Invega® Sustenna®. Dostępne online pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022264s013s014lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022264s013s014lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2015 r.
- FDA 2015** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS). Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2015 r.
- Fleischacker 2009a** Fleischhacker WW, Gopal S, Samtani MN, Quiroz JA, Pandina G, Vermeulen A, et al. Optimization of the dosing strategy for the long-acting injectable antipsychotic paliperidone palmitate: results of two randomized doubleblind studies and population pharmacokinetic simulations. *Proceedings of the 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 2009 May 16-21; San Francisco, CA. 2009.
- Fleischacker 2011** Fleischhacker WW, Kane JM, Sanchez R, et al. A pharmacokinetic study of once-monthly aripiprazole extended-release injectable suspension (ARI-ERIS) in adult patient with schizophrenia. *16th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.* Honolulu, Hawaii, May 14-16, 2011.
- Fleischacker 2011a** Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Jul 22:1-12. [Epub ahead of print]



- Fleischhacker 2008** Fleischhacker WW, Gopal S, Samtani MN, Quiroz JA, Pandina G, Vermeulen A, et al. Optimization of the dosing strategy for the long-acting injectable antipsychotic paliperidone palmitate: results of two randomized doubleblind studies and population pharmacokinetic simulations. Proceedings of the 47th Annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2008 Dec 7-11; San Francisco, CA. 2008
- Fleischhacker 2009** Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. Br J Psychiatry Suppl. 2009;52:S29-36.
- Fleischhacker 2009a** Fleischhacker WW, Gopal S, Samtani MN, et al. Optimization of the dosing strategy for the long-acting injectable antipsychotic paliperidone palmitate: results of two randomized double-blind studies and population pharmacokinetic simulations [poster]. American Psychiatric Association Annual Meeting; 2009 May 16-21; San Francisco (CA).
- Fleischhacker 2012** Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15 (1): 107-118.
- Fu 2014** Fu DJ, Bossie CA, Kern Sliwa J, Ma YW, Alphas L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects: onset of efficacy with recommended initiation regimens. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014;8(2):101-9, 109A.
- Fu 2014a** Fu D-J, Bossie CA, Sliwa JK, Ma Y-W, Alphas L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: A tolerability and efficacy comparison. Int Clin Psychopharmacol. 2014;29(1):45-55.
- Gahr 2011** Gahr M, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C, Lepping P, Freudenmann RW. Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? Drug Des Devel Ther. 2011;5:125-46.
- Gentile 2013** Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1087-1106.
- Gharabawi 2005** Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, Turkoz I, Rodriguez S, Chouinard G. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. Schizophr. Res 2005;77 (2-3):119-128.
- Gopal 2008** Gopal S, Lindenmayer JP, Hough D, Melkote R, Lim P, Eerdeken M. Safety and tolerability of the investigational antipsychotic paliperidone palmitate injected in the deltoid or gluteus muscle in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2008; 63 (suppl 1): 285S.
- Gopal 2009** Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia [abstract no. NR1-031 plus poster]. Annual Meeting of the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists; 2009 Apr 19-22; Jacksonville (FL)
- Gopal 2010** Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, Eerdeken MH, Brown DW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. Int Clin Psychopharmacol 2010;25 (5):247-256.
- Gopal 2011** Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol 2011; 25 (5):685-697.
- Gopal 2011a** Gopal S, Berwaerts J, Nuamah I, Akhras K, Coppola D, Daly E, Hough D, Palumbo J. Number needed to treat and number needed to harm with paliperidone palmitate relative to long-acting haloperidol, bromperidol, and fluphenazine decanoate for treatment of patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7(1): 93-101
- Gopal 2011b** Gopal S, Pandina G, Lane R, et al. A post-hoc comparison of paliperidone palmitate to oral risperidone during initiation of long-acting risperidone injection in patients with acute schizophrenia. Innov Clin Neurosci 2011 Aug; 8 (8): 26-33
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.

- Hargarter 2015** Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpiniello B, Vidailhet P, Schreiner A. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 58:1-7.
- Haro 2003** Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodríguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Lontos N, Gregor K, Jones PB, SOHO Study Group. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;(416):16-23.
- Haskins 2009** Haskins JT, Sliwa JK, Ma Y-W, Pandina GJ, Palumbo J. Efficacy and safety of 234 mg initiation dose and 3- fixed maintenance doses of paliperidone palmitate-a oncemonthly injectable atypical antipsychotic. *Proceedings of the U.S. Psychiatric and Mental Health Congress; 2009 November 2-5; Las Vegas, Nevada. 2009*
- Herings 2003** Herings RMC, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12: 423-424.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.*
- Hough 2008** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, an injectable antipsychotic in prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2008;63 (suppl 1):285S.
- Hough 2008a** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, an atypical injectable antipsychotic, in prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Proceedings of the 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2008 May 3-8; Washington DC, USA. 2008.*
- Hough 2009** Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, Melkote R, Lim P, Herben V, Yuen E, Eerdeken M. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33 (6):1022-1031.
- Hough 2009a** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res. Epub* 2009 Dec 1
- Hough 2010** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116 (2-3):107-117.
- Hoy 2010** Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs*. 2010;24(3):227-244.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Janno 2005** Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005;5 (1):5.
- Kalali 1999** Kalali A. Patient Satisfaction with, and Acceptability of, Atypical Antipsychotics. *Curr Med Res Opin* 1999;15(2):135-137. doi:10.1185/03007999909113374.
- Kapur 2001** Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158 (3):360-9.
- Kay 1987** Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13 (2):261-276.
- Kim 2012** Kim SW, Chung YC, Lee YH, Lee JH, Kim SY, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27 (5):267-74.

- Knapp 2002** Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero J-L, Knudsen H-C, Becker T, and the EPSILON Study Group. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 42-54.
- Koola 2012** Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *Journal of Dual Diagnosis* 2012; 8 (1):50-61.
- Kozma 2011** Kozma CM, Slaton T, Dirani R, Fastenau J, Gopal S, Hough D. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (8):1603-1611.
- Kramer 2008** Kramer M, Litman R, Lane R, Lim P, Hough D, et al. Efficacy and tolerability of paliperidone palmitate: 9-week, placebo-controlled study in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 2008;63:288S.
- Kramer 2008a** Kramer M, Litman R, Lane R, Kujawa M, Lim P, Hough D, et al. Efficacy/tolerability of paliperidone palmitate: 9-week, placebo-controlled study in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 2008;98:165-6.
- Kramer 2008b** Kramer M, Litman R, Lane R, Lim P, Hough D, et al. Efficacy and tolerability of paliperidone palmitate: 9-week, placebo-controlled study in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 2008;63:288S.
- Kramer 2008c** Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Eerdeken M. A 9-week, placebo-controlled study in schizophrenia patients: efficacy and safety of the long-acting injectable agent, paliperidone palmitate. Proceedings of the 161<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2008 May 3-8; Washington DC, USA. 2008. [Poster no. NR4-072]
- Kramer 2009** Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Lin Y, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharm* 2009, in press.
- Kramer 2010** Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13 (5):635-647.
- Li 2011** Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (4):1002-1008.
- Lindenmayer 1994** Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1994;65 (4):299-322.
- Mahmoud 2004** Mahmoud RA, Engelhardt LM, Janagap CC, Oster G, Ollendorf D. Risperidone versus conventional antipsychotics for schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Drug Invest*, 2004;24(5):275-286.
- Marder 1997** Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (12):538-546.
- Masiak 2004** Masiak M, Loza B. Podstawowe wymiary zaburzeń schizofrenicznych w oparciu o pomiar skalami PANSS i SAPS/SANS. Zróźnicowanie i porównanie trafności pomiarowej PANSS i SAPS/SANS. *Psychiatr. Pol* 2004;38 (5):795-808.
- Meder 2008** Meder J, Tyszkowski M, Jarema M, Araszkiewicz A, Szafranski T. Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej *Psychiatria Polska* 2008, XLII,(6), s. 859-873.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

- Molodynski 2013** Molodynski A, Linden M, Juckel G, Yeeles K, Anderson C, Vazquez-Montes M, Burns T. The reliability, validity, and applicability of an English language version of the Mini-ICF-APP. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48(8):1347-1354.
- Morosini 2000** Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(4):323-329.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nasrallah 2008** Nasrallah HA, Gopal S, Quiroz JA, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate, an investigational long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia. In American Psychiatric Association 2008 Annual Meeting: New Research Abstracts: 176 (NR4-036).
- Nasrallah 2010** Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35 (10):2072-2082.
- Newton 2012** Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motamarri B, Norrie P, Parker R, Schreiner A. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (4):559-567.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>. Data ostatniego dostępu: 05.03.2015 r.
- Nussbaum 2012** Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.
- Nussbaum 2012a** Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 (6):1124-1127.
- Nussbaum 2013** Nussbaum AM, Stroup TS. Drug information update: Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Psychiatr* 2013; 1(3): 275-289
- Olivares 2011** Olivares JM, Pinal B, Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia. *Neuropsychiatry* 2011; 1 (3):275-289.
- PALMFlexS CT 2013** PALMFlexS: A 6-Month, Open-Label, Prospective, Multicenter, International, Exploratory Study of a Transition to Flexibly-Dosed Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia Previously Unsuccessfully Treated with Oral or Long-Acting Injectable Antipsychotics (NCT01281527). Dostępne on-line pod adresem: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Data ostatniego dostępu: 10.04.2015 r.
- Pandina 2009** Pandina G, Lindenmayer J, Lull J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult subjects with schizophrenia [abstract plus poster]. 12th International Congress on Schizophrenia Research; 2009 Mar 28-Apr 1; San Diego (CA)
- Pandina 2009a** Pandina GJ, Lindenmayer J-P, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response efficacy and safety study of paliperidone palmitate in adults with schizophrenia. *Proceedings of the 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 2009 May 16-21; San Francisco, CA. 2009.
- Pandina 2009b** Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Kusumakar V, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate in adults with an acute exacerbation of schizophrenia. *Proceedings of the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists Annual General Meeting*; 2009 April 19-22; Jacksonville, Florida. 2009.

- Pandina 2010** Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30 (3):235-244.
- Pandina 2011** Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35 (1):218-226.
- Park 2012** Park CH, Park TW, Yang JC, Lee KH, Huang GB, Tong Z, Park MS, Chung YC. No negative symptoms in healthy volunteers after single doses of amisulpride, aripiprazole, and haloperidol: a double-blind placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27 (2):114-20.
- Pazvantoglu 2012** Pazvantoglu O, Faruk Simsek O, Aydemir O, Sarisoy G, Zabun Korkmaz I, Mor S, Boke O, Ucok A. Reliability and Validity of Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale-Short Form-Turkish Version. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012;22(3):235-43.
- Poland 2001** Review of Volume 1 of DSM-IV sourcebook by Thomas A Widiger, Allen J. Francis, Harold Alan Pincus (editors). American Psychiatric Press, 1994. Reviwed by Jeffrey S. Poland, *Meta-psychology Online Reviews*: Apr 7th 2001, Volume 5, Issue 14.
- Poland 2002** DSM-IV Sourcebook Volume 2 by Thomas A. Widiger, Allen J. Francis, Harold Alan Pincus, Ruth Ross, Michael B. First, Wendy Wakefield Davis (editors). American Psychiatric Association, 1996. Review by Jeffrey Poland, Ph.D. on Feb 25th 2002.
- Rauch 2013** Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs* 2013; 27(8): 637-652.
- Schreiner 2014** Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpiniello B, Vidailhet P, Hargarter L. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther*. 2014;36(10):1372-88.e1.
- Seeman 2005** Seeman P. An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2005;162 (10):1984-5.
- Sliwa 2011** Sliwa JK, Bossie CA, Ma YW, Alphs L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. *Schizophr Res*. 2011;132(1):28-34.
- Sliwa 2012** Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphs L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:375-385.
- Sliwa 2014** Sliwa JK, Fu D-J, Bossie CA, Turkoz I, Alphs L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. *BMC psychiatry*. 2014;14(1).
- Takahashi 2013** Takahashi N, Takahashi M, Saito T, Iizumi M, Saito Y, Shimizu H, Matsumura T. Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;8:1889-1898.
- Tandon 2013** Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr. Res*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Urichuk 2008** Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr. Drug Metab*. 2008;9 (5):410-418.
- Valenstein 2002** Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham RC, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care*, 2002;40(8):630-639.
- Vernon 2010** Vernon MK, Revicki DA, Awad AG, Dirani R, Panish J, Canuso CM, Grinspan A, Mannix S, Kalali AH. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients. *Schizophr.*

Res. 2010;118(1-3):271-278. doi:10.1016/j.schres.2010.01.021.

- Ware 1992** Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992;30 (6):473-483.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 05.03.2015 r.
- Zhang 2015** Zhang F, Si T, Chiou CF, Harris AW, Kim CY, Jahagirdar P, Ascher S. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:657-668.



# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1. DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DSM-IV to wydanie czwarte klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA, z ang. *American Psychiatric Association*). Istnieje polskie tłumaczenie tej skali w publikacji „Kryteria Diagnostyczne według DSM-IV-TR” pod redakcją prof. Jacka Wyciórki z Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Pierwszy raz DSM-I opublikowano w 1952 roku.

DSM-IV ułatwia diagnozę psychiatryczną, przewidywanie przebiegu choroby oraz planowanie leczenia. DSM-IV zakłada 5 wymiarów klasyfikacji:

- oś I – zaburzenia kliniczne;
- oś II – zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe;
- oś III – stany ogólnomedyczne;
- oś IV – problemy psychospołeczne i środowiskowe;
- oś V – poziom przystosowania.

Dodatkowo diagnozę uzupełnia się o ocenę psychodynamiczną (ocena możliwości radzenia sobie z lękiem, opis przyczyn powodujących i utrzymujących stan chorobowy), rozpoznanie różnicowe (wykluczenie występowania i wpływu innych chorób), rokowanie (analiza możliwości obrazu choroby i jej wyleczenia), plan leczenia (sposób i przebieg leczenia). Należy uwzględnić funkcjonowanie w zakresie życia psychicznego, społecznego i zawodowego (*Poland 2001, Poland 2002*).

Obecnie obowiązująca klasyfikacja DSM-5 zniósła podział schizofrenii na podtypy, ze względu na brak znamienych różnic pomiędzy nimi oraz nieprzydatność w trakcie diagnozowania (*Tandon 2013*).

#### 3.1.2. PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Ocena według skali PANSS oparta jest na informacjach zebranych w krótkim 45-50-minutowym, częściowo strukturalizowanym wywiadzie z rodziną, znajomymi, lekarzem prowadzącym (jeśli pacjent jest hospitalizowany) oraz z samym pacjentem i porównaniu danych ze skalą, która składa się z 30 pozycji różnych objawów psychopatologicznych ocenianych w 7-stopniowym nasileniu. Skala ta zawiera 18 pozycji ze skali BPRS (z ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) oraz 12 pozycji ze skali PRS (z ang. *Psychopathology Rating Schedule*). Każda pozycja zawarta w kwestionariuszu PANSS jest opatrzona kompletną definicją, opisem 7-stopniowej oceny, która reprezentuje wzrost nasilenia poziomów psychopatologii (1- brak; 2 – minimalny; 3 – łagodny; 4 – umiarkowany; 5 – umiarkowany/ciężki; 6 –



ciężki; 7 – ekstremalnie ciężki). Szczegółowe definicje poszczególnych stopni oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 288. Definicje wartości punktowych nadawanych czynnikom skali PANSS (wg Kay 1987).

Wartość punktowa	Opis słowny	Definicja
1	brak	Brak danego objawu w obrazie choroby.
2	minimalny	Nasilenie, przy którym obecność patologii można kwestionować, uznać za ledwo zauważalną; podejrzenie patologii albo maksymalne nasilenie danej cechy uważane za normę.
3	łagodny	Stopień, w którym obecność patologii jest niekwestionowana, jednak nie ujawnia się ona w życiu pacjenta i nie przeszkadza w jego codziennym funkcjonowaniu.
4	umiarkowany	Zaawansowanie patologii przy którym objawy występują okresowo lub też gdy wpływa ona na codzienne funkcjonowanie pacjenta w niewielkim stopniu.
5	umiarkowany/ciężki	Nasilenie objawu przy którym odczuwany jest wyraźny jego wpływ na życie chorego, jednak pozostające pod kontrolą pacjenta.
6	ciężki	Patologia, która objawia się bardzo często, jej charakter przeszkadza w życiu codziennym oraz powoduje potrzebę częstej pomocy zewnętrznej (z ang. <i>direct supervision</i> ).
7	ekstremalnie ciężki	Znacznie nasiloną patologią, której objawy w drastyczny sposób upośledzają wszystkie albo większość aspektów życia chorego, wymagają bliskiego wsparcia oraz pomocy w wielu obszarach.

Powyższe kryteria oceny odnoszone są indywidualnie do każdego z 30 elementów, pogrupowanych oryginalnie w 3 podskale – oceniającą objawy pozytywne (inaczej wytwórcze), negatywne oraz ogólną skalę psychopatologiczną (z ang. *General Psychopathology Scale*). Czynniki zgrupowane w poszczególnych podskalach zestawione zostały w poniższej tabeli (Masiak 2004).

Tabela 289. Podskale objawów wytwórczych, negatywnych oraz ogólnej skali psychopatologicznej wyróżnione w ramach skali PANSS (wg Kay 1987).

Symbol czynnika	Czynnik
<b>Podskala objawów pozytywnych</b>	
P1	urojenia
P2	dezorganizacja myślenia koncepcyjnego
P3	omamy
P4	podniecenie
P5	wielkościowość
P6	podejrzliwość
P7	wrogość

Symbol czyn- nika	Czynnik
<b>Podskala objawów negatywnych</b>	
N1	stępienie afektywne
N2	wycofanie emocjonalne
N3	zubożenie kontaktu
N4	bierno-apatyczne wycofanie społeczne
N5	trudności w myśleniu abstrakcyjnym
N6	brak spontaniczności i płynności konwersacji
N7	stereotypowe myślenie
<b>Ogólna skala psychopatologii</b>	
G1	troska o zdrowie
G2	lęk
G3	poczucie winy
G4	napięcie
G5	manieryzmy i pozy
G6	depresyjność
G7	spowolnienie ruchowe
G8	brak współpracy
G9	niezwykłe treści myślenia
G10	dezorientacja
G11	zubożenie uwagi
G12	brak oceny i wglądu
G13	zaburzenie woli
G14	osłabienie kontroli impulsów
G15	zaabsorbowanie wewnętrzne
G16	aktywne unikanie kontaktów społecznych

Skala PANSS jest powszechnie używana w badaniach dotyczących schizofrenii, niejednokrotnie jako metoda referencyjna (Masiak 2004).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji wiąże się z pogorszeniem stanu chorego.

### PANSS Marder factor scores

W związku ze złożonym obrazem psychopatologicznym choroby jaką jest schizofrenia oraz jej bogatą symptomatyką, stosowane są modyfikacje skali PANSS, polegające na odmiennym od wyjściowego podziale ocenianych czynników, mającym w lepszy sposób oddać charakterystykę pacjenta. Przykładem takiej modyfikacji jest pogrupowanie ocenianych 30 czynników branych pod uwagę w kwestionariuszu PANSS w obrębie pięciu domen schizofrenii: pozytywnej, negatywnej, poznawczej, pobudzenia oraz depresyjno-lękowej (Lindenmayer 1994). Szczegóły tego podziału przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 290. Alternatywny podział czynników ocenianych w skali PANSS Marder factor scores (za Marder 1997).

Domena	Czynniki
Objawy negatywne	stępienie afektywne, zubożenie kontaktu, wycofanie emocjonalne, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, brak spontaniczności i płynności konwersacji, aktywne unikanie kontaktów społecznych, spowolnienie ruchowe,
Objawy pozytywne	urojenia, omamy, wielkościowość, podejrzliwość, stereotypowe myślenie, troska o zdrowie, niezwykle treści myślenia, brak oceny i wglądu
Dezorganizacja myślenia	dezorganizacja koncepcyjnego myślenia, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, manieryzmy i pozy, zubożenie uwagi, zaburzenie woli, zaabsorbowanie wewnętrzne, dezorientacja
Niekontrolowana wrogość/pobudzenie	podniecenie, wrogość, osłabienie kontroli impulsów, brak współpracy,
Lęk/depresja	lęk, poczucie winy, napięcie, depresyjność

Podobnie jak w wariancie podstawowym, zastosowanie znajdują definicje ładunków poszczególnych stopni ciężkości objawów psychopatologicznych, a wyższe wartości wiążą się z cięższym przebiegiem choroby (Lindenmayer 1994).

#### 3.1.3. Skala PSP (Personal and Social Performance)

Skala PSP (z ang. *Personal and Social Performance Scale*) powstała jako narzędzie mające służyć ocenie problemów oraz wyników leczenia pacjentów przebywających w zakładach opieki dziennej. Pytania stosowane w skali PSP dotyczą czterech obszarów: (I) – zajęć użytecznych społecznie, jak praca i nauka, (II) relacji społecznych i osobistych, (III) zdolności do zadbania o siebie oraz (IV) zachowań agresywnych. Interpretacja poszczególnych zakresów wyników przedstawiona została w poniższej tabeli.

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost wartości rozumieć należy jako lepsze funkcjonowanie pacjenta w wyżej wymienionych obszarach, zaś spadek oceny to pogorszenie funkcjonowania.

Tabela 291. Wartości wyników skali PSP w 10-punktowych przedziałach z ich szczegółową interpretacją (za Morosini 2000).

10-punktowe zakresy	Interpretacja wyniku
100-91	Doskonałe funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach. Pacjent(ka) jest świadom(a) swoich dobrych cech, prawidłowo radzi sobie z problemami życia codziennego, ma szeroki zakres zainteresowań oraz aktywności.
90-81	Dobre funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach, obecne jedynie zwyczajne trudności i problemy.
80-71	Niewielkie trudności w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III.
70-61	Widoczne, jednak słabo zaznaczone objawy w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III lub niewielkie trudności w zakresie aspektu IV.
60-51	Zaznaczone trudności w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III lub widoczne trudności w zakresie aspektu IV.
50-41	Zaznaczone trudności w zakresie przynajmniej dwóch lub znaczne trudności w zakresie jednego z aspektów I-III z/bez trudności w zakresie aspektu IV.
40-31	Znaczne trudności w zakresie jednego oraz zaznaczone trudności w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III lub zaznaczone trudności w aspekcie IV.
30-21	Znaczne trudności w 2 z obszarów I-III lub znaczne trudności w aspekcie IV z/bez upośledzenia w zakresie I-III.
20-11	Znaczne trudności we wszystkich aspektach lub bardzo znaczne obejmujące IV z/bez upośledzenia obszarów I-III. Jeżeli pacjent reaguje na sugestie płynące z zewnątrz (z ang. <i>prompt</i> ), sugerowany wynik to 20-16 pkt-ów, jeśli nie – 15-11 pkt.
10-1	Brak samodzielności w zakresie podstawowego funkcjonowania z bardzo nasilonymi zaburzeniami zachowania ale bez ryzyka dla życia (6-10 pkt) lub z takim ryzykiem (np. zgon z powodu niedożywienia, odwodnienia, infekcji, niezdolności rozpoznania sytuacji stanowiącej zagrożenie – 5 do 1 punktu).

#### 3.1.4. CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)

CGI-S jest jedną z 3 podskal większego narzędzia, jakim jest Ogólne Wrażenie Kliniczne (z ang. *Clinical Global Impression*), skupiającą się na stopniu ciężkości choroby (z ang. *severity*). Ocena polega na odpowiedzi na pytanie, jak ciężko chory jest pacjent w danym momencie. Dopuszczalne odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie najniższa wartość to brak choroby, natomiast maksymalna odpowiada najcięższemu z możliwych przebiegów schorzenia (Beneke 1992).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie się stanu chorego.

#### 3.1.5. SDS (Schedule for Deficit Syndrome)

Na ocenę w skali SDS składają się cztery kryteria podstawowe. Pierwsze obejmuje objawy negatywne:

- zmniejszenie afektu,
- ograniczenie zakresu i siły odczuwanych emocji,
- ubogość wypowiedzi,
- ograniczenie (z ang. *curbing*) zainteresowań,
- ograniczenie poczucia celowości działań,

- zmniejszony napęd społeczny.

Każdy z objawów oceniany jest w skali 0 do 4, gdzie 0 oznacza stan uważany za normalny, natomiast 4 wiąże się ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania pacjenta. Drugie kryterium oceny polega na ustaleniu występowania 2 lub więcej z wymienionych w pierwszym kryterium objawów na przestrzeni poprzedzających 12 miesięcy. Trzecie kryterium polega na ustaleniu, czy powyższe objawy mają charakter pierwotny (są bezpośrednim następstwem choroby, nie zaś przyjmowanych leków albo innych czynników). Czwarte, ostatnie kryterium oceny polega na stwierdzeniu czy obraz kliniczny, jaki prezentuje pacjent, kwalifikuje go do rozpoznania zespołu objawów negatywnych (z ang. *negative syndrome*) czy też nie, oraz na ogólnej ocenie ciężkości choroby w skali od 0 – oznaczającego najłżejszy przebieg do 4 punktów – najcięższego przebiegu choroby (*Citak 2006*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu chorego.

### 3.1.6. SAS (Simpson-Angus Scale)

Jest to 10-elementowe narzędzie, służące ocenie występowania parkinsonizmu indukowanego neuroleptykami (z ang. *Neuroleptics Induced Parkinsonism*), stosowane szeroko w warunkach klinicznych oraz eksperymentalnych. Oceniane są następujące czynniki:

- chód pacjenta,
- opadanie ramion,
- sztywność ramion,
- sztywność w stawach łokciowych,
- sztywność nadgarstków,
- objaw zwisania kolan (z ang. *pendulousness*),
- opadanie głowy,
- objaw opukiwania gładzizny (z ang. *glabella tap*),
- drżenie,
- ślinienie.

Każdy z powyższych elementów oceniany jest w skali od 0 do 4 punktów, gdzie najniższa wartość to brak objawu, zaś maksymalna – największe jego nasilenie (*Janno 2005*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji wiąże się z pogorszeniem stanu pacjenta.

### 3.1.7. BARS (Barns Akathisia Rating Scale)

Skala BARS służy do oceny nasilenia objawów akatyzi występujących w przebiegu leczenia neuroleptykami. Obejmuje ona 3 zasadnicze elementy: obiektywną ocenę objawów (w skali 0 – minimalne do 3 – maksymalne); subiektywną ocenę wyrażoną przez pacjenta (świadomość występowania objawów oraz ich wpływ na życie, również w skali 0 do 3 punktów); oraz ogólną kliniczną ocenę nasilenia akatyzi (z ang. *Global Clinical Assessment of akathisia*), w skali od 0 do 5 punktów, gdzie maksymalna wartość oznacza ciężkie objawy. Pacjent badany jest w pozycji siedzącej a następnie – stojącej. Każdy z etapów powinien trwać przynajmniej dwie minuty (*Barnes 1989*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu pacjenta.

### 3.1.8. AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)

Skala AIMS (z ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) służy ocenie nasilenia ruchów mimowolnych (tzw. dyskinez późnych – z ang. *Tardive Dyskinesia*), pojawiających się jako jedno z powikłań leczenia przy pomocy leków przeciwpsychotycznych, działających na układ pozapiramidowy (*Gharabawi 2005*). Ocena polega na wypełnieniu kwestionariusza zawierającego 14 pytań dotyczących:

- w 4 przypadkach głowy i szyi (w tym szczegółowo twarzy, ust, żuchwy i języka);
- w 2 z czynnością kończyn (z rozróżnieniem na kończyny górne i dolne);
- jednego oceniającego ruchy mimowolne tułowia;
- 3 dotyczących ogólnych sądów pacjenta o jego objawach;
- 3 pytań związanych z uzębieniem;
- pojedynczego pytania o ustępowanie objawów w czasie snu.

Odpowiedzi na pytania w obrębie czterech pierwszych kategorii udzielane są w postaci liczbowej, od 0 do 4, charakteryzując nasilenie danego objawu (0 – brak, 1 – minimalnie nasilone, 2 – łagodne, 3 – umiarkowane, 4 – znacznie nasilone), natomiast w dwóch ostatnich kategoriach odpowiedź jest udzielana w postaci „TAK” lub „NIE”. Cała ankieta zajmuje około 10 minut. Przyznanie 2 lub więcej punktów pozwala na postawienie rozpoznania dyskinez późnych (*Gharabawi 2005*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost wyniku oznacza pogorszenie objawów związanych z ruchami mimowolnymi, zaś jego zmniejszenie – poprawę stanu pacjenta.

### 3.1.9. VAS (Visual Analogue Scale)

Skala analogowo-wzrokowa (z ang. *Visual Analogue Scale*) to narzędzie pozwalające na ocenę nasilenia danego objawu czy dolegliwości z subiektywnego punktu widzenia pacjenta. Oceny dokonuje się

na kwestionariuszu, na którym pacjent umieszcza znacznik w obrębie odcinka, którego początek oraz koniec wyrażają minimalne oraz maksymalne możliwe nasilenie danej cechy lub objawu. Odczyt polega na zmierzeniu długości odcinka pomiędzy minimalnym nasileniem danej cechy a znacznikiem postawionym przez ankietowanego (*Ciliberto 2005*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Jest ściśle zależny od badanego objawu. Jeżeli przedmiotem oceny jest ból (*Ciliberto 2005*), to wzrost rozumieć należy jako pogorszenie, jeśli zaś jakość snu, to większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia pacjenta (*Pandina 2010*).

### 3.1.10. ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale)

Skala ESRS oceniająca objawy pozapiramidowe została opracowana do oszacowania czterech typów zaburzeń poruszania się spowodowanego lekami (DIMD, z ang. *drug-induced movement disorders*): parkinsonizmu, akatyzji, dystonii i dyskinez późnych (TD, z ang. *tardive dyskinesia*). Skala zawiera kompletny opis definicji oraz instrukcję użytkowania.

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza zwiększenie nasilenia objawów.

### 3.1.11. Mini-ICF-APP (International Classification of Functionality, Disability and Health rating for Activity and Participation Disorders in Psychological Illnesses)

Skala Mini-ICF-APP służy do oceny zdolności i stopnia upośledzenia pacjentów z chorobami psychicznymi. Składa się z 13 domen (stosowanie się do reguł, planowanie zadań, elastyczność, kompetencje, wytrwałość, asertywność, współpraca z innymi, integracja z grupą, relacje intymne, działalność pozazawodowa, samoopieka, mobilność oraz możliwość oceny i podejmowania decyzji), w których ocenę wykonuje się w 5-punktowej skali – 1 oznacza brak upośledzenia, a 5 całkowite upośledzenie. Wynik całkowity stanowi sumę wyników pojedynczych domen (*Hargarter 2015, Molodynski 2013*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza zwiększenie upośledzenia chorych.

### 3.1.12. SWN-S (Subjective Well-being under Neuroleptics-Scale)

Ocena wg skali SWN-S jest wykonywana samodzielnie przez chorych. Pacjenci oceniają swoje subiektywne doświadczenia z ostatnich 7 dni. Skala składa się z 20 pytań, na które chorzy odpowiadają: „wcale”, „prawie wcale”, „trochę”, „w pewnym stopniu”, „dobrze” i „bardzo dobrze” – z punktacją odpowiednio w zakresie 1-6. Podstawowa skala SWN-S ocenia samopoczucie chorych w 5 obszarach: funkcjonowanie psychiczne, funkcjonowanie fizyczne, samokontrola, emocjonalność, oraz relacje społeczne (*Pazvantoglu 2012, Schreiner 2014*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza zwiększenie dobrego samopoczucia chorych.

### 3.1.13. TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)

Skala TSQM ocenia satysfakcję pacjentów ze stosowanego leczenia. W zależności od wersji składa się z 9-14 pytań, podzielonych na 4 domeny: skuteczność, działania niepożądane, wygoda stosowania oraz ogólna satysfakcja. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo pytania zawarte w najdłuższej wersji kwestionariusza (Atkinson 2004, Schreiner 2014).

Tabela 292. Pytania składowe kwestionariusza TSQM.

Pytania skali TSQM	
1.	Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony ze skuteczności leku w zapobieganiu lub leczeniu Twojego stanu zdrowia?
2.	Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony ze sposobu łagodzenia objawów przez stosowany lek?
3.	Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony z ilości czasu potrzebnego do rozpoczęcia działania leku?
4.	Czy doświadczasz jakichkolwiek działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku?
5.	Jak uciążliwe są działania niepożądane związane ze stosowaniem leczenia?
6.	W jakim stopniu działania niepożądane ograniczają Twoje zdrowie fizyczne i funkcjonowanie?
7.	W jakim stopniu działania niepożądane ograniczają Twoje zdrowie psychiczne (np. zdolność do myślenia czy postrzeganie świadomości)?
8.	W jaki stopniu działania niepożądane ograniczają ogólną satysfakcję z leczenia?
9.	Jak łatwo lub trudno jest Ci korzystać z leków w obecnej formie podawania?
10.	Jak trudne jest zaplanowanie przyjęcia leku?
11.	Jak wygodne lub uciążliwe jest przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarskimi?
12.	Jak bardzo jesteś przekonany o korzyściach przyjmowania leku?
13.	Jak bardzo jesteś przekonany, że korzyści ze stosowania leku przewyższają jego działania niepożądane?
14.	Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony ze stosowania leku?

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza zwiększenie zadowolenia chorego ze stosowanego leczenia.

### 3.1.14. Kwestionariusz EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).



Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (ang. *self-care*), zwykłą codzienną aktywność (ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi, wskazujących na: brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (Brooks 1996).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – stan zdrowia najgorszy z możliwych. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (Brooks 1996) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D.

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia.

### 3.1.15. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire*) jest powszechnie stosowany do oceny jakości życia zależnej od zdrowia. Kwestionariusz ten składa się z 8 zakresów (dziedzin), które oceniają: ból fizyczny (BP, z ang. *bodily pain*), ogólne zdrowie (GH, z ang. *general health*), ogólne zdrowie psychiczne (MH, z ang. *general mental health*), funkcjonowanie fizyczne – jego ograniczenia wynikające z problemów zdrowotnych (PF, z ang. *physical functioning*), ograniczenia funkcjonowania w grupie wynikające z problemów emocjonalnych (RE, z ang. *role-emotional*), ograniczenia funkcjonowania w grupie wynikające z powodu fizycznych problemów zdrowotnych (RP, z ang. *role-physical*), funkcjonowanie w społeczeństwie – jego ograniczenia wynikające z powodu problemów fizycznych lub emocjonalnych (SF, z ang. *social functioning*), witalność – energia i zmęczenie (VT, z ang. *vitality*).

Możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, z wyższym wynikiem wskazującym lepszą jakość życia. Zmiana o 5 punktów w którejkolwiek części jest uznawana za najmniejszą, istotną klinicznie zmianę. Z ocenianych 8 dziedzin można skomponować dwie skale, jedną oceniającą komponent fizyczny (PCS, z ang. *physical component summary*) oraz drugą oceniającą komponent psychiczny (MCS, z ang. *mental component summary*) – obie skonstruowane są w ten sposób, że w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych uzyskują średni wynik 50 (SD: 10), a wszelkie wyniki większe lub mniejsze od 50 odbiegają od średniej (Ware 1992).

*Sposób interpretacji:* Wyższe wartości wiążą się z lepszą jakością życia, zaś ich zmniejszenie – z pogorszeniem.

#### 1.1.16 MSQ (Medication Satisfaction Questionnaire)

Kwestionariusz MSQ stanowi narzędzie do oceny satysfakcji ze stosowanych leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię. W kwestionariuszu zadawane jest pytanie: „Ogółem, w jakim stopniu jesteś zadowolony z aktualnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych?”. Chory wybiera jedną z odpowiedzi na 7-punktowej skali: 1 = ekstremalnie niezadowolony, 2 = bardzo niezadowolony, 3 = trochę niezadowolony, 4 = ani zadowolony ani niezadowolony, 5 = trochę zadowolony, 6 = bardzo zadowolony, 7 = ekstremalnie zadowolony. Na tej podstawie uzyskuje się wynik oceny MSQ. Zwiększenie wyniku oznacza poprawę satysfakcji z terapii (Vernon 2010, Kalali 1999).

#### 1.1.17 Skala CGI-SCH (Clinical Global Impression of Schizophrenia)

Skala CGI-SCH (z ang. *Clinical Global Impression of Schizophrenia*) służy do oceny objawów pozytywnych, negatywnych, depresji oraz poznawczych występujących u chorych ze schizofrenią. Została stworzona w ramach badaniach *SOHO Study*. Składa się z 4 domen oceniających wyżej wymienione objawy oraz domeny oceniającej ogólną ciężkość choroby. Domeny można oceniać w dwóch kategoriach: ciężkości choroby (*severity of illness*; w ciągu ostatniego tygodnia od przeprowadzenia testu) oraz stopnia zmian (*degree of change*; w porównaniu do ostatniej oceny). Zakres oceny w obu kategoriach wynosi od 1 do 7 pkt. – w pierwszej 1 oznacza osobę zdrową, a 7 najbardziej ciężko chorego, a w drugiej 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 bardzo duże pogorszenie (Haro 2003).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie się stanu chorego.

### 3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

#### Paliperidon vs placebo

<b>Alphs 2011 (do Pandina 2010)</b>	Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. <i>Ann Gen Psychiatry</i> . 2011;10(1):12.
<b>Bossie 2011 (do Pandina 2010)</b>	Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Fu DJ, Alphs L. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial. <i>BMC Psychiatry</i> . 2011;11:79.
<b>Bossie 2011a (do Pandina 2010)</b>	Bossie CA, Fu D-J, Sliwa JK, Alphs L, Ma Y-W. Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. <i>Therapeutic Advances in Psychopharmacology</i> . 2011;1(4):111-124.
<b>Emsley 2012 (do Hough 2010)</b>	Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. <i>Schizophr Res</i> . 2012;138(1):29-34.
<b>Gopal 2010</b>	Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, Eerdeken MH, Brown DW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2010;25(5):247-256.
<b>Gopal 2011 (do Hough 2010)</b>	Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. <i>J Psychopharmacol</i> . 2011;25(5):685-697.
<b>Hough 2010</b>	Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Schizophr Res</i> . 2010;116(2-3):107-117.
<b>Kozma 2011 (do Hough 2010)</b>	Kozma CM, Slaton T, Dirani R, Fastenau J, Gopal S, Hough D. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011;27(8):1603-1611.
<b>Kramer 2010</b>	Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2010;13 (5):635-647.
<b>Nasrallah 2010</b>	Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2010;35(10):2072-2082.
<b>Pandina 2010</b>	Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. Randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2010;30(3):235-244.
<b>Sliwa 2011 (do Pandina 2010)</b>	Sliwa JK, Bossie CA, Ma YW, Alphs L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. <i>Schizophr Res</i> . 2011;132(1):28-34.
<b>Sliwa 2012 (do Hough 2010)</b>	Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphs L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2012;8:375-385.
<b>Sliwa 2014 (do Hough 2010)</b>	Sliwa JK, Fu D-J, Bossie CA, Turkoz I, Alphs L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. <i>BMC psychiatry</i> . 2014;14(1).
<b>Takahashi 2013</b>	Takahashi N, Takahashi M, Saito T, Iizumi M, Saito Y, Shimizu H, Matsumura T. Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2013;8:1889-1898.

#### Paliperidon vs rysperidon

<b>Alphs 2013 (do Pandina 2011)</b>	Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Fu DJ, Ma YW, Hulihan J. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2013;9:341-350.
---	--

- Fleischhacker 2012** Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;1-12.
- Fu 2014 (do Pandina 2011)** Fu DJ, Bossie CA, Kern Sliwa J, Ma YW, Alphas L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects: onset of efficacy with recommended initiation regimens. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014;8(2):101-9, 109A.
- Fu 2014a (do Pandina 2011)** Fu D-J, Bossie CA, Sliwa JK, Ma Y-W, Alphas L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: A tolerability and efficacy comparison. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29(1):45-55
- Li 2011** Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):1002-1008.
- Pandina 2011** Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35(1):218-226.

#### Paliperidon – poszerzona ocena

- Bressington 2015** Bressington D, Stock J, Hulbert S, MacInnes D. A retrospective observational study of the effectiveness of paliperidone palmitate on acute inpatient hospitalization rates. *Int Clin Psychopharmacol* 2015.
- Coppola 2012** Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):26.
- Hough 2009** Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, Melkote R, Lim P, Herben V, Yuen E, Eerdeken M. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(6):1022-1031.
- Hough 2010** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 2010;116(2-3):107-117.
- PALMFlexS (Hargarter 2015)** Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpiello B, Vidailhet P, Schreiner A. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 58:1-7.
- PALMFlexS Schreiner 2014)** Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpiello B, Vidailhet P, Hargarter L. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther.* 2014;36(10):1372-88.e1.
- PALMFlexS CT 2013** PALMFlexS: A 6-Month, Open-Label, Prospective, Multicenter, International, Exploratory Study of a Transition to Flexibly-Dosed Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia Previously Unsuccessfully Treated with Oral or Long-Acting Injectable Antipsychotics (NCT01281527). Dostępne online pod adresem: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2015 r.
- Zhang 2015** Zhang F, Si T, Chiou CF, Harris AW, Kim CY, Jahagirdar P, Ascher S. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:657-668.

### 3.3. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Berardis 2013** Berardis De D, Marini S, Carano A, Lang AP, Cavuto M, Piersanti M, Fornaro M, Perna G, Valchera A, Mazza M, Iasevoli F, Martinotti G, Di Giannantonio M. Efficacy and safety of long acting injectable atypical antipsychotics: A review. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(3):256-264.
- Carter 2012** Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs*. 2012;72(8):1137-1160.
- Citrome 2010** Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int. J. Clin. Pract.* 2010;64(2):216-239.
- Fleischhacker 2009** Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009;52:S29-36.
- Gentile 2013** Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy.* 2013;33(10):1087-1106.
- Gopal 2011a** Gopal S, Berwaerts J, Nuamah I, Akhras K, Coppola D, Daly E, Hough D, Palumbo J. Number needed to treat and number needed to harm with paliperidone palmitate relative to long-acting haloperidol, bromperidol, and fluphenazine decanoate for treatment of patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(1):93-101.
- Hoy 2010** Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs.* 2010;24(3):227-244.
- Koola 2012** Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *Journal of Dual Diagnosis.* 2012;8(1):50-61.
- Newton 2012** Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motamarri B, Norrie P, Parker R, Schreiner A. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(4):559-567.
- Nussbaum 2012** Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.
- Nussbaum 2013** Nussbaum AM, Stroup TS. Drug information update: Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Psychiatr.* 2013;37(5):164-166.
- Olivares 2011** Olivares JM, Pinal B, Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia. *Neuropsychiatry.* 2011;1(3):275-289.
- Rauch 2013** Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs.* 2013;27(8):637-652.

### 3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer J-P, Mao L, Rodriguez SC, Starr HL. Real-World outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry* April 2015. doi:10.4088/JCP.14m09584.

Alphs L, Mao L, Rodriguez SC, Hulihan J, Starr HL. Design and rationale of the Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness (PRIDE) study: a novel comparative trial of once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment for delaying time to treatment failure in persons with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):1388-1393.

Aparasu RR, Chatterjee S, Chen H. Risk of pneumonia in elderly nursing home residents using typical versus atypical antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2013;47(4):464-474.

Attard A, Olofinjana O, Cornelius V, Curtis V, Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection - prospective year-long follow-up of use in clinical practice. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(1):46-51.

Baser O, Xie L, Pesa J, Durkin M. Healthcare utilization and costs of veterans health administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics. *Journal of Medical Economics* 2015; 18(5):357-365.

Benson CJ, Joshi K, Lapane KL, Fastenau J. Evaluation of a comprehensive information and assistance program for patients with schizophrenia treated with long-acting injectable antipsychotics. *Curr Med Res Opin* 2015:1-26.

Cascade E, Kalali AH, Mehra S, Meyer JM. Real-world data on atypical antipsychotic medication side effects. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7(7):9-12.

Cleton A, Rossenu S, Crauwels H, Berwaerts J, Hough D, Gopal S, Eerdeken M, Vandebosch A, Remmerie B, De Meulder M, Fernandez CMR. A single-dose, open-label, parallel, randomized, dose-proportionality study of paliperidone after intramuscular injections of paliperidone palmitate in the deltoid or gluteal muscle in patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(9):1048-1057.

Gopal S, Pandina G, Lane R, Nuamah I, Remmerie B, Coppola D, Hough D. A post-hoc comparison of paliperidone palmitate to oral risperidone during initiation of long-acting risperidone injection in patients with acute schizophrenia. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(8):26-33.

Nieprawidłowy komparator - palmitynian paliperidonu porównywano z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w ramach próby RCT *PRIDE* (NCT01157351)

Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia opis protokołu badania klinicznego z randomizacją, porównującego paliperidon stosowany w iniekcji długo działającej z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena ryzyka wystąpienia zapalenia płuc u osób w podeszłym wieku leczonych typowymi lub nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi w ramach opieki w domu starców; brak wyników dotyczących oceny efektywności klinicznej palmitynianu paliperidonu

Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie zdefiniowano kryteriów selekcji chorych dotyczących jednostki chorobowej; włączano wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie palmitynianem paliperidonu; ocenę wykonano w obrębie 200 chorych, w tym 134 (67%) ze schizofrenią, nie przedstawiono jednak wyników dla tych chorych

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna oceniająca koszty oraz zużycie zasobów służby zdrowia podczas terapii paliperidonem stosowanej w leczeniu weteranów wojennych, porównanie z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w ramach retrospektywnego badania

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba nie miała na celu oceny klinicznej paliperidonu, a oszacowanie wydajności prowadzonego programu leczenia chorych ze schizofrenią Janssen Connect, który obejmuje leczenie chorych za pomocą długodziałających leków w iniekcji oferowanych przez tą firmę

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie ankietowe oceniające częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nietypowych leków przeciwpsychotycznych (w tym paliperidon); nie sprecyzowano kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji, okresu obserwacji, ani opisu interwencji; włączano osoby znajdujące się w rejestrze iGuard.org, którzy wypełnili ankietę przesłaną drogą mailową

Nieodpowiednia interwencja – chorym podawano pojedynczą iniekcję domięśniową palmitynianu paliperidonu w dawkach 25, 50, 100 lub 150 mg eq.

Nieodpowiedni komparator – dodatkowa analiza do badania *Pandina 2011* przedstawiająca wyniki z pierwszych 28 dni leczenia, w którym paliperidon domięśniowy porównywano z rysperydonem doustnym (stosowanym jako suplementacja rysperydonu domięśniowego, stanowiącego pierwotny



Lafeuille MH, Grittner AM, Fortier J, Muser E, Fasteneau J, Duh MS, Lefebvre P. Comparison of rehospitalization rates and associated costs among patients with schizophrenia receiving paliperidone palmitate or oral antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(5):378-389.

McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, Ray N, Lambert J, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2014;311(19):1978-1986.

Morrato EH, Parks J, Campagna EJ, Muser E, Thomas DS, Fang H, Doshi D. Comparative effectiveness of injectable paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics: early postmarketing evidence. *J Comp Eff Res.* 2014:1-11.

Morrato EH, Parks J, Campagna EJ, Muser E, Thomas DS, Fang H, Doshi D. Comparative effectiveness of injectable paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics: early postmarketing evidence. *J Comp Eff Res* 2015; 4(2):89-99.

Muser E, Kozma CM, Benson CJ, Mao L, Starr HL, Alphas L, Fastenau J. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia and a history of criminal justice involvement. *J Med Econ* 2015:1-9.

Si T, Su Y, Liu Y, Zhang H, Li H, Rui Q, Shu L. Pharmacokinetics and tolerability of paliperidone palmitate injection in Chinese subjects. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(2):203-210.

Taylor D, Olofinjana O. Long-acting paliperidone palmitate - interim results of an observational study of its effect on hospitalization. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(4):229-234.

Voss EA, Ryan PB, Stang PE, Hough D, Alphas L. Switching from risperidone long-acting injectable to paliperidone long-acting injectable or oral antipsychotics: analysis of a Medicaid claims database. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30(3):151-157.

komparator dla paliperidonu, celem uzyskania odpowiedniego stężenia substancji czynnej przed rozpoczęciem podawania długo działających iniekcji podtrzymujących)

Nieodpowiedni komparator – porównanie częstości ponownych hospitalizacji i wizyt w trybie nagłym, a także kosztów hospitalizacji, u chorych leczonych paliperidonem w iniekcji domięśniowej w porównaniu z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi; poza podaniem współczynników HR dla oceny poszczególnych punktów końcowych dla powyższego porównania, w publikacji nie przedstawiono żadnych danych odnoszących się wyłącznie do terapii paliperidonem w iniekcji

Nieodpowiednia populacja – porównanie efektywności klinicznej palmitynianu paliperidonu z haloperidolem w populacji osób chorych na schizofrenię (około 72%) lub z zaburzeniami schizoafektywnymi (38%); nie przedstawiono wyników osobno dla chorych ze schizofrenią

Nieodpowiedni komparator – porównanie częstości ponownych hospitalizacji i wizyt w trybie nagłym u chorych leczonych paliperidonem w iniekcji domięśniowej w porównaniu z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi; poza podaniem współczynników HR dla oceny poszczególnych punktów końcowych dla powyższego porównania, w publikacji nie przedstawiono żadnych danych odnoszących się wyłącznie do terapii paliperidonem w iniekcji

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono wszystkich chorych ze wskazaniami do stosowania paliperidonu i nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy chorych na schizofrenię, porównanie z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w ramach retrospektywnej próby kohortowej

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ekonomiczna przeprowadzona w oparciu o wyniki badania PRIDE, porównującego paliperidon z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi w ramach próby RCT

Nieodpowiedni komparator - porównanie trzech dawek paliperidonu stosowanej w iniekcji długo działającej: 25, 50 i 150 mg eq.; ponadto głównym celem badania była ocena właściwości farmakokinetycznych leku, ocenę efektywności klinicznej przedstawiono w sposób ograniczony

Nieodpowiednia populacja – ocenianą populację stanowili chorzy ze schizofrenią (69,0%), zaburzeniami schizoafektywnymi (19,0%), chorobą dwubiegunową (6,5%) lub innymi zaburzeniami psychicznymi (5,5%); nie przedstawiono danych osobno dla osób chorych na schizofrenię

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie oceniano skuteczności palmitynianu paliperidonu w kontekście zmiany stanu chorych przed i po jego podaniu (np. zmiana wyniku skali PANSS), badanie miało na celu porównanie częstości hospitalizacji po zmianie terapii risperidonem LAI na palmitynian paliperidonu lub doustne leki przeciwpsychotyczne





### 3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. Schizophrenia. *BMJ Clin Evid.* 2012;2012.
- Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:561-572
- Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(12):1383-1397.
- De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, Van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26(9):733-759.
- Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(2):57-66.
- Harrington CA, English C. Tolerability of paliperidone: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(6):334-341.
- Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:533-545.
- Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, Greenberg PE, Wong BJ. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):568-575.
- Leucht Stefan, Tardy Magdolna, Komossa Katja, Heres Stephan, Kissling Werner, Davis John M. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012 (5).
- Manchanda R, Chue P, Malla A, Tibbo P, Roy MA, Williams R, Iyer S, Lutgens D, Banks N. Long-acting injectable antipsychotics: evidence of effectiveness and use. *Can J Psychiatry.* 2013;58(5 Suppl 1):S5-S13S.
- Melnik T, Soares BG, Puga MES, Atallah AN. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: Overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(3):141-166.
- Novakovic V, Adel T, Peselow E, Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics and the development of postinjection delirium/sedation syndrome (PDSS). *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(2):103-110.
- Przegląd systematyczny oceniający paliperidon podawany doustnie
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje palmitynian paliperidonu podawany w iniekcji domięśniowej raz w miesiącu, przytaczając badania potwierdzające jego skuteczność oraz bezpieczeństwo; nie przedstawiono jednak opisu procesu wyszukiwania włączonych badań
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje palmitynian paliperidonu podawany w iniekcji raz w miesiącu, przytaczając badania potwierdzające jego skuteczność oraz bezpieczeństwo; nie przedstawiono jednak opisu procesu wyszukiwania włączonych badań
- Przegląd systematyczny oceniający paliperidon podawany doustnie lub w iniekcji domięśniowej; brak wyników osobno dla formy domięśniowej leku
- Przegląd systematyczny oceniający różne leki antypsychotyczne podawane domięśniowo; brak osobnych wyników dla paliperidonu
- Przegląd systematyczny oceniający paliperidon podawany doustnie
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje palmitynian paliperidonu podawany w iniekcji domięśniowej, przytaczając badania potwierdzające jego skuteczność oraz bezpieczeństwo; nie przedstawiono jednak opisu procesu wyszukiwania włączonych badań
- Przegląd systematyczny oceniający różne leki antypsychotyczne podawane domięśniowo; brak osobnych wyników dla paliperidonu
- Przegląd systematyczny oceniający leki antypsychotyczne podawane domięśniowo lub doustnie; paliperidon oceniano bez względu na formę podawania (metaanaliza badań klinicznych zarówno oceniających formę doustną, jak również domięśniową)
- Przegląd systematyczny oceniający różne leki antypsychotyczne podawane domięśniowo; brak osobnych wyników dla paliperidonu
- Przegląd systematyczny oceniający paliperidon podawany doustnie (wśród innych terapii przeciwpsychotycznych)
- Ocena częstości występowania po iniekcyjnego zespołu majaczeniowo-sedatywnego po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych o wydłużonym działaniu, w tym palmitynian paliperidonu

macol. 2013;36(2):59-62.

Owen RT. Paliperidone palmitate injection: Its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46(7):463-471.

Paliperidone palmitate (Xeplion®) (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database 2011* (1).

nianu paliperydonu i rysperydonu; nie włączono żadnego badania klinicznego dotyczącego paliperydonu, przedstawione dane dotyczące tego leku pochodziły z publikacji wtórnych analiz obejmujących dane z 10 rób oceniających palmitynian paliperydonu u osób chorych na schizofrenię (nie podano jakich) lub z innych opracowań wtórnych; wspomniano o 4 badaniach klinicznych oceniających paliperidon, ale bez prezentacji wyników i podania referencji źródłowych

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje palmitynian paliperydonu podawany w iniekcji, przytaczając badania potwierdzające jego skuteczność oraz bezpieczeństwo; nie przedstawiono jednak opisu procesu wyszukiwania włączonych badań

Podsumowanie raportu HTA oceniającego stosowanie palmitynianu paliperydonu w dawkach 50 mg eq., 75 mg eq., 100 mg eq. i 150 mg eq. w iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu, wykonane na podstawie dokumentów złożonych przez podmiot odpowiedzialny w ramach procedury ubiegania się o wydanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w leczeniu podtrzymującym osób chorych na schizofrenię w Szkocji

### 3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Data ostatniego wyszukiwania – 19 maja 2015 r.

Tabela 293. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paliperidone palmitate[all]	125
2	paliperidone[tw]	707
3	long-acting[all]	20384
4	intramuscular[all]	51040
5	im[tw]	16186
6	i.m.[all]	13645
7	injection[all]	624196
8	injections[all]	340522
9	injectable[all]	347884
10	gluteal[all]	4133
11	deltoid[all]	3615
12	muscle[all]	915646
13	muscles[all]	634107
14	depot[all]	9462
15	microsphere[all]	35892
16	extended[all]	193176
17	3-16/OR	1764144
18	#2 AND #17	286
19	#1 OR #18	306

Tabela 294. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	paliperidone AND palmitate	299
2	paliperidone	2415

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
3	'long acting'	24801
4	intramuscular	134421
5	im	132289
6	i.m.	67219
7	injection	468861
8	injections	126420
9	injectable	13640
10	gluteal	4475
11	deltoid	4593
12	muscle	986624
13	muscles	121366
14	depot	11260
15	microsphere	23855
16	extended	188111
17	3-16/OR	1981970
18	#2 AND #17	850
19	#1 OR #18	888

\* w przypadku każdej z kwerend zastosowano filtr [embase]/lim.

Tabela 295. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paliperidone palmitate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	55
2	paliperidone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	210
3	long-acting in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	4866
4	intramuscular in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	9392
5	im in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	10129
6	i.m. in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	1946
7	injection in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	30638

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	injections in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	26904
9	injectable in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	1250
10	gluteal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	252
11	deltoid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	398
12	muscle in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	29965
13	muscles in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	7201
14	depot in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	1415
15	microsphere in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	188
16	extended in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	9630
17	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	99236
18	#2 and #17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	134
19	#1 or #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	145

### 3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

#### 3.7.1. Paliperidon vs rysperydon

Tabela 296. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fleischhacker 2012.

Fleischhacker 2012 (NCT00210717)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	Podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	108 ośrodków w 19 krajach w Am. Pn., Australii, Nowej Zelandii, Europie
Okres obserwacji	53 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	W celu wykazania z 80% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05$ , że paliperidon nie różni się od rysperydonu w ocenie zmiany całkowitego wyniku skali PANSS więcej niż 5 pkt, przy przyjęciu, że różnica między paliperidonem a rysperydonem wynosi 0,1 (SD: 20) na korzyść rysperydonu oraz, że 75% pacjentów poddanych randomizacji będzie mogło zostać uwzględnionych w analizie <i>per-protocol</i> , założono włączenie 350 chorych do każdej z grup
Analiza statystyczna	Analiza <i>non-inferiority</i> (uznanie równoważności, jeśli dolny przedział ufności różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupami jest większy niż -5); Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie podwójnie zaślepionej</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji wg skal PSP i CGI-S</li> <li>odpowiedź na leczenie (<math>\geq 30\%</math> redukcja całkowitego wyniku skali PANSS)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

W badaniu wyróżniono 2 grupy:

- **Paliperidon:** w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 50, 75 lub 100 mg eq.**), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1. i 8. dniu administrowano 50 mg eq. tego leku, następnie lek podawano w odstępach miesięcznych w indywidualnie dopasowanej dawce (25, 50, 75 lub 100 mg eq.). Lek przed podaniem nie wymagał rozcieńczenia + **dopasowane do rysperydonu placebo** w iniekcji oraz w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydonu.
- **Rysperydon LAI** – w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 37,5 lub 50 mg**), podawany w iniekcji domięśniowej co 2 tygodnie + **doustny rysperydon** w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). W dniu 8. i 22. administrowano 25 mg tego leku, następnie stosowano dawkę indywidualnie dopasowaną. W przypadku każdego zwiększenia dawki rysperydonu od 36. dnia możliwe było kontynuowanie stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1-4 mg dziennie). Lek przed podaniem wymagał rozcieńczenia + **dopasowane do paliperidonu placebo** (20% Intralipid 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Sweden).

**Fleischhacker 2012 (NCT00210717)**

Dawka obydwu leków dopasowywana indywidualnie na podstawie tolerancji i skuteczności leczenia. Wszystkie zastrzyki wykonywano w miesiąc pośladkowy.

**Dodatkowe leczenie:**

- zabronione: leki przeciwpsychotyczne i leki przeciwpadaczkowe (z wyjątkiem doustnego rysperydonu w grupie otrzymującej rysperydon LAI)
- dozwolone: leki przeciwparkinsonowskie (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach) jako leczenie ratunkowe w przypadku pogorszenia objawów; doustny lorazepam (2-6 mg/dziennie) i inne krótko działające benzodiazepiny w stanach pobudzenia, lęku, zaburzeniach snu oraz doustny propanolol w przypadku aktyzji; antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem

Populacja							
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku ≥ 18 lat</li> <li>• obecne ostre objawy choroby w trakcie skryningu i w 1. dniu badania</li> <li>• wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> <li>• wskaźnik BMI ≥ 15,0 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• zmniejszenie o ≥ 25% całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny albo poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania</li> <li>• oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w terapeutycznych dawkach)</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)	
Paliperidon	379	215 (57%)	40,7 (11,84)	27,47 (5,82)	27,8 (8,90)	81,9 (12,69)	
Rysperydon LAI	368	229 (62%)	40,6 (12,08)	27,90 (5,70)	28,1 (9,63)	81,2 (13,44)	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami						
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Randomizacja</b>	<b>Rozpoczęcie leczenia</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>		<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Ukończenie pełnego okresu obserwacji</b>	<b>Utrata z obserwacji</b>
			<i>per-protocol</i>	MITT			
Paliperidon	379	379 (100%)	288 (76,0%)	343 (90,5%)	379 (100%)	155 (41%)	13 (3,4%)
Rysperydon LAI	370	368 (99,5%)	282 (76,2%)	331 (89,5%)	368 (99,5%)	184 (50%)	11 (3,0%)

**Fleischhacker 2012 (NCT00210717)**

łącznie	749	747 (99,7%)	570 (76,1%)	674 (90,0%)	747 (99,7%)	339 (45%)	24 (3,2%)
---------	-----	-------------	----------------	----------------	-------------	-----------	-----------

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna**
*paliperidon vs rysperydon LAI*

- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS: -11,6 (SD: 21,22) vs -14,4 (SD: 19,76); MD = -2,6 (95% CI: -5,84; 0,61)
- średnia zmiana wyniku skali CGI-S: -0,4 (SD: 1,25) vs -0,6 (SD: 1,24); MD = -0,2 (95% CI: -0,41; -0,06)
- średnia zmiana wyniku skali PSP: 3,7 (SD: 16,39) vs 5,2 (SD: 15,13); MD = 1,7 (95% CI: -0,61; 3,97)
- poprawa wyniku skali PSP: 43% (138/322) vs 46% (148/323)
- odpowiedź na leczenie: 44% (152/343) vs 54% (179/329); RB = 0,8 (95% CI: 0,70; 0,95)

**Bezpieczeństwo**
*paliperidon vs rysperydon LAI*

- TEAEs: 76% (289/379) vs 79% (289/368)
- najczęstsze TEAEs (> 10%): bezsenność (15% vs 15%), zaburzenia psychiatryczne (14% vs 12%), pogorszenie lub nawrót schizofrenii (12% vs 9%), lęk (10% vs 15%), ból głowy (9% vs 11%)
- zgony: n = 3 vs n = 1, trzy niezwiązane z leczeniem, jeden (z grupy paliperidonu) uznany za mało prawdopodobnie związany z leczeniem
- poważne TEAEs: 29% (111/379) vs 22% (80/368)

**Uwagi**

- faza skryningu: maks. 7-dniowy okres wyłukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniano również tolerancję leków (chorzy tolerujący paliperidon w dawce 3 mg/dziennie przez 4 dni byli poddawani randomizacji)
- randomizacja – generowana przez komputer, permutacja blokowa, wdrożona przez interaktywny system głosowy, czynnik stratyfikacyjny: ośrodek
- analiza głównego punktu końcowego – w obrębie populacji *per-protocol* (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 4 dawki leku w fazie z podwójnym zaślepieniem [czas pomiędzy jakimkolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni] i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar podczas okresu obserwacji [oprócz początkowego] oraz u których nie stwierdzono poważnego naruszenia protokołu)
- analiza dodatkowych punktów końcowych – w obrębie populacji ITT (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar w fazie z podwójnym zaślepieniem)
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie z podwójnym zaślepieniem
- dla brakujących danych stosowano metodę imputacji danych LOCF
- z analizy ITT wykluczono pacjentów z jednego ośrodka z Węgier (n = 2) i jednego ośrodka z Polski (n = 5) z powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP)
- 177 (48%) pacjentów z grupy rysperydonu otrzymało iniekcję placebo zamiast rysperydonu w 8. dniu leczenia w wyniku błędu w interaktywnym systemie głosowym; po naprawie błędu systemu badanie przebiegało poprawnie; błąd nie został uznany za poważne złamanie protokołu i pacjenci nie zostali wykluczeni z analizy *per-protocol* (jeśli nie naruszyli innych zasad protokołu)
- w analizie bezpieczeństwa odsetki chorych, którzy otrzymali wszystkie 27 iniekcji z fazy z podwójnym zaślepieniem wyniosły 40% (151/379 z grupy paliperidonu) i 47% (174/368 z grupy rysperydonu), natomiast w analizie *per-protocol* odpowiednio 49% (142/288) i 59% (166/282)
- średnia dawka leków: 63,5 (SD: 14,40) mg eq. paliperidonu i 32,4 (SD: 7,75) mg rysperydonu; średnia dawka doustnego rysperydonu w pierwszych 4 tygodniach 3,1 (SD: 1,46) mg/dziennie, a w kolejnych tygodniach w zakresie 2,1-2,9 mg/dziennie; więcej chorych leczonych paliperidonem niż rysperydonem (41% vs 36%) wymagała zwiększenia dawki w dniu 36 – w populacji *per-protocol* wielkość średnich stosowanych dawek była podobne



Tabela 297. Charakterystyka (critical appraisal) badania Li 2011.

Li 2011 (NCT00604279)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
<b>Zaślepienie</b>	Brak (badanie opisano jako <i>rater-blinded</i> – zaślepienie dotyczyło badaczy wykonujących i analizujących pomiary skuteczności)
<b>Skala Jadad</b>	3 (R 2; B 0; W 1)
<b>Liczba ośrodków</b>	10 (Chiny)
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 80% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05$ , że paliperidon nie różni się od rysperydonu w ocenie zmiany całkowitego wyniku skali PANSS więcej niż 5,5 pkt, przy przyjęciu, że różnica między paliperidonem a rysperydonem wynosi 0 (SD: 19) oraz, że 90% pacjentów poddanych randomizacji będzie mogło zostać uwzględnionych w analizie <i>per-protocol</i> , założono włączenie 210 chorych do każdej z grup
<b>Analiza statystyczna</b>	Analiza <i>non-inferiority</i> (uznanie równoważności, jeśli dolny przedział ufności różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupami jest większy niż -5,5); Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w badaniu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji wg skal PSP i CGI-S</li> <li>zmiana punktacji podskal skali PANSS i pięciu domen tej skali</li> <li>odpowiedź na leczenie (<math>\geq 30\%</math> redukcja całkowitego wyniku w skali PANSS)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

W badaniu wyróżniono 2 grupy:

- **Paliperidon:** w dawce dopasowanej indywidualnie (**50, 100 lub 150 mg eq.**), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1. i 8. dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku w miesiąc naramienny, następnie lek podawano w odstępach miesięcznych (dzień 36. i 64.) w dawce 50, 100 lub 150 mg eq. (w miesiąc naramienny lub pośladowy).
- **Rysperydon LAI:** w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 37,5 lub 50 mg**), podawany w iniekcji domięśniowej (w miesiąc pośladowy) co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). Lek przed podaniem wymagał schłodzenia i rozcieńczenia. W przypadku zwiększenia dawki rysperydonu w dniach 36. i 64. możliwe było kontynuowanie stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1-2 mg dziennie).

Dawka obydwu leków dopasowywana indywidualnie na podstawie tolerancji i skuteczności leczenia.

Zastrzyki z paliperidonem w miesiąc naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u chorych ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u chorych ważących więcej, a wszystkie zastrzyki w miesiąc pośladowy wykonywano igłami 1,5-calowymi. Iniekcje rysperydonu podawano igłami 2-calowymi.

**Dodatkowe leczenie:**

- zabronione: leki stabilizujące nastrój, leki przeciwparkinsonowskie, beta-blokery, leki bez recepty i preparaty ziołowe o właściwościach psychoaktywnych
- dozwolone: leki przeciwparkinsonowskie w nagłym wypadku i w przypadku pogorszenia objawów pozapi-

**Li 2011 (NCT00604279)**

ramidowych takie jak triheksyfenidyl, benzotropina, biperydyna i leki przeciwhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym; benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), ale nie w czasie do 6 godzin przed jakimkolwiek pomiarem skuteczności i bezpieczeństwa; beta-blokery; leczenie bezsenności (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon); miejscowe kremy znieczulające; antydepresanty (z wyjątkiem nioselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem; indywidualna psychoterapia

- beta-blokery znajdowały się na liście leków zabronionych, ale też na liście dodatkowych leków dozwolonych (nie wyjaśniono w jakich przypadkach wolno je było stosować)

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• obecne ostre objawy choroby</li> <li>• wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> <li>• wskaźnik BMI <math>\geq 17,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub wystąpienia agresywnego zachowania</li> <li>• oporność na leczenie na dwa różne leki przeciwpsychotyczne</li> <li>• stosowanie typowych leków przeciwpsychotycznych w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed skryningiem, klozapiny w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, rysperydonu w iniekcji w okresie 6 tygodni przed skryningiem, paliperidonu w iniekcji w okresie 10 miesięcy przed początkiem badania lub leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed skryningiem</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>

<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Pacjenci stosujący wcześniej terapię psychotropową (%)	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
Paliperidon	229	87 (38,0%)	32,0 (10,75)	23,1 (3,83)	66 (28,9%)	82,5 (12,2)
Rysperydon LAI	223	94 (42,2%)	31,5 (11,03)	23,1 (3,96)	57 (26,1%)	83,9 (12,66)

**Wyjściowe różnice między grupami**  
 Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami

<b>Liczba chorych:</b>	<b>Randomizacja</b>	<b>Rozpoczęcie leczenia</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>		<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Ukończenie pełnego okresu leczenia</b>	<b>Utrata z obserwacji</b>
			<i>per-protocol</i>	MITT			
Paliperidon	229	229 (100%)	205 (89,5%)	228 (99,6%)	229 (100%)	165 (72,1%)	9 (3,9%)
Rysperydon LAI	223	223 (100%)	208 (93,3%)	218 (97,8%)	223 (100%)	185 (83%)	14 (6,3%)

**Li 2011 (NCT00604279)**

łącznie	452	452 (100%)	413 (91,4%)	446 (98,7%)	452 (100%)	350 (77,4%)	23 (5,1%)
---------	-----	------------	----------------	----------------	------------	-------------	-----------

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**

*paliperidon vs rysperydon LAI*

- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS: -23,6 (SD: 16,28) vs -26,9 (SD: 15,403); MD = -2,3 (95% CI: -5,20; 0,63)
- średnia zmiana wyniku skali CGI-S: -1,5 (SD: 1,24) vs -1,7 (SD: 1,16); MD = -0,1 (95% CI: -0,33; 0,10)
- średnia zmiana wyniku skali PSP: 16,8 (SD: 14,76) vs 18,6 (SD: 13,92); MD = 0,5 (95% CI: -2,14; 3,12)

**Bezpieczeństwo**

*paliperidon vs rysperydon LAI*

- TEAEs: 73,4% vs 74,9%
- najczęstsze TEAEs: akatyzja, drżenie, bezsenność
- iniekcje paliperidonu były dobrze tolerowane
- zakończenie leczenie z powodu AEs: 3,5% vs 4% (najczęściej objawy psychiatryczne oraz drażliwość)

**Uwagi**

- faza skryningu: do 7 dni okresu wypłukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniano również tolerancję leków (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o tolerancji doustnego lub domięśniowego rysperydonu lub doustnego paliperidonu podawano paliperidon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg dziennie przez 4-6 dni)
- randomizacja – generowana przez komputer (permutacja blokowa)
- wszystkie pomiary wykonywane były przez wyszkolonych, niezależnych, zaślepionych badaczy
- główna analiza w obrębie populacji *per-protocol* (pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 2 iniekcje leku [czas pomiędzy jakimikolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni dla paliperidonu i 21 dni dla rysperydonu] i mieli wykonany przynajmniej jeden (oprócz początkowego) pomiar, z czasem ekspozycji na lek wynoszącym przynajmniej 5 tygodni, u których nie stwierdzono poważnego naruszenia protokołu)
- analiza w obrębie populacji ITT (chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar w okresie obserwacji)
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- w analizie *per-protocol* stosowano metodę imputacji danych LOCF
- średnia dawka leków w populacji *per-protocol*: 115,8 (SD: 9,07) mg eq. paliperidonu i 29,8 (SD: 4,67) mg ry-sperydonu, mediana odpowiednio 112,5 (zakres: 87,5-137,5) mg eq. i 29,2 (zakres: 25,0-37,5) mg; średnia do-bowa dawka doustnego rysperydonu 2,5 (SD: 0,98) mg w dniach 1.-28., 1,8 (SD: 0,52) mg w dniach 36.-57. i 1,7 (SD: 0,47) mg w dniach 64.-85., mediany odpowiednio 2 (zakres: 1-6) mg, 2 (zakres: 1-4) mg i 2 (zakres: 1-2) mg

Tabela 298. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2011.

**Pandina 2011 (Alphs 2013, Fu 2014, Fu 2014a, Pandina 2011; NCT00589914)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba</b>	89 w 14 krajach USA i Euro-	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson

**Pandina 2011 (Alphas 2013, Fu 2014, Fu 2014a, Pandina 2011; NCT00589914)**

<b>ośrodków</b>	pie
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 80% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05$ , że paliperidon nie różni się od rysperydonu w ocenie zmiany całkowitego wyniku skali PANSS więcej niż 5 pkt, przy przyjęciu, że różnica między paliperidonem a rysperydonem wynosi 0,1 (SD: 20) na korzyść rysperydonu i wyjściowych różnic w wartościach BMI między grupami oraz, że 75% pacjentów poddanych randomizacji będzie mogło zostać uwzględnionych w analizie <i>per-protocol</i> , założono włączenie co najmniej 870 chorych
<b>Analiza statystyczna</b>	Analiza <i>non-inferiority</i> (uznanie równoważności, jeśli dolny przedział ufności różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupami jest większy niż -5); Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie z podwójnym zaślepieniem</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji wg skali PSP i CGI-S</li> <li>zmiana punktacji wg skali SDS</li> <li>zmiana punktacji podskal skali PANNS i pięciu domen tej skali</li> <li>odpowiedź na leczenie (<math>\geq 30\%</math> redukcja całkowitego wyniku w skali PANSS)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

**Interwencja i komparatory**

W badaniu wyróżniono 2 grupy:

- **Paliperidon:** w dawce dopasowanej indywidualnie (**50, 100 lub 150 mg eq.**), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1. i 8. dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku w miesiąc naramienny, następnie lek podawano w odstępach miesięcznych (dzień 36. i 64.) w dopasowanej dawce, w miesiąc naramienny lub poślądkowy. Lek przed podaniem nie wymagał schłodzenia, ani rozcieńczenia, dostarczany jest w postaci gotowej do wstrzyknięcia zawiesiny paliperidonu o stężeniu 156 mg/ml. + **dopasowane do rysperydonu placebo w iniekcji**, dostarczane w 2 ml ampułko-strzykawkach oraz placebo w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydonu.
- **Rysperydon LAI:** w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 37,5 lub 50 mg**), podawany w iniekcji co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). W przypadku zwiększenia dawki rysperydonu w dniach 36. i 64. możliwe było kontynuowanie stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1-2 mg dziennie) + **dopasowane do paliperidonu placebo** (20% IntralipidTM 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden) podawane w dniach administracji paliperidonu.

Zastrzyki z paliperidonem w miesiąc naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u chorych ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u chorych ważących więcej. Wszystkie zastrzyki w miesiąc poślądkowy wykonywano igłami 1,5-calowymi. Iniekcje rysperydonu oraz dopasowanego placebo podawano igłami 2-calowymi.

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem; leki przeciwparkinsonowskie w celu złagodzenia objawów pozapiramidowych oraz doustne benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), chociaż rekomendowane było, aby potrzeba stosowania leków przeciwparkinsonowskich była oceniona przed włączeniem do badania; lorazepam (ze względu na jego krótki czas półtrwania, brak aktywnych metabolitów i nieskomplikowany metabolizm)

Pandina 2011 (Alphs 2013, Fu 2014, Fu 2014a, Pandina 2011; NCT00589914)

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV
- diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci w wieku  $\geq 18$  lat
- wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu
- wskaźnik BMI  $\geq 17,0 \text{ kg/m}^2$  i  $< 40 \text{ kg/m}^2$

**Kryteria wykluczenia**

- pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- zmniejszenie o  $\geq 25\%$  całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 6 tygodni w klinicznie efektywnych tolerowanych dawkach)
- poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie
- wcześniejsze stosowanie paliperidonu w iniekcji lub leczenie jakimikolwiek zabronionymi lekami (leki stabilizujące nastrój, włączając lit i wszystkie leki przeciwdrgawkowe)
- stosowanie leku będącego w fazie badań, leku biologicznego lub wyrobu medycznego w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub wystąpienia agresywnego zachowania
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

**Charakterystyka populacji**

	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [ $\text{kg/m}^2$ ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
Paliperidon	606	361 (60%)	39 (12,13)	26,4 (4,82)	27,2 (9,98)	84,1 (12,09)
Rysperydon LAI	608	340 (56%)	39 (11,83)	26,4 (5,03)	27,1 (9,22)	83,6 (11,28)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej		Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
			per-protocol	mITT			
Paliperidon	607	606 (99,8%)	389 (64,1%)	453 (74,6%)	606 (99,8%)	456 (75,1%)	11 (1,8%)
Rysperydon LAI	613	608 (99,2%)	376 (61,3%)	460 (75,0%)	608 (99,2%)	471 (76,8%)	18 (2,9%)
łącznie	1220	1214 (99,5%)	765 (62,7%)	913 (74,8%)	1214 (99,5%)	927 (76,0%)	29 (2,4%)

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**

paliperidon vs rysperydon LAI

- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS: -18,6 (SD: 15,45) vs -17,9 (SD: 14,24); MD = 0,4 (95% CI: -1,62; 2,38) (analiza *per-protocol*)
- PSP: 8,5 (SD: 11,82) vs 8,8 (SD: 11,65); MD = 0,2 (95% CI: -1,22; 1,69)
- CGI-S: -0,9 (SD: 0,97) vs -0,9 (SD: 0,93); MD = 0,0 (95% CI: -0,07; 0,17)
- SDS: -1,9 (SD: 3,03) vs -1,8 (SD: 2,91); MD = 0,0 (95% CI: -0,36; 0,38)

**Pandina 2011 (Alphas 2013, Fu 2014, Fu 2014a, Pandina 2011; NCT00589914)**

- odpowiedź na leczenie: 53% vs 48,5%

**Bezpieczeństwo***paliperidon vs rysperydon LAI*

- TEAEs: 57,9% vs 52,8%
- częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna pomiędzy grupami
- najczęstsze AEs: bezsenność (9,4% vs 6,7%), ból w miejscu iniekcji (5,1% vs 0,8%), lęk (4,3% vs 2,1%)
- zgony: 2 w grupie paliperidonu i 1 w grupie rysperydonu
- poważne TEAEs: 6,8% vs 4,8%; najczęściej pogorszenie schizofrenii i zaburzenia psychiatryczne

**Uwagi**

- faza skryningu: do 7 dni okresu wyplukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniano również tolerancję leków (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu doustnego rysperydonu lub doustnego paliperidonu oraz tym, którzy nie otrzymywali w tym czasie innych leków przeciwpsychotycznych, podawano paliperidon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg dziennie przez 4-6 dni)
- randomizacja – generowana przez komputer, wdrożona przez interaktywny system głosowy, czynnik stratyfikacji: ośrodek
- obydwa leki różnią się wyglądem (wielkość strzykawki i igły), sposobem przygotowania iniekcji (paliperidon nie wymaga rozpuszczenia, a rysperydon tak) oraz schematem dawkowania, w celu utrzymania podwójnego zaślepienia wprowadzono podwójne maskowanie
- hospitalizacja nie była wymagana w trakcie żadnego momentu badania (również w trakcie procesu randomizacji), ale była dozwolona, jeśli została uznana przez badacza za niezbędną
- analiza głównego punktu końcowego – w obrębie populacji *per-protocol* (chorzy z przynajmniej jednym (oprócz początkowego) pomiarem, z czasem ekspozycji na lek w fazie podwójnie zaślepionej wynoszącym przynajmniej 36 dni, bez poważnego naruszenia protokołu, włączając błędy w przydziale interwencji i użycie zabronionych leków)
- analiza dodatkowych punktów końcowych – w obrębie populacji mITT (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar w tym czasie)
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku stosowanego w fazie podwójnie zaślepionej
- w analizie *per-protocol* stosowano metodę imputacji danych LOCF
- w analizie skuteczności nie uwzględniono 298 chorych włączonych do badania przed zatwierdzeniem zmian protokołu dotyczących schematu dawkowania (procedura rozpoczęcia dawkowania), natomiast dane pochodzące od tych pacjentów były wykorzystane w analizie bezpieczeństwa
- średnia końcowa dawka leków: 104,5 (SD: 30,51) mg eq. paliperidonu i 31,7 (SD: 9,28) mg rysperydonu (rysperydonu doustnego 3,3 [SD: 1,59] mg w dniach 1-28 i 1,9 [SD: 0,43] mg w dniach 64-85)

**3.7.2. Paliperidon vs placebo**Tabela 299. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gopal 2010.**Gopal 2010 (NCT00147173)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne



**Gopal 2010 (NCT00147173)**

<b>Skala Jadad</b>	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	36 ośrodków w 5 krajach (USA, Malezja, Republika Korei, Tajwan, Ukraina)	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni (faza z podwójnym zaślepieniem)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 80% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05 \geq 10$ -punktowej różnicy w średniej zmianie od wartości wyjściowej w całkowitym wyniku skali PANSS między palmitynianem paliperidonu a placebo, przy założeniu odsetka utraty chorych z badania na poziomie 8%, założono włączenie 94 chorych do każdej z grup		
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania (dzień 92 lub ostatnie dostępne oszacowanie z okresu z podwójnym zaślepieniem)</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji skal PSP i CGI-S</li> <li>zmiana punktacji podskal PANNS i 5 domen tej skali (<i>PANSS Marder factor scores</i>)</li> <li>odpowiedź na leczenie (<math>\geq 30\%</math> redukcja całkowitego wyniku skali PANSS)</li> <li>początek efektu terapeutycznego (pierwsza istotna zmiana całkowitej punktacji skali PANSS pomiędzy lekiem a placebo, utrzymująca się w pozostałym okresie badania)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

W badaniu wyróżniono 4 grupy:

- Paliperidon**, w dawkach **50, 100, 150 mg eq.**, w iniekcji domięśniowej zawierającej zawiesinę paliperidonu w stężeniu 100 mg/ml;
- Placebo**: podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralipid, 200 mg/ml).

W celu utrzymania zaślepienia lek i placebo dostarczano w postaci zabezpieczonej, napełnionej strzykawki.

Wszystkie zastrzyki podawano naprzemiennie w oba mięśnie pośladkowe.

**Leczenie dodatkowe:**

- leki zabronione (od momentu randomizacji): stosowanie doustnej suplementacji w postaci leków przeciwpsychotycznych, litu, leków przeciwdrgawkowych oraz nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydaz monoamin
- leki dozwolone: antydepresanty pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem; doustna benzotropina, biperydon w przypadku objawów pozapiramidowych i doustna beznodiazepina (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach)

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i na początku badania</li> <li>wskaźnik BMI <math>&gt; 17,0 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>ogólnie dobry stan zdrowia (poza diagnozą schizofrenii)</li> </ul>
---------------------------	---

**Gopal 2010 (NCT00147173)**

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• spadek punktacji wg skali PANSS o <math>\geq 25\%</math> w czasie pomiędzy skryningiem i początkiem badania</li> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych)</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywnego toku myślenia lub zachowania (klinicznie oszacowane przez badacza)</li> <li>• stosowanie leków zabronionych w protokole</li> <li>• nietolerancja rysperydonu, paliperidonu, Intralipidu lub któregośkolwiek z ich składników (stwierdzonej lub podejrzewanej) lub wcześniejsze stosowanie domięśniowego palmitynianu paliperidonu</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>						
	Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni całkowity wynik skali PANSS (SD)
	PP 50 mg eq.	93	65 (70)	39 (10,6)	29 (8,3)	25 (8,2)	90 (10,8)
	PP 100 mg eq.	94	61 (65)	39 (10,7)	29 (8,1)	25 (8,1)	90 (11,7)
	PP 150 mg eq.	30	22 (73)	41 (11,1)	29 (6,5)	24 (5,8)	92 (11,7)
	placebo	132	94 (71%)	41 (11,0)	28 (7,9)	26 (8,7)	92 (12,6)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja (ITT)	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
PP 50 mg eq.	94	94 (100%)	93 (98,9%)	94 (100%)	47 (50%)	4 (4,3%)
PP 100 mg eq.	97	97 (100%)	94 (96,9%)	97 (100%)	53 (55%)	4 (4,1%)
PP 150 mg eq.	30	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	12 (40%)	1 (3,3%)
PP 50 mg eq./placebo	31	31 (100%)	0 (0%)	31 (100%)	24 (77%)	1 (3,2%)
placebo	136	135 (99,3%)	132 (97,1%)	135 (99,3%)	51 (38%)	4 (2,9%)
łącznie	388	387 (99,7%)	349 (89,9%)	387 (99,7%)	187 (48%)	14 (3,6%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna**

paliperidon 50 mg eq. vs paliperidon 100 mg eq. vs placebo; p vs placebo

- różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS (SE) [pkt.]:
  - paliperidon 50 mg eq. vs placebo: MD = -6,9 (SE: 2,65), p = 0,019;
  - paliperidon 100 mg eq. vs placebo: MD = -3,5 (SE: 2,67), p = 0,19;
  - nie wykonano oceny statystycznej dla paliperidonu w dawce 150 mg eq. z placebo, odpowiednio średnia zmiana [SE]: -5,5 [3,61] vs -4,1 [1,83]



**Gopal 2010 (NCT00147173)**

- wszystkie pięć domen skali PANSS ( $p < 0,04$ ) oraz trzy z podskal PANSS ( $p \leq 0,03$ ) wykazały istotną poprawę w grupie paliperidonu 100 mg eq; dwie domeny skali PANSS wykazały także istotną poprawę dla dawki 50 mg eq.
- średnia zmiana ogólnego wyniku skali PSP (SD) [pkt.]: 4,2 (13,21),  $p = 0,004$  vs 4,8 (15,35),  $p < 0,001$  vs -1,2 (16,26)
- mediana zmiany punktacji skali CGI-S (zakres): -1,0 (-3 do 2),  $p = 0,07$  vs -1,0 (-3 do 3),  $p = 0,01$  vs 0,0 (-4 do 3)
- odsetek odpowiedzi na leczenie: 34%, NS vs 39%,  $p < 0,02$  vs 24%
- istotny statystycznie początek efektu terapeutycznego w grupie paliperidon 100 mg eq. osiągnięty został 36. dnia

**Bezpieczeństwo**

- najczęstszymi AEs ( $\geq 2\%$  pacjentów w którejkolwiek grupie) były ból głowy, wymioty, bóle kończyn, bóle w miejscu iniekcji
- AEs występowały częściej w obu grupach paliperidonu (50 i 100 mg eq.) w porównaniu do placebo (różnica  $\geq 5\%$ )
- w trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów

**Uwagi**

- skryning: do 7 dni okresu wypłukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniano również tolerancję leków (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym przyjęciu przynajmniej 4 dawek rysperydonu lub paliperidonu lub 1 dawki rysperydonu długo działającego w postaci zastrzyku podawano paliperidon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3 mg dziennie przez 4 dni)
- randomizacja – generowana komputerowo, z zastosowaniem zmiennych bloków leczenia, stratyfikacja w oparciu o ośrodki, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego; randomizacji poddano wyłącznie chorych ze zdolnością tolerowania doustnego paliperidonu (stwierdzoną przez badacza lub dokumentacją potwierdzającą wcześniejsze stosowanie tego leku)
- po przeprowadzeniu randomizacji i rozpoczęciu leczenia, ale przed datą odcięcia danych, odnotowano, że 88 chorym podano niewłaściwą dla danej grupy interwencję:  $n = 11$  z grupy placebo (6 otrzymywało paliperidon w dawce 150 mg eq. w trakcie całego badania, a 5 otrzymywało placebo i paliperidon w dawce 150 mg eq.), oraz  $n = 77$  z grupy paliperidonu 150 mg eq. (51 otrzymywało wyłącznie placebo w trakcie całego badania, a 26 otrzymywało paliperidon w dawce 150 mg eq. i placebo); wyniki od chorych otrzymujących samo placebo włączono do wyników dla grupy placebo, od pacjentów otrzymujących placebo i paliperidon wyniki stanowiły oddzielną grupę (nie zostały jednak przedstawione w publikacji)
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, u których podawana dawka leku nie zmieniła się w trakcie badania, oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej)  $\geq 1$  ocenę skuteczności (PANSS, CGI-S lub PSP) (łącznie z chorymi, u których pomyłono interwencję, ale spełniali powyższe kryteria)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, niezależnie od tego czy należeli do grupy, u której pomyłono interwencję
- spośród włączonych 388 chorych 201 (51,8%) nie ukończyło badania – 115 (29,6%) z powodu braku skuteczności, 25 (6,4%) z powodu działań niepożądanych, a 32 (8,2%) wycofało zgodę

Tabela 300. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough2010.

**Hough 2010 (Emsley 2012, Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014; NCT00111189)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne

Hough 2010 (Emsley 2012, Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014; NCT00111189)

<b>Skala Jadad</b>	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	56 ośrodków w 9 krajach	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana: 171 dni w grupie paliperidonu i 105 dni w grupie placebo w fazie badania z podwójnym zaślepieniem (+ 52 tygodnie dodatkowej fazy wydłużonej)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Badanie zostało zaprojektowane w celu wykrycia z 90% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05 \geq 15\%$ różnicy w 10-miesięcznej częstości nawrotu między palmitynianem paliperidonu a placebo – nie podano jednak zakładanej liczby chorych, którą należy włączyć do badania		
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby; W badaniu zaplanowano 2 analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>wstępną (<i>interim</i>): po wystąpieniu 68 przypadków nawrotu choroby; przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p = 0,0106</math></li> <li>końcowa: po wystąpieniu 136 przypadków zgonu; przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p = 0,0448</math></li> </ul> W sytuacji wykazania istotnej wyższości paliperidonu nad placebo w momencie wstępnej analizy badanie mogło być wcześniej zakończonej; w przeciwnym przypadku wykonywano analizę końcową; W ocenie dodatkowych punktów końcowych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do wystąpienia nawrotu choroby</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS</li> <li>zmiana ogólnego wyniku skali PSP</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		

### Interwencja i komparatory

**Faza przejściowa:** zmiana wcześniejszych leków na paliperidon, podawany najpierw doustnie w dawce 50 mg 1. i 8. dnia, następnie w iniekcji domięśniowej w dawce 25, 50 lub 100 mg eq.

**Faza wyboru optymalnej dawki i stabilizacji:** paliperidon w iniekcji domięśniowej w dawce 25, 50, lub 100 mg eq. przez 12 tygodni z możliwością dostosowania dawki, a następnie w stałej dawce przez kolejne 12 tygodni

**Etap badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem:**

- Paliperidon:** w dawce indywidualnie dopasowanej (w farmakologicznie aktywnych dawkach 25, 50, 100 mg eq., co odpowiadało 39, 78, 156 mg palmitynianu paliperidonu) podawany w zastrzyku domięśniowym;
- Placebo:** podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralipid, 200 mg/ml).

Zastrzyki podawano naprzemiennie w lewy i prawy mięsień pośladkowy;

Mediana (zakres) okresu ekspozycji na paliperidon: 171 dni (1-407), na placebo: 105 dni (8-441); prawie 2 razy więcej pacjentów (52%) otrzymywało paliperidon przez  $\geq 6$  miesięcy w porównaniu do chorych przyjmujących placebo (28%)

Średnia (SD) dawka paliperidonu: 82,8 (24,50) mg eq.

**Wydłużona faza badania (OLE):** możliwość kontynuowania leczenia (iniekcje co miesiąc) przez 52 tygodnie

Podczas skryningu oceniano tolerancję doustnego paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu, lek podawano przez 4 dni w dawce 3 mg pacjentom, którzy wcześniej nie stosowali rysperydonu lub paliperidonu;

**Leczenie dodatkowe:** nie sprecyzowano.

Hough 2010 (Emsley 2012, Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014; NCT00111189)

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV
- diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat (włącznie)
- wynik w skali PANSS < 120 w trakcie skryningu i na początku badania
- chorzy w stabilnym stanie lub wykazujący objawy choroby

**Kryteria wykluczenia**

- pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- istotne przeciwskazanie lub oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez ≥ 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych)
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania
- stosowanie któregośkolwiek z 4-tygodniowych leków przeciwpsychotycznych długo działających (*depot*) w ciągu 28 dni lub rysperydonu w iniekcji (RLAI) w ciągu 5 tygodni poprzedzających skryning
- stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie
- przymusowe skierowanie do szpitala psychiatrycznego
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

**Charakterystyka populacji**

	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wynik PANSS na początku fazy z podwójnym zaślepieniem (SD)
Paliperidon w dawce dopasowanej	205	109 (53%)	38,8 (11,35)	27,3 (5,64)	26,4 (9,24)	52,1 (11,81)
Placebo	203	111 (55%)	39,4 (10,77)	27,2 (5,98)	28,1 (9,12)	53,1 (11,86)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

**Liczba chorych:**

	Randomizacja (ITT)	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
Paliperidon w dawce dopasowanej	206	205 (99,5%)	205 (99,5%)	205 (99,5%)	176 (85,4%)	bd.
Placebo	204	203 (99,5%)	203 (99,5%)	203 (99,5%)	176 (86,2%)	bd.
łącznie	410	408 (99,5%)	408 (99,5%)	408 (99,5%)	352 (85,9%)	bd.

**Faza otwartego etapu przejściowego oraz faza ustalenia dawki**

Skriningowi poddano 951 chorych, do etapu przejściowego włączono 849 (89,3%) chorych (168 [19,8%] wycofano z etapu: niespełnienie kryteriów włączenia [3,2%], AEs [2,9%], rezygnacja pacjenta [6,1%] oraz inne przyczyny [7,5%]), a do fazy ustalenia dawki 681 (71,6%) chorych (195 [28,6%] wycofano z etapu: niespełnienie kryteriów włączenia [3,7%], AEs [3,8%], zgon [0,4%], rezygnacja pacjenta [8,1%] oraz inne przyczyny [12,6%]); ponadto 76 (11,2%) chorych w momencie zakończenia badania uczestniczyło w fazie ustalenia dawki; nie podano danych o utracie chorych z obserwacji podczas tych etapów

*Hough 2010 (Emsley 2012, Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014; NCT00111189)*

## Wyniki

### Skuteczność kliniczna

Analiza wstępna – paliperidon vs placebo:

- mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby [dni]: brak możliwości oszacowania (z powodu małej liczby nawrotów) vs 163,  $p < 0,0001$ , liczba nawrotów: 15/156 (10%) vs 53/156 (34%)

Analiza końcowa – paliperidon vs placebo:

- mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby: bd. vs bd., HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41),  $p < 0,0001$ , liczba nawrotów: 36/205 (18%) vs 97/203 (48%); wynik potwierdzono we wszystkich analizowanych podgrupach chorych (wyróżnionych na podstawie wieku, BMI, płci, regionu geograficznego)
- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (SD) [pkt.]: 2,5 (12,16) vs 11,1 (16,6),  $p < 0,0001$
- mediana zmian ogólnego wyniku skali CGI-S (zakres) [pkt.]: 0 (-1; 3) vs 0 (-1; 4),  $p < 0,0001$
- średnia zmiana ogólnego wyniku skali PSP (SD) [pkt.]: -1,5 (11,53) vs -7,2 (13,03),  $p < 0,0001$

Otwarta faza wydłużona (OLE) – paliperidon:

- odnotowano złagodzenie poprzednio obserwowanych objawów choroby wg skali PANSS i poprawę funkcjonowania chorych wg skali PSP
- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (SD) [pkt.]: chorzy otrzymujący w fazie z randomizacją placebo: -8,4 (19,43); w przypadku chorych otrzymujących w fazie z randomizacją paliperidon oraz u chorych otrzymujących paliperidon w trakcie faz przejściowej i stabilizacji dawkowania w momencie zakończenia badania zmiany całkowitego wyniku skali PANSS nie były istotne

### Bezpieczeństwo

Etap badania z randomizacją – paliperidon vs placebo:

- jakiegokolwiek TEAEs: 44% vs 45%
- $\geq 1$  poważne TEAEs: 13% vs 5%
- TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem: 19% vs 16%
- przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 1% vs  $< 1\%$
- podczas etapu przejściowego i etapu stabilizacji dawki wystąpiły 3 zgony
- nie odnotowano przypadków zgonu (w trakcie etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem; w trakcie fazy przejściowej i stabilizacji dawkowania stwierdzono łącznie 3 zgony, oraz dodatkowo 2 po zakończeniu leczenia w fazie stabilizacji dawkowania)

Otwarta faza wydłużona (OLE) – paliperidon:

- najczęstsze AEs ( $\geq 5\%$ ): bezsenność (7%), pogorszenie objawów schizofrenii, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i zwiększenie masy ciała (6% każde)
- poważne AEs: 6% (głównie związane ze schizofrenią)
- średnia zmiana masy ciała (SD) [kg]: 0,9 (4,3)
- odnotowano niewielką częstość występowania AEs związanych z zaburzeniami pozapiramidowymi (podobnie jak w grupie placebo w fazie badania z randomizacją)
- tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra

## Uwagi

- etapy badania: skryning do 7 dni; faza przejściowa 9 tygodni; faza ustalania dawki 24 tygodnie; faza podwójnie zaślepienia – okres obserwacji różny dla poszczególnych chorych (chorzy oceniani byli do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub jego zakończenia); 52 tygodnie dotatkowej fazy otwartej (OLE)
- randomizacja – przeprowadzona za pomocą komputerowego programu dostarczonego przez sponsora, wdrożona przez interaktywny system głosowy
- badanie zostało zakończone w momencie wstępnej analizy czasu do wystąpienia nawrotu choroby, w której wykazano istotną wyższość paliperidonu nad placebo,  $p < 0,0001$ ; wyniki analizy końcowej przedstawiono celem potwierdzenia wyniku
- nawrót choroby – zdefiniowany jako spełnienie  $\geq 1$  warunku spośród: hospitalizacja (przymusowa lub dobrowolna) z powodu objawów schizofrenii; 25% zwiększenie całkowitego wyniku w skali PANSS w 2 kolejnych

**Hough 2010 (Emsley 2012, Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014; NCT00111189)**

ocenach u pacjentów z wynikiem > 40 uzyskanym podczas randomizacji lub zwiększenie tego wyniku o 10 punktów u pacjentów z wynikiem ≤ 40 uzyskanym podczas randomizacji; rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie, myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka i klinicznie istotne agresywne zachowanie; wzrost o ≥ 5 punktów wyniku określonych podskal PANSS (dotyczących urojeń, dezorganizacji myślenia koncepcyjnego, omamów, podejrzliwości, wrogości, braku współpracy) w 2 kolejnych ocenach u chorych z punktacją ≤ 3 w momencie randomizacji, lub wzrost o ≥ 6 punktów u pacjentów z wynikiem 4 podczas randomizacji

- analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla etapu przejściowego i stabilizacji dawki wykorzystywały wszystkie schematy interwencji, uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę paliperidonu w etapie przejściowym
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa (wstępna i końcowa) dla etapu badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 zastrzyk i mieli dostępne dane w momencie przeprowadzenia analizy wstępnej lub zakończenia badania (populacja mITT)
- w przybliżeniu połowa pacjentów otrzymywała paliperidon w dawce 50 mg eq. (53%) lub 100 mg eq. (46%) jako dawkę ostateczną w fazie przejściowej; większość pacjentów (69%) w fazie stabilizowania dawki otrzymywała 100 mg eq. paliperidonu jako dawkę ostateczną, 28% otrzymywało 50 mg eq. paliperidonu, a u 2% stosowano dawkę 25 mg eq; spośród 205 chorych z grupy paliperidonu 67% rozpoczęło fazę z podwójnym zaślepieniem z dawką 100 mg eq.
- mediana czasu ekspozycji na paliperidon wynosiła 229 dni (zakres: 6-299) łącznie w fazie przejściowej i stabilizacji dawki, 171 dni (zakres: 1-407) w fazie z podwójnym zaślepieniem, a placebo 105 dni (zakres: 8-441)
- spośród 410 chorych włączonych do badania z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem 58 (14,1%) nie ukończyło badania – 5 (1,2%) zakończyło przedwcześnie badanie z powodu działań niepożądanych, a 28 (6,8%) wycofało zgodę na udział w badaniu, z innych powodów badanie zakończyło 25 (6,1%)

Tabela 301. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kramer 2010.

Kramer 2010 (NCT00074477)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne
<b>Skala Jadad</b>	5 (R 2; B 2; W 1)
<b>Liczba ośrodków</b>	30 ośrodków w 6 krajach w USA, Rosji, Bułgarii, Polsce, Ukrainie i Indiach
<b>Okres obserwacji</b>	64 dni (faza z podwójnym zaślepieniem)
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 90% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,1 \geq 10$ -punktowej różnicy w średniej zmianie od wartości wyjściowej w całkowitym wyniku skali PANSS między palmitynianem paliperidonu a placebo, założono włączenie $\geq 70$ chorych do każdej z grup
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,10$
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku skali PANSS</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b>
	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b> IIA
	<b>Sponsor</b> Johnson & Johnson

**Kramer 2010 (NCT00074477)**

- zmiana wyniku podskal PANSS oraz skali CGI-S
- odpowiedź na leczenie (≥ 30% redukcja całkowitego wyniku skali PANSS)
- początek efektu terapeutycznego (pierwsza istotna zmiana całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy aktywnym lekiem a placebo, utrzymująca się w pozostałym okresie badania)
- ocena bezpieczeństwa

**Interwencja i komparatory**

W badaniu wyróżniono 3 grupy:

- **Paliperidon** w dawkach 50 lub 100 mg eq., w iniekcji domięśniowej
- **Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperidon.

Nie stosowano dodatkowej doustnej suplementacji.

Wszystkie zastrzyki podawano naprzemiennie w oba mięśnie pośladowe; pierwsze dwa podawano w odstępie 1-tygodniowym (w dniu 1. i 8.), trzecią dawkę podawano 4 tygodnie później (36. dzień).

**Leczenie dodatkowe:**

- leki zabronione: leki psychotropowe (w tym OTC i suplementy), leki przeciwdrgawkowe, stabilizatory nastroju oraz inhibitorów MAO
- leki dozwolone: antydepresanty pod warunkiem, że były stosowane w stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące przed skryningiem (z wyjątkiem fluoksetyny i inhibitorów oksydaz monoamin; doustnej benzotropiny, biperidonu (lub równoważnych preparatów) w przypadku objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*) – inne leki stosowane w terapii objawów pozapiramidowych były zabronione; lorazepam był dozwolony podczas pierwszego tygodnia badania w przypadku pobudzenia, niepokoju i trudności ze snem, ale jego stosowanie musiało się zakończyć przed 8. dniem; dozwolone były także ograniczone programy psychoterapeutyczne i psychoedukacyjne

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV
- diagnoza choroby na ≥ 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat
- wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i 60-120 na 1 dzień przed początkiem badania
- BMI 15-35 kg/m<sup>2</sup>
- pacjenci w dobrym stanie fizycznym, zdolni do spełnienia wymogów protokołu badania
- wyrażenie zgody na ≥ 14-dniową hospitalizację

**Kryteria wykluczenia**

- pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- brak odpowiedzi (w ciągu 12 miesięcy) na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez ≥ 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania
- stan medyczny chorego, który mogłyby wpływać na absorpcję, metabolizm lub wydzielanie leków stosowanych w badaniu
- istotne wcześniejsze przypadki poważnej lub nieustabilizowanej choroby (innej niż schizofrenia)
- alergia na rysperydon lub paliperidon
- stosowanie leków przeciwpsychotycznych długo działających (*depot*), fluksantyny lub inhibitorów MAO w ciągu 1 miesiąca, klozapiny w ciągu 3 miesięcy, długo działającego rysperydonu w ciągu 100 dni lub paliperidonu w ciągu 10 miesięcy lub leku będącego w fazie badań w ciągu 30 dni poprzedzających skryning
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę



**Kramer 2010 (NCT00074477)**

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni całkowity wynik skali PANSS (SD)
Paliperydon 50 mg eq.	63	41 (65%)	40 (9,8)	26 (4,9)	27 (8,7)	88,0 (12,39)
Paliperydon 100 mg eq.	68	42 (62%)	37 (10,4)	25 (4,6)	25 (7,2)	85,2 (11,09)
Placebo	66	39 (59%)	40 (10,5)	26 (4,9)	28 (9,4)	87,8 (13,90)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja (ITT)	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
Paliperydon 50 mg eq.	79	79	63 (81%)	79 (100%)	47 (59%)	1 (1%)
Paliperydon 100 mg eq.	84	84	68 (81%)	84 (100%)	51 (61%)	4 (5%)
Placebo	84	84	66 (79%)	84 (100%)	27 (32%)	2 (2%)
Łącznie	247	247	197 (80%)	247 (100%)	125 (51%)	7 (3%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna**

- średnia zmiana (SD) PANSS [pkt], *PP 50 mg eq. vs placebo*: -5,2 (21,52) vs 6,2 (18,52),  $p = 0,001$
- średnia zmiana (SD) PANSS [pkt], *PP 100 mg eq. vs placebo*: -7,8 (19,40) vs 6,2 (18,52),  $p < 0,001$ 
  - włączenie do analizy danych od pacjentów z ośrodków o błędnej interwencji nie zmieniło istotności wyników
  - wynik analizy za pomocą modelu mieszanego potwierdził powyższe wyniki,  $p \leq 0,002$
  - istotna statystycznie ( $p \leq 0,011$ ) zmiana w całkowitej punktacji wg PANSS została osiągnięta 8. dnia dla obu dawek paliperidonu
  - stosowanie paliperidonu powodowało istotną poprawę punktacji w każdej z 5 domen skali PANSS
  - analiza *post-hoc* zmian procentowych PANSS potwierdziła istotną poprawę punktacji skali PANSS w porównaniu do placebo,  $p \leq 0,001$
- odpowiedź na leczenie [%], *PP 50 mg eq. vs PP 100 mg eq. vs placebo*: 33% vs 37% vs 14%
- odnotowano istotne złagodzenie objawów w grupach paliperidonu w porównaniu do placebo; wyraźne, ciężkie lub bardzo ciężkie objawy wg skali CGI-S miało 50% chorych z grupy placebo w porównaniu do 37% i 32% chorych z grupy paliperidonu 50 i 100 mg eq.
  - obie dawki paliperidonu znacząco zmniejszyły punktację skali CGI-S w porównaniu do placebo,  $p \leq 0,004$

**Bezpieczeństwo**

- paliperidon był dobrze tolerowany
- ból w miejscu iniekcji: 56-71% chorych brak bólu, u 24-39% ból łagodny, umiarkowany u 2-12% i ciężki u 0-2% pacjentów
- TEAEs: częstość podobna we wszystkich grupach, placebo (64%), paliperidon 50 mg eq. (65%), paliperidon 10 mg eq. (60%)
- zakończenie leczenia z powodu TEAEs: częstsze w grupie placebo (10%) w porównaniu do grup paliperidonu (50 mg eq.: 3%; 100 mg eq.: 2%)

**Kramer 2010 (NCT00074477)**

- 66% (107) pacjentów z grupy paliperidonu otrzymało wszystkie trzy zastrzyki, a w grupie placebo 42% (35)

**Uwagi**

- etapy badania: **skryning** do 5 dni, w tym 3-dniowy okres wypłukiwania niedozwolonych leków; **faza wstępna (run-in)**, w czasie której włączeni pacjenci byli hospitalizowani i w każdym z ośrodków sekwencyjnie włączani do jednej z 4 niezaślepionych dawek doustnego paliperidonu podawanego raz dziennie, rano (6 mg, 4 mg o przedłużonym uwalnianiu lub 2 mg, 4 mg o natychmiastowym uwalnianiu); **64-dniowa faza z podwójnym zaślepieniem**, stanowiąca właściwy etap badania, podczas którego pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do każdej z trzech grup
- randomizacja i stratyfikacja generowana przez program komputerowy dostarczony przez sponsora, wdrożona przez interaktywny system głosowy (IVRS)
- hospitalizacja pacjentów od początku fazy wstępnej, przynajmniej do momentu otrzymania drugiego zastrzyku ( $\geq 14$  dni) – następnie jeśli badacz nie zgłosił żadnych zastrzeżeń, pacjent mógł zostać wypisany
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę interwencji podczas fazy z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem i mieli wykonany  $\geq 1$  pomiar oprócz początkowego (populacja mITT)
- 49 chorych z 6 ośrodków (3 w USA, 3 w Indiach) otrzymało niewłaściwą interwencję z powodu nieprawidłowego użycia systemu randomizacji IVRS – chorzy wykluczeni z oceny skuteczności klinicznej (mITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (w tym pacjenci, u których doszło do błędu systemu IVRS), z dostępnymi danymi na temat bezpieczeństwa z okresu obserwacji
- randomizacji poddano 247 chorych – 122 (49,4%) nie ukończyło badania: 73 (29,6%) chorych zakończyło przedwcześnie badanie z powodu braku skuteczności, 13 (5,3%) z powodu działań niepożądanych, a 23 (9,3%) chorych wycofało zgodę

Tabela 302. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nasrallah2010.

**Nasrallah2010 (NCT00101634)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	4 (R 1; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	38 ośrodków w 5 krajach (USA, RPA, Bułgaria, Rumunia, Rosja)	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni (faza z podwójnym zaślepieniem)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 90% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05$ 10-punktowej różnicy między grupami paliperidonu a placebo, założono włączenie 110 chorych w każdej z grup; liczbę tę zwiększono do 120, przyjmując, że 8% chorych nie będzie posiadać pomiarów wyjściowych lub pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji		
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		



Nasrallah2010 (NCT00101634)

**Punkty końcowe**

**Główne:**

- zmiana punktacji całkowitej skali PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania

**Dodatkowe:**

- zmiana wyniku podskal PANSS, skali CGI-S i skali PSP
- odpowiedź na leczenie ( $\geq 30\%$  redukcja całkowitego wyniku skali PANSS)
- ocena bezpieczeństwa

### Interwencja i komparatory

W badaniu wyróżniono 4 grupy:

- **Paliperidon** w dawce 25, 50 lub 100 mg eq., w iniekcji domięśniowej bez doustnej suplementacji;
- **Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperidon (Intralipid, 2007);

Nie stosowano dodatkowej doustnej suplementacji.

Wszystkim chorym podano 4 zastrzyki domięśniowe z paliperidonem lub placebo: pierwsze dwa zastrzyki podano w dniu 1. i 8., następne dwa w jednomiesięcznych przerwach w dniach 36. i 64.; wszystkie iniekcje wykonywano naprzemiennie w oba mięśnie pośladkowe

**Leczenie dodatkowe:** nie sprecyzowano.

### Populacja

**Kryteria włączenia**

- schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR
- diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci
- wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i na początku badania
- BMI  $> 15 \text{ kg/m}^2$
- zdolność do spełnienia wymagań protokołu badania
- pierwotnie zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- spadek punktacji wg skali PANSS o  $\geq 25\%$  w czasie pomiędzy skryningiem i początkiem badania
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning uzależnienia od substancji aktywnych
- niezdolność do wyrażenia zgody na udział w badaniu lub przymusowe przyjęcie do szpitala psychiatrycznego

**Kryteria wykluczenia**

- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne)
- niedawna historia lub aktualna choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, neurologicznego (włącznie z napadami lub chorobą naczyniową mózgu), nerkowego, wątrobowego, hematologicznego, endokrynnego, immunologicznego lub inna choroba ogólnoustrojowa
- nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (biochemia, hematologia, mocz) uznane przez badacza za istotne
- klinicznie istotna choroba wątroby podczas skryningu (włącznie z AST lub ALT  $> 2 \times \text{GGN}$ )
- złośliwy zespół neuroleptyczny
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywny tok myślenia lub zachowanie (wg opinii badacza)
- znana lub podejrzewana nadwrażliwość lub nietolerancja na rysperydon, paliperidon, Intralipid (lub na jakikolwiek ich składnik)
- wcześniejsze podanie zastrzyku z palmitynianem paliperidonu
- leczenie lekami przeciwpsychotycznymi długo działającymi podawanymi w zastrzykach lub leczenie elektrowstrząsami w ciągu 60 dni przed skryningiem; stosowanie nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydaz monoamin w ciągu 4 tygodni przed skryningiem; stosowanie innych antydepresantów (z pominięciem antydepresantów stosowanych w stabilnej dawce na 30 dni przed skryningiem); stosowanie doustnych leków przeciwpsy-

**Nasrallah2010 (NCT00101634)**

<b>Charakterystyka populacji</b>	chotycznych, stabilizatorów nastroju (włącznie z litem, kwasem walproinowym, karbamazepiną, lamotryginą i topiramatem), β-blokerów (poza używaniem ich do kontroli nadciśnienia i jeśli ciśnienie zostało ustabilizowane przed skryningiem), stosowanie innych środków o właściwościach psychoaktywnych (na receptę, bez recepty, ziołowych) w ciągu 2 dni po rozpoczęciu badania						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie eksperymentalnego leczenia, czynnika biologicznego lub urządzenia medycznego w ciągu 30 dni poprzedzających skryning lub wcześniejszy udział w niniejszym badaniu</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>						
	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wynik PANSS na początku fazy z podwójnym zaślepieniem (SD)	
	Paliperidon 25 mg eq.	130	85 (65%)	40,8 (10,6)	27,6 (7,6)	26,5 (9,1)	90,6 (12,2)
	Paliperidon 50 mg eq.	128	93 (73%)	39,0 (11,9)	27,3 (7,2)	24,5 (8,5)	91,2 (12,0)
Paliperidon 100 mg eq.	131	85 (65%)	42,3 (10,7)	27,7 (6,4)	27,4 (9,6)	90,8 (11,7)	
Placebo	125	78 (62%)	41,1 (11,8)	27,5 (6,6)	26,9 (9,6)	90,7 (12,2)	

**Wyjściowe różnice między grupami** Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja (ITT)	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
Paliperidon 25 mg eq.	131	130 (99,2%)	129 (98,5%)	130 (99,2%)	70 (53,4%)	8 (6,1%)
Paliperidon 50 mg eq.	129	129 (100%)	128 (99,2%)	129 (100%)	70 (54,3%)	4 (3,1%)
Paliperidon 100 mg eq.	131	131 (100%)	131 (100%)	131 (100%)	75 (57,3%)	13 (9,9%)
Placebo	127	127 (100%)	125 (98,4%)	127 (100%)	48 (37,8%)	10 (7,8%)
łącznie	518	517 (99,8%)	513 (99,0%)	517 (99,8%)	263 (50,8%)	35 (6,8%)

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**

25 mg eq. vs 50 mg eq. vs 100 mg eq. vs placebo; p vs placebo

- średnia zmiana PANSS (SD): -13,6 (21,45), p = 0,015 vs -13,2 (20,14), p = 0,017 vs -16,1 (20,36), p < 0,001 vs -7,0 (20,07)
  - analiza MMRM potwierdziła powyższe wyniki – p ≤ 0,019 dla całościowego efektu, p ≤ 0,021 dla oszacowań w dniu 92.
  - żadne z porównań pomiędzy aktywnymi grupami nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej
- mediana zmiany CGI-S (zakres): -1,0 (-5; 2), p = 0,003 vs -1,0 (-3; 2), p = 0,006 vs -1,0 (-4; 2), p = 0,002 vs 0 (-3; 2)
- średnia zmiana PSP (SD): 6,5 (15,6), p = 0,154 vs 6,8 (15,4), p = 0,189 vs 7,4 (14,6), p = 0,110 vs 3,6 (17,1)

**Nasrallah2010 (NCT00101634)**

- odpowiedź na leczenie: 45,7%, p = 0,015 vs 51,9%, p < 0,001 vs 37,5%, p = 0,27 vs 31,2%

**Bezpieczeństwo**

25 mg eq. vs 50 mg eq. vs 100 mg eq. vs placebo

- TEAEs: u podobnego odsetka pacjentów w grupach paliperidonu (66-75%) i placebo (72%)
- parkinsonizm (najczęściej występujący objaw pozapiramidowy) stwierdzono u podobnego odsetka chorych w grupie placebo (5%), jak i grupach paliperidonu (5-6%)
- średnia zmiana masy ciała (SD): 0,4 (4,01) vs 0,8 (3,29) vs 1,3 (3,35) vs -0,5 (4,83)
- średnia zmiana BMI (SD): 0,2 (1,37) vs 0,3 (1,13) vs 0,5 (1,15) vs -0,1 (1,98)
- wycofanie z badania na skutek braku skuteczności: 23,7% vs 24,0% vs 16,0% vs 35,4%
- ocena przez badacza bólu miejsca iniekcji, swędzenia, zaczerwienienia i stwardnienia (*induration*) oraz ocena przez pacjenta bólu iniekcji była podobna dla wszystkich grup
- wszystkie dawki paliperidonu miały dobrą tolerancję miejscową i ogólnoustrojową

**Uwagi**

- cel skryningu: ocena tolerancji leku (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu paliperidonu lub rysperydonu, podawano doustne leki), tylko osoby tolerujące lek włączone zostały do dalszego etapu badania
- randomizacja – w stosunku 1:1:1:1; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas i mieli wykonany oprócz początkowego przynajmniej jeden pomiar (populacja mITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

Tabela 303. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2010.

**Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011; NCT00590577)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	72 ośrodków w 8 krajach w USA, Europie i Azji	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni (faza z podwójnym zaślepieniem)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 90% mocą statystyczną i istotnością statystyczną p = 0,05 ≥ 9-punktowej różnicy między grupą paliperidonu a placebo, przyjmując, że 8% chorych nie będzie posiadać pomiarów wyjściowych lub pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji, założono włączenie 161 chorych do każdej z grup		
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS; Przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana punktacji całkowitej skali PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania</li> </ul>		

**Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011; NCT00590577)**

**Dodatkowe:**

- zmiana punktacji podskal PANSS, skali CGI-S i skali PSP
- odpowiedź na leczenie (≥ 30% redukcja całkowitego wyniku skali PANSS)
- początek efektu terapeutycznego (pierwsza istotna zmiana całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy aktywnym lekiem a placebo, utrzymująca się w pozostałym okresie badania)
- ocena bezpieczeństwa

**Interwencja i komparatory**

W badaniu wyróżniono 4 grupy:

- **Paliperidon** w dawce 25, 100 lub 150 mg eq., w iniekcji domięśniowej w postaci zawiesiny palmitynianu paliperidonu odpowiednio 0,25, 1,0 i 1,5 ml;
- **Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralipid, 200 mg/ml).

W celu utrzymania zaślepienia lek i placebo dostarczano w postaci zabezpieczonych, napełnionych strzykawkach (w postaci nie wymagającej rozpuszczenia ani schłodzenia).

Zastrzyki w miesiąc naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u pacjentów o masie ciała < 90 kg oraz 1,5-calowymi u pacjentów o większej masie ciała. Wszystkie zastrzyki w miesiąc pośladkowy wykonywano igłami 1,5-calowymi.

Pierwszy zastrzyk w miesiąc naramienny; kolejne trzy dawki podawano w 8., 36. i 64. dniu w miesiąc naramienny bądź pośladkowy. Miejsca iniekcji zmieniano przy każdej wizycie.

**Leczenie dodatkowe:**

- leki zabronione: leki przeciwpsychotyczne, zarówno w postaci doustnej, jak i iniekcji;
- leki dozwolone: doustne benzodiazepiny (jako leki ratunkowe na występowanie niepokoju, lęków, zaburzeń snu) były dozwolone w maksymalnych dziennych dawkach; leki na parkinsonizm (biperidyna, benzotropina, triheksyfenidyl), leki antyhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w ciągu badania), antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydaz monoamin), które można było stosować w trakcie badania, pod warunkiem przyjmowania ich w stabilnych dawkach na ≥ 30 dni przed skryningiem

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- ostre pogorszenie schizofrenii zdiagnozowane wg kryteriów DSM-IV
- diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci w wieku ≥ 18 lat
- wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i 60-120 na początku badania
- zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu

**Kryteria wykluczenia**

- pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez ≥ 4 tygodnie w maksymalnych tolerowanych dawkach terapeutycznych)
- niedawna historia poważnej lub nieustabilizowanej choroby ogólnoustrojowej
- chorobliwa otyłość (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>)
- okoliczności, które mogłyby doprowadzić do wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* lub nagłej śmierci
- złośliwy zespół neuroleptyczny
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywny tok myślenia lub zachowanie
- stosowanie leków zabronionych w protokole
- nadwrażliwość lub nietolerancja rysperydonu, paliperidonu, Intralipidu lub któregośkolwiek z ich składników

**Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphas 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011; NCT00590577)**

<b>Charakterystyka populacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>					
	<p>Podano łączną charakterystykę całej populacji (mITT): większość stanowili mężczyźni (67%), rasy białej (54%), średnia wieku 39 lat, przed okresem zaślepienia 70% osób stosowało atypowe neuroleptyki (doustny rysperydon stosowało 34-41% pacjentów z poszczególnych grup), 3% osób otrzymywało wcześniejsze leczenie LAIs (z ang. <i>long acting injections</i>), ok. 33% chorych stosowało leki anty-EPS, ok. 67% pacjentów otrzymywało benzodiazepinę, a ok. 25% antydepresanty</p>					
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Randomizacja (ITT)</b>	<b>Rozpoczęcie leczenia</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej (mITT)</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Ukończenie pełnego okresu obserwacji</b>	<b>Utrata z obserwacji</b>
Paliperidon 25 mg eq.	160	160 (100%)	155 (96,9%)	160 (100%)		bd.
Paliperidon 100 mg eq.	165	165 (100%)	161 (97,6%)	165 (100%)	262 (54%)	bd.
Paliperidon 150 mg eq.	163	163 (100%)	160 (98,2%)	163 (100%)		bd.
Placebo	164	164 (100%)	160 (97,6%)	164 (100%)	71 (43%)	bd.
Łącznie	652	652 (100%)	636 (97,5%)	652 (100%)	333 (51,1%)	bd.

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**

25 mg eq. vs 100 mg eq. vs 150 mg eq. vs placebo; p vs placebo

- wykryto istotną statystycznie ( $p \leq 0,034$ ), zależną od dawki, zmianę w całkowitej punktacji wg PANSS dla każdej z 3 dawek paliperidonu w porównaniu z placebo
  - wynik analizy modelu mieszanego potwierdził powyższe wyniki – paliperidon 25 mg eq. vs placebo,  $p = 0,02$ ; 100 mg eq. i 150 mg eq. vs placebo,  $p < 0,001$  w dniu 92.
  - paliperidon w dawkach 100 i 150 mg eq. statystycznie istotnie poprawił punktację w trzech podskalach PANSS ( $p \leq 0,02$ )
  - istotna statystycznie zmiana w całkowitej punktacji skali PANSS została osiągnięta 8. dnia dla paliperidonu w dawkach 25 i 150 mg eq., a od 22 dnia do punktu końcowego (LOCF) była istotna dla wszystkich dawek paliperidonu
- średnia zmiana PSP (SD): 2,9 (15,3),  $p = 0,51$  vs 6,1 (13,6),  $p = 0,007$  vs 8,3 (14,7),  $p < 0,001$  vs 1,7 (15,6)
- mediana zmiany CGI-S (zakres): -1,0 (-3; 2),  $p = 0,14$  vs -1,0 (-4; 2),  $p = 0,005$  vs -1,0 (-4; 3),  $p < 0,001$  vs 0 (-3; 2)
- odpowiedź na leczenie: 33,5%,  $p = 0,007$  vs 41,0%,  $p < 0,001$  vs 40,0%,  $p < 0,001$  vs 20%
- paliperidon w dawkach 100 i 150 mg eq. istotnie ( $p \leq 0,03$ ) poprawił jakość snu mierzoną wg VAS w porównaniu do placebo

**Bezpieczeństwo**

- wszystkie 3 dawki paliperidonu były tolerowane
- TEAEs występowały z podobną częstością w grupach paliperidonu (60,0-63,2%) i placebo (65,0%); w większości łagodne i umiarkowane
- najczęstszymi AEs ( $\geq 2\%$  pacjentów w którejkolwiek grupie), które wystąpiły częściej w grupach paliperidon niż placebo (różnica  $\geq 1\%$ ) były: ból w miejscu wkłucia (7,6% vs 3,7%), zawroty głowy (2,5% vs 1,2%), sedacja (2,3% vs 0,6%), ból w kończynach (1,6% vs 0,0%), bóle mięśni (1,0% vs 0,0%)

**Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011; NCT00590577)**

- częstość wycofania się z badania z powodu działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach
- częstość poważnych działań niepożądanych była większa w grupie placebo (14,0%) w porównaniu z którąkolwiek z grup paliperidon (25 mg eq.: 9,4%; 100 mg eq.: 13,3%; 150 mg eq.: 8,0%)

**Uwagi**

- cel skryningu: do 7-dni okresu wyptukiwania niedozwolonych leków przeciwpsychotycznych (*wash-out*) oraz ocena tolerancji leku (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu rysperydonu lub paliperidonu podawano paliperidon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg dziennie przez 4-6 dni)
- randomizacja – w stosunku 1:1:1:1, generowana przez komputer, zbalansowana przez użycie zmiennych bloków leczenia, stratyfikacja w oparciu o ośrodek leczenia, wdrożona za pomocą systemu IVRS
- hospitalizacja – w dniach 1.-8.
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonany oprócz początkowego  $\geq 1$  pomiar (populacja mITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (mITT)
- najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia badania były: brak skuteczności, wycofanie zgody chorego i działania niepożądane

Tabela 304. Charakterystyka (critical appraisal) badania Takahashi 2013.

**Takahashi 2013 (NCT01299389)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	4 (R 1; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	47 ośrodków w Japonii, Korei i Tajwanie	<b>Sponsor</b>	Janssen Pharmaceutical KK, Japan
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni (faza z podwójnym zaślepieniem) + 8 tygodni fazy wydłużonej		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu wykazania z 90% mocą statystyczną i istotnością statystyczną $p = 0,05$ 8-punktowej różnicy (SD: 21) w skali PANSS między paliperidonem a placebo, założono włączenie 146 chorych do każdej z grup, ostatecznie zaplanowano włączenie ogółem 308 pacjentów		
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperidonu nad placebo we wpływie na poprawę całkowitego wyniku skali PANSS; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku skali PANSS</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku podskal PANSS i skali CGI-S</li> <li>• odpowiedź na leczenie (<math>\geq 30\%</math> redukcja całkowitego wyniku skali PANSS)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		



**Takahashi 2013 (NCT01299389)**

**Interwencja i komparatory**

W badaniu wyróżniono 2 grupy:

- **Paliperidon:** w dawce 150 mg eq. w 1. dniu, 100 mg eq. w 8. dniu i w dawce podtrzymującej 75 mg eq. w 36. i 64. dniu, w iniekcji domięśniowej w postaci zawiesiny palmitynianu paliperidonu;
- **Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperidon.

W celu utrzymania zaślepienia lek i placebo dostarczano w postaci zabezpieczonych, napełnionych strzykawkę. Pierwszy i drugi zastrzyk (1. i 8. dzień) podawano w mięsień naramienny; kolejne dawki (36. i 64. dniu) w mięsień naramienny bądź pośladkowy.

**Leczenie dodatkowe:** nie sprecyzowano.

**Populacja**

Charakterystyka populacji	Populacja					
	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni czas trwania choroby od momentu diagnozy (SD) [lata]	Średni całkowity wynik skali PANSS (SD)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy rasy azjatyckiej obojga płci w wieku ≥ 20 lat</li> <li>• wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu i na początku badania</li> <li>• zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu</li> <li>• udokumentowana tolerancja na paliperidon lub rysperydon na początku badania lub tolerancja doustnej formy obu leków potwierdzona bezpośrednio w ramach skryningu</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> </ul>					
paliperidon 75 mg eq.	159	101 (63,5%)	46 (13,6)	23,5 (4,37)	18,6 (13,58)	85,7 (14,57)
placebo	164	83 (50,6%)	44 (12,4)	23,9 (3,92)	16,5 (12,21)	83,5 (15,18)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja (ITT)	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
Paliperidon 75 mg eq.	160	159 (99,4%)	158 (98,8%)	159 (99,4%)	95 (59,4%)	1 (0,6%)
Placebo	164	164 (100%)	164 (100%)	164 (100%)	55 (33,5%)	2 (1,2%)
łącznie	324	323 (99,7%)	322 (99,4%)	323 (99,7%)	150 (46,3%)	3 (1,0%)

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**

*Paliperidon 75 mg eq. vs placebo*

- MD dla PANSS: -9,7 (95% CI: -14,0; -5,4), p < 0,0001
- mediana zmiany CGI-S (zakres): 0 (-3; 3) vs 0 (-3; 3), p < 0,0001
- odpowiedź na leczenie: 22,8% vs 8,5%, p = 0,0005

**Takahashi 2013 (NCT01299389)**

- znaczący stopień ciężkości choroby lub jego pogorszenie: 39,2% vs 51,8%, p = 0,0005

**Bezpieczeństwo**
*Paliperidon 75 mg eq. vs placebo*

- TEAEs: 85,5% vs 81,7%
- najczęstsze AEs w grupie paliperidonu (vs placebo): bezsenność, 17,0% (15,2%), ból w miejscu iniekcji, 13,2% (6,7%) i zapalenie nosa i gardła, 12,6% (6,1%)
- poważne AEs: 6,3% vs 15,2%
- zakończenie leczenia z powodu AEs: 17,0% vs 29,9%

**Uwagi**

- badanie składało się z: 2-tygodniowego skryningu, 13-tygodniowej fazy z podwójnym zaślepieniem oraz 8-tygodniowej fazy wydłużonej
- randomizacja – w stosunku 1:1, nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonany oprócz początkowego  $\geq 1$  pomiar ogólnej punktacji PANSS (populacja mITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku
- najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia badania były brak skuteczności, wycofanie zgody chorego i działania niepożądane

**3.7.3. Paliperidon – poszerzona ocena**

Tabela 305. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bressington 2015.

**Bressington 2015**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	<b>Okres obserwacji</b>	1 rok przed rozpoczęciem PP, 1 rok po rozpoczęciu PP
<b>Skala NICE</b>	4/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (UK)	<b>Sponsor</b>	grant Janssen UK
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Do analizy hipotezy zerowej o braku różnic w liczbie przyjęć do szpitala i dni w nim spędzonych („ <i>bed days</i> ”) przed i po rozpoczęciu PP wykorzystano jednostronny test Wilcoxon’a i sparowany test t z uwzględnieniem metody Bootstrap.		
<b>Interwencja</b>	<b>Palmitynian paliperidonu (PP)</b> podawany w iniekcji domięśniowej. <b>Dodatkowe leczenie:</b> nie sprecyzowano.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowana schizofrenia</li> <li>• leczenie PP zarówno w warunkach szpitalnych jak i w ramach opieki ambulatoryjnej</li> <li>• dane dotyczące chorego w okresie <math>\geq 1</math> roku przed rozpoczęciem PP i <math>\geq 1</math> roku po rozpoczęciu PP</li> <li>• ukończenie <math>\geq 12</math> miesięcy terapii PP</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie PP poza wskazaniem</li> <li>• zmiana terapii z klozapiny na PP (PP nie jest wskazany u chorych opornych na leczenie)</li> </ul>		



**Bressington 2015**

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa, n (%)	Opieka medyczna, n (%)
PP	66	47 (71%)	40,86 (12,87), zakres: 18-65	biała: 50 (76,7%) czarna: 3 (4,5%) inna: 10 (15,0%) nieznana: 3 (4,5%)	szpitalna: 36 (54,5%) ambulatoryjna: 30 (45,5%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Rozpatrywano 148 rekordów chorych z bazy danych, po zastosowaniu kryteriów selekcji uzyskano próbę wielkości 66 chorych. Głównymi przyczynami wykluczenia poszczególnych przypadków był zbyt krótki okres obserwacji z dostępnymi danymi przed rozpoczęciem PP, niedostateczne dane po rozpoczęciu PP oraz brak diagnozy schizofrenii. Wszyscy chorzy kończący terapię PP byli wykluczeni z analizy w ramach kryteriów wykluczenia.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Populacja ogółem (N = 66):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>liczba przyjęć do szpitala, przed rozpoczęciem PP vs po rozpoczęciu PP:</b> średnia 0,86 (SD: 0,88) vs 0,23 (SD: 0,55), mediana 1 vs 0, <math>p &lt; 0,0001</math> (test Wilcoxona), MD = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,85), <math>p = 0,001</math> (test t met. Bootstrap)</li> <li>– <b>analiza wrażliwości:</b> średnia 0,86 (SD: 0,88) vs 0,23 (SD: 0,55) mediana 1 vs 0, <math>p &lt; 0,0001</math> (test Wilcoxona), MD = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,85), <math>p = 0,001</math> (test t met. Bootstrap)</li> <li>• <b>liczba dni hospitalizacji, przed rozpoczęciem PP vs po rozpoczęciu PP:</b> średnia 32,48 (SD: 44,76) vs 31,22 (SD: 53,33), mediana 20 vs 0, <math>p = 0,50</math> (test Wilcoxona), MD = 1,26 (95% CI: -10,66; 13,95), <math>p = 0,84</math> (test t met. Bootstrap)</li> <li>– <b>analiza wrażliwości:</b> średnia 26,77 (SD: 43,17) vs 11,23 (SD: 30,41), mediana 12 vs 0, <math>p = 0,003</math> (test Wilcoxona), MD = 15,55 (95% CI: 3,66; 28,86), <math>p = 0,016</math> (test t met. Bootstrap)</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa terapii PP</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• próba miała charakter retrospektywny na podstawie bazy danych ośrodka przeprowadzającego badanie</li> </ul>				

Tabela 306. Charakterystyka (critical appraisal) badania Coppola 2012.

**Coppola 2012 (NCT01150448)**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie I fazy bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	<b>Okres obserwacji</b>	1 rok; okres włączania chorych: wrzesień 2007 – czerwiec 2009 r.
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	30 (10 krajów: Belgia, Chorwacja, Hiszpania, Republika Korei, Maleszja, Polska, Słowacja, Tajlandia, Tajwan, USA)	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Wyniki przedstawiono w sposób opisowy, bez analizy statystycznej		
<b>Interwencja</b>	W badaniu obecne 2 grupy (wszyscy chorzy rozpoczęli leczenie w grupie A): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>grupa A: paliperidon</b> w maksymalnej dopuszczalnej farmakologicznie aktywnej dawce <b>150 mg eq.</b> podawany w iniekcji domięśniowej;</li> </ul>		

Coppola 2012 (NCT01150448)

<p><b>Kryteria włączenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>grupa B: paliperidon</b> w dopasowanej dawce: <b>50, 100 lub 150 mg eq.</b> (w sytuacji braku tolerancji stałej dawki 150 mg eq. lub braku zgody na leczenie taką dawką)</li> </ul> <p>Lek dostarczano w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z określoną średnicą igły: 23 lub 22. Wybór igły zależał od miejsca iniekcji leku (w mięsień naramienny lub pośladkowy) i masy ciała chorego.</p> <p>W obu grupach 1. dawkę leku podawano w mięsień naramienny, a 2. dawkę w mięsień naramienny (grupa A) albo w mięsień naramienny lub pośladkowy (grupa B). Pozostałe podawano w mięsień naramienny lub pośladkowy, ze zmianą strony ciała, w którą podawano lek.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniej otrzymywane doustne leki przeciwpsychotyczne (z wyjątkiem rysperydonu, paliperidonu ER oraz klozapiny) musiały być wycofane na 3 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• klozapina musiała być wycofana na 6 tygodni przed 1. dniem badania, natomiast rysperydon oraz paliperidon ER na przynajmniej 5 dni przed pierwszą iniekcją paliperidonu w ramach badania</li> <li>• leki przeciw chorobie Parkinsona: dozwolone jedynie w razie konieczności, w pozostałych przypadkach przerywano ich stosowanie na 1 dzień przed skryningiem lub okresem wymywania</li> </ul>					
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana według kryteriów DSM-IV</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat</li> <li>• wynik PANSS ≤ 70 w momencie skryningu</li> <li>• wskaźnik BMI ≥ 17,0 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• konieczność wyrażenia zgody na dodatkowe badania z zakresu farmakogenomiki</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• przymusowa hospitalizacja w zakładzie psychiatrycznym</li> <li>• wcześniejsze leczenie antypsychotyczne w formie iniekcji (poza paliperidonem i rysperydonem długo działającym), które trwało w momencie oceny możliwości włączenia chorego do próby</li> <li>• wcześniejsze leczenie paliperidonem domięśniowym w okresie 10 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub rysperydonem długo działającym w okresie 100 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• istotne ryzyko wystąpienia zachowania agresywnego lub prób samobójczych</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny lub późna dyskineza w wywiadzie</li> <li>• nadwrażliwość na rysperydon, paliperidon lub substancje pomocnicze stosowane w podawanych preparatach</li> <li>• istotne kliniczne lub nieustabilizowane schorzenia ogólnoustrojowe w wywiadzie albo obecność schorzeń zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> lub nagłego zgonu związanego z użyciem leków wydłużających odstęp QT</li> </ul>					
<p><b>Charakterystyka populacji</b></p>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wyjściowy wynik PSP (SD)	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
PP 150 mg eq.	186	138 (74%)	41,4 (10,24)	26,71 (5,55)	67,3 (10,41) (n = 178)	55,5 (8,87) (n = 178)
PP 50-150 mg eq.	26	16 (62%)	35,7 (8,17)	24,91 (4,16)	68,0 (10,01) (n = 26)	51,5 (9,86) (n = 26)
<b>łącznie</b>	212	154 (73%)	40,7 (10,17)	26,49 (5,42)	67,4 (10,33)	55,0 (9,08)

Coppola 2012 (NCT01150448)

(n = 204) (n = 204)

<b>Przebieg chorych</b>	<p>Do badania włączono 212 chorych, z czego 186 chorych (87,7%) otrzymywała stałą dawkę leku (150 mg eq., grupa A), a 26 (12,3%) dawkę dopasowywaną (w zakresie 50-150 mg eq., grupa B); badanie zakończyło 100 chorych (53,8%) z grupy A i 13 chorych (50%) z grupy B; z obserwacji utracono odpowiednio 4,8% i 11,5% pacjentów</p>
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Populacja ogółem (N = 212):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w trakcie badania obserwowano niewielkie zmiany całkowitego wyniku skali PANSS</li> <li>• ≥ 30% poprawa całkowitego wyniku skali PANSS (w którymkolwiek punkcie czasowym w trakcie okresu obserwacji): 64 (30%)</li> <li>• pogorszenie wyniku skali PANSS (w którymkolwiek punkcie czasowym w trakcie okresu obserwacji): 204 (96%), w tym u 25% pogorszenie wyniku o ≥ 30%</li> <li>• nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w średnich wynikach skal PSP i CGI-S</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Populacja ogółem (N = 212):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 TEAE: 184 (87%); większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu</li> <li>• poważne TEAEs: 33 (15,6%), najczęstsze: pogorszenie objawów schizofrenii (5%), zaburzenia psychotyczne (3%)</li> <li>• najczęstsze TEAEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła (17,5%), bezsenność (15,0%), ból w miejscu podania (15,0%), tachykardia (13,0%) i ból głowy (13,0%)</li> <li>• zwiększenie masy ciała o ≥ 7%: 55 (27%); odnotowano zwiększenie średniej masy ciała o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych (średnio o 2,5 [SD: 5,41] kg)</li> <li>• nie odnotowano zgonów</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>etapy badania:</b> skryning i okres wypłukiwania leków do 21 dni (w tym ocena tolerancji doustnego paliperidonu ER 6 mg/dziennie przez 4-6 kolejnych dni u chorych z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu rysperydonu lub paliperidonu) i 53-tygodniowy, otwarty etap leczenia (łącznie około 56 tygodni)</li> <li>• ocena skuteczności klinicznej – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonaną ≥ 1 ocenę psychiatryczną (poza wyjściową)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku</li> <li>• ocena skuteczności nie stanowiła głównego celu badania – skale PANSS, PSP i CGI-S służyły przede wszystkim monitorowaniu klinicznego statusu pacjenta i dopasowywaniu dawek leków współtowarzyszących; wyniki dla tych skal przedstawiono w sposób opisowy</li> <li>• około 50% chorych otrzymywało paliperidon przez przynajmniej 344 dni</li> <li>• średni całkowity czas ekspozycji na paliperidon wyniósł 250 dni – 248 dni w grupie A, 264 dni w grupie B</li> <li>• uśredniona wartość modalna dawki paliperidonu wyniosła 144,8 (SD: 19,58) mg eq. – 150 mg eq. w grupie A, 109,6 mg eq. w grupie B</li> <li>• najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była decyzja chorego (14%) oraz wystąpienie AEs (13%)</li> </ul>

Tabela 307. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough 2009.

Hough 2009 (NCT00119756)

Metodyka

**Rodzaj badania** Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie naprzemiennym, z aktywną kontrolą

**Hough 2009 (NCT00119756)**

<b>Zaślepienie</b>	Brak (chorzy byli zaślepieni jedynie odnośnie otrzymywanej dawki paliperidonu)	
<b>Skala Jadad</b>	3 (R 2; B 0; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b> IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	34 ośrodki w 6 krajach (Belgia, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Słowacja, USA)	<b>Sponsor</b> Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni (1. okres) + 12 tygodni (2. okres)	
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu oszacowania 90% przedziału ufności dla częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w czasie trwania leczenia (TEAEs) u chorych otrzymujących paliperidon w miesiąc naramienny vs pośladkowy, z przyjęciem 15% marginesu błędu, założono włączenie 40 chorych do każdego planowanego schematu leczenia – łącznie 240 chorych otrzymujących 3 różne dawki paliperidonu w dwóch schematach podawania	
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena bezpieczeństwa stosowania paliperidonu w dwóch różnych miejscach iniekcji – porównanie iniekcji w miesiąc naramienny z iniekcją w miesiąc pośladkowy; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,1$	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> <li>• ocena tolerancji i bezpieczeństwa iniekcji w miesiąc naramienny</li> <li>• ocena tolerancji i bezpieczeństwa zmiany miejsca podawania leku oraz okresu po tej zmianie</li> <li>• opisowa analiza PANSS i CGI-S</li> </ul>	

**Interwencja i komparatory**

- **Paliperidon:** w stałych dawkach 50, 75 lub 100 mg eq. (bez możliwość indywidualnego dopasowania), w iniekcji domięśniowej → podawany najpierw w miesiąc naramienny potem pośladkowy (sekwencja DG) lub odwrotnie (sekwencja GD) (porównanie miejsca podania leku)

Leki dostarczano w postaci napętnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z określoną długością igły – do iniekcji w miesiąc naramienny stosowano igły jednocalowe o średnicy 23, do iniekcji w miesiąc pośladkowy igły półtoracalowe o średnicy 22.

Strona ciała, w którą podawano lek, była zmieniana w trakcie kolejnych wizyt.

**Leczenie dodatkowe:** nie sprecyzowano (podano, że w czasie badania 128 pacjentów [51%] stosowało benzodiazepiny w celu kontroli pobudzenia, niepokoju oraz trudności z zasypianiem, a leczenie anty-EPS [antycholinergiczne] 25 chorych [10%]).

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana według kryteriów DSM-IV</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wskaźnik BMI <math>&gt; 17,0 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>• ogólny stan zdrowia dobry (na podstawie wywiadu medycznego, testów laboratoryjnych, badania lekarskiego, EKG)</li> <li>• chorzy leczeni ambulatoryjnie stabilni pod względem objawów (wynik skali PANSS <math>\leq 70</math>) – celem badania była głównie ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku, a nie jego skuteczności</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne zdiagnozowane schorzenie według DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• hospitalizacja psychiatryczna z powodu nawrotu objawów schizofrenii w ciągu 90 dni poprzedzających skaning</li> <li>• zmiana dawki lub typu leków przeciwpsychotycznych w ciągu 45 dni poprzedzających skrying</li> </ul>

Hough 2009 (NCT00119756)

- stosowanie leków przeciwpsychotycznych długo działających lub elektrowstrząsów w ciągu 60 dni poprzedzających skryning, rysperydonu długo działającego w iniekcji w ciągu 5 tygodni poprzedzających skryning, paliperidonu długo działającego w ciągu 10 miesięcy poprzedzających skryning, antydepresantów (jeśli nie były stosowane w stabilnej dawce w ciągu 30 dni poprzedzających skryning), antydepresantów będących nieselektywnymi lub nieodwracalnymi inhibitorami oksydaz monoamin w ciągu 4 tygodni poprzedzających skryning, leków wydłużających odstęp QT
- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne, stosowane przynajmniej przez 4 tygodnie w dawce terapeutycznej w ciągu 12 poprzednich miesięcy)
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywnego toku myślenia lub zachowania (klinicznie oszacowane przez badacza)
- ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*
- wydłużony odstęp QT lub skorygowany (QTc) > 450 ms, skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub rozkurczowe < 55 mmHg mierzone w pozycji leżącej w trakcie skryningu

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wynik PANSS na początku fazy z podwójnym zaślepieniem (SD)
PP 50 mg eq. DG	42	25 (60%)	44 (12,9)	29 (6,3)	31 (10,7)	55,4 (11,5)
PP 75 mg eq. DG	38	20 (53%)	43 (10,3)	29 (8,8)	27 (8,8)	57,2 (11,1)
PP 100 mg eq. DG	46	21 (46%)	44 (13,4)	29 (7,5)	29 (8,3)	56,0 (11,1)
PP 50 mg eq. GD	40	23 (58%)	42 (13,0)	27 (4,5)	27 (11,4)	58,3 (13,8)
PP 75 mg eq. GD	43	25 (58%)	43 (13,9)	26 (4,8)	29 (10,8)	56,8 (11,4)
PP 100 mg eq. GD	40	27 (68%)	41 (13,1)	30 (6,2)	27 (11,8)	54,9 (10,2)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja (ITT)	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	Utrata z obserwacji
PP 50 mg eq. DG	42	42 (100%)	42 (100%)	42 (100%)	27 (64,3%)	
PP 75 mg eq. DG	40	38 (95%)	38 (95%)	38 (95%)	28 (70%)	5 (3,9%)
PP 100 mg eq. DG	46	46 (100%)	46 (100%)	46 (100%)	32 (69,6%)	
PP 50 mg eq. GD	40	40 (100%)	38 (95%)	40 (100%)	23 (57,5%)	
PP 75 mg eq. GD	44	43 (97,7%)	43 (97,7%)	43 (97,7%)	31 (70,5%)	6 (4,8%)
PP 100 mg eq. GD	40	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	29 (72,5%)	
<b>łącznie</b>	<b>252</b>	<b>249 (98,8%)</b>	<b>247 (98,0%)</b>	<b>249 (98,8%)</b>	<b>170 (67,5%)</b>	<b>11 (4,4%)</b>

Wyniki

Skuteczność kliniczna (N = 247)

- mediana zmian całkowitego wyniku skali PANSS pozostała bez zmian lub nie uległa znaczącej redukcji

**Hough 2009 (NCT00119756)**

w porównaniu do wartości wyjściowych

- ocena nasilenia objawów choroby wg skali CGI-S na początku vs na końcu badania: znaczące lub ciężkie: 9% vs 20%; umiarkowane lub łagodne: 75% vs 54%; bardzo łagodne lub brak: 17% vs 25%
- pogorszenie objawów choroby wg skali CGI-S na końcu badania: 21%, brak zmian lub złagodzenie objawów: 79%

**Bezpieczeństwo (N = 249)**

- ogólnoustrojowe TEAEs:
  - 1. okres leczenia: iniekcja w miesiąc pośladowy: 58% do 65%, w miesiąc naramienny: 61% do 67%
  - w trakcie ostatnich 8 tygodni obu okresów leczenia: sekwencja DG: 32% do 45% (okres 1.), 29% do 42% (okres 2.), sekwencja GD: 31% do 40% (okres 1.), 30% do 41% (okres 2.)
- ból w miejscu iniekcji: miesiąc pośladowy vs naramienny: 26% vs 41% (podobnie w przypadku obrzęku i stwardnienia)
- najczęstsze TEAEs (≥ 5%): w okresie 1.: bezsenność, lęk, ból głowy i pobudzenie; w 2. okresie: bezsenność, zaburzenia psychotyczne, zwiększenie masy ciała i tachykardia
- poważne TEAEs: okres 1. vs 2.: 6% vs 2%
- w trakcie badania odnotowano 2 zgony (obydwa niezwiązane z leczeniem w ocenie badacza)

**Uwagi**

- etapy badania: 7-dniowy skryning i 25-tygodniowy okres leczenia (po 13 tygodniach leczenia zmiana miejsca iniekcji leku)
- cel skryningu – wymycie zabronionych leków psychotropowych (do 5 dni) i ocena tolerancji doustnego paliperidonu ER (do 4 dni) u chorych z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu przynajmniej 4 dawek doustnego rysperydonu lub paliperidonu, albo 1 iniekcji długo działającego rysperydonu domięśniowego lub paliperidonu domięśniowego
- randomizacja – generowana przez komputer, z zastosowaniem permutacji blokowej, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja w oparciu o ośrodki
- w wyniku randomizacji chorych włączano do jednej z 3 grup paliperidonu (50, 75 lub 100 mg eq.), a następnie, wewnątrz danej grupy, do jednego z dwóch schematów podawania leku: najpierw w miesiąc naramienny potem pośladowy (DG) lub odwrotnie (GD)
- ocena skuteczności klinicznej nie stanowiła głównego celu badania, więc skale PANSS i CGI-S służyły przede wszystkim do monitorowania klinicznego statusu pacjenta i oceny stabilności objawów neuropsychiatrycznych w czasie (nie były to punkty końcowe badania)
- ocena bezpieczeństwa paliperidonu podawanego w miesiąc naramienny i ocena skuteczności klinicznej – chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (populacja ITT)
- ocena bezpieczeństwa zmiany miejsca podania leku i okresu po tej zmianie – chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 2 dawki leku w każdym z okresów (1. i 2.) (populacja maITT, z ang. *matched intention-to-treat*)
- średni czas trwania ekspozycji na leczenie: 131,7-153,5 dnia (w zależności od grupy)
- najczęstsze przyczyny przedwczesnego zakończenia badania: brak skuteczności (7% w pierwszym okresie) i działania niepożądane (5% w pierwszym okresie); najczęstsza przyczyna złamania protokołu: użycie niedozwolonych leków antypsychotycznych (9%)

Tabela 308. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALMFlexS.

**PALMFlexS (Hargarter 2015, Schreiner 2014, PALMFlexS CT 2013; NCT01281527)**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne otwarte badanie III fazy bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	<b>Okres obserwacji</b>	6 miesięcy
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA



**PALMFlexS (Hargarter 2015, Schreiner 2014, PALMFlexS CT 2013; NCT01281527)**

<b>Liczba ośrodków</b>	160 ośrodków w 21 krajach	<b>Sponsor</b>	Janssen Cilag International NV
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>W odniesieniu do głównego punktu końcowego oszacowano, że konieczne jest włączenie do próby co najmniej 93 chorych (w podgrupie chorych z ostrymi objawami schizofrenii) oraz około 600 chorych (w podgrupie chorych z objawami schizofrenii niebędącymi ostrymi; przy założeniu przeprowadzenia dodatkowych analiz w warstwach np. chorzy zdiagnozowani niedawno vs pacjenci chorujący przewlekłe);</p> <p>Wyniki dla głównego punktu końcowego przedstawiono w sposób opisowy, w przypadku oceny pozostałych punktów końcowych skuteczności stosowano test Wilcozona</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paliperidon:</b> podawany w 1. dniu w dawce 150 mg eq., w 8. dniu (<math>\pm 2</math> dni) w dawce 100 mg eq. (obie iniekcje w miesiąc naramienny), a następnie raz na miesiąc (w dniach 38., 68., 98., 128. i 158. [<math>\pm 7</math> dni] w indywidualnie dopasowanej dawce w zakresie 50-150 mg eq. (w miesiąc naramienny lub pośladowki); dawkę dopasowywano w zależności od wyniku oceny skuteczności i bezpieczeństwa wykonanej przez badacza</li> </ul>		
<b>Interwencja</b>	<p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>dozwolone:</u> leki przeciwpsychotyczne lub inne leki psychotropowe, które przed badaniem były stosowane z przyczyn innych niż schizofrenia (np. indukcja snu i sedacja) (w trakcie badania musiały być podawane w stabilnej dawce); doustne leki przeciwpsychotyczne (zwłaszcza paliperidon o przedłużonym uwalnianiu) w akceptowalnych dawkach w przypadku zaostrzenia objawów psychotycznych; benzodiazepiny stosowane po raz pierwszy jako leczenie ratunkowe (w okresie nieprzekraczającym 10 dni); benzotropina, biperyden (maksymalnie 4 mg/d) lub triheksyfenidyl (maksymalnie 10 mg/d) w celu leczenia objawów pozapiramidowych</li> <li>• w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia stopniowo zmniejszono stosowanie wcześniejszych doustnych leków przeciwpsychotycznych (na podstawie decyzji badacza)</li> <li>• <u>zabronione:</u> leki przeciwpsychotyczne o długim działaniu, inne niż paliperidon</li> <li>• konieczność stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych, benzodiazepiny oraz leków antycholinergicznycy była oceniane przez badaczy na bieżąco</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia potwierdzona wg kryteriów DSM-IV, w tym:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– chorzy z ostrymi objawami (wyjściowa ocena pozytywnych i negatywnych objawów PANSS <math>\geq 80</math> i wynik skali CGI-S <math>\geq 4</math>)</li> <li>– chorzy stabilni, z objawami innymi niż ostre (zmiana wyniku skali CGI-S <math>\leq 1</math> pkt. w wyniku stosowania [bez zmian] terapii doustnej lub iniekcyjnej w dawkach terapeutycznych, w okresie 4 tygodni przed włączeniem)</li> </ul> </li> <li>• niepowodzenie wcześniejszego doustnego lub iniekcyjnego leczenia przeciwpsychotycznego w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania, zdefiniowane jako wystąpienie przynajmniej jednego z następujących warunków:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– brak skuteczności (PANSS <math>\geq 70</math> lub <math>\geq 2</math> składowe podskali objawów pozytywnych lub negatywnych podskali PANSS <math>\geq 4</math> lub <math>\geq 3</math> składowe podskali ogólnych objawów psychopatologicznych <math>\geq 4</math>)</li> <li>– brak tolerancji leku (stwierdzenie klinicznie istotnych AEs)</li> <li>– niestosowanie się chorego do zaleceń lekarskich</li> <li>– przerwanie leczenia na prośbę chorego</li> </ul> </li> <li>• ocena badacza wskazująca na korzyść z przejścia z leków przeciwpsychotycznych doustnych lub w iniekcji na paliperidon (w przypadku chorych leczonych wcześniej preparatami doustnymi)</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza choroby psychiatrycznej spowodowanej wpływem farmakologicznym lub ogólnym stanem zdrowia</li> <li>• późne dyskinezy lub złośliwy zespół neuroleptyczny, występujące obecnie lub</li> </ul>		

**PALMFlexS (Hargarter 2015, Schreiner 2014, PALMFlexS CT 2013; NCT01281527)**

Charakterystyka populacji	w wywiadzie					
	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Liczba pacjentów z ≥ 1 chorobą współtowarzyszącą (%)	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
Podgrupa chorych z ostrymi objawami, po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych (DLP)	212	125 (59,0%)	36,4 (12,1)	27,3 (6,4)	139 (65,6%)	98,5 (20,1) (n = 207)
Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi, po niepowodzeniu doustnych leków przeciwpsychotycznych (DLP)	593	374 (63,1%)	38,4 (11,8)	27,6 (5,9)	363 (61,2%)	71,5 (14,6) (n = 589)
Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi, po niepowodzeniu długo działających leków przeciwpsychotycznych w iniekcji (LAI)	231	bd.	bd.	bd.	bd.	73,1 (bd.) (n = 227)
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> <li>do podgrupy pacjentów z ostrymi objawami schizofrenii, po niepowodzeniu DLP, włączono 212 chorych, wszyscy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; badanie ukończyło 149 (70,3%) chorych – najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia było wycofanie zgody (9,4%) i AEs (9,0%); z obserwacji utracono 4,7% chorych</li> <li>do podgrupy pacjentów z objawami niebędącymi ostrymi, po niepowodzeniu DLP, włączono 595 chorych, co najmniej 1 dawkę leku otrzymało 99,7% chorych; badanie ukończyło 442 (74,5%) chorych – najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia było wycofanie zgody (10,1%) oraz AEs (6,1%); z obserwacji utracono 3,2% chorych</li> <li>do podgrupy pacjentów bez ostrych objawów, po niepowodzeniu LAI, włączono 231 chorych, co najmniej 1 dawkę leku otrzymało 99,6% chorych; do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia należały rezygnacja pacjenta (2,9-18,2%) i działania niepożądane (4,8-10,7%)</li> </ul>					
Skuteczność kliniczna	<p><b>Podgrupa chorych z ostrymi objawami, po niepowodzeniu DLP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (n = 207): -31,0 (95% CI: -35,0; -27,1), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana wyniku skali CGI-S (n = 205): -1,5 (95% CI: -1,7; -1,3), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana wyniku skali SWN-S (n = 207): 9,7 (95% CI: 6,6; 12,7), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana wyniku skali TSQM (n = 170): 13,2 (95% CI: 8,6; 17,7), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana punktacji oceniającej jakość snu (n = 203): 0,8 (95% CI: 0,4; 1,2), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana punktacji oceniającej senność w ciągu dnia (n = 203): -1,5 (95% CI: -2,0; -1,0), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana wyniku skali PSP (n = 197): 19,0 (95% CI: 16,4; 21,6), p &lt; 0,0001</li> <li>średnia zmiana wyniku skali Mini-ICF-APP (n = 207): -8,0 (95% CI: -9,5; -6,5), p &lt; 0,0001</li> </ul>					



**PALMFlexS (Hargarter 2015, Schreiner 2014, PALMFlexS CT 2013; NCT01281527)**

	<p><b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu doustnych leków, po niepowodzeniu DLP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (n = 589): -11,7 (95% CI: -13,0; -10,5), p &lt; 0,0001</li> <li>• średnia zmiana wyniku skali CGI-S (n = 585): -0,6 (95% CI: -0,7; -0,5), p &lt; 0,0001</li> <li>• średnia zmiana wyniku skali SWN-S (n = 521): 5,4 (95% CI: 4,0; 6,7), p &lt; 0,0001</li> <li>• średnia zmiana wyniku skali TSQM (n = 494): 9,1 (95% CI: 6,6; 11,7), p &lt; 0,0001</li> <li>• średnia zmiana punktacji oceniającej jakość snu: 0,5 (95% CI: 0,3; 0,7), p &lt; 0,0001</li> <li>• średnia zmiana punktacji oceniającej senność w ciągu dnia: -0,9 (95% CI: -1,1; -0,6), p &lt; 0,0001</li> </ul> <p><b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu doustnych leków, po niepowodzeniu LAI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotna poprawa wyników skali PANSS, PSP i CGI-S (p &lt; 0,05)</li> <li>• osiągnięcie klinicznej odpowiedzi na leczenie (redukcja wyniku PANSS o ≥ 20%) u 54-62% chorych (w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych leków)</li> <li>• istotne polepszenie samopoczucia, funkcjonalności pacjentów oraz jakości życia w większości podgrup wyróżnionych na podstawie rodzaju wcześniejszych terapii</li> </ul> <p><b>Podgrupa chorych z ostrymi objawami, po niepowodzeniu DLP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 TEAEs: 63,7%, z czego większość miała łagodne i umiarkowane nasilenie (89,1%)</li> <li>• najczęstsze TEAEs: ból w miejscu iniekcji (13,7%), bezsenność (10,8%) oraz zaburzenia psychotyczne (10,4%)</li> <li>• odnotowano 2 śmiertelne AEs (ostry zawał mięśnia sercowego oraz samobójstwo)</li> <li>• żaden z przypadków nie został uznany za związany z leczeniem</li> <li>• zakończenie leczenia z powodu AEs: 9,0%</li> <li>• TEAEs związane z leczeniem: 44,3%</li> <li>• ciężkie TEAEs: 14,6%</li> <li>• poważne TEAEs: 11,8%</li> </ul> <p><b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi, po niepowodzeniu DLP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 TEAEs: 59,7%, z czego większość miała łagodne i umiarkowane nasilenie (93,1%)</li> <li>• najczęstsze TEAEs: ból w miejscu iniekcji (12,3%), bezsenność (8,6%) oraz niepokój (6,7%)</li> <li>• odnotowano 2 śmiertelne AEs (2 samobójstwa), które uznano jako wątpliwie związane i niezwiązane z prowadzonym leczeniem</li> <li>• zakończenie leczenia z powodu AEs: 7,1%</li> <li>• TEAEs związane z leczeniem: 38,4%</li> <li>• ciężkie TEAEs: 9,6%</li> <li>• poważne TEAEs: 15,2%</li> </ul> <p><b>Podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu doustnych leków, po niepowodzeniu LAI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 TEAEs: 50,9%</li> <li>• TEAEs związane z leczeniem: 32,2%</li> <li>• ciężkie TEAEs: 9,1%</li> <li>• poważne TEAEs: 14,8%</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu AEs: 8,7%</li> </ul> <p>• w badaniu wyróżniono 3 podgrupy chorych:          – z ostrymi objawami po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (Hargarter 2015, PALMFlexS CT 2013)          – z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (Schreiner 2014, PALMFlexS CT 2013)          – z objawami niebędącymi ostrymi po niepowodzeniu leczenia długo działającymi le-</p>
<p><b>Bezpieczeństwo</b></p>	
<p><b>Uwagi</b></p>	

**PALMFlexS (Hargarter 2015, Schreiner 2014, PALMFlexS CT 2013; NCT01281527)**

	<p>kami przeciwpsychotycznymi w iniekcji (wyróżniono: haloperidol, flupentyksol, flufenazyne, zuklopentiksol, rysperydon LAI; podgrupa opisana jedynie w protokole badania ze strony <i>clinicaltrials.gov: PALMFlexS CT 2013</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>etapy badania:</b> skryning (7 dni, w tym <math>\geq 2</math> dni podawania doustnego paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu chorym bez udokumentowanego wcześniejszego leczenia paliperidonem lub rysperydonem), 6 miesięcy właściwego badania oraz opcjonalna faza wydłużona (w publikacji nie przedstawiono danych na jej temat)</li> <li>• ocena skuteczności klinicznej – chorzy, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku i mieli wykonaną <math>\geq 1</math> ocenę psychiatryczną (poza wyjściową)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy mieli wykonaną <math>\geq 1</math> ocenę jakiegokolwiek parametru bezpieczeństwa podczas okresu obserwacji</li> <li>• dla brakujących danych stosowano metodę imputacji danych LOCF</li> <li>• szczegółowe informacje na temat ekspozycji na lek:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>podgrupa chorych z ostrymi objawami:</b> średni okres leczenia paliperidonem 136,9 dnia, a średnia modalna dawki podtrzymującej 107,7 (SD: 34,0) mg eq.</li> <li>– <b>podgrupa chorych z objawami niebędącymi ostrymi:</b> średnia modalna dawki podtrzymującej 101,4 (SD: 33,4) mg eq.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

Tabela 309. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zhang 2015.

**Zhang 2015 (NCT01051531)**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne otwarte badanie fazy IIIb, bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>	<b>Okres obserwacji</b>	18 miesięcy; badanie prowadzono między kwietniem 2010 a majem 2013
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (9 krajów z regionu Azji Pacyficznej, Australia, Chiny, Hong Kong, Korea, Malezja, Nowa Zelandia, Filipiny, Tajwan, Tajlandia)	<b>Sponsor</b>	Janssen-Cilag Asia-Pacific Medical Affairs
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Wielkość populacji oszacowano na 469 chorych, celem wykrycia różnicy rzędu 3 jednostek zmiany całkowitego wyniku skali PANSS, przy SD = 20, z 90% mocą i 0,025 poziomem istotności jednostronnego testu t; przy założeniu 20% utraty chorych oszacowano że należy włączyć 587 pacjentów</p> <p><b>Palmitynian paliperidonu (PP)</b> podawany w iniekcji domięśniowej. W 1. i 8. dniu administrowano 150 i 100 mg eq. tego leku (obie iniekcje w miesiąc naramienny), następnie lek podawano w odstępach miesięcznych w indywidualnie dopasowanej dawce ( 50, 75, 100 lub 150 mg eq. w miesiąc naramienny lub pośladkowy, w zależności od decyzji lekarza).</p>		
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>średnia dawka PP:</b> 108,1 (SD: 24,23) mg eq. (95% CI: 106,1; 110,18)</li> <li>• <b>średnia dawka podtrzymująca</b> (bez dawek inicjujących), N = 471: 100,8 (SD: 28,33) mg eq. (95% CI: 98,27; 103,40)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy zobowiązani byli do zakończenia doustnych leków przeciwpsychotycznych przed 1 dniem badania</li> <li>▪ chorzy stosujący duże dawki leków przeciwpsychotycznych o właściwościach uspokajających i/lub antycholinergicznym mieli dozwolone ich zmniejszanie w trakcie pierwszego miesiąca badania</li> </ul>		

Zhang 2015 (NCT01051531)

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>dozwolone:</b> leki przeciwpsychotyczne takiej jak stabilizatory nastroju, antydepresanty (z wyjątkiem doustnych lub w iniekcji leków przeciwpsychotycznych innych niż PP); w razie konieczności lorazepam 0,5 mg (<math>\leq 6</math> mg/dziennie doustnie) nie dłużej niż 10 dni w miesiącu; benzodiazepiny jeśli były stosowane w stabilnej dawce w okresie <math>\geq 3</math> miesięcy przed skryningiem; leki antycholinergiczne w terapii zaburzeń ruchowych do 8 tygodni od 1. dnia zmniejszane wg decyzji badacza</li> <li>• schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV</li> <li>• diagnoza schizofrenii w okresie <math>\leq 5</math> lat przed skryningiem</li> <li>• brak odpowiedzi na wcześniej stosowane doustne leki przeciwpsychotyczne (brak skuteczności, brak tolerancji lub względy bezpieczeństwa, brak <i>compliance</i>)</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku 18-50 lat</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza psychiatryczna w wyniku uzależnienia od leków/substancji psychoaktywnych lub ogólnego stanu zdrowia</li> <li>• uzależnienie od substancji psychoaktywnych wg DSM-IV w okresie 6 miesięcy przed włączeniem</li> <li>• leczenie lekami przeciwpsychotycznymi LAI w okresie 3 cykli iniekcji przed rozpoczęciem badania</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny lub późna dyskineza w wywiadzie</li> <li>• kobiety w przypadku nie stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcji (z wyjątkiem kobiet w wieku <math>&gt; 1</math> roku po menopauzie, chirurgicznie sterylnych lub pozostających w abstynencji seksualnej)</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Rasa, n (%)	Wcześniejsza hospitalizacja, n (%)
PP	521	341 (65,5%)	27 (18-56), średnia 28,7 (SD: 7,95)	azjatycka: 482 (92,5%) biała: 31 (6,0%) Afroamerykanie: 3 (0,6%) inna: 5 (1,0%)	brak: 334 (64,1%) $\geq 1$ raz: 187 (35,9%)

<b>Przebieg chorych</b>	<p>Populację ITT stanowiło 521 chorych, 303 (58,2%) ukończyło badanie.</p> <p><b>Populacja ogółem (N = 521):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>średnia zmiana PANSS:</b> w.p. vs w.k.: 64,0 vs 52,7, MD = -11,3 (SD: 21,38), <math>p &lt; 0,0001</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia zmiana w podgrupie z wyjściowym PANSS <math>\geq 70</math> vs <math>&lt; 70</math>: -23,1 (SD: 24,62) vs -4,7 (SD: 15,98)</li> <li>▪ poprawa całkowitego wyniku: 219/328 (66,8%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>domena oceniająca objawy pozytywne</i> (N = 510): średnia w.p. 18,7 (SD: 6,94), MD = -3,8 (SD: 7,65), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– <i>domena oceniająca objawy negatywne</i> (N = 510): średnia w.p. 16,9 (SD: 7,01), MD = -3,0 (SD: 6,19), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– <i>domena oceniająca dezorganizację myślenia</i> (N = 510): średnia w.p. 14,0 (SD: 4,86), MD = -2,2 (SD: 5,30), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– <i>domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie</i> (N = 510): średnia w.p. 6,7 (SD: 3,43), MD = -1,1 (SD: 3,69), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– <i>domena oceniająca lęk i depresję</i> (N = 510): średnia w.p. 7,7 (SD: 3,13), MD = -1,2 (SD: 3,45), <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>CGI-SCH</b> (N = 515): średnia w.p. 3,4 (SD: 1,10), MD = -0,8 (SD: 1,35), <math>p &lt; 0,0001</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poprawa całkowitego wyniku: 176/331 (53,2%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>objawy pozytywne</i> (N = 517): średnia w.p. 3,1 (SD: 1,40), MD = -0,8 (SD: 1,57), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– <i>objawy negatywne</i> (N = 517): średnia w.p. 3,0 (SD: 1,23), MD = -0,6 (SD: 1,14), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>– <i>stany depresyjne</i> (N = 517): średnia w.p. 1,9 (SD: 0,99), MD = -0,3 (SD: 1,08),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Skuteczność kliniczna</b>	

## Zhang 2015 (NCT01051531)

<p><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<p><math>p &lt; 0,0001</math>          – objawy „poznawcze” (N = 517): średnia w.p. 2,6 (SD: 1,13), MD = -0,4 (SD: 1,19),  <math>p &lt; 0,0001</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MSQ (Medication Satisfaction Questionnaires)</b>: średnia w.p. 4,3 (SD: 1,31), średnia zmiana 0,8 (SD: 1,90), <math>p &lt; 0,0001</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poprawa wyniku : 172/330 (52,0%)</li> </ul> </li> <li>• <b>remisja objawów</b>: 33,3%</li> <li>• <b>≥ 70% adherence</b>: 93,7%</li> <li>• <b>średnia adherence</b>: 95,7% (zakres: 33%-120%)</li> </ul> <p><b>Populacja ogółem (N = 521):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>≥ 1 TEAEs</b>: 429 (82,3%)</li> <li>• <b>TEAEs raportowane u ≥ 10%</b>: ból w miejscu iniekcji (18,6%), bezsenność (15,2%), akatyzja (13,4%), ból głowy (11,3%), większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego</li> <li>• <b>zgon</b>: 2 (0,2%) – samobójstwo i zatorowość płucna</li> <li>• <b>poważne TEAEs</b>: 76 (14,6%), głównie związane z zaburzeniami psychiatrycznymi: pogorszenie objawów schizofrenii (5,2%), zaburzenia psychotyczne (3,6%)</li> <li>• <b>zakończenie leczenia z powodu TEAEs</b>: 66 (12,7%), najczęściej z powodu zaburzeń psychiatrycznych (7,3%)</li> </ul>
<p><b>Uwagi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie prowadzone w rejonie krajów Azji Pacyficznej</li> <li>• badanie składało się z 7-dniowej fazy skryningu (okres wyplukiwania zabronionych leków), 18-miesięcznej otwartej fazy leczenia PP, wizyty 1 miesiąc po ostatniej dawce PP (po ukończeniu badania lub przedwczesnym przerwaniu)</li> <li>• analizy wykonano w populacji ITT – wszyscy, chorzy którzy otrzymali ≥ 1 dawkę PP</li> <li>• <b>remisja objawów</b> definiowana jako brak lub łagodne objawy: (P1) urojenia, (P2) dezorganizacja poznawcza, (P3) halucynacje, (N1) upośledzenie emocji (<i>blunted affect</i>), (N4) pasywne/apatyczne wycofanie społeczne, (N6) brak spontaniczności i zdolności płynnej konwersacji, (G5) manieryzmy i pozy, (G9) niezwykle treści myśli</li> <li>• <b>odpowiedź kliniczna</b>: ≥ 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS</li> <li>• poprawa PANSS o ≥ 20% lub pogorszenie o ≥ 20%</li> <li>• <b>adherence</b>: (liczba podanych dawek leku/liczba zaplanowanych dawek) × 100</li> </ul>

### 3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	33
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	34
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.....	35
<i>Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną palmitynianu paliperidonu u chorych ze schizofrenią.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w porównaniu z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabela 6. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperidon z rysperydonem (oba leki podawano w postaci iniekcji domięśniowej).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 7. Opis utraty chorych w analizach post-hoc do badania Pandina 2011 (Alphs 2013, Fu 2014 i Fu 2014a) porównujących paliperidon z rysperydonem (oba leki podawano w postaci iniekcji domięśniowej). .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 8. Wyniki oceny jakości badań RCT porównujących paliperidon z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej) według skali Jadad. ....</i>	<i>71</i>
<i>Tabela 9. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych stosowane w analizowanych badaniach. ....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT porównujących paliperidon z rysperydonem (populacja bezpieczeństwa); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analiz post-hoc do badania Pandina 2011 (publikacje Alphs 2013, Fu 2014 oraz Fu 2014a), porównującego paliperidon z rysperydonem (populacja bezpieczeństwa). .....</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 12. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach RCT porównujących paliperidon z rysperydonem; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011... ..</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 13. Średnie i mediany dawek leków stosowanych w badaniach RCT włączonych do oceny paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabela 14. Średnie i mediany dawek stosowanych leków oraz ekspozycja na leczenie w analizach post-hoc do badania Pandina 2011 włączonych do oceny paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji (publikacje Alphs 2013, Fu 2014 i Fu 2014a). ....</i>	<i>83</i>
Tabela 15. Punkty końcowe oceniane w badaniach Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011 (ocena skuteczności klinicznej). .....	85
Tabela 16. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	87
Tabela 17. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). .....	91

Tabela 18. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). .....	92
Tabela 19. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). .....	93
Tabela 20. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca pozytywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	93
Tabela 21. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca negatywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	94
Tabela 22. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	94
Tabela 23. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	95
Tabela 24. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	97
Tabela 25. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	98
Tabela 26. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	100
Tabela 27. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	100
Tabela 28. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	102
Tabela 29. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	103
Tabela 30. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	105
Tabela 31. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	105
Tabela 32. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	107
Tabela 33. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	108



Tabela 34. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	110
Tabela 35. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	110
Tabela 36. Zmiany wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	111
Tabela 37. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę wyniku skali PSP; paliperidon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....	111
Tabela 38. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	112
Tabela 39. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	114
Tabela 40. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	114
Tabela 41. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	115
Tabela 42. Zmiany wyniku skali SDS; paliperidon vs rysperydon; badanie Pandina 2011. ....	115
Tabela 43. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	116
Tabela 44. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	117
Tabela 45. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	118
Tabela 46. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	119
Tabela 47. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	119
Tabela 48. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	121
Tabela 49. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	121



Tabela 50. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	122
Tabela 51. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	123
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	125
Tabela 53. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	125
Tabela 54. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	126
Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	126
Tabela 56. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	128
Tabela 57. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne pogorszenie schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; badanie Pandina 2011. ....	128
Tabela 58. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zaburzenia psychiatryczne; paliperidon vs rysperydon; badanie Pandina 2011. ....	129
Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs związane z nawrotem; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012. ....	129
Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	130
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	132
Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	132
Tabela 63. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	133
Tabela 64. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	134

Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	135
Tabela 66. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	136
Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	136
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	137
Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	138
Tabela 70. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	139
Tabela 71. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	139
Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	140
Tabela 73. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką schizofrenią; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	141
Tabela 74. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	142
Tabela 75. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie lub nawrót schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.....	142
Tabela 76. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	143
Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	144
Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	145

Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	145
Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). .....	147
Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyżja; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	147
Tabela 82. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła akatyżja; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	148
Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyżja; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii ; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	149
Tabela 84. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyżja; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	150
Tabela 85. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	150
Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło spowolnienie ruchowe; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	151
Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła sztywność mięśniowo-ruchowa; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.....	151
Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	151
Tabela 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	153
Tabela 90. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	153
Tabela 91. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło drżenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphs 2013). ....	154
Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	155
Tabela 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	156

Tabela 94. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	157
Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	157
Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	159
Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	160
Tabela 98. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	161
Tabela 99. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014).....	162
Tabela 100. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	162
Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.....	163
Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	164
Tabela 103. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	165
Tabela 104. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011.....	166
Tabela 105. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	166
Tabela 106. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	168
Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	170
Tabela 108. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	171

Tabela 109. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	171
Tabela 110. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkineza; paliperidon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....	172
Tabela 111. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	173
Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	174
Tabela 113. Liczba i odsetek pacjentów ze zwiększonymi wynikami w skalach SAS, BARS i AIMS; paliperidon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....	176
Tabela 114. Liczba i odsetek pacjentów stosujących leki anty-EPS; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	177
Tabela 115. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ..	179
Tabela 116. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło $\geq 1$ działanie niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013).....	180
Tabela 117. Zmiana stężenia parametrów metabolicznych; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badania Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu2014a). ....	181
Tabela 118. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększone stężenie glukozy we krwi; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011. ....	182
Tabela 119. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012.....	183
Tabela 120. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	184
Tabela 121. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	186
Tabela 122. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	188
Tabela 123. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a).....	189

Tabela 124. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nieprawidłowo wysokie stężenie prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011. ....	190
Tabela 125. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło stężenie prolaktyny > 1, > 2 i > 5 × GGN; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	191
Tabela 126. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	192
Tabela 127. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	194
Tabela 128. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014a). ....	194
Tabela 129. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z próbą samobójczą; paliperidon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	196
Tabela 130. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło nadmierne wydzielanie śliny; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne oraz podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (analizy post-hoc Alphas 2013 i Fu 2014a). ....	197
Tabela 131. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła ospałość; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lub przyjmowali doustne leki przeciwpsychotyczne; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Alphas 2013). ....	198
Tabela 132. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ruchu związane z działaniami niepożądanymi; paliperidon vs rysperydon; podgrupa chorych ze znaczną lub ciężką postacią schizofrenii; badanie Pandina 2011 (analiza post-hoc Fu 2014). ....	198
Tabela 133. Liczba i odsetek zgonów; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	199
Tabela 134. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu. ....	203
Tabela 135. Przepływ chorych w badaniach włączonych do poszerzonej oceny paliperidonu. ....	204
Tabela 136. Kryteria selekcji chorych w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu. ....	210
Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bressington 2015. ....	213
Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Coppola 2012. ....	214
Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów na początku fazy przejściowej i fazy z podwójnym zaślepieniem badania Hough 2010. ....	215
Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hough 2009. ....	216
Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania PALMFlexS. ....	217
Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Zhang 2015. ....	218
Tabela 143. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperidonu. ....	219



Tabela 144. Średnia liczba hospitalizacji oraz średnia liczba dni hospitalizacji; badanie Bressington 2015.....	223
Tabela 145. Zmiana wyniku całkowitego skali PANSS po 376 dniach leczenia; paliperidon; badanie Coppola 2012.....	224
Tabela 146. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 9, 29 i 33 tygodniach leczenia; paliperidon; faza przejściowa i faza ustalania dawki w badaniu Hough 2010. ....	225
Tabela 147. Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS po 25 tygodniach (populacja ITT); paliperidon; badanie Hough 2009. ....	226
Tabela 148. Odsetek pacjentów z różnymi ocenami skali CGI-S (populacja ITT); paliperidon; badanie Hough 2009. ....	226
Tabela 149. Ocena skuteczności klinicznej paliperidonu w badaniu PALMFlexS. ....	227
Tabela 150. Ocena skuteczności klinicznej paliperidonu w badaniu Zhang 2015. ....	233
Tabela 151. TEAEs odnotowane u $\geq 5\%$ chorych w badaniu Coppola 2012. ....	236
Tabela 152. TEAEs występującej z częstością przynajmniej 5%, dodatkowa analiza przedstawiona w badaniu Coppola 2012.....	238
Tabela 153. Przynajmniej 1 ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie pierwszego okresu obserwacji (populacja ITT); paliperidon; badanie Hough 2009.....	241
Tabela 154. Przynajmniej jedno ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie ostatnich 8 tygodni pierwszego i drugiego okresu obserwacji (populacja maITT); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperidon; badanie Hough 2009.....	242
Tabela 155. Średnia różnica wyniku skali VAS (ocena bólu w miejscu iniekcji); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperidon; badanie Hough 2009. ....	243
Tabela 156. Reakcje w miejscu iniekcji łącznie dla trzech dawek leku (populacja maITT); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperidon; badanie Hough 2009.....	243
Tabela 157. TEAEs obserwowane u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladkowy, miesiąc naramienny); paliperidon; badanie Hough 2009. ..	244
Tabela 158. Przynajmniej jedno poważne TEAE; pierwszy i drugi okres leczenia (łącznie miesiąc pośladkowy i naramienny); paliperidon; badanie Hough 2009. ....	246
Tabela 159. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji leku; miesiąc pośladkowy i naramienny (łącznie pierwszy i drugi okres leczenia); paliperidon; badanie Hough 2009. ....	246
Tabela 160. Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladkowy, miesiąc naramienny); paliperidon; badanie Hough 2009. ..	247
Tabela 161. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperidon; badanie Hough 2009. ....	248
Tabela 162. Liczba i odsetek zgonów; paliperidon; badanie Hough 2009. ....	248
Tabela 163. Działania niepożądane odnotowane w trakcie fazy przejściowej i fazy ustalania dawki w badaniu Hough 2010. ....	249

Tabela 164. Ocena bezpieczeństwa w badaniu PALMFlexS (publikacje Hargarter 2015, Schreiner 2014 oraz PALMFlexS CT 2013). .....	250
Tabela 165. TEAEs odnotowane u $\geq 5\%$ chorych w badaniu Zhang 2015. ....	252
Tabela 166. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu z placebo.....	256
Tabela 167. Wynik oceny jakości badań RCT porównujących paliperidon w iniekcji domięśniowej z placebo według skali Jadad.....	258
Tabela 168. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperidon w iniekcji domięśniowej z placebo. ....	259
Tabela 169. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.....	262
Tabela 170. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań z randomizacją oceniających efektywność kliniczną paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo. ....	267
Tabela 171. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.....	272
Tabela 172. Ekspozycja chorych na leczenie stosowane w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperidonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.....	274
Tabela 173. Punkty końcowe oceniane w badaniach Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	276
Tabela 174. Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	279
Tabela 175. Zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....	287
Tabela 176. Procentowe zmiany całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon vs placebo; badanie Kramer 2010. ....	289
Tabela 177. Zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej pozytywne objawy; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	290
Tabela 178. Zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej negatywne objawy; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	292
Tabela 179. Zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	295
Tabela 180. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	297
Tabela 181. Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2010). ....	301



Tabela 182. Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne; paliperidon vs placebo; badanie Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	302
Tabela 183. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).....	306
Tabela 184. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	307
Tabela 185. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011). ....	310
Tabela 186. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	311
Tabela 187. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).....	315
Tabela 188. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	316
Tabela 189. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję w podgrupie chorych leczonych doustnym rysperydonem w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).....	319
Tabela 190. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	320
Tabela 191. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).....	324
Tabela 192. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	326
Tabela 193. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).....	327
Tabela 194. Stopień nasilenia choroby wg skali CGI-S; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Takahashi 2013.....	329
Tabela 195. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie wg skali PANSS; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	330
Tabela 196. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie wg skali PANSS po 1. i 2. iniekcji; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Bossie 2011).....	332
Tabela 197. Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).....	333
Tabela 198. Czas do wystąpienia nawrotu choroby; paliperidon vs placebo; badanie Hough 2010.	335

Tabela 199. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu braku skuteczności; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013.....	336
Tabela 200. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek TEAEs; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	340
Tabela 201. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek TEAEs w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).	342
Tabela 202. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły TEAEs związane z leczeniem; paliperidon vs placebo; badanie Hough 2010. ....	343
Tabela 203. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. .	344
Tabela 204. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	346
Tabela 205. Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....	350
Tabela 206. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. .	351
Tabela 207. Częstość występowania bezsenności w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011). ....	356
Tabela 208. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	356
Tabela 209. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. .	361
Tabela 210. Częstość występowania bólu głowy w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....	366
Tabela 211. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból kończyn; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.....	366
Tabela 212. Częstość występowania bólu kończyn w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).....	368
Tabela 213. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	369
Tabela 214. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból zębów; paliperidon vs placebo; badania Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	370
Tabela 215. Częstość występowania bólu zębów w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).....	371

Tabela 216. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg oddechowych; paliperidon vs placebo; badania Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	371
Tabela 217. Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011).....	372
Tabela 218. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	373
Tabela 219. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....	376
Tabela 220. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze; paliperidon vs placebo; badania Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	377
Tabela 221. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadmierne napięcie mięśniowe; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.....	378
Tabela 222. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	380
Tabela 223. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. .	383
Tabela 224. Częstość występowania pobudzenia w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Bossie 2011a). ....	387
Tabela 225. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	388
Tabela 226. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano pogorszenie objawów schizofrenii; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	391
Tabela 227. Częstość występowania pogorszenia objawów schizofrenii w podgrupie chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Alphas 2011). ....	395
Tabela 228. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Takahashi 2013. ....	396
Tabela 229. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło uspokojenie polekowe; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	396
Tabela 230. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Takahashi 2013. ....	400
Tabela 231. Zmiana skorygowanego odstępu QT w trakcie badania Nasrallah 2010; paliperidon vs placebo. ....	401
Tabela 232. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	402

Tabela 233. Częstość występowania wymiotów w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w okresie 2 tygodni przed randomizacją; paliperidon vs placebo; badaniu Pandina 2010 (publikacja Sliwa 2011).....	406
Tabela 234. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	406
Tabela 235. Częstość występowania zaburzeń psychiatrycznych w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011). ....	412
Tabela 236. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	412
Tabela 237. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	414
Tabela 238. Częstość występowania zaparć w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011). ....	418
Tabela 239. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; paliperidon vs placebo; badania Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	419
Tabela 240. Częstość występowania zawrotów głowy w podgrupie pacjentów ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacja Alphas 2011).....	421
Tabela 241. Zmiany masy ciała odnotowana przez chorych w trakcie okresu obserwacji; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	421
Tabela 242. Zmiany masy ciała w trakcie okresu obserwacji w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....	424
Tabela 243. Zmiany wartości BMI w trakcie okresu obserwacji; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	425
Tabela 244. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała – ogółem lub o $\geq 7\%$ ; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Takahashi 2013.....	427
Tabela 245. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała – ogółem lub o $\geq 7\%$ ; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	428
Tabela 246. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013.....	432
Tabela 247. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011). ....	433
Tabela 248. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	434

Tabela 249. Częstość występowania akatyzi i zaburzeń ruchowych w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Bossie 2011a).....	438
Tabela 250. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane wg skal SAS i AIMS; paliperidon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.....	439
Tabela 251. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane w skali BARS; paliperidon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.....	439
Tabela 252. Liczba i odsetek pacjentów stosujących leki przeciwko objawom EPS; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	441
Tabela 253. Liczba i odsetek pacjentów stosujących benzodiazepiny; paliperidon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Pandina 2010 i Bossie 2011). .....	444
Tabela 254. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w miejscu iniekcji; paliperidon vs placebo; badanie Takahashi 2013.....	445
Tabela 255. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	445
Tabela 256. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....	448
Tabela 257. Ból w miejscu iniekcji oceniany przez badacza; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	449
Tabela 258. Ból w miejscu iniekcji oceniany przez chorych wg skali VAS; paliperidon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.....	450
Tabela 259. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w miejscu iniekcji inne niż ból; paliperidon vs placebo; badanie Takahashi 2013. ....	451
Tabela 260. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	452
Tabela 261. Zmiany stężenia glukozy w surowicy w trakcie okresu obserwacji w podgrupie chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami schizofrenii w badaniu Pandina 2010 (publikacja Alphas 2011). ..	453
Tabela 262. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło nieprawidłowe stężenie glukozy; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010 i Kramer 2010. ....	453
Tabela 263. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs placebo; badania Hough 2010 i Takahashi 2013.....	454
Tabela 264. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	455
Tabela 265. Zmiana średniego stężenia prolaktyny w surowicy w podgrupie kobiet; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	459

Tabela 266. Zmiana średniego stężenia prolaktyny w surowicy w podgrupie mężczyzn; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013.....	460
Tabela 267. Zmiana średniego stężenia prolaktyny w surowicy w określonych podgrupach chorych w badaniu Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011). ....	464
Tabela 268. Zmiany wybranych parametrów laboratoryjnych w trakcie okresu obserwacji; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.....	465
Tabela 269. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zwiększoną aktywność ALT; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.....	466
Tabela 270. Odsetek zgonów; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013. ....	467
Tabela 271. Częstość występowania pozostałych działań niepożądanych w badaniach Hough 2010, Kramer 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013; paliperydon vs placebo.....	468
Tabela 272. Ocena skuteczności klinicznej palmitynianu paliperydonu w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Gopal 2011). ....	471
Tabela 273. Średni całkowity wynik skali PANSS i jej domen przed i po wystąpieniu nawrotu u chorych otrzymujących placebo w badaniu Hough 2010 (publikacja Emsley 2012). ....	473
Tabela 274. Działania niepożądane występujące u chorych leczonych paliperydonem w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Gopal 2011).....	474
Tabela 275. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie wydłużonej fazy badania Hough 2010 (publikacja Gopal 2011).....	476
Tabela 276. Poszczególne działania niepożądane w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czasu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012). ....	477
Tabela 277. Poszczególne działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie okresu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012). ....	480
Tabela 278. Poszczególne działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie okresu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012).....	481
Tabela 279. Poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie okresu trwania schizofrenii w wydłużonej fazie badania Hough 2010 (publikacja Sliwa 2012).....	482
Tabela 280. Ocena bezpieczeństwa paliperydonu w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie BMI w badaniu Hough 2010; okres obserwacji od początku fazy przejściowej do zakończenia wydłużonej fazy badania (publikacja Sliwa 2014). ....	484
Tabela 281. Zmiana masy ciała i BMI chorych w podgrupach wyróżnionych na podstawie BMI w badaniu Hough 2010 (publikacja Sliwa 2014). ....	486
Tabela 282. Zmiana wybranych parametrów metabolicznych w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie BMI w badaniu Hough 2010 (publikacja Sliwa 2014). ....	487



Tabela 283. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w badaniu Hough 2010 (publikacja Kozma 2011).....	489
Tabela 284. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego XEPLION na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	491
Tabela 285. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperydonu. ....	500
Tabela 286. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperydon vs rysperydon (bezpośrednie porównanie). ....	523
Tabela 287. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperydon vs placebo (bezpośrednie porównanie). ....	526
Tabela 288. Definicje wartości punktowych nadawanych czynnikom skali PANSS (wg Kay 1987).....	554
Tabela 289. Podskale objawów wytwórczych, negatywnych oraz ogólnej skali psychopatologicznej wyróżnione w ramach skali PANSS (wg Kay 1987). ....	554
Tabela 290. Alternatywny podział czynników ocenianych w skali PANSS Marder factor scores (za Marder 1997). ....	556
Tabela 291. Wartości wyników skali PSP w 10-punktowych przedziałach z ich szczegółową interpretacją (za Morosini 2000).....	557
Tabela 292. Pytania składowe kwestionariusza TSQM. ....	561
Tabela 293. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	572
Tabela 294. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier. ....	572
Tabela 295. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane. ....	573
Tabela 296. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fleischhacker 2012.....	575
Tabela 297. Charakterystyka (critical appraisal) badania Li 2011. ....	578
Tabela 298. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2011.....	580
Tabela 299. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gopal 2010. ....	583
Tabela 300. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough2010. ....	586
Tabela 301. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kramer 2010.....	590
Tabela 302. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nasrallah2010. ....	593
Tabela 303. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2010.....	596
Tabela 304. Charakterystyka (critical appraisal) badania Takahashi 2013.....	599
Tabela 305. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bressington 2015.....	601
Tabela 306. Charakterystyka (critical appraisal) badania Coppola 2012. ....	602
Tabela 307. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough 2009. ....	604

Tabela 308. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALMFlexS.....	607
Tabela 309. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zhang 2015.....	611



### 3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	65
Wykres 2. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; najdłuższy okres obserwacji; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	90
Wykres 3. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; 13. tyg. okres obserwacji; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	91
Wykres 4. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	96
Wykres 5. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	99
Wykres 6. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	101
Wykres 7. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	104
Wykres 8. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.....	106
Wykres 9. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	109
Wykres 10. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali CGI-S (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	113
Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (metoda odwrotnych wariacji); paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	117
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka względnego przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	120
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	124
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych TEAEs; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	127
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	131
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	134

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	137
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	140
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia lub nawrotu schizofrenii; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	143
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	146
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia akatyzji; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	148
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	152
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drżenia; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	154
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	156
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka zwiększenia masy ciała – jakiegokolwiek oraz o $\geq 7\%$ ; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	159
Wykres 26. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami średniego zwiększenia masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	161
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	164
Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparć; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	167
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	169
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka konieczności stosowania leków anty-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	178
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	180
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka zwiększenia stężenia glukozy we krwi; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011. ....	183
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia braku menstruacji u kobiet; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	186
Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nieprawidłowego stężenia prolaktyny; paliperidon vs rysperydon; badania Li 2011 i Fleischhacker 2012. ....	191

Wykres 35. Metaanaliza różnicy zmian pomiędzy grupami w średnim wzroście stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych; podgrupa kobiet i podgrupa mężczyzn; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011. ....	193
Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu; paliperidon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....	200
Wykres 37. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	282
Wykres 38. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	283
Wykres 39. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	283
Wykres 40. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	284
Wykres 41. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	285
Wykres 42. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – dane surowe); paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.....	286
Wykres 43. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – metoda odwrotnych wariancji); paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.....	286
Wykres 44. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej pozytywne objawy; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	291
Wykres 45. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	291
Wykres 46. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	293
Wykres 47. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	294
Wykres 48. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ...	296
Wykres 49. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. .	296
Wykres 50. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	299
Wykres 51. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	299

Wykres 52. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	300
Wykres 53. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	304
Wykres 54. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	305
Wykres 55. Metaanaliza różnicy średnich zmian całkowitego wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	306
Wykres 56. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	309
Wykres 57. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. .	309
Wykres 58. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	310
Wykres 59. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.	313
Wykres 60. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.....	314
Wykres 61. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	314
Wykres 62. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	318
Wykres 63. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.....	318
Wykres 64. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	319
Wykres 65. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku skali PSP; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	322
Wykres 66. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku skali PSP; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.....	323
Wykres 67. Metaanaliza różnicy średnich zmian wyniku skali PSP; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....	323

Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	332
Wykres 69. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	338
Wykres 70. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	338
Wykres 71. Metaanaliza ryzyka wystąpienia określonych najczęstszych poważnych TEAEs; paliperidon (łącznie wszystkie dawki) vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	346
Wykres 72. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	349
Wykres 73. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	349
Wykres 74. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	352
Wykres 75. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	353
Wykres 76. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	354
Wykres 77. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	355
Wykres 78. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	358
Wykres 79. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	359
Wykres 80. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	360
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	362
Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	363
Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	364
Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	365
Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu kończyn; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	368
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	375

Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	375
Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	376
Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia napięcia mięśniowego; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	379
Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	381
Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	382
Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	382
Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	383
Wykres 94. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	385
Wykres 95. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	386
Wykres 96. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	386
Wykres 97. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	387
Wykres 98. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	389
Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	390
Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	390
Wykres 101. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	393
Wykres 102. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	393
Wykres 103. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	394
Wykres 104. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperidon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	394
Wykres 105. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	398



Wykres 106. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	398
Wykres 107. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	399
Wykres 108. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	403
Wykres 109. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	404
Wykres 110. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	405
Wykres 111. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	405
Wykres 112. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	408
Wykres 113. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	409
Wykres 114. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	410
Wykres 115. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	411
Wykres 116. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	414
Wykres 117. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapań; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	416
Wykres 118. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapań; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	416
Wykres 119. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapań; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	417
Wykres 120. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	417
Wykres 121. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	420
Wykres 122. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	420
Wykres 123. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała chorych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	423
Wykres 124. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała chorych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	423

Wykres 125. Metaanaliza różnicy średnich zmian BMI; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	426
Wykres 126. Metaanaliza różnicy średnich zmian BMI; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	426
Wykres 127. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała; paliperidon vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	430
Wykres 128. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ ; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	431
Wykres 129. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	436
Wykres 130. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	437
Wykres 131. Metaanaliza prawdopodobieństwa konieczności stosowania leków anty-EPS; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	443
Wykres 132. Metaanaliza prawdopodobieństwa konieczności stosowania leków anty-EPS; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	443
Wykres 133. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	447
Wykres 134. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń wzrodu; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	457
Wykres 135. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego popędu; paliperidon 100 mg vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	458
Wykres 136. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperidon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	458
Wykres 137. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie kobiet; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	461
Wykres 138. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie kobiet; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	462
Wykres 139. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie mężczyzn; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	463
Wykres 140. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości początkowych w podgrupie mężczyzn; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	463



