

Lurazydon (Latuda[®]) w leczeniu schizofrenii

Analiza kliniczna

Warszawa, 2018

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] - koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] - koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] - wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych;

[REDACTED] - koncepcja raportu, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] - koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę [REDACTED].
Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	9
Streszczenie	11
1 Analiza problemu decyzyjnego	19
2 Cel analizy	20
3 Metodyka	23
3.1 Strategia wyszukiwania badań	23
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	24
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	25
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	25
3.5 Metody syntezy danych	28
3.6 Metody porównania pośredniego	29
3.6.1 Kryteria kwalifikacji i przyjęte założenia	29
3.6.2 Proces estymacji.....	31
3.6.3 Metody syntezy danych	32
3.6.4 Analizowane punkty końcowe.....	33
4 Wyniki	35
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	35
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	42
4.2.1 Charakterystyka badań lurazydonu włączonych do analizy	44
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	44
4.2.1.1.1 Badania krótkoterminowe	44
4.2.1.1.2 Badania długoterminowe	50
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	52
4.2.1.2.1 Badania krótkoterminowe	52
4.2.1.2.2 Badania długoterminowe	56
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	58
4.2.1.3.1 Badania krótkoterminowe	58
4.2.1.3.2 Badania długoterminowe	60
4.2.1.4 Opis populacji	61
4.2.1.4.1 Badania krótkoterminowe	61
4.2.1.4.2 Badania długoterminowe	66
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	69
4.2.1.5.1 Badania krótkoterminowe	69
4.2.1.5.2 Badania długoterminowe	71
4.2.2 Heterogeniczność badań lurazydonu.....	73
4.2.2.1 Badania krótkoterminowe	73

4.2.2.2	Badania długoterminowe.....	74
4.2.3	Metaanaliza sieciowa.....	75
4.2.3.1	Analizowane punkty końcowe	75
4.2.3.2	Heterogeniczność badań.....	88
4.2.3.2.1	Badania krótkoterminowe	88
4.2.3.2.2	Badania długoterminowe	89
4.3	Analiza skuteczności - porównania bezpośrednie	90
4.3.1	Badania krótkoterminowe	90
4.3.1.1	Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie)	91
4.3.1.1.1	PANSS	91
4.3.1.1.2	CGI-5	98
4.3.1.1.3	CGI-I.....	101
4.3.1.1.4	Odpowiedź na leczenie	101
4.3.1.1.5	Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	103
4.3.1.1.6	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	105
4.3.1.2	Lurazydon vs olanzapina (porównanie bezpośrednie).....	109
4.3.1.2.1	PANSS	109
4.3.1.2.2	CGI-5	111
4.3.1.2.3	Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	111
4.3.1.2.4	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	112
4.3.1.3	Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie)	112
4.3.1.3.1	PANSS	112
4.3.1.3.2	CGI-5	114
4.3.1.3.3	Odpowiedź na leczenie	114
4.3.1.3.4	Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	115
4.3.1.3.5	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	115
4.3.2	Badania długoterminowe	115
4.3.2.1	Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie)	116
4.3.2.1.1	Nawroty.....	116
4.3.2.1.2	PANSS - wynik całkowity.....	117
4.3.2.1.3	CGI-5	117
4.3.2.1.4	Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	118
4.3.2.1.5	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	118
4.3.2.2	Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie)	118
4.3.2.2.1	Nawroty.....	119
4.3.2.2.2	Hospitalizacje.....	120
4.3.2.2.3	Remisje	121
4.3.2.2.4	PANSS	122
4.3.2.2.5	CGI-5	124

4.3.2.2.6	Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	125
4.3.2.2.7	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	125
4.4	Analiza bezpieczeństwa - porównania bezpośrednie	126
4.4.1	Badania krótkoterminowe	126
4.4.1.1	Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie)	126
4.4.1.1.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	126
4.4.1.1.2	Ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane	128
4.4.1.1.3	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	130
4.4.1.1.4	Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja	133
4.4.1.1.5	Waga ciała, BMI, obwód w talii	145
4.4.1.1.6	Sedacja	151
4.4.1.1.7	Prolaktyna	152
4.4.1.1.8	EKG	156
4.4.1.1.9	Inne	157
4.4.1.2	Lurazydon vs olanzapina (porównanie bezpośrednie)	186
4.4.1.2.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	186
4.4.1.2.2	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	186
4.4.1.2.3	Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja	187
4.4.1.2.4	Waga ciała, BMI, obwód w talii	188
4.4.1.2.5	Sedacja	190
4.4.1.2.6	Prolaktyna	190
4.4.1.2.7	EKG	191
4.4.1.2.8	Inne	191
4.4.1.3	Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie)	199
4.4.1.3.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	199
4.4.1.3.2	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	199
4.4.1.3.3	Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja	200
4.4.1.3.4	Waga ciała, BMI, obwód w talii	203
4.4.1.3.5	Prolaktyna	204
4.4.1.3.6	EKG	205
4.4.1.3.7	Inne	206
4.4.2	Badania długoterminowe	213
4.4.2.1	Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie) - 28 tygodni	213
4.4.2.1.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	214
4.4.2.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	214
4.4.2.1.3	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	214
4.4.2.1.4	Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja	214
4.4.2.1.5	Waga ciała, BMI, obwód w talii	215
4.4.2.1.6	Sedacja	215

4.4.2.1.7	Inne.....	216
4.4.2.2	Lurazydon vs kwetiaapina (porównanie bezpośrednie) - 12 miesięcy.....	217
4.4.2.2.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.....	218
4.4.2.2.2	Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja.....	218
4.4.2.2.3	Waga ciała, B/W, obwód w talii.....	222
4.4.2.2.4	Prolaktyna.....	224
4.4.2.2.5	EKG.....	225
4.4.2.2.6	Inne.....	226
4.5	Wyniki metaanalizy sieciowej.....	231
4.5.1	Badania krótkoterminowe.....	231
4.5.2	Badania długoterminowe.....	233
4.5.3	Analiza wrażliwości.....	235
4.5.3.1	Badania krótkoterminowe.....	235
4.5.3.2	Badania długoterminowe.....	236
4.6	Jednoramienne badania otwarte - przedłużenia badań krótkoterminowych.....	237
4.6.1	Metodologia.....	237
4.6.2	Opis populacji.....	239
4.6.3	Opis punktów końcowych.....	241
4.6.4	Analiza skuteczności.....	241
4.6.4.1	Remisja.....	242
4.6.4.2	PANSS.....	242
4.6.4.2.1	PANSS - wynik całkowity.....	242
4.6.4.2.2	PANSS - podskala negatywna.....	243
4.6.4.2.3	PANSS - podskala pozytywna.....	243
4.6.4.3	CGI-5.....	244
4.6.4.4	WADRS.....	244
4.6.4.5	Zakończenie leczenia.....	245
4.6.5	Analiza bezpieczeństwa.....	245
4.6.5.1	Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.....	245
4.6.5.2	Ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane.....	246
4.6.5.3	Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	246
4.6.5.4	Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja.....	247
4.6.5.5	Waga ciała, B/W, obwód w talii.....	249
4.6.5.6	Prolaktyna.....	253
4.6.5.7	EKG.....	253
4.6.5.8	Inne.....	254
4.6.5.8.1	Zdarzenia związane z układem nerwowym.....	254
4.6.5.8.2	Parametry metaboliczne.....	255
4.6.5.8.3	Zdarzenia związane z bólem.....	259

4.6.5.8.4	Zdarzenia związane z układem pokarmowym	259
4.6.5.8.5	Pozostałe	260
4.7	Analiza efektywności praktycznej	261
4.7.1	Badanie Newcomer 2018	262
4.7.2	Badanie Rajagopalan 2017	264
4.7.3	Badanie Osborne 2018	266
4.8	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	269
5	Ograniczenia	273
5.1	Porównanie bezpośrednie	273
5.2	Metaanaliza sieciowa	275
6	Dyskusja	277
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	277
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	278
6.2.1	Wyniki porównań bezpośrednich	278
6.2.1.1	Badania krótkoterminowe	278
6.2.1.2	Badania długoterminowe	280
6.2.2	Wyniki metaanalizy sieciowej	282
6.2.2.1	Badania krótkoterminowe	282
6.2.2.2	Badania długoterminowe	282
6.3	Wyniki innych analiz	283
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	283
6.3.2	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	284
6.3.3	Jednoramienne badania otwarte - przedłużenia badań krótkoterminowych	285
7	Wnioski	287
8	Aneks	288
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych lurazydonu	288
8.2	Aktualizacja wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych lurazydonu	290
8.3	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych zdefiniowanych w analizie komparatorów ...	292
8.4	Aktualizacja wyszukiwania badań pierwotnych zdefiniowanych w analizie komparatorów	293
8.5	Aktualizacja przeglądu systematycznego badań lurazydonu z dn. 7 listopada 2018 r.	295
8.5.1	Metodyka	295
8.5.1.1	Strategia wyszukiwania badań	295
8.5.1.2	Kryteria kwalifikacji badań	297
8.5.1.3	Strategia ekstrakcji danych, oceny wiarygodności i użyteczności badań	297
8.5.2	Wyniki	297
8.5.2.1	Wyniki przeglądu badań wtórnych	297
8.5.2.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	298
8.5.2.3	Charakterystyka badań lurazydonu włączonych do przeglądu	299

8.5.3	Analiza skuteczności.....	301
8.5.3.1	Badanie NCT01614899	301
8.5.3.2	Badanie NCT00711269	302
8.5.4	Analiza bezpieczeństwa.....	302
8.5.4.1	Badanie NCT01614899	302
8.5.4.2	Badanie NCT00711269	303
8.6	Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej lurazydonu	305
8.7	Skala AMSTAR	307
8.8	Skala AMSTAR 2	311
8.9	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	320
8.10	Skala NOS	321
8.10.1	Badania kohortowe	321
8.11	Skala NICE dla badań jednoramiennych	323
8.12	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych	323
8.13	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	324
8.14	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych lurazydonu	325
8.15	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych lurazydonu	326
8.16	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów	328
8.17	Zestawienie odrzuconych badań komparatorów	330
8.18	Analiza skuteczności - dodatkowe wyniki	340
8.18.1	Badania krótkoterminowe	340
8.18.1.1	Lurazydon vs placebo.....	340
8.18.1.2	Lurazydon vs olanzapina	345
8.18.1.3	Lurazydon vs kwetiapina	345
8.18.2	Badania długoterminowe	347
8.18.2.1	Lurazydon vs kwetiapina	347
8.19	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	349
8.19.1	Kryteria Diagnostyczne DSM-III, DSM-IV i DSM-IV-TR	349
8.19.2	Skala PANSS.....	349
8.19.3	Skala CGI-S oraz CGI-I.....	354
8.19.4	Skala MADRS	355
8.19.5	Skala NSA-16	356
8.19.6	Skala SAS	357
8.19.7	Skala BAS (BARS).....	357
8.19.8	Skala AIMS.....	357
8.19.9	Skala BPRS	358
8.19.10	Skala ESS	359
8.19.11	Skala Cog-State Schizophrenia Battery	359
8.19.12	Skala UPSA-B	359
8.20	Przegląd systematyczny badań klinicznych aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny.....	359

8.20.1	Metodyka.....	359
8.20.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	360
8.20.2.1	Metodologia badań włączonych do analizy.....	362
8.20.2.1.1	Badania krótkoterminowe.....	363
8.20.2.1.2	Badania długoterminowe.....	363
8.20.2.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	374
8.20.2.2.1	Badania krótkoterminowe.....	375
8.20.2.2.2	Badania długoterminowe.....	376
8.20.2.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	377
8.20.2.3.1	Badania krótkoterminowe.....	377
8.20.2.3.2	Badania długoterminowe.....	384
8.20.2.4	Populacja.....	387
8.20.2.4.1	Badania krótkoterminowe.....	387
8.20.2.4.2	Badania długoterminowe.....	392
8.20.2.5	Punkty końcowe.....	394
8.20.2.5.1	Badania krótkoterminowe.....	394
8.20.2.5.2	Badania długoterminowe.....	399
8.21	Dane do NMA – badania krótkoterminowe.....	402
8.22	Dane do NMA – badania długoterminowe.....	427
8.23	Kody wykorzystane w NMA.....	431
8.24	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej.....	436
Spis rycin	438
Spis tabel	442
Bibliografia	468

Wykaz skrótów i akronimów

AIMS	Skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAS (BARS)	Skala Akatyzji Barnes'a (ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i>)
BID	Dwa razy dziennie
BPRS (BPRSd)	Krótką skalę oceny stanu psychicznego (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CGI-I	Skala poprawy ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression Improvement</i>)
CGI-S	Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. <i>Clinical Global Impression Severity of Illness</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CogState	Skala pozwalająca na ocenę funkcji poznawczych u osób ze schizofrenią (ang. <i>CogState Schizophrenia Battery</i>)
DB	Podwójnie ślepa próba (ang. <i>double blind</i>)
DSM	Kryteria diagnostyczne klasyfikujące zaburzenia psychiczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DSM-III	Wersja trzecia DSM
DSM-IV	Wersja czwarta DSM
DSM-IV-TR	Skorygowana wersja czwarta DSM (ang. <i>DSM-IV text revision</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPS	Objawy pozapiramidowe (ang. <i>extrapyramidal symptoms</i>)
ESS	Skala senności Epworth (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FGA	Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (ang. <i>First-generation antipsychotics</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HOMA-IR	Wskaźnik insulinooporności (ang. <i>Homeostasis Model Assessment</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LOCF	Analiza populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i>)
LT	Badanie długoterminowe (ang. <i>long-term</i>)
MADRS	Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	Średnia różnic (ang. <i>mean difference</i>)
MMRM	Analiza powtarzanych pomiarów w mieszanym modelu (ang. <i>Mixed-Model Repeated Measures</i>)
n.d.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSA-16	Skala oceny nasilenia objawów negatywnych schizofrenii (ang. <i>16-Item Negative Symptom Assessment</i>)

OC	Populacja pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu i dla których są dostępne pomiary z zakresu skuteczności (ang. <i>Observed Cases</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PANSS	Skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i>)
QT	Odstęp QT
RCT	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
SAS	Skala służąca do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych (ang. <i>Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>)
SGA	Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (ang. <i>Second Generation Antipsychotics</i>)
SMD	Standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i>)
ST	Badanie krótkoterminowe (ang. <i>short-term</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
UPSA-B	Skrócona skala oceny zdolności funkcjonalnej w wybranych dziedzinach podstawowych umiejętności życiowych (ang. <i>the University of California-San Diego (UCSD) Performance-Based Skills Assessment–Brief Version</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Schizofrenia to przewlekła choroba zaliczana do grupy psychoz, której przyczyny rozwoju nie są do końca poznane. Wystąpienie choroby jest następstwem złożonych interakcji pomiędzy czynnikami dziedzicznymi, indywidualnymi oraz środowiskowymi. Nielezione osoby chore na schizofrenię izolują się od otoczenia, tracąc kontakty z ludźmi, możliwość nauki, wykonywania pracy zawodowej oraz zdolność skutecznego porozumiewania się. W większości przypadków przebieg schizofrenii ma charakter nawracający, u części chorych pomiędzy okresami choroby objawy ustępują niemal całkowicie, natomiast u innych choroba przebiega w sposób przewlekły i wciąż postępujący, z okresowymi zaostrzeniami. Kompleksowe leczenie schizofrenii opiera się na leczeniu farmakologicznym oraz psychoterapii, psychoedukacji, rehabilitacji, terapii zajęciowej oraz wsparciu dla opiekunów pacjenta. Wśród dostępnych środków psychofarmakologicznych znajdują się klasyczne leki przeciwpsychotyczne (I generacji, FGA) oraz substancje o nieco odmiennym mechanizmie działania - atypowe leki przeciwpsychotyczne (II generacji, SGA). Leki klasyczne, silnie blokujące receptory dopaminowe, posiadają ograniczoną skuteczność w kontroli objawów negatywnych, a ich stosowanie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych.

Lurazydon (Latuda®) jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym selektywnie blokującym działanie dopaminy i monoamin. Wskazaniem rejestracyjnym lurazydonu jest leczenie dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lurazydonu w schizofrenii.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów, które dotyczyły >10 pacjentów przyjmujących lurazydon. Jakość badań randomizowanych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, natomiast badań obserwacyjnych z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*).

Ze względu na dobór komparatorów, dla których dane uzyskane w przeglądzie skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu nie dostarczyły danych umożliwiających przeprowadzenia porównania, zidentyfikowano potrzebę przeprowadzenia porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu schizofrenii w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane, oraz korzystając z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Jakość badań randomizowanych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Oba opisane powyżej przeglądy systematyczne przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Badania zakwalifikowane w przeglądzie systematycznym podzielono ze względu na czas trwania badania na krótkoterminowe (czas obserwacji 6 tygodni) i długoterminowe (czas obserwacji >24 tygodni).

Porównanie bezpośrednie - badania krótkoterminowe

Wśród badań krótkoterminowych lurazydonu zidentyfikowano i włączono do analizy 7 randomizowanych prób klinicznych. W zakwalifikowanych badaniach krótkoterminowych lurazydonu populacją badaną byli pacjenci chorzy na schizofrenię z ostrym nasileniem jej objawów. We wszystkich badaniach komparatorem dla lurazydonu było placebo, a w trzech badaniach zastosowano również aktywny komparator: olanzapinę, kwetiapinę XR i haloperidol.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na przewagę lurazydonu nad placebo pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS. W tym samym punkcie końcowym nie wykazano istotnej różnicy skuteczności między lurazydonem a olanzapiną oraz lurazydonem 160 mg/d a kwetiapiną, jednak wykazano przewagę kwetiapiny nad lurazydonem w dawce 80 mg/d [LUR 80 mg/d vs QUET: MD=5,60 (95% CI: 0,61; 10,59)].

Porównanie skuteczności leków w podskali negatywnej PANSS wskazuje na uzyskanie podobnej skuteczności lurazydonu i olanzapiny oraz kwetiapiny, a w zestawieniu z placebo grupy lurazydonu wykazały istotną przewagę w dwóch z analizowanych dawek: 80 mg/d [MD=-1,39 (95% CI: -2,84; 0,07)] oraz 160 mg/d [MD=-3,30 (95% CI: -4,56; -2,04)]. W zmianie wyniku podskali pozytywnej PANSS wykazano przewagę lurazydonu nad placebo, nie wykazano różnicy między lurazydonem a olanzapiną, a także między lurazydonem 160 mg/d a kwetiapiną, jednak dla kwetiapiny wykazano istotną przewagę nad lurazydonem 80 mg/d [MD=2,00 (95% CI: 0,34; 3,66)]. W zmianie nasilenia objawów w podskali ogólnej PANSS lurazydon nie różnił się istotnie od olanzapiny, dla dawki 160 mg/d lurazydonu wykazano wynik zbliżony do kwetiapiny, natomiast dla dawki 40 mg/d nie wykazano przewagi nad placebo. Dla lurazydonu w pozostałych dawkach (80, 120, 160 mg/d) wykazano przewagę nad placebo w omawianym punkcie końcowym, natomiast dla dawki 80 mg/d wykazano wynik istotnie niższy niż dla kwetiapiny [MD=2,90 (95% CI: 0,68; 5,12)].

Zmiany wyniku CGI-S wskazują na przewagę lurazydonu nad placebo oraz brak istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną. Porównanie z olanzapiną wskazało natomiast istotną przewagę olanzapiny nad lurazydonem 120 mg/d [MD=0,30 (95% CI: 0,02; 0,58)] oraz brak istotnej różnicy między olanzapiną a lurazydonem 40 mg/d. Wynik w skali CGI-I oceniany był tylko w porównaniu lurazydonu 40 i 120 mg/d z placebo, obie dawki wykazały istotną przewagę nad grupą kontrolną.

Metaanaliza wyników dla odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie wykazała istotną przewagę lurazydonu w dawkach 80, 120 i 160 mg/d nad placebo, brak istotnej różnicy między dawką 40 mg/d a placebo i 160 mg/d a kwetiapiną oraz istotnie większą szansę na wystąpienie omawianego punktu końcowego na korzyść kwetiapiny w porównaniu z lurazydonem 80 mg/d [OR=0,48 (95% CI: 0,27; 0,86)].

Szansa na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny nie była istotnie różna między lurazydonem 40 mg/d i 120 mg/d a placebo, 40 mg/d a olanzapiną oraz dowolną analizowaną dawką lurazydonu a kwetiapiną. Mniejszą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z placebo wykazano dla dawek 80 i 160 mg/d lurazydonu. Dla olanzapiny natomiast wykazano istotnie mniejszą szansę na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu z lurazydonem 120 mg/d [OR=1,73 (95% CI: 1,02; 2,92)]. Mniejszą szansę na zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności wykazano dla wszystkich analizowanych dawek lurazydonu w porównaniu z placebo. Brak różnicy w szansie na osiągnięcie omawianego punktu końcowego wykazano między lurazydonem a olanzapiną oraz lurazydonem 160 mg/d a kwetiapiną, jednak dla lurazydonu 80 mg/d wykazano większą szansę wystąpienia tego punktu niż dla kwetiapiny [OR=2,79 (95% CI: 1,05; 7,39)].

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie między lurazydonem a olanzapiną i kwetiapiną, wśród analizowanych 4 dawek lurazydonu dla dwóch (40 i 120 mg/d) wykazano wyższą szansę na osią-

gnięcie tego punktu w porównaniu z placebo. Dane dla ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych pozwoliły stwierdzić brak istotnej różnicy w szansie wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu lurazydonu i placebo.

Analiza zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (zdefiniowanych ogólnie, jak i zawężając do pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych) nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a placebo, olanzapiną i kwetiapiną.

Analiza występowania akatyzy wykazała większą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego wśród pacjentów przyjmujących lurazydon w dowolnej dawce niż placebo, lurazydon w dawce 120 mg/d niż olanzapinę oraz lurazydon w dawce 80 i 160 mg/d niż kwetiapinę. Analiza stosowania u pacjentów leków antycholinergicznymi wykazała istotnie większą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego w grupie lurazydonu niż placebo, dawki 120 mg/d lurazydonu niż olanzapiny, natomiast brak istotnej różnicy w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną. Dla dawki 40 mg/d lurazydonu nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z olanzapiną pod względem bezpieczeństwa związanego z EPS.

Najważniejsze analizowane punkty końcowe związane ze zmianą masy ciała obejmowały wystąpienie zwiększenia masy ciała, istotnego klinicznie zwiększenia masy ciała (>7%), zmianę masy ciała, zmianę BMI oraz zmianę obwodu w talii. Porównanie lurazydonu i placebo nie wykazało istotnej różnicy w większości wymienionych punktów końcowych, placebo wykazało przewagę nad lurazydonem jedynie w zmianie masy ciała dla dawki 80 mg/d lurazydonu, zmianie BMI dla dawek 80 i 120 mg/d oraz w zmianie obwodu w talii dla dawki 160 mg/d. We wszystkich analizowanych punktach związanych ze zmianą masy ciała wykazano istotną przewagę lurazydonu nad olanzapiną, natomiast w przypadku porównania z kwetiapiną wykazano przewagę lurazydonu dla omawianych punktów oprócz wzrostu masy ciała (dla dawki 160 mg/d) i zmiany obwodu w talii (dla dawek 80 i 160 mg/d), w których nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z kwetiapiną.

Sedacja była punktem końcowym ocenionym w porównaniu bezpieczeństwa lurazydonu z placebo i olanzapiną. Dla dawek 40, 80 i 120 mg/d lurazydonu wykazano istotnie wyższą szansę wystąpienia sedacji w porównaniu z placebo, natomiast porównanie lurazydonu z olanzapiną oraz lurazydonu 160 mg/d z placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic między lekami w omawianym punkcie końcowym.

Wystąpienie wysokiego poziomu prolaktyny różniło się istotnie między dawkami 80, 120 i 160 mg/d lurazydonu a placebo oraz 160 mg/d lurazydonu a kwetiapiną [OR=3,72, 95 CI: (1,67; 8,29)]. Natomiast dla dawki lurazydonu 40 mg/d w porównaniu z placebo, dawek 40 i 120 mg/d w porównaniu z olanzapiną oraz 80 mg/d w porównaniu z kwetiapiną nie wykazano istotnej różnicy szansy osiągnięcia wysokiego poziomu prolaktyny u pacjentów.

U żadnego z pacjentów analizowanych w zakwalifikowanych badaniach krótkoterminowych nie zaobserwowano długości odstępu QTc>500 ms. Wydłużenia odcinka QTc≥60 ms nie zaobserwowano także w porównaniu lurazydonu z olanzapiną, a dla dawek lurazydonu 40, 80 i 120 mg/d w porównaniu z placebo szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego nie była istotnie różna. Analiza zmiany długości odcinka QTc we wszystkich porównaniach lurazydonu z placebo, olanzapiną i kwetiapiną nie wykazała istotnych różnic między lekami.

Porównanie bezpośrednie - badania długoterminowe

W przeglądzie systematycznym badań lurazydonu zidentyfikowano 2 badania długoterminowe. Były one poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego. W jednym z badań (Tandon 2016) porównywano bezpieczeństwo i skuteczność lurazydonu z placebo, natomiast w drugim (PEARL 3 Ext) - z kwetiapiną. Pierwsze z tych badań trwało 28 tygodni, natomiast drugie - 12 miesięcy. W badaniu PEARL 3 Ext grupa pacjentów przyjmująca lurazydon analizowana była dodatkowo w podziale na dwie podgrupy w zależności od tego, jaki lek pacjentowi przyjmowali w badaniu krótkoterminowym: lurazydon (LUR-LUR) lub placebo (PBO-LUR).

Zawarte w analizie porównania skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu z placebo odnoszą się do 28-tygodniowego okresu leczenia, natomiast porównania lurazydonu z kwetiapiną - 22 miesiące leczenia, chyba, że w opisie wyników zaznaczono inaczej.

Wyniki badań długoterminowych wskazują na istotnie niższe ryzyko wystąpienia nawrotu u pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z placebo [HR=0,663 (95% CI: 0,447; 0,983)]. Wyniki porównania między grupami lurazydonu i kwetiapiny nie wykazały istotnej statystycznie różnicy ryzyka osiągnięcia omawianego punktu końcowego. W porównaniu skuteczności lurazydonu i kwetiapiny oceniano również ryzyko hospitalizacji: grupa lurazydonu wykazała istotnie niższe ryzyko osiągnięcia omawianego punktu końcowego [HR=0,433 (95% CI: 0,188; 0,995)].

Szansa na wystąpienie pełnej remisji (według *Remission in Schizophrenia Working Group* (RSWG)) była istotnie większa dla grupy lurazydonu w porównaniu z grupą placebo [OR=1,84 (95% CI: 1,05; 3,22)].

Zmiana całkowitego wyniku PANSS w grupie lurazydonu była istotnie większa w porównaniu z kwetiapiną [LUR-LUR: MD=-6,70 (95% CI: -11,65; -1,75)], PBO-LUR: MD=-14,80 (95% CI: -21,35; -8,25)]. Porównanie zmiany wyniku w podskali negatywnej PANSS nie wykazało istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną. Natomiast zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS wykazała przewagę lurazydonu nad kwetiapiną [LUR-LUR: MD=-2,20 (95% CI: -3,61; -0,79), PBO-LUR: MD=-4,10 (95% CI: -6,06; -2,14)].

Analiza zmiany wyniku CGI-S w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną nie wykazała istotnej różnicy między grupą LUR-LUR a kwetiapiną, jednak grupa PBO-LUR uzyskała znacznie większą zmianę w omawianym punkcie końcowym [MD=-0,90 (95% CI: -1,18; -0,62)].

Szansa na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny między grupami lurazydonu a placebo była zbliżona, jednak wykazano tendencję w kierunku przewagi lurazydonu [OR=0,66 (95% CI: 0,41; 1,06)]. W porównaniu lurazydonu i kwetiapiny w omawianym punkcie końcowym nie wykazano istotnej różnicy między lekami. Dla lurazydonu wykazano istotnie mniejszą szansę na zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w porównaniu z placebo [OR=0,61 (95% CI: 0,37; 0,99)]. Szansa na osiągnięcie tego punktu końcowego była również istotnie mniejsza na korzyść lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną w grupie LUR-LUR [OR=0,38, 95% CI:(0,18; 0,81)], w grupie PBO-LUR wykazano jedynie tendencję w kierunku przewagi lurazydonu.

Szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w badaniach długoterminowych nie różniła się istotnie między lurazydonem a placebo ani lurazydonem a kwetiapiną. Nie wykazano również istotnie większej szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu lurazydonu i placebo.

Szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia pozapiramidowego w grupie lurazydonu była istotnie wyższa w porównaniu z kwetiapiną [OR=4,63 (95% CI: 1,37; 15,62)]. Porównanie odsetka pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne nie wykazało istotnej statystycznie większej szansy na osiągnięcie tego punktu końcowego w porównaniu lurazydonu z placebo, natomiast w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną wykazano istotnie większą szansę na niekorzyść lurazydonu [OR=3,95 (95% CI: 1,50; 10,38)]. Szansa na wystąpienie akatzji nie różniła się między lurazydonem a placebo, a szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną była istotnie wyższa dla lurazydonu [OR=5,70 (95% CI: 1,32; 24,63)]. Analiza występowania parkinsonizmu nie wykazała istotnie różnej szansy między lurazydonem a kwetiapiną.

Analiza szansy na istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost masy ciała w porównaniu lurazydonu i kwetiapiny w ciągu 6 miesięcy leczenia wykazała istotnie niższą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego dla lurazydonu (OR=0,38 (95% CI: 0,17; 0,84)), jednak po 12 miesiącach leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy tej szansy. W punkcie końcowym zdefiniowanym jako wzrost masy ciała nie wykazano istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną. Średnia różnica w zmianie masy ciała, BMI i obwodzie w talii nie wykazały istotnych różnic między lurazydonem a kwetiapiną. Szansa na wystąpienie wzrostu masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem i placebo była zbliżona, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szansa wystąpienia sedacji u pacjentów z grupy lurazydonu w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie. Żaden z pacjentów z grup lurazydonu i kwetiapiny nie doświadczył długości odstępu QTc >500ms ani wydłużenia tego odcinka o ≥ 60 ms, zatem w omawianych punktach końcowych nie wykazano różnicy między lekami.

Porównanie pośrednie - badania krótkoterminowe

W badaniach krótkoterminowych komparatorów zakwalifikowanych w przeglądzie systematycznym znalazły się 32 randomizowane próby kliniczne. Czas obserwacji zawierał się w zakresie 4-12 tygodni. Dodatkowo w analizie uwzględniono 2 badania długoterminowe, które raportowały wyniki dla punktu czasowego odpowiadającego czasowi trwania badań zdefiniowanych jako krótkoterminowe.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS lub BPRS oraz na przewagę olanzapiny nad lurazydonem pod względem tego punktu końcowego [LUR vs OLA: SMD=-0,22 (95% CrI: -0,4; -0,03)]. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem zmiany wyniku PANSS podskali pozytywnej, negatywnej i ogólnej, zmiany wyniku CGI-S i CGI-I oraz odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie.

Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono natomiast istotnie większą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną.

Analizowano 3 punkty końcowe dotyczące zmian masy ciała: wystąpienie zwiększenia masy ciała, klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała (>7%) oraz zmianę masy ciała. Analiza wskazała na istotnie mniejszą szansę zwiększenia masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,21; 95% CrI: 0,04; 0,52), olanzapiną (OR=0,1; 95% CrI: 0,04; 0,18) i aripiprazolem (OR=0,29; 95% CrI: 0,05; 0,8) oraz znamienne mniejszą szansę wystąpienia klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,28; 95% CrI: 0,15; 0,43) i olanzapiną (OR=0,18; 95% CrI: 0,11; ,26). Ponadto wykazano, iż zmiana masy ciała była istotnie mniejsza wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (SMD=0,52; 95% CrI: 0,15; 0,88) i aripiprazolem (SMD=0,6; 95% CrI: 0,27; 0,95).

Analiza bezpieczeństwa wskazała na znamienne większą szansę przyjmowania leków antycholinergicznych (miara występowania objawów pozapiramidowych) wśród pacjentów z grupy lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (OR=2,45; 95% CrI: 1,44; 3,84) i olanzapiną (OR=2,2; 95% CrI: 1,46; 3,15) oraz na istotnie większą zmianę poziomu prolaktyny wśród chorych przyjmujących lurazydon w porównaniu z kwetiapiną i aripiprazolem.

Porównanie pośrednie - badania długoterminowe

Wśród zakwalifikowanych w przeglądzie badań długoterminowych komparatorów znalazło się 11 randomizowanych prób klinicznych, których czas trwania zawierał się w przedziale od 24 tygodni do 18 miesięcy.

Metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi terapiami pod względem szansy wystąpienia nawrotu choroby. Odnotowano natomiast istotnie mniejszą szansę wystąpienia hospitalizacji wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,37; 95% CrI: 0,15; 0,73) oraz brak istotnych różnic pod względem tego punktu końcowego pomiędzy pacjentami leczonymi lurazydonem, olanzapiną i aripiprazolem.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie większe zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (SMD=0,43; 95% CrI: 0,15; 0,73) i aripiprazolem (SMD=0,38; 95% CrI: 0,04; 0,71) oraz brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a olanzapiną pod względem tego punktu końcowego. Wykazano istotną przewagę lurazydonu nad kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem zmiany wyniku PANSS podskali pozytywnej oraz

przewagę lurazydonu nad kwetiapiną pod względem zmiany CGI-S. Stwierdzono natomiast istotną przewagę olanzapiny i aripiprazolu nad lurazydonem pod względem zmiany PANSS podskali negatywnej.

Odnotowano brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a olanzapiną i aripiprazolem pod względem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny oraz z powodu braku skuteczności leczenia. Stwierdzono natomiast istotnie mniejszą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną. Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wykazano brak znamiennych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, klinicznie istotnej zmiany masy ciała, zmiany masy ciała, aktywności, zmiany BMI i zmiany poziomu prolaktyny. Stwierdzono istotnie mniejszą szansę stosowania leków antycholinergicznym wśród chorych leczonych kwetiapiną w porównaniu z lurazydonem i brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a olanzapiną i aripiprazolem. Odnotowano także istotnie większe wydłużenie odstępu QTC wśród chorych leczonych lurazydonem w porównaniu aripiprazolem i brak różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i olanzapiną.

Badania efektywności praktycznej

Dodatkowo na potrzeby oceny efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej do analizy zakwalifikowano 3 badania obserwacyjne, w których pacjenci ze schizofrenią leczeni byli lurazydonem: 2 retrospektywne badania kohortowe z grupą kontrolną (Newcomer 2018, Rajagopalan 2017) i 1 prospektywne badanie obserwacyjne (Osborne 2018).

Badanie Newcomer 2018 było retrospektywnym badaniem kohortowym, którego celem była ocena częstości występowania hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których zamieniono dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne na terapię lurazydonem (N=238) lub kwetiapiną (N=435). Wyniki badania wskazują, iż u pacjentów leczonych lurazydonem występuje mniejsza liczba hospitalizacji z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kwetiapinę. Stwierdzono także podobne częstości hospitalizacji z powodu schizofrenii u pacjentów leczonych lurazydonem i kwetiapiną. Czas trwania terapii lurazydonem był istotnie dłuższy niż czas terapii kwetiapiną.

Badanie Osborne 2018 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena czasu do przerwania terapii lurazydonem. Do badania włączono 69 pacjentów chorych na schizofrenię, czas obserwacji w badaniu wynosił rok. Wyniki badania wskazują, iż 32% pacjentów pozostało na terapii lurazydonem do końca trwania obserwacji. Mediana czasu leczenia wynosiła 154 dni (95% CI: 33; 275). Głównymi powodami zakończenia leczenia był brak skuteczności terapii (49%) oraz występowania zdarzeń niepożądanych (36%). W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono oporności na leczenie ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe niż w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie (RR=0,18; 95% CI: 0,08; 0,41). Według autorów badania długość leczenia lurazydonem można poprawić poprzez optymalizację dawkowania leku.

W retrospektywnym kohortowym badaniu Rajagopalan 2017 analizowano współczynnik długości stosowania terapii (MPR, ang. *medication possession ratio*) oraz czas do przerwania terapii u pacjentów leczonych lurazydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi (aripiprazolem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem i zyprazydonem). Badanie obejmowało łącznie 1413 pacjentów ubezpieczonych w Medicaid i 576 pacjentów ubezpieczonych komercyjnie. Badanie wykazało, iż pacjenci leczeni lurazydonem charakteryzują się wyższą adherencją w porównaniu z pacjentami leczonymi pozostałymi analizowanymi lekami przeciwpsychotycznymi. W grupie lurazydonu odnotowano istotnie niższe odsetki zakończenia terapii oraz istotnie dłuższy czas do zakończenia terapii w porównaniu z innymi analizowanymi lekami.

Jednoramienne badania otwarte - przedłużenia badań krótkoterminowych

Do analizy dołączono dodatkowo 2 jednoramienne, otwarte badania, będące długoterminowymi przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych PEARL 1 i PEARL 2: Correll 2016a (czas obserwacji 22 miesiące) i Stahl 2013 (czas obserwacji 6 miesięcy).

W większości punktów końcowych dotyczących skuteczności (zmiana całkowitego wyniku PANSS, zmiana podskal negatywnej i pozytywnej PANSS, zmiana CGI-S oraz MADRS), wyniki przedstawiono z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia badania krótkoterminowego, co pozwoliło zaobserwować następujące zjawisko: znacząca zmiana wyników w omawianych punktach końcowych miała miejsce w czasie badania krótkoterminowego (faza ostra), natomiast w czasie długoterminowego badania (faza przedłużona) zmiana ta była stosunkowo niewielka, co wskazuje na skutecznie utrzymanie poprawy wyników u pacjentów stosujących lurazydon jako terapię podtrzymującą. W zakresie remisji, analizowanych w badaniu Correll 2016a dla dwóch punktów czasowych, zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach fazy przedłużonej, omawiany punkt końcowy uzyskało ok. 30% pacjentów, co wskazywać może na niezależność skuteczności, mierzonej jako występowanie tego punktu końcowego, od czasu leczenia podtrzymującego.

Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny i z przyczyny braku skuteczności wykazały podobną zależność. W badaniu Stahl 2013 (po 6 miesiącach) z dowolnej przyczyny leczenie zakończyło ok. 55% pacjentów, natomiast w badaniu Correll 2016a (po 22 miesiącach) - 73% pacjentów. Analogicznie - zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności po 6 miesiącach wystąpiło u 6,7% populacji badanej, a po 22 miesiącach u 15,9%. Wskazuje to na tendencję wzrostową występowania omawianych punktów końcowych wraz z wydłużaniem czasu leczenia podtrzymującego.

Analiza bezpieczeństwa lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych nie wykazała większych różnic pomiędzy badaniami, a zatem i długością czasu leczenia, w następujących punktach końcowych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia pozapiramidowe (co najmniej jedno zdarzenie EPS, akatyzyja, drżenie, dystonia, parkinsonizm).

Dla punktów końcowych dotyczących zmiany masy ciała pacjentów zaobserwowano wzrost prawdopodobieństwa występowania omawianych punktów końcowych wraz z wydłużaniem czasu leczenia. Osiągnięcie istotnej klinicznie ($\geq 7\%$) zmiany masy ciała zmieniło się następująco: 6 miesięcy: 5,3%; 12 miesięcy: 14,1%; 24 miesiące: 22,4%. Również średnie zmiany masy ciała, BMI oraz obwodu w talii wykazały podobną tendencję.

Zestawienie wyników zmiany poziomu prolaktyny na wysoki u pacjentów z badań Stahl 2013 i Correll 2016a nie wskazuje na istotną różnicę między wynikami, co może wskazywać na niezależność występowania omawianego punktu końcowego od czasu. Natomiast punkty końcowe dotyczące zmian w EKG wystąpiły u bardzo niewielu pacjentów.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych, w tym 6 z metaanalizą, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lurazydonu oraz innych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii.

Zidentyfikowane analizy potwierdzają skuteczność lurazydonu w leczeniu schizofrenii oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, szczególnie pod względem mniejszego przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc.

Badanie Leucht 2013 (przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 15 leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią. Metodyka przeglądu oraz syntezy danych była zbliżona do metodyki przyjętej w niniejszej analizie. Wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem były zbliżone do wyników metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach niniejszej analizy klinicznej. Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem skuteczności leczenia (zmiany nasilenia objawów w skali PANSS/BPRS) oraz zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, stwierdzono natomiast przewagę olanzapiny nad lurazydonem

pod względem tych punktów końcowych. Analiza wykazała przewagę lurazydonu nad kwetiapiną i olanzapiną oraz brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a aripiprazolem pod względem zmiany masy ciała. Odnotowano natomiast istotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń pozapiramidowych (punkt końcowy zdefiniowany jako przyjmowanie leków antycholinergicznym) wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną, kwetiapiną i aripiprazolem.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż lurazydon stosowany u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią wykazuje skuteczność podobną do aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny. Długoterminowe stosowanie lurazydonu wiązało się z uzyskaniem podobnego poziomu skuteczności dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych, jakimi są nawroty i hospitalizacje, w porównaniu z aripiprazolem i olanzapiną. Ponadto lurazydon wykazał przewagę nad kwetiapiną pod względem występowania hospitalizacji, zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim. Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej również potwierdzają skuteczność lurazydonu, szczególnie w zakresie mniejszej liczby hospitalizacji w porównaniu z kwetiapiną oraz wskazują na lepszą adherencję pacjentów przyjmujących lurazydon. Analiza danych wykazała, że lurazydon w porównaniu z analizowanymi komparatorami uzyskał korzystny profil bezpieczeństwa, szczególnie pod względem zdarzeń niepożądanych związanych ze wzrostem masy ciała, choć jednocześnie uzyskał większą szansę występowania pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Lurazydon jest alternatywą dla stosowanych terapii, która może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów, w szczególności cierpiących na wzrost masy ciała wskutek stosowania innych terapii przeciwpsychotycznych. Przyrost masy ciała może być przyczyną przerwania leczenia, za czym idą liczne negatywne konsekwencje dla pacjenta i jego otoczenia. Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii przez wprowadzenie lurazydonu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb takich pacjentów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lurazydonu w schizofrenii. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią
Interwencja (I)	Lurazydon (Latuda®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • olanzapina • kwetiapina • aripiprazol • placebo (na potrzeby porównania pośredniego)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania krótkoterminowe i długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> o zmiana wyniku całkowitego skali PANSS, o zmiana wyniku podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej), o zmiana wyniku skali CGI-S, o zmiana wyniku skali CGI-I, o odpowiedź na leczenie, o zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny, o zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, • Badania długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> o nawroty, o hospitalizacje, o remisja choroby. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
Typ badań (S)	Efektywność eksperymentalna i praktyczna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne (>10 pacjentów), rejestry pacjentów

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym lurazydonu, ujętym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Latuda®: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Latuda® (lurazydon), w dawkowaniu zgodnym z ChPL, u pacjentów ze schizofrenią. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Latuda® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. (APD)

W związku z tym, że ze względu na brak dostępności danych refundacyjnych dla atypowych leków psychotycznych we wskazaniu zawężonym do schizofrenii, niemożliwym było wyli-

czenie kosztów refundacji oraz liczby refundowanych terapii dla tego wskazania, opierając się na danych o rocznych kosztach refundacji dla wszystkich wskazań rejestracyjnych atypowych leków przeciwpsychotycznych, do porównania wybrano 4 komparatory: 3 leki przeciwpsychotyczne: olanzapinę, kwetiapinę i aripiprazol oraz placebo na potrzeby porównań pośrednich pomiędzy wymienionymi lekami.

Ocenianymi punktami końcowymi w analizie klinicznej są efekty stosowania lurazydonu u pacjentów ze schizofrenią, w tym:

- zmiana wyniku całkowitego skali PANSS,
- zmiana wyniku podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej),
- zmiana wyniku skali CGI-S,
- zmiana wyniku skali CGI-I,
- odpowiedź na leczenie,
- zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
- zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,
- odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie,
- zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zmiana masy ciała,
- wzrost masy ciała,
- istotny klinicznie wzrost masy ciała (>7%),
- występowanie objawów pozapiramidowych (akatyzyja, parkinsonizm, drżenie, dystonia),
- stosowanie leków antycholinergicznym (jako miara występowania objawów pozapiramidowych),
- zmiana poziomu prolaktyny,
- długość odstępu QTC > 400-500 ms/zmiana QTC,
- sedacja.

Dodatkowo, dla badań długoterminowych ocenianymi punktami końcowymi są:

- nawroty,
- hospitalizacje,
- remisja choroby.

Do analizowanych typów badań należały prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne (>10 pacjentów), rejestry pacjentów.

Produkt Latuda® w postaci tabletek powlekanych zawiera chlorowodorek lurazydonu. Dawki podawane w omówieniu i analizie badań zgodne są z wartościami dotyczącymi zawartości chlorowodoru lurazydonu (dawka 20 mg chlorowodoru lurazydonu w badaniu klinicznym odpowiada 18,5 mg lurazydonu w ChPL Latuda i analogicznie: 40 mg - 37 mg, 80 mg - 74 mg, 120 mg - 111 mg, 160 mg - 148 mg). (EPAR Latuda)

ChPL Latuda® podaje następujące dawkowanie lurazydonu w leczeniu schizofrenii (w nawiasach podano wartości dla produktu Latuda®): zalecana dawka początkowa: 37 mg (40 mg) na dobę, nie wymaga wstępnego dostosowywania dawki; produkt skuteczny jest w zakresie 37-148 mg (40-160 mg) raz na dobę; maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg (160 mg). Dawka 18,5 mg (20 mg) na dobę zalecana jest jako dawka początkowa stosowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz przy stosowaniu w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

3 Metodyka

Przegląd systematyczny przeprowadzono dwuetapowo:

- 1) przegląd systematyczny dotyczący badań lurazydonu w leczeniu schizofrenii,
- 2) przegląd systematyczny dotyczący badań pierwotnych komparatorów wybranych do analizy (arypiprazol, olanzapina i kwetiapina) w leczeniu schizofrenii.

W rozdziale 4.1 i 4.2 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych lurazydonu w leczeniu schizofrenii, natomiast drugi etap przeglądu opisano w Aneksie 8.20.

W niniejszym rozdziale opisano zasadniczą część przeprowadzonego przeglądu systematycznego aktualną na dzień 19 kwietnia 2018, natomiast aktualizację przeglądu z dn. 7 listopada 2018, opisano w aneksie (aneks 8.5).

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii:

- MEDLINE (PubMed): do 19.04.2018,
- EMBASE (EMBASE.com): do 19.04.2018,
- Cochrane Library: do 19.04.2018.

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

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■■).

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań efektywności praktycznej lurazydonu w leczeniu schizofrenii:

- MEDLINE (PubMed): do 21.05.2018,
- EMBASE (EMBASE.com): 21.05.2018,
- Cochrane Library: do 21.05.2018.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Aneks 8.5).

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów dotyczących efektywności praktycznej prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej efektywności praktycznej przez dwóch autorów (■■■■■).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lurazydonu w schizofrenii.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią	niepełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Lurazydon (Latuda®)	niepełnienie kryteriów włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • olanzapina • kwetiapina • aripiprazol • placebo 	inne komparatory
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Badania krótkoterminowe i długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> o zmiana wyniku całkowitego skali PANSS, o zmiana wyniku podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej), 	donesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> o zmiana wyniku skali CGI-S, o zmiana wyniku skali CGI-I, o odpowiedź na leczenie, o zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny, o zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, <ul style="list-style-type: none"> • Badania długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> o nawroty, o hospitalizacje, o remisja choroby. Zdarzenia niepożądane.	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla > 10 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤ 10 pacjentów • artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych • listy do redakcji • doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■ - w pierwszym etapie przeglądu, ■■■■ - w drugim etapie przeglądu), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■ - w pierwszym etapie przeglądu, ■■■■ - w drugim etapie przeglądu), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,

- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.7). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Dodatkowo przeprowadzono ocenę zakwalifikowanych badań wtórych za pomocą nowej wersji skali AMSTAR - AMSTAR 2. Skala ta uwzględnia ocenę badań w 16 domenach, które dotyczą zagadnień: uwzględnienie elementów PICO w pytaniu badawczym, zdefiniowanie *a priori* metod przeglądu, uzasadnienie kryteriów wyboru typów badań, strategia i selekcja badań, ekstrakcja danych, szczegółowość opisu włączonych badań, metodyka metaanalizy, uwzględnienie ryzyka błędu, heterogeniczności, błędu publikacji w omówieniu wyników. Szczegółowe domeny wraz z kryteriami ich oceny w skali AMSTAR 2 znajdują się w Aneksie 8.8. Oceny poszczególnych domen nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku, lecz powinno się rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Autorzy skali AMSTAR 2 proponują schemat interpretacji zakładający identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2),
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4),
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7),
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9),
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11),
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (pozycja 13),
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu w skali AMSTAR 2:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.9) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, Aneks 8.10) oceniano wiarygodność badań obserwacyjnych kohortowych z grupą kontrolną lub kliniczno-kontrolnych (skala NOS).

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w Aneksie 8.11 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

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

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytucznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytucznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio, OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności i wartością p, jeżeli była dostępna. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W przypadku, gdy w jednym badaniu raportowano wyniki dla dwóch różnych dawek leku w porównaniu z jedną grupą placebo lub jedną grupą kwetiapiny wyniki w grupach analizowanego leku łączono zgodnie z metodyką opisaną w *Cochrane Handbook* rozdział 16, sekcja 16.5. oraz rozdział 7 sekcja 7.7.3.8 (*Cochrane Handbook*).

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami PRISMA. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano program Review Manager wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

W sytuacji, gdy w badaniu dla danego punktu końcowego dostępne były wyniki wyznaczone z wykorzystaniem różnych metod imputacji brakujących danych, dla uzyskania jak najwyższej jakości wyników, w pierwszej kolejności brano pod uwagę dane wyznaczone z wykorzystaniem metody MMRM (ang. *Mixed-Model Repeated Measures*), następnie metody LOCF (ang. *last observation carried forward*), a jeśli te nie były dostępne, ekstrahowano dane wyznaczone z wykorzystaniem metody OC (ang. *Observed Cases*).

W badaniach, w których nie podano liczebności grupy dla danego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa, N zakładano jako przyjętą w badaniu populację bezpieczeństwa.

Punkty końcowe z zakresu parametrów metabolicznych, które w publikacji były podane w jednostkach innych niż w większości badań, dla umożliwienia przeprowadzenia porównania i metaanalizy sprowadzono do wspólnych jednostek (mmol/L do mg/dL). (Przeliczniki)

3.6 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

3.6.1 Kryteria kwalifikacji i przyjęte założenia

Do metaanalizy sieciowej kwalifikowano randomizowane badania kliniczne lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Kryteria kwalifikacji badań do metaanalizy sieciowej przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Kryteria kwalifikacji badań do metaanalizy sieciowej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci ze schizofrenią	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • lurazydon, • olanzapina, • kwetiapina, • aripiprazol, • placebo (komparatora potrzeby porównania pośredniego), 	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<p>Dla badań krótko- i długoterminowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia objawów choroby w skali PANSS/BPRS, • zmiana PANSS/BPRS podskali negatywnej, pozytywnej, ogólnej, • zmiana CGI-I, zmiana CGI-S, • odpowiedź na leczenie, • zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności, z powodu działań niepożądanych, • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zmiana masy ciała (w tym klinicznie istotny wzrost masy ciała), • występowanie objawów pozapiramidowych, • stosowanie leków antycholinergicznych, • zmiana poziomu prolaktyny, • wydłużenie odstępu QTC, • sedacja <p>Dla badań długoterminowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie nawrotów • hospitalizacje 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania o niższej wiarygodności (wg klasyfikacji doniesień naukowych, AOTWIT 2016), artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych listy do redakcji doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

Ze względu na czas trwania badań, metaanalizy podzielono na dwie części: dot. badań krótkoterminowych oraz badań długoterminowych. W miarę dostępności danych do analizy badań krótkoterminowych włączano wyniki raportowane po 6 tygodniach trwania badania. W przypadku braku wyników po 6 tygodniach, analizowano dane dostępne dla okresu czasu najbliższego 6. tygodniom, przy czym jako minimalną długość terapii przyjęto 4 tygodnie, a maksymalną 12 tygodni. W przypadku badań długoterminowych analizowano wyniki raportowane po co najmniej 24 tygodniach terapii.

W badaniach klinicznych leków antypsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią stosowane są zarówno stałe dawki leku (ang. *fixed dose*) oraz zmienne dawki leku (ang. *flexible dose*). W celu identyfikacji zalecanych dawek leków wyszukiwano informacji dotyczących dawkowania w wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych przeglądach systematycznych oraz ChPL. Zestawienie zalecanych dawek przedstawiono w Tab. 5. Odnotowano dużą różnorodność zalecanych dawek leków w analizowanych źródłach. Ze względu na brak polskich wytycznych klinicznych, w których zdefiniowano by rekomendowane dawkowanie leków antypsychotycznych, przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL. W przypadku, gdy w jednym badaniu raportowano wyniki dla dwóch lub więcej różnych dawek leku w porównaniu z jedną grupą placebo wyniki w grupach analizowanego leku łączono zgodnie z metodyką opisaną w Cochrane Handbook.

Tab. 5. Zestawienie zalecanych dawek leków antypsychotycznych.

Lek	Zalecane dawkowanie			
RANCP 2016				
	Dawka początkowa		Dawka maksymalna	
Arypiprazol	10		30	
Olanzapina	5		30 lub 20	
Kwetiapina	50		800	
Lurazydon	40		160	
WFBSP 2012 (part1)				
	Dawka początkowa	Dawka docelowa - pierwszy epizod	Dawka docelowa - kolejne epizody	Dawka maksymalna
Arypiprazol	5-15	15-30	15-30	30
Olanzapina	5-10	5-15	5-20	20
Kwetiapina	50	300-600	400-750	750
Lurazydon	20-40	40-80	40-120	120
Gardner 2010				
	Dawka początkowa, media-	Dawka docelowa	Dawka maksymalna, media-	

Lek	Zalecane dawkowanie		
	na (IQR)		na (IQR)
Arypiprazol	10 (2,5)	15-30	30 (0)
Olanzapina	5,0 (2,5)	10-20	30 (0)
Kwetiapina	100 (25)	400-800	1000 (162)
Lurazydon	b.d.	b.d.	b.d.
Leucht 2013, Leucht 2017			
	Dawka docelowa	Dawka maksymalna	
Arypiprazol	15-30	30	
Olanzapina	10-20	30	
Kwetiapina	400-800	1000	
Lurazydon	40-160	160	
ChPL Abilify, ChPL Zyprexa, ChPL Seroquel, ChPL Latuda			
	Możliwe dawkowanie		
Arypiprazol	10-30		
Olanzapina	5-20		
Kwetiapina	150-750 (pierwszy dzień 50, drugi dzień 100, trzeci dzień 200)		
Lurazydon	40-160		

3.6.2 Proces estymacji

Na potrzeby porównania skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu z aripiprazolem, olanzapiną oraz kwetiapiną przeprowadzono metaanalizę sieciową z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego. Ze względu na czas trwania badania metaanalizy podzielono na dwie części: badań krótkoterminowych oraz badań długoterminowych.

W modelowaniu wykorzystano podejście MCMC (teoria łańcuchów Markowa Monte Carlo). Kod zaimplementowano w języku JAGS i uruchamiano z poziomu programu R. Wyniki oparto na wartościach 10 000 iteracji, przy czym uwzględniono 20 000 obserwacji wstępnych (ang. *burn in*). Wartości wejściowe do modelu generowano z wykorzystaniem trzech łańcuchów, przy czym dla każdego z łańcuchów przypisano inny generator liczb losowych, tak aby uzyskać trzy różne zestawy danych wejściowych. Zbieżność uzyskanych wyników weryfikowano przy pomocy parametru *psrf* (ang. *Potential Scale Reduction Factor*). Wartość *psrf* zbliżona do jedności oznacza, że dane wejściowe wygenerowane dla trzech poszczególnych łańcuchów, dały zbieżne wyniki końcowe. W analizie przyjęto nieinformatywne rozkłady a priori, żeby uzyskane rezultaty w jak największym stopniu oprzeć na obserwowanych wynikach badań. Kody wykorzystane w metaanalizie sieciowej przedstawiono w aneksie 8.23.

W analizie zastosowano zarówno model z efektami stałymi, jak i model z efektami losowymi. Stopień dopasowania danych do konkretnego modelu badano za pomocą kryterium DIC (ang. *Deviance Information Criterion*). Kryterium DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Niższa wartość kryterium DIC wskazuje na lepsze dopasowanie modelu. Uznaje się, iż różnica w wartości DIC pomiędzy testowanymi modelami większa niż 10 wyklucza zastosowanie modelu z wyższą wartością DIC. Różnica w zakresie 5-10 uznawana jest za istotną. Natomiast jeśli różnica w wartości DIC pomiędzy modelami jest mniejsza niż 5, a uzyskane wyniki prowadzą do odmiennych wniosków, to przyjmowanie modelu o wartości mniejszej może wprowadzać w błąd (MRC Biostatistics Unit). W niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku gdy różnica wartości kryterium DIC

między modelem z efektami stałymi a modelem z efektami losowymi była większa niż 5, wybierano model o niższej wartości DIC. W przypadku, gdy różnica ta była mniejsza niż 5, to zdecydowano o wyborze modelu fixed, dzięki czemu uzyskano węższe przedziały ufności.

Miarą efektu w przeprowadzonej analizie dla punktów binarych był iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*), a dla punktów ciągłych standaryzowana średnia różnic (SMD, ang. *standardized mean difference*). Estymacja punktowa reprezentowała medianę rozkładu wraz z 95-procentowym przedziałem wiarygodności (CrI, ang. *credible interval*). Przedział wiarygodności jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności.

3.6.3 Metody syntezy danych

Jako miarę efektu dla punktów ciągłych wybrano standaryzowaną średnią różnic (SMD), gdyż jest to metoda zalecana do wspólnego oszacowania efektu danej interwencji ocenianego w poszczególnych badaniach za pomocą różnych instrumentów pomiarowych (Cochrane Handbook). Wartość SMD oblicza się wg wzoru:

$$SMD = \frac{MD}{SD_{pooled}},$$

gdzie:

MD – średnia zmiana,

SD_{pooled} – połączone odchylenie standardowe (ang. *pooled SD*) obliczone wg wzoru:

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2 + \dots + (n_k-1)SD_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}},$$

gdzie:

n_1, n_2, n_k – liczebność populacji dla grupy 1, 2, k-tej,

SD_1, SD_2, SD_k – odchylenie standardowe dla grupy 1, 2, k-tej,

k – liczba grup.

Wartość SMD zależy więc zarówno od wielkości efektu, jak i odchylenia standardowego (naturalnej zmienności wśród badanych pacjentów). W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$

gdzie:

SE - błąd standardowy,

N – liczebność populacji.

Jeżeli brak było informacji o SD i SE, a dostępny był przedział ufności dla średniej zmiany w grupie, SD obliczano ze wzoru:

$$SD = \sqrt{N} (g\acute{o}rny\ 95\% \text{ CI} - dolny\ 95\% \text{ CI}) / 3,92.$$

Jeżeli żadne z powyższych obliczeń nie było możliwe, a dostępna była wartość p-value dla średniej zmiany, SD obliczano zgodnie z metodyką opisaną w Cochrane Handbook rozdz. 7.7.3.3. Jeżeli badanie zawierało więcej niż jedną grupę danego leku (np. różne dawki

leku), a SD dostępne było tylko dla jednej dawki lub wyliczenie SD możliwe było tylko dla jednej dawki, to dla pozostałych dawek leku przyjmowano takie samo SD, jak dla grupy leku, dla której dane były dostępne. W przypadku, gdy brak było wskazanych powyżej danych niezbędnych do wyliczenia SD, wykorzystywano średnią wartość SD z innych badań dostępnych w sieci.

Miarą efektu dla punktów binarnych był iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*).

Jeżeli to możliwe, ekstrahowano dane dla populacji ITT. W pierwszej kolejności ekstrahowano wyniki badania przedstawione za pomocą metody MMRM (ang. *mixed model repeated measures*), a dalej za pomocą metody LOCF (ang. *last observation carried forward*).

W przypadku, gdy w badaniu raportowano wyniki dla więcej niż jednej grupy tego samego leku (np. różne dawki leku lub oddzielne wyniki dla kobiet i mężczyzn), wyniki w analizowanych grupach łączono zgodnie z metodyką opisaną w Cochrane Handbook rozdział 7.7.3.8 i 16.5.4.

Jeżeli dane dostępne były jedynie na wykresach, do sczytania wartości z wykresów wykorzystywano program WebPlotDigitizer, starając się zachować jak największą dokładność odczytu.

3.6.4 Analizowane punkty końcowe

W miarę dostępności danych w metaanalizie sieciowej analizowano następujące punkty końcowe:

1. dla badań krótkoterminowych i długoterminowych
 - a. zmiana nasilenia objawów schizofrenii (zmiana PANSS/BPRS),
 - b. zmiana PANSS/BPRS podskali negatywnej,
 - c. zmiana PANSS/BPRS podskali pozytywnej,
 - d. zmiana PANSS podskali ogólnej,
 - e. zmiana CGI-S,
 - f. zmiana CGI-I,
 - g. odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie,
 - h. zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
 - i. zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,
 - j. zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - k. zdarzenia niepożądane,
 - l. ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - m. zmiana masy ciała,
 - n. wzrost masy ciała,
 - o. istotny klinicznie wzrost masy ciała (>7%),
 - p. występowanie objawów pozapiramidowych (akatyzyja, parkinsonizm, drżenie, dystonia),

- q. stosowanie leków antycholinergicznyc (jako miara występowania objawów pozapiramidowych),
 - r. zmiana poziomu prolaktyny,
 - s. długość odstępu QTC > 400-500 ms/zmiana QTC,
 - t. sedacja.
2. dla badań długoterminowych
- a. występowanie nawrotów
 - b. występowanie hospitalizacji.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych wraz z metaanalizami: Leucht 2017, McDonagh 2017, Zhang 2017, Thomas 2015, Musil 2014, Leucht 2013 oraz 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: Risbood 2012, Citrome 2011 i Jaeschke 2016. W odnalezionych badaniach wtórnych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych, w tym lurazydonu, w leczeniu schizofrenii.

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016, jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. W związku z publikacją aktualizacji skali AMSTAR dodatkowo przedstawiono także ocenę według nowej skali AMSTAR 2.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.12, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.13.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 6. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR i AMSTAR 2 umieszczono w aneksie 8.7 i aneksie 8.8.

Tab. 6. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków w odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR i AMSTAR 2
<p>Leucht 2017</p> <p>Źródło finansowania: grant German Federal Ministry for Education and Research</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaostrzeń schizofrenii, w tym lurazydonu, oraz ocena zmian w charakterystyce badań klinicznych na przestrzeni lat</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Cochrane Schizophrenia Group Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov; punkt odcięcia: październik 2016</p>	<p>Populacja: dorośli z zaostrzeniem schizofrenii lub pokrewnych zaburzeń</p> <p>Porównane interwencje: chlorpromazyna, haloperydol, olanzapina, risperidon, kwetiapina, paliperidon, aripiprazol, tiorydazyne, lurazydon, asenapina, loksapina, inne leki (<5 badań)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pierwszorzędowy: średnia zmiana nasilenia objawów (PANSS, BPRS lub inna skala oceniająca schizofrenię) 2) Odpowiedź na leczenie 3) Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie 4) Objawy pozytywne, negatywne, depresyjne, jakość życia, funkcjonowanie społeczne 5) bezpieczeństwo <p>Metodyka badań: opublikowane i nieopublikowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane próby kliniczne o czasie trwania ≥ 3 tygodnie</p>	<p>Włączone badania: 167 badań RCT; w tym 7 badań dotyczyło lurazydonu (PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Loebel 2016, Nakamura 2009, Ogasa 2012, Potkin 2015).</p> <p>Kluczowe wyniki: Analiza wykazała przewagę leków przeciwpsychotycznych nad placebo pod względem średniej zmiany nasilenia objawów (SMD=0,47; 95% CrI: 0,42; 0,51), w tym dla lurazydonu (SMD=0,35; 95% CrI: 0,24; 0,49). Co najmniej minimalna odpowiedź na leczenie została stwierdzona u 51% pacjentów z gr. leków przeciwpsychotycznych oraz 30% z gr. placebo, a co najmniej dobra odpowiedź na leczenie u odpowiednio 23% i 14% pacjentów. Analiza wykazała korzystny profil bezpieczeństwa lurazydonu vs placebo na tle innych leków pod względem zmiany masy ciała (SMD=-0,12; 95% CrI: -0,24; 0,0) i wydłużenia odstępu QTc (SMD=0,11; 95% CrI: 0,0; 0,22).</p> <p>Wnioski: Około dwa razy więcej pacjentów uzyskało poprawę po leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi w porównaniu z placebo, ale tylko niewielka część będzie wykazywać dobrą odpowiedź w krótkim czasie.</p>	<p>AMSTAR: 10/11 pkt</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p> <p>AMSTAR 2: ocena niska</p>
<p>McDonagh 2017</p> <p>Źródło finansowania: Agency for Healthcare Research and Quality, USA</p>	<p>Cel: dostarczenie i ocena dowód dot. skuteczności, bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu schizofrenii</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): MEDLINE, Cochrane Library, PsycINFO; punkt odcięcia: luty 2017,</p>	<p>Populacja: dorośli ze zdiagnozowaną schizofrenią</p> <p>Porównane interwencje: leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji: flufenazyne, haloperdiol, perfenazyne; atypowe leki przeciwpsychotyczne: aripiprazol, asenapina, breksipiprazol, kariprazyna, klozapina, iloperidon, lurazydon, olanzapina, paliperidon, kwetiapina, risperidon, zyprazydon</p> <p>Punkty końcowe: wyniki funkcjonalne, jakość życia, współczynnik odpowiedzi na</p>	<p>Włączone badania: 1 przegląd systematyczny obejmujący 138 badań i dodatkowo 24 badania dotyczące porównania SGA z SGA, 1 przegląd systematyczny obejmujący 111 badań i dodatkowo 5 badań dotyczących porównania FGA vs SGA</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski: Najwięcej zidentyfikowanych dowodów dotyczyło starszych SGA (klozapiny, risperidonu, olanzapiny, kwetiapiny, zyprazydonu), natomiast dla nowszych SGA tj. asenapina, breksipiprazol, kariprazyna, iloperidon, lurazydon, paliperidon oraz aripiprazol LAI i paliperidon LAI liczba publikacji jest niewielka. Dla wszystkich analizowanych leków przeciwpsychotycznych</p>	<p>AMSTAR: 11/11 pkt</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p> <p>AMSTAR 2: ocena wysoka</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR i AMSTAR 2
	referencje odnalezionych doniesień, szara literatura, clinicaltrials.gov	leczenie/remisji, redukcja samookaleceń, poprawa objawów choroby, zdarzenia niepożądane, zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych Metodyka badań: aktualne, dobrej jakości, opublikowane przeglądy systematyczne, badania RCT	stwierdzono poprawę objawów choroby względem placebo.	
Zhang 2017 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena wpływu leków przeciwpsychotycznych na metabolizm glukozy Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials, zakres czasowy: styczeń 1995 - czerwiec 2016	Populacja: schizofrenia lub pokrewne zaburzenia (zdefiniowane przez dowolne kryteria diagnostyczne) Porównane interwencje: olanzapina, risperidon, kwetiapina, aripiprazol, paliperidon, zyprazydon, kłozapina, haloperydol, lurazydon, amisulpryd, sertindol, asenapina, placebo. Punkty końcowe: Zmiana poziomu glukozy we krwi Metodyka badań: (1) badania porównujące dowolne leki przeciwpsychotyczne spośród 12 zdefiniowanych w formie monoterapii (2) badania raportujące poziom glukozy na czczo jako punkt końcowy (3) RCT	Włączone badania: 47 badań RCT, w tym 4 badania lurazydonu (PEARL 2, Potkin 2011, Citrome 2012, Nakamura 2009) Kluczowe wyniki: Spośród leków przeciwpsychotycznych tylko olanzapina wiązała się ze znacznie zwiększonym stężeniem glukozy w porównaniu z placebo (MD= 3,95 (95% CI: 0,14; 7,76)). Ponadto olanzapina była związana ze znacznie większą zmianą poziomu glukozy niż zyprazydon (MD=5,51 (95% CI: 1,62; 9,39)), lurazydon (MD=5,58 (95% CI: 0,53; 10,64)) lub risperidon (MD=3,05 (95% CI: 0,87; 5,22)). Zyprazydon i lurazydon były związane z minimalnymi zmianami glukozy w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych. Wnioski: Hierarchia stosowanych leków pod względem ich negatywnych skutków związanych z metabolizmem glukozy: placebo, amisulpryd, aripiprazol, asenapina, sertindol, kłozapina, haloperydol, zyprazydon, lurazydon, olanzapina, paliperidon, kwetiapina, risperidon.	AMSTAR: 7/11 pkt Przegląd umiarkowanej jakości AMSTAR 2: ocena krytycznie niska
Thomas 2015 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: Ocena ryzyka wystąpienia akatyzzji u pacjentów leczonych aripiprazolem, asenapiną i lurazydonem. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): MEDLINE, EMBASE i ClinicalTrials.gov (do 1 czerwca 2014)	Populacja: dorośli pacjenci ze schizofrenią Porównane interwencje: aripiprazol, lurazydon, asenapina. Punkty końcowe: współczynnik akatyzzji, współczynniki agitacji, niepokoju, dystonii, zenerwowania, parkinsonizmu, nerwowości, wystąpienie samobójstw lub myśli samobójczych. Metodyka badań: opublikowane i nieopublikowane badania RCT.	Włączone badania: 24 badania RCT, w tym 8 badań lurazydonu (PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Citrome 2012, Nakamura 2009, NCT00044044, Ogasa 2013, Potkin 2011). Kluczowe wyniki: Analiza wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia akatyzzji wśród pacjentów leczonych aripiprazolem, asenapiną i lurazydonem w porównaniu z komparatorami (placebo i/lub aktywny komparator), odpowiednio RR=1,52 (95% CI: 1,20; 1,91), RR=2,22 (95% CI: 1,52; 3,25) i RR=2,70 (95% CI: 2,02; 3,62).	AMSTAR: 9/11 pkt Przegląd wysokiej jakości AMSTAR 2: ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR i AMSTAR 2
			Wnioski: Dla wszystkich trzech badanych leków przeciwpsychotycznych wykazano większe ryzyko akatyzzji w porównaniu z placebo i aktywnymi komparatorami.	
Musil 2014 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena krótko- i długoterminowego wpływu leków przeciwpsychotycznych na masę ciała Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Web of Science; opublikowane pomiędzy rokiem 2010 a majem 2014	Populacja: schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne, zaburzenia pokrewne Porównane interwencje: kwetiapina XR, olanzapina, paliperidon ER, palmitynian paliperidonu, kwetiapina, lurazydon, asenapina, haloperidol, risperidon LAI, aripiprazol, zyprazydon. Punkty końcowe: Bezwzględne zwiększenie masy ciała (kg), odsetek pacjentów osiągających $\geq 7\%$ wyjściowej masy ciała (%), odsetek pacjentów, którzy stradali $\geq 7\%$ wyjściowej masy ciała (%). Metodyka badań: (1) RCT (2) liczebność populacji powyżej 100 pacjentów (3) interwencja: dostępne na rynku SGA oprócz zotokiny (4) badania zawierające dane o wzroście masy ciała.	Włączone badania: 40 badań RCT, w tym 6 badań lurazydonu (Potkin 2011, McEvoy 2013, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Citrome 2013). Kluczowe wyniki i wnioski: Analiza wykazała, iż stosowanie klozapiny i olanzapiny wiąże się z największym ryzykiem wzrostu masy ciała, w grupie średniego ryzyka znajdują się amisulpryd, asenapina, iloperidon, paliperidon, kwetiapina, risperidon i sertindol. Najmniejsze ryzyko wystąpienia wzrostu masy ciała odnotowano dla aripiprazolu, lurazydonu (vs placebo RR=1,72; 95% CI: 1,15; 2,57) i zyprazydonu.	AMSTAR: 4/11 pkt Przegląd niskiej jakości AMSTAR 2: ocena krytycznie niska
Leucht 2013 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): rejestr specjalistyczny Cochrane Schizophrenia Group, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov; data odciążenia: 1 września 2012. Dane uzupeł-	Populacja: schizofrenia lub zaburzenia pokrewne Porównane interwencje: klozapina, amisulpryd, olanzapina, risperidon, paliperidon, zotepina, haloperidol, kwetiapina, aripiprazol, sertindol, zyprazydon, chlorpromazyna, asenapina, lurazydon, iloperidon. Punkty końcowe: średnia zmiana nasilenia objawów (wg skali PANSS, BPRS), przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, wzrost masy ciała, stosowanie leków przeciw parkinsonizmowi (miara pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych), wydłużenie odstępu QTc, sedacja. Metodyka badań: opublikowane lub nie-	Włączone badania: 212 badań RCT, w tym 6 badań lurazydonu (PEARL 2, Nakamura 2009, Ogasa 2012, Potkin 2015, PEARL 1, PEARL 3). Kluczowe wyniki: Wszystkie badane leki wykazały wyższą skuteczność niż placebo. Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, aripiprazolem, sertindolem, zyprazydonem, asenapiną, iloperidonem, chlorpromazyną, haloperidolem i zotepiną pod względem skuteczności leczenia (zmiany nasilenia objawów w skali PANSS/BPRS) oraz zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, stwierdzono natomiast przewagę olanzapiny, klozapiny, amisulprydu, risperidonu i paliperidonu nad lurazydonem pod względem tych punktów końcowych. Analiza wykazała przewagę lurazydonu nad kwetiapiną, olanzapiną, paliperidonem, risperi-	AMSTAR: 9/11 pkt Przegląd wysokiej jakości AMSTAR 2: ocena niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR i AMSTAR 2
	<p>niono raportami FDA i danymi uzyskanymi od firm farmaceutycznych.</p>	<p>opublikowane RCT, o przynajmniej pojedynczym zaślepieniu.</p>	<p>donem, sertindolem, chlorpromazyną, iloperidonem, klozapiną i zotepiną oraz brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a aripiprazolem, amisulprydem, asenapiną, zyprazydonem i haloperidolem pod względem zmiany masy ciała. Jedynie dla haloperidolu, zyprazydonu i lurazydonu wykazano brak istotnych różnic pod względem przyrostu masy ciała w porównaniu z placebo. Odnotowano natomiast istotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń pozapiramidowych (punkt końcowy zdefiniowany jako przyjmowanie leków antycholinergicznych) wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną, kwetiapiną, aripiprazolem, sertindolem i klozapiną. Lurazydon charakteryzował się najkorzystniejszym profilem spośród analizowanych leków pod względem wydłużenia odcinka QTc.</p> <p>Wnioski: Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego wskazują, że skuteczność leków przeciwpsychotycznych nie jest taka sama. W randomizowanych kontrolowanych próbach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią więcej uczestników wycofuje się z badania z powodu nieskuteczności niż z powodu działań niepożądanych. Zyprazydon i lurazydon (wraz z haloperidolem) były jedynymi lekami przeciwpsychotycznymi bez istotnie większego przyrostu masy ciała niż placebo u dorosłych.</p>	
<p>Risbood 2012</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz charakterystyka kliniczna lurazydonu</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, EBSCO; do lutego 2012, dodatkowo Clinicaltrials.gov oraz oficjalna dokumentacja dostarczona przez Sunovion Pharmaceuticals</p>	<p>Populacja: dorośli z pierwotną diagnozą schizofrenii i zaostrzeniem objawów, bez opomości na leczenie</p> <p>Porównane interwencje: lurazydon, placebo, olanzapina, haloperidol</p> <p>Punkty końcowe: zmiana PANSS/BPRS od początku leczenia do 6. tygodnia, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, zmiana wyników CGI-S, MADRS, podskal PANSS.</p> <p>Metodyka badań: próby kliniczne o czasie trwania ≥3 tygodnie</p>	<p>Włączone badania: 4 badania dotyczące skuteczności lurazydonu (Nakamura 2009, PEARL 1, PEARL 2, Ogas 2012), przegląd zawiera również badania dotyczące farmakokinetyki leku.</p> <p>Kluczowe wyniki: Analiza wykazała, iż lurazydon jest skuteczniejszy niż placebo w redukcji objawów schizofrenii wg skali PANSS/BPRS, jednak w większości badań odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie nie był istotnie większy niż w grupie placebo. Wykazano przewagę lurazydonu nad placebo dla drugorzędowych punktów końcowych tj. zmiany CGI-S, zmiany CGI-I, objawów kognytywnych. Analiza badań lurazydonu wykazała, iż jest on bezpieczny i dobrze tolerowany w dawkach 20-120 mg. Odnotowano jednak większe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych wśród</p>	<p>AMSTAR: 3/11 pkt</p> <p>Przegląd niskiej jakości</p> <p>AMSTAR 2: ocena krytycznie niska</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR i AMSTAR 2
			<p>chorych leczonych lurazydonem w porównaniu z placebo. Wykazano natomiast korzystny profil lurazydonu pod względem zmiany masy ciała - odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotny wzrost masy ciała wynosił 5,6% w gr. lurazydonu, 4% w gr. placebo i 34,4% w gr. olanzapiny.</p> <p>Wnioski: Lurazydon to lek o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, który może stanowić nową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze schizofrenią.</p>	
<p>Citrome 2011</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu chorych ze schizofrenią</p> <p>Synteza wyników: jakość i ilość danych</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, EMBASE, ISI Web of Knowledge; http://www.fda.gov, http://www.clinicaltrials.gov; data odcięcia: 4 października 2010.</p>	<p>Populacja: pacjenci ze schizofrenią</p> <p>Porównane interwencje: lurazydon, haloperidol, olanzapina, kwetiapina XR, zyprazydon.</p> <p>Punkty końcowe: odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, zdarzenia niepożądane, zmiany wyników PANSS, CGI-5, podskal PANSS.</p> <p>Metodyka badań: Wszystkie dostępne raporty kliniczne z badań, publikacje pełnotekstowe, doniesienia konferencyjne.</p>	<p>Włączone badania: 8 zakończonych badań RCT (D1050006, D1050049, Nakamura 2009, Harvey 2011, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Harvey 2011), 24 próby kliniczne lurazydonu zarejestrowane w ClinicalTrials.gov (w tym badania farmakokinetyki, badania fazy I).</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki dotyczące skuteczności wskazują na istotną przewagę lurazydonu nad placebo w zakresie miar psychopatologii. Wpływ lurazydonu na masę ciała jest niewielki, brak jest istotnych klinicznie zmian dot. stężenia glukozy we krwi, cholesterolu, trójglicerydów oraz odstępu QTC.</p> <p>Wnioski: Lurazydon w dawkach 40 i 80 mg/d wydaje się skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu schizofrenii. Dawki powyżej 80 mg/d nie wydają się skutkować dodatkowymi korzyściami, a mogą być związane ze zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych. Główne zalety w porównaniu z niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji to korzystny profil metaboliczny lurazydonu i fakt dawkowania raz dziennie.</p>	<p>AMSTAR: 5/11 pkt</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p> <p>AMSTAR 2: ocena krytycznie niska</p>
<p>Jaeschke 2016</p> <p>Źródło finansowania: Instytut Farmakologii - Polska Akademia</p>	<p>Cel: podsumowanie wiedzy dotyczącej lurazydonu pod kątem właściwości farmakologicznych i użyteczności klinicznej.</p> <p>Synteza wyników: jakość i ilość danych</p> <p>Przeszukane bazy danych</p>	<p>Populacja: pacjenci ze schizofrenią</p> <p>Porównane interwencje: lurazydon</p> <p>Punkty końcowe: brak danych</p> <p>Metodyka badań: badania RCT, przeglądy systematyczne badań RCT</p>	<p>Włączone badania: przegląd Leucht 2013, Leucht 2014, McEvoy 2013, Loebel 2013, Loebel 2015, Nasrallah 2015, Correll 2014, Loebel 2013, Stahl 2013, Citrome 2014</p> <p>Kluczowe wyniki: U pacjentów ze schizofrenią stosuje się dawki lurazydonu w zakresie 40-80 mg/d. Lurazydon uzyskuje skuteczność leczenia schizofrenii podobną do m.in. kwetiapiny, aripiprazolu, czy zyprazydonu, jest jednak mniej</p>	<p>AMSTAR: 1/11 pkt</p> <p>Przegląd niskiej jakości</p> <p>AMSTAR 2: ocena krytycznie niska</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR i AMSTAR 2
demia Nauk	(przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed/MEDLINE oraz Cochrane Library, brak informacji odnośnie przedziału czasowego		<p>skuteczny od m.in. klozapiny i olanzapiny. Lurazydon powoduje częstsze występowanie akatyzji, parkinsonizmu i hiperprolaktynemii u pacjentów ze schizofrenią, jednak przy leczeniu lurazydonem występuje niższe ryzyko rozwinięcia sedacji lub nadwagi/otyłości.</p> <p>Wnioski: Lurazydon w leczeniu schizofrenii uzyskuje skuteczność podobną do wielu innych leków stosowanych w tej chorobie. Jednakże jego skuteczność jest szczególnie wysoka u pacjentów ze schizofrenią i objawami depresyjnymi. Profil bezpieczeństwa lurazydonu sugeruje, że może być on szczególnie użyteczny u specyficznych grup pacjentów.</p>	

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań lurazydonu w leczeniu schizofrenii oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1. i Ryc. 2.

Do dnia 19.04.2018 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 13 publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii:

- 11 publikacji dotyczących 9 badań RCT:
 - 9 publikacji dotyczących krótkoterminowych RCT (Loebel 2016, Nakamura 2009, Ogasa 2013, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Potkin 2015, Harvey 2013, Loebel 2014),
 - 2 publikacje dotyczące długoterminowych RCT (PEARL 3 Ext, Tandon 2016)

Publikacje Harvey 2013 zawierało również dodatkowe wyniki badania PEARL 3 Ext.

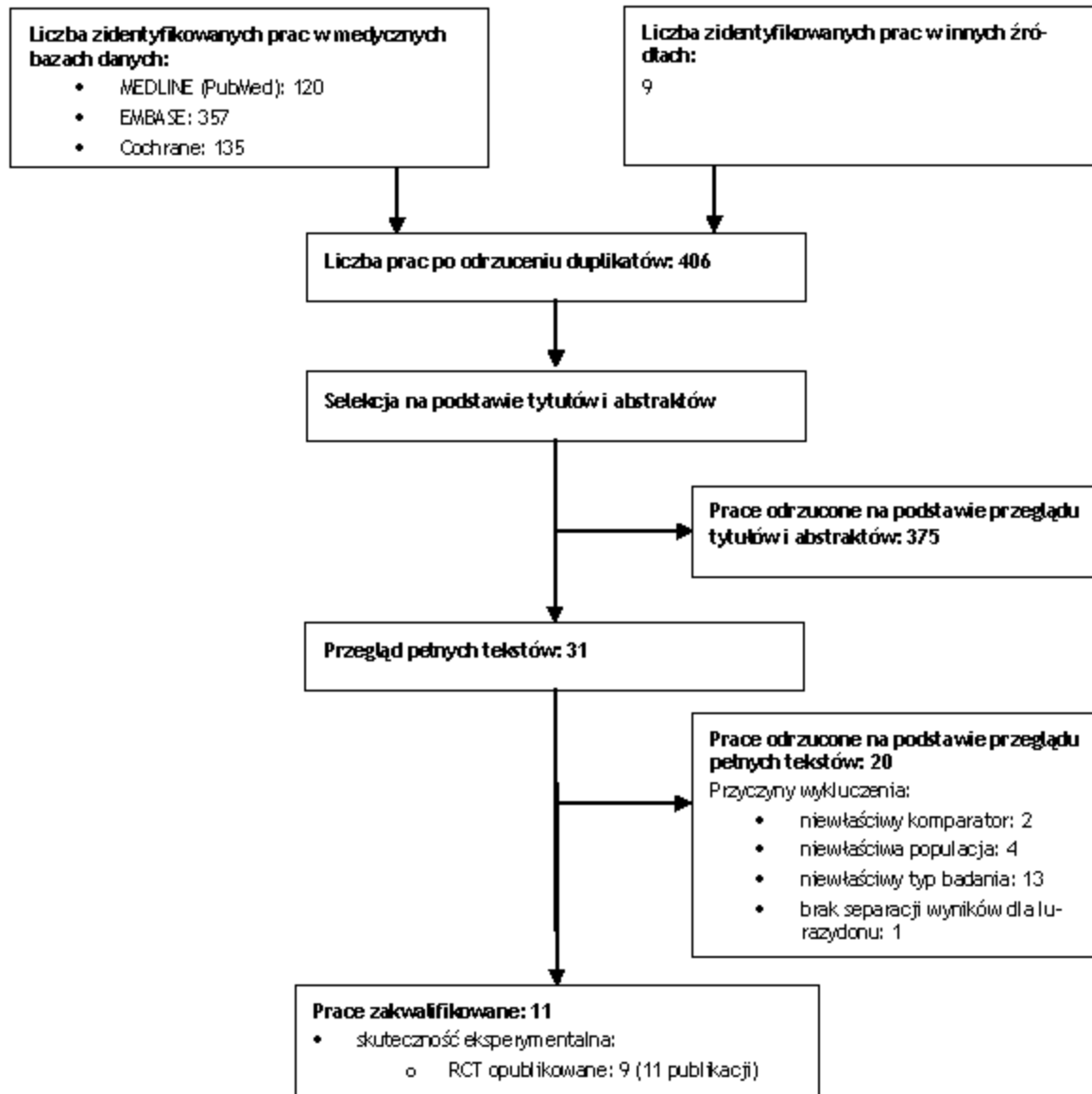
Ponadto do analizy włączono 3 badania efektywności praktycznej, wyniki przeglądu efektywności praktycznej przedstawiono w rozdziale 4.6.

Badania pierwotne lurazydonu zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.14, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.15.

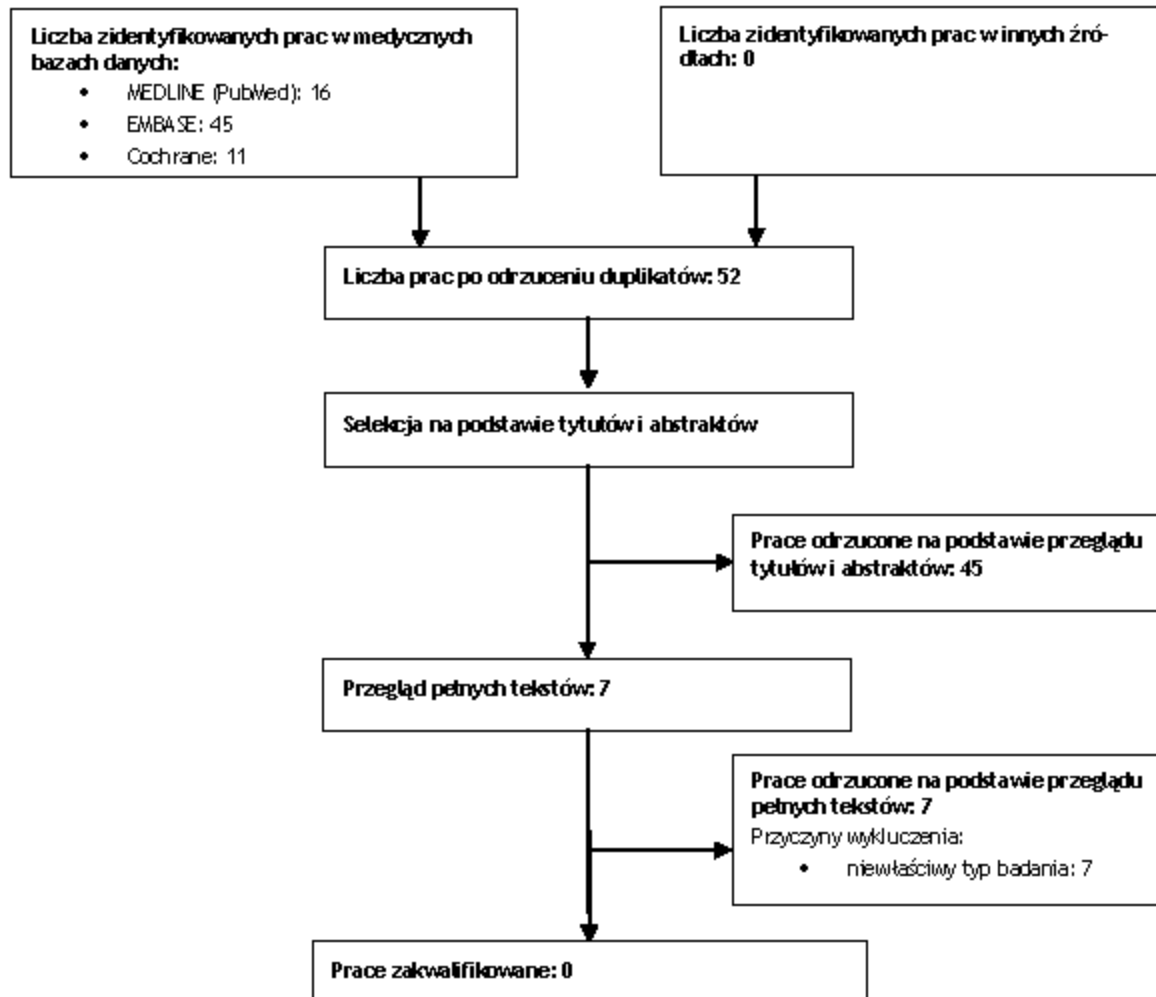
W ramach przeglądu zidentyfikowano 2 jednoramienne, otwarte badania lurazydonu, będące długoterminowymi przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych PEARL 1 i PEARL 2: Correll 2016a i Stahl 2013. Badania te nie spełniły kryteriów włączenia, jednak zdecydowano się dodatkowo opisać je dla uzyskania szerszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lurazydonem u pacjentów chorych na schizofrenię, którzy ukończyli badania krótkoterminowe, dlatego metodykę i wyniki tych badań przedstawiono w rozdziale 4.6.

W aneksie 8.20. przedstawiono natomiast wyniki przeglądu badań pierwotnych komparatorów.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) – przegląd systematyczny na dzień 18.12.2017.



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 19.04.2018.



4.2.1 Charakterystyka badań lurazydonu włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

4.2.1.1.1 Badania krótkoterminowe

Do przeglądu systematycznego badań krótkoterminowych włączono 7 randomizowanych, 6-tygodniowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii. Badania te zostały opisane w 9 publikacjach. Wszystkie włączone badania były wielośrodkowe, 3 badania przeprowadzono w USA (Nakamura 2009, Ogasawara 2013, Potkin 2015), a pozostałe miały charakter międzynarodowy (Loebel 2016, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3). Łącznie w badaniach wzięło udział 2561 dorosłych pacjentów cierpiących na schizofrenię.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 7. i Tab. 8.

Badania włączone do analizy zostały przeprowadzone w populacji pacjentów chorych na schizofrenię z ostrym nasileniem jej objawów. We wszystkich badaniach komparatorem dla

lurazydonu było placebo, a w trzech badaniach zastosowano również aktywny komparator: w badaniu PEARL 2 - olanzapinę, w badaniu PEARL 3 - kwetiapinę XR, a w badaniu Potkin 2015 - haloperidol (substancja nie należy do grupy analizowanych w niniejszym dokumencie komparatorów, w związku z czym nie przedstawiono wyników dla tej grupy pacjentów).

Dawkowanie lurazydonu w większości badań mieściło się w zakresie zalecanym w ChPL produktu Latuda® (40 - 160 mg/d). W badaniach Loebel 2016 i Potkin 2015 wykorzystano również dawkę 20 mg/d, która w ChPL Latuda® zalecana jest jako dawka początkowa stosowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz przy stosowaniu w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Ze względu na wąskie i czasowo ograniczone zastosowanie dawki 20 mg/d w wymienionych grupach pacjentów, nie włączono jej do analizy.

Pacjenci, których randomizowano do grup lurazydonu 20, 40 lub 80 mg/d od pierwszego dnia otrzymywali dawkę docelową. Natomiast przy większej dawce docelowej lurazydonu (120 lub 160 mg/d), a także w przypadku olanzapiny (15 mg/d) i kwetiapiny XR (600 mg/d), przez kilka pierwszych dni pacjentom podawano dawkę niższą (2 do 7 dni, w zależności od badania).

Stan zdrowia pacjentów oceniano na początku badania, w ciągu pierwszych dni leczenia i po każdym tygodniu leczenia.

Pacjenci w czasie badania byli hospitalizowani przez min. 2 (Ogasa 2013), 3 (Loebel 2016, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Potkin 2015) lub 4 tygodnie (Nakamura 2009). Po tym okresie możliwe było przejście pacjenta pod opiekę ambulatoryjną, pod warunkiem uzyskania stabilności stanu zdrowia. W badaniach Ogasa 2013 i Potkin 2015 pacjenci, którzy po 4 tygodniach leczenia w szpitalu nie uzyskali poprawy stanu zdrowia pozwalającej na przejście pod opiekę ambulatoryjną, byli wyłączeni z dalszej części badania.

W badaniu Loebel 2016 sprawdzano wpływ wzrostu dawki lurazydonu u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej początkowej odpowiedzi na leczenie (ang. *early non-responders*). W grupie pacjentów otrzymujących lurazydon w dawce 80 mg/d po upływie 2 tygodni leczenia dokonano oceny odpowiedzi na leczenie i na jej podstawie podzielono pacjentów na dwie grupy. Odpowiedź na leczenie zdefiniowana była jako obniżenie wyniku w skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, Aneks 8.19.1.) o minimum 20%. Na pozostałe 4 tygodnie leczenia grupę o za niskiej odpowiedzi na leczenie podzielono poprzez randomizację na dwie grupy: w jednej utrzymano dawkę początkową lurazydonu 80 mg/d, a w drugiej podniesiono ją do 160 mg/d.

Badanie Potkin 2015 autorzy określili badaniem zakończonym niepowodzeniem (ang. *failed study*), ponieważ dla żadnej z zastosowanych dawek lurazydonu, jak i haloperidolu, nie wykazano skuteczności istotnie wyższej niż placebo ani w pierwszorzędownym punkcie końcowym, ani w innych miarach skuteczności leczenia standardowo stosowanych w leczeniu schizofrenii. Z tego powodu opublikowano tylko częściowe wyniki badania: zmiana wyników BPRS, całkowitego PANSS, CGI-S, MADRS oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Tab. 7. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
Loebel 2016	wieloośrodkowe (64), międzynarodowe (USA, Rosja, Rumunia, Ukraina, Słowacja, Kolumbia)	412	14-dniowy okres przesiewowy + 3-7 dni okres wymywania + 6 tygodni leczenia	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	lurazydon 20 mg/d (101) - nieanalizowany; lurazydon 80 mg/d (155); lurazydon 160 mg/d (43)	placebo (112)	46 z gr. lurazydonu 80 mg/d (29,7%); 7 z gr. lurazydonu 160 mg/d (16,3%); 42 z gr. placebo (37,5%)	RCT, DB Faza III
Nakamura 2009	wieloośrodkowe (22), USA	180	7-14 dni okres przesiewowy + 3-7 dni okres wymywania + 6 tygodni leczenia	pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia schizofrenii, spełniający kryteria DSM-IV wg SCID-CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders-Clinician's Version)	lurazydon 80 mg/d (90)	placebo (90)	38 z gr. lurazydonu 80 mg/d (42,4%); 43 z gr. placebo (47,8%)	RCT, DB Faza II
Ogasa 2013	wieloośrodkowe (16), USA	149	≤14-dniowy okres przesiewowy + ≤7 dni okres wymywania + 6 tygodni leczenia	pacjenci z pierwotną diagnozą schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV (wg SCID-CV), hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów	lurazydon 40 mg/d (50); lurazydon 120 mg/d (49)	placebo (50)	34 z gr. lurazydonu 40 mg/d (68%); 29 z gr. lurazydonu 120 mg/d (59,2%); 35 z gr. placebo (70%)	RCT, DB Faza II

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
PEARL 1	wieloośrodkowe (48), międzynarodowe (USA, Rosja, Indie, Ukraina, Rumunia, Malezja, Francja)	500	≤14-dniowy okres przesiewowy + 3-7 dni pojedynczo zaślepiiony okres placebo + 6 tygodni leczenia	pacjenci z pierwotną diagnozą schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV (wg Mini International Neuropsychiatric InterviewPlus), niedawno hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów psychotycznych	lurazydon 40 mg/d (125); lurazydon 80 mg/d (123); lurazydon 120 mg/d (124)	placebo (128)	41 z gr. lurazydonu 40 mg/d (67,2%); 37 z gr. lurazydonu 80 mg/d (30,1%); 39 z gr. lurazydonu 120 mg/d (31,5%); 55 z gr. placebo (43%)	RCT, DB Faza III
PEARL 2	wieloośrodkowe (52), międzynarodowe (USA, Kolumbia, Litwa, Indie, Filipiny)	478	≤14-dniowy okres przesiewowy + 3-7 dni pojedynczo zaślepiiony okres placebo + 6 tygodni leczenia	pacjenci z pierwotną diagnozą schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV (wg Mini International Neuropsychiatric Interview), niedawno hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów psychotycznych	lurazydon 40 mg/d (120); lurazydon 120 mg/d (119)	olanzapina 15 mg/d (123); placebo (116)	43 z gr. lurazydonu 40 mg/d (35,8%); 53 z gr. lurazydonu 120 mg/d (44,5%); 39 z gr. olanzapiny 15 mg/d (31,7%); 45 z gr. placebo (38,8%)	RCT, DB Faza III
PEARL 3	wieloośrodkowe (63), międzynarodowe (USA, Rosja, Indie, Ukraina, Rumunia, Kolumbia)	486	≤14-dniowy okres przesiewowy + 3-7 dni okres wymywania + 6 tygodni leczenia	pacjenci z pierwotną diagnozą schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV (wg Mini Inter-	lurazydon 80 mg/d (125); lurazydon 160 mg/d (121)	kwetiapina XR 600 mg/d (119); placebo (122)	36 z gr. lurazydonu 80 mg/d (28,8%); 28 z gr. lurazydonu 160 mg/d (23,1%);	RCT, DB Faza III

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
				national Neuropsychiatric Interview), niedawno hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów psychicznych			23 z gr. kwetiapyliny XR 600 mg/d (19,2%); 48 z gr. placebo (39,3%)	
Potkin 2015	wieloośrodkowe (33), USA	356	≤14-dniowy okres przesiewowy + 3-7 dni okres wymywania + 6 tygodni leczenia	pacjenci z pierwotną diagnozą schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV, hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów	lurazydon 20 mg/d (71) - nieanalizowany; lurazydon 40 mg/d (67); lurazydon 80 mg/d (71)	placebo (72); haloperidol (72) - nieanalizowany	39 z gr. lurazydonu 40 mg/d (58,2%); 40 z gr. lurazydonu 80 mg/d (56,3%); 36 z gr. placebo (50%)	RCT, DB Faza II

Tab. 8. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii – cd.

Badanie	Po dtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Loebel 2016	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals
Nakamura 2009	IIA	Opisane	tak	superiority	ITT	Dainippon Sumitomo
Ogasa 2013	IIA	Opisane	tak	superiority	ITT	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
PEARL 1	IIA	Opisane	tak	superiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
PEARL 2	IIA	Opisane	tak	noninferiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals
PEARL 3	IIA	Opisane	brak danych	noninferiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals
Potkin 2015	IIA	Opisane	tak	superiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals
Loebel 2016	IIA	Opisane	tak	superiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.1.1.2 Badania długoterminowe

Do przeglądu systematycznego badań długoterminowych włączono dwa randomizowane badania kliniczne lurazydonu w leczeniu schizofrenii (PEARL 3 Ext, Tandon 2016).

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 9. i Tab. 10.

Oba włączone badania randomizowane miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Łącznie w badaniach tych wzięto udział 577 dorosłych pacjentów cierpiących na schizofrenię. Czas trwania badań istotnie się różnił: w badaniu PEARL 3 Ext było to 12 miesięcy, natomiast w badaniu Tandon 2016 - 28 tygodni.

Badanie PEARL 3 Ext było rozszerzeniem badania PEARL 3, dlatego populację badaną stanowili pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu krótkoterminowym. Do badania długoterminowego włączono pacjentów, którzy uprzednio przyjmowali lurazydon w dawkach 80 lub 160 mg/d lub kwetiapinę XR w dawce 600 mg/d, ukończyli badanie i spełnili kryteria odpowiedzi klinicznej na otrzymywaną terapię oraz pacjenci, którzy w badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo. Ostatnia grupa została włączona do drugorzędowej analizy skuteczności oraz do analizy bezpieczeństwa. Wśród zakwalifikowanych pacjentów zachowano randomizację do grup lurazydonu i kwetiapiny, natomiast grupa, która w badaniu krótkoterminowym przyjmowała placebo, otrzymała lurazydon (grupa oznaczona PBO-LUR). Dawkowanie obu badanych substancji określono jako zmienne w zakresach 40-160 mg/d dla lurazydonu i 200-800 mg/d dla kwetiapiny XR. Ocena stanu zdrowia pacjentów pod kątem najistotniejszych z punktu widzenia badania parametrów wykonywano na początku leczenia (ostatni dzień badania krótkoterminowego), po 3, 6, 9 i 12 miesiącach.

Badanie Tandon 2016 miało na celu sprawdzenie skuteczności kontynuowania leczenia lurazydonem w porównaniu z przejściem na placebo u pacjentów, którzy uzyskali stabilność kliniczną podczas leczenia lurazydonem. Badanie składało się z dwóch części. Pierwsza z nich miała charakter stabilizacyjnego otwartego badania klinicznego i trwała maksymalnie 24 tygodnie. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci otrzymywali lurazydon najpierw w zmiennej, dostosowywanej dawce 40-80 mg/d do 4 tygodni przed zakończeniem tej części badania, a w czasie ostatnich 4 tygodni w stałej dawce. Pacjentów oceniano co tydzień pod kątem stabilności klinicznej. Drugą częścią badania była 28-tygodniowa faza randomizowana przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby. Konstrukcja badania zakładała, że wszyscy pacjenci w pierwszej fazie badania leczenia byli lurazydonem aż do osiągnięcia 12-tygodniowego stanu stabilności klinicznej, po którym następowała druga faza - pacjentów randomizowano do dwóch grup: jedna kontynuowała leczenie lurazydonem, natomiast druga przerywała przyjmowanie leku i w drugiej fazie otrzymywała placebo. Pacjenci przypisani do grupy lurazydonu zaczynali drugą fazę badania od dawki, którą przyjmowali na koniec pierwszej części badania, ale dawka ta mogła ulec zmianie w trakcie fazy randomizowanej (w zakresie 40-80 mg/d). Wizyty kontrolujące stan pacjenta odbywały się co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie fazy randomizowanej, a następnie co dwa tygodnie. Dodatkowo w celu monitorowania objawów klinicznych oraz zdarzeń niepożądanych kontaktowano się z pacjentami telefonicznie.

Tab. 9. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
PEARL 3 Ext	wieloośrodkowe (58), międzynarodowe (6 - USA, Rosja, Indie, Ukraina, Rumunia, Kolumbia)	292	12 miesięcy	pacjenci ambulatoryjni z ostrym nasileniem przewlekłej schizofrenii, którzy ukończyli badanie PEARL 3	lurazydon zmienna dawka 40-160 mg/d (151 LUR-LUR + 56 PBO-LUR)	kwetiapina XR zmienna dawka 200-800 mg/d (85)	73 z gr. LUR-LUR (48,8%); 27 z gr. PBO-LUR (48,2%); 52 z gr. QUE-QUE (61,2)	RCT, DB rozszerzenie badania PEARL 3
Tandon 2016	wieloośrodkowe (71), międzynarodowe (7 - USA, Słowacja, Rosja, Serbia, Francja, RPA, Włochy)	285	28 tygodni	pacjenci ze schizofrenią, którzy osiągnęli 12-tygodniową stabilność kliniczną w fazie otwartej	lurazydon zmienna dawka 40-80 mg/d (144)	placebo (141)	69 z gr. lurazydonu 40-80 mg/day (47,9%); 82 z gr. placebo (58,2%)	RCT, DB badanie wycofania

Tab. 10. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii – cd.

Badanie	Po dtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
PEARL 3 Ext	IIA	opisane	liczebność wynikająca z badania PEARL 3	non-inferiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals
Tandon 2016	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Sunovion Pharmaceuticals

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wszystkie badania dotyczące stosowania lurazydonu w leczeniu schizofrenii zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją.

4.2.1.2.1 Badania krótkoterminowe

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla badań krótkoterminowych lurazydonu przedstawione zostały w Tab. 11. i Tab. 12. Żadne z badań włączonych do analizy nie charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Badania Loebel 2016, PEARL 1, PEARL 2 oraz PEARL 3 charakteryzowały się najniższym ryzykiem błędu, natomiast badania Nakamura 2009, Ogasa 2013 i Potkin 2015 uzyskały niższe oceny wiarygodności. Wyższe ryzyko błędu systematycznego badania Potkin 2015 w domenie selektywnego raportowania wynikało z faktu, że było to badanie zakończone niepowodzeniem, w związku z czym nie zostały opublikowane wszystkie wyniki badania.

Tab. 11. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Loebel 2016	Pacjenci byli randomizowani poprzez scentralizowany interaktywny system głosowy/interaktywny system internetowy (IVRS/IVRS), w stosunku 1:2:1. Po dwóch tygodniach część pacjentów (dokładny opis w części dotyczącej metodyki) byli randomizowani po raz drugi w stosunku 1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS/IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. W centrum randomizacji do przydzielenia do odpowiednich grup zastosowano wygenerowaną komputerowo listę losowych liczb.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list. Lek/placebo podawane były w postaci identycznych tabletek w blisterach.	Nikt z pośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Nie podano wartości zmiany między początkiem leczenia a końcem 6. tygodnia dla PANSS i CGI-S dla grup lurazydonu 80 mg/d oraz 80-160 mg/d. Zaznaczono jedynie na wykresie uśrednione wyniki tych grup od początku do drugiego tygodnia oraz podano wartości liczbowe zmian między 2. a 6. tygodniem (po drugiej randomizacji).	Nie zidentyfikowano.
Nakamura 2009	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1. Brak informacji o metodzie randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
Ogasa 2013	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1. Brak informacji o metodzie randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
PEARL 1	Pacjenci byli randomizowani poprzez interaktywny system głosowy (IVRS), w stosunku 1:1:1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Każdy pacjent otrzymywał codziennie 3 identyczne tabletki, które, w zależności od przypisania do grupy, były badaniem lekiem lub placebo.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
PEARL 2	Pacjenci byli randomizowani poprzez interaktywny system głosowy (IVRS), w stosunku 1:1:1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Dla zapewnienia zaślepienia pacjentów i lekarzy każdy pacjent otrzymywał identycznie wyglądające tabletki.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
PEARL 3	Pacjenci byli randomizowani poprzez interaktywny system głosowy (IVRS), w stosunku 1:1:1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Dla zapewnienia zaślepienia pacjentów i lekarzy każdy pacjent otrzymywał identycznie wyglądające tabletki.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
Potkin 2015	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1:1:1. Brak informacji o metodzie randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Dla zapewnienia zaślepienia pacjentów i lekarzy każdy pacjent otrzymywał identycznie wyglądające tabletki.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w	Przedstawiono wyniki tylko dla części punktów końcowych ze względu na to, że badanie nie powiodło się (failed study).	Badanie określono jako nieudane (failed study).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
					rozdziale opisującym populację.		

Tab. 12. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych luraszodonu włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Loebel 2016	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Nakamura 2009	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Ogasa 2013	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
PEARL 1	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
PEARL 2	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
PEARL 3	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Potkin 2015	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	wysokie

4.2.1.2.2 Badania długoterminowe

Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań długoterminowych lurazydonu przedstawiono w Tab. 13. i Tab. 14. Wśród analizowanych badań, podobnie jak w badaniach krótkoterminowych, żadne nie uzyskało wysokiej oceny ryzyka błędu systematycznego. Badanie Tandon 2016 uzyskało nieco lepszą wiarygodność niż badanie PEARL 3 Ext, którego niejasne ryzyko w dwóch domenach dotyczyło zaślepienia badaczy i pacjentów oraz oceny efektów.

Tab. 13. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych długoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
PEARL 3 Ext	W badaniu wykorzystano randomizację uzyskaną w badaniu PEARL 3 - z wykorzystaniem systemu IVRS w stosunku 1:1:1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisuującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
Tandon 2016	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu IVRS/IVRS.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS/IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisuującym populację.	Nie podano wyników dla niektórych punktów końcowych (parametrów oceny bezpieczeństwa) lub podano wyniki tylko dla grupy z lurazydonem, bez danych dla grupy placebo.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 14. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych długoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
PEARL 3 Ext	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Tandon 2016	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

4.2.1.3.1 Badania krótkoterminowe

Do wszystkich badań krótkoterminowych kwalifikowano dorosłych (≥ 18 r.ż.) pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią (według kryteriów DSM-IV lub DSM-IV-TR, zob. aneks 8.19.1) i z ostrym nasileniem jej objawów. Istotnymi parametrami, które warunkowały zakwalifikowanie i powtarzały się wśród kryteriów większości analizowanych badań, były wyniki PANSS i CGI-S. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z omawianych badań krótkoterminowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych krótkoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Loebel 2016	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (DSM-IV-TR) min. 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - ostre nasilenie (trwające <2 miesięcy) wskazane przez całkowity wynik PANSS ≥ 80, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, - ocena CGI-S ≥ 4 (umiarkowanie chorej). 	<ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana inna choroba (DSM-IV), która była głównym przedmiotem leczenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - historia nadużywania alkoholu lub innych substancji (ostatnie 3 miesiące), - dowody ciężkich zaburzeń ruchowych, - uznane przez badacza bezpośrednie ryzyko samobójstwa lub okaleczenia samego siebie lub innych.
Nakamura 2009	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-64 lata, - hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia schizofrenii wg Ustrukturyzowanego Wywiadu Klinicznego (SCID-CV), - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - wynik BPRSd (wyznaczany ze skali PANSS) ≥ 42, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 objawów, - ocena CGI-S ≥ 4 (umiarkowanie chorej), - wynik SAS <2, - wynik AIMS <3, - kobiety musiały być co najmniej 1 rok po menopauzie, chirurgicznie sterylizowane lub stosować wiarygodne medyczne formy antykoncepcji. 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza (DSM-IV) zaburzeń schizotypowych, schizoafektywnych lub katatonicznych/szczątkowych podtypów schizofrenii, - brak hospitalizacji w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania (ostatnia hospitalizacja musiała zacząć się <3 tygodnie przed rozpoczęciem badania), - brak odpowiedzi na próby odpowiedniego leczenia 2 lub więcej lekami przeciwpsychotycznymi z dwóch różnych klas, - dowody na przewlekłą chorobę neurologiczną, organiczne zaburzenia psychiczne, klinicznie istotne schorzenia medyczne i (lub) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub elektrokardiograficznych (EKG), inne schorzenia, które mogą zakłócać wchłanianie, metabolizm lub wydalanie badanego leku, - poziom prolaktyny ≥ 200 ng/mL, - stosowanie neuroleptyków w zastrzyku o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 1 standardowego cyklu leczenia lub stosowanie antydepresantów (w tym odwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO)) w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia fazy wyptukiwania (1 miesiąc w przypadku fluoksetyny lub nieodwracalnych inhibitorów MAO), - pozytywny test na obecność leków w moczu lub historia (ostatnie 3 miesiące) nadużywania alkoholu lub innych substancji, - wynik BPRSd <42 w momencie rozpoczęcia leczenia, - $\geq 20\%$ spadek wyniku BPRSd w okresie od badań przesiewowych do rozpoczęcia le-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ogasa 2013	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-64 lat z pierwotną diagnozą schizofrenii (DSM-IV) wg Ustrukturyzowanego Wywiadu Klinicznego (SCID-CV), - hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów, - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - brak hospitalizacji psychiatrycznej w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - wynik BPRSd (wyznaczony ze skali PANSS) ≥ 42, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 objawów. 	<ul style="list-style-type: none"> - ostry lub niestabilny stan zdrowia, - diagnoza (DSM-IV) zaburzeń schizotypowych, schizoafektywnych lub katatonicznych/szczątkowych podtypów schizofrenii, - dowody na inną przewlekłą chorobę ośrodkowego układu nerwowego, - istniejące zaburzenia ruchowe, - historia oporności na leczenie neuroleptykami definiowana jako brak odpowiedzi na 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych z dwóch różnych klas, lub klozapinę podawaną w odpowiednich dawkach przez wystarczający czas - otrzymywanie leków przeciwpsychotycznych w postaci zastrzyków o przedłużonym uwalnianiu w ciągu jednego standardowego cyklu leczenia.
PEARL 1	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (DSM-IV-TR) wg kwestionariusza MNI-Plus (the Mini International Neuropsychiatric InterviewPlus), - czas trwania choroby ≥ 1 roku z obecnym ostrym nasileniem objawów psychotycznych trwającym ≤ 2 miesiące, - ocena CGI-5 ≥ 4 (umiarkowanie chorej), - całkowity wynik PANSS ≥ 80, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, podejrzliwość prześladowanie. 	<ul style="list-style-type: none"> - ostry lub niestabilny stan zdrowia, - dowody na inną przewlekłą chorobę ośrodkowego układu nerwowego, - historia oporności na leczenie neuroleptykami definiowana jako brak odpowiedzi na 2 lub więcej leków przeciwpsychotycznych z dwóch różnych klas w ciągu ostatniego roku, - nażywanie lub uzależnienie od alkoholu lub innych substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - dowody na ciężkie przewlekłe zaburzenia ruchowe leczone klozapiną w ciągu 4 miesięcy przed zakwalifikowaniem do badania lub otrzymywanie leków neuroleptycznych w postaci zastrzyków o przedłużonym uwalnianiu, chyba, że ostatni zastrzyk wykonany był przynajmniej jeden cykl przed randomizacją.
PEARL 2	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-75 lat z pierwotną diagnozą schizofrenii (DSM-IV-TR) wg kwestionariusza MNI (the Mini International Neuropsychiatric Interview), - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - hospitalizowani ≤ 2 tygodni z powodu ostrego nasilenia objawów psychotycznych, - ocena CGI-5 ≥ 4 (umiarkowanie chorej), - całkowity wynik PANSS ≥ 80, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, podejrzliwość prześladowanie. 	Niespełnienie kryteriów włączenia.
PEARL 3	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-75 lat z pierwotną diagnozą schizofrenii (DSM-IV-TR) wg kwestionariusza MNI-Plus (the Mini International Neuropsychiatric InterviewPlus), - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów psychotycznych trwającego ≤ 2 miesiące, - ocena CGI-5 ≥ 4 (umiarkowanie chorej), - całkowity wynik PANSS ≥ 80, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 z następujących objawów: 	Niespełnienie kryteriów włączenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, podejrzliwość prześladowanie.	
Potkin 2015	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-64 lat z pierwotną diagnozą schizofrenii (DSM-IV), - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów, - ocena CGI-5 ≥ 4 (umiarkowanie chory), - wynik BPRSd (wyznaczony ze skali PANSS) ≥ 42, - wynik PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 objawów. 	<ul style="list-style-type: none"> - $\geq 20\%$ spadek wyniku BPRS w okresie od badań przesiewowych do rozpoczęcia leczenia, - dowody na przewlekłe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (inne niż schizofrenia), - istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, - dowody zaburzeń ruchowych, - historia nadużywania jakiejś substancji w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - historia oporności na leczenie neuroleptyczne, - bezpośrednie ryzyko okaleczenia samego siebie lub innych.

4.2.1.3.2 Badania długoterminowe

Do randomizowanych badań długoterminowych włączani byli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią, którzy osiągnęli stan poprawy objawów klinicznych. W badaniu PEARL 3 Ext byli to pacjenci, którzy spełnili kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie w badaniu krótkoterminowym. W badaniu Tandon 2016 wszyscy pacjenci w pierwszej części badania (fazie otwartej) leczeni byli lurazydonem, natomiast do fazy randomizowanej kwalifikowani byli pacjenci, którzy uzyskali i utrzymali stan stabilności klinicznej przez 12 tygodni. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia zawiera poniższa tabela.

Tab. 16. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych długoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PEARL 3 Ext	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy byli randomizowani do lurazydonu raz na dobę (80 mg/d lub 160 mg/d) lub do kwetiapiny XR w dawce 600 mg/d w początkowym 6-tygodniowym badaniu i którzy spełnili kryteria odpowiedzi klinicznej w 42. dniu leczenia: $\geq 20\%$ redukcja całkowitego wyniku PANSS między początkiem a końcem badania 6-tygodniowego oraz ocena CGI-5 ≤ 4 w 42. dniu (umiarkowane lub mniejsze nasilenie choroby) - pacjenci, którzy w badaniu krótkoterminowym byli w grupie placebo, kontynuowali leczenie z zastosowaniem lurazydonu (grupa PBO-LUR), zostali włączeni do analizy skuteczności w punktach drugorzędowych i w bezpieczeństwie. 	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Tandon 2016	<ul style="list-style-type: none"> - stabilność kliniczna przez przynajmniej 12 tygodni w czasie otwartej fazy stabilizacyjnej oraz pozostawanie na stabilnej dawce lurazydonu przez 4 tygodnie przed randomizacją - całkowity wynik PANSS ≤ 70 - wyniki PANSS ≤ 4 dla wszystkich objawów z podskali pozytywnej oraz dla "braku współpracy" (element z podskali ogólnej) - ocena CGI-5 < 4 	- Pacjenci, którzy nie utrzymali przez 12 kolejnych tygodni stabilności klinicznej w czasie 24-tygodniowej otwartej fazy leczenia (lub nie osiągnęli stanu stabilności klinicznej po pierwszych 12 tygodniach).

4.2.1.4 Opis populacji

4.2.1.4.1 Badania krótkoterminowe

W opisie populacji uwzględniono te grupy pacjentów, które zakwalifikowano do niniejszej analizy. Odrzucono zatem grupy leczone lurazydonem w dawce 20 mg/d (Loebel 2016, Potkin 2015) oraz grupę leczoną haloperidolem (Potkin 2015), który nie był rozważany jako adekwatny komparator.

W charakterystyce populacji badania krótkoterminowego Loebel 2016 połączono dwie grupy pacjentów leczonych lurazydonem w dawce 80 mg/d: tych, którzy uzyskali i nie uzyskali wczesnej odpowiedzi klinicznej na leczenie (*early responders*, *early nonresponders*). Natomiast pacjentów, którzy po 2 tygodniach leczenia dawką 80 mg/d nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie i w dalszej części badania otrzymywali dawkę lurazydonu 160 mg/d opisano i analizowano oddzielnie.

W badaniach krótkoterminowych średni wiek w populacjach mieścił się w zakresie 36-42 lata. W grupach badanych przeważali mężczyźni, wyjątkiem była grupa leczona dawką 160 mg/d lurazydonu w badaniu Loebel 2016 (należeli oni do grupy „early non-responders”, szczegółowy opis w 4.2.1.1), w której mężczyźni stanowili 37,2%.

Do wszystkich badań włączono pacjentów z rasy białej i czarnej, pozostałe rasy klasyfikowano, w zależności od badania, do uogólnionej grupy ras innych lub z rozróżnieniem rasy azjatyckiej. Tylko w jednym badaniu (Loebel 2016) znaczącą większość stanowili pacjenci rasy białej (>70% badanej populacji). W badaniach Nakamura 2009 oraz PEARL 2 pacjenci rasy białej stanowili ok. 30-40% populacji, w pierwszym z badań większość stanowili pacjenci rasy czarnej, natomiast w drugim odsetki pacjentów rozłożyły się w przybliżeniu proporcjonalnie (25-30%) między rasy czarną i azjatycką. W pozostałych badaniach: Ogas 2013, PEARL 1, PEARL 3 oraz Potkin 2015 pacjenci rasy białej stanowili ok. 40-60% badanej populacji.

Parametrami charakteryzującymi grupy pacjentów pod kątem aktualnego stanu choroby były: wynik całkowity PANSS, CGI-S oraz MADRS. W większości badań wynik PANSS przekraczał 90, ogólna ocena ciężkości choroby CGI-S wynosiła ok. 5 (znacznie chory), a ocena objawów depresyjnych (MADRS) mieściła się w zakresie 10,5-14,7, co oznacza łagodne nasilenie.

Średni wiek rozpoczęcia choroby w poszczególnych grupach nieznacznie się różnił, ale mieścił się w zakresie 22-27 lat. Odsetek pacjentów, którzy odbyli 4 lub więcej hospitalizacji był bardziej zróżnicowany: w badaniu PEARL 2 i PEARL 3 wynosił od 43%, natomiast w badaniu Loebel 2016 był znacząco wyższy i osiągnął ponad 80% (w grupie lurazydonu 160 mg/d).

Szczegółową charakterystykę populacji w badaniach krótkoterminowych zawiera Tab. 17.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań krótkoterminowych wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono odpowiednio w Tab. 18.

Tab. 17. Porównanie charakterystyki pacjentów z krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata (SD)	Płeć męska, N(%)	Rasa, N(%)				Wcześniej szpitalizacje ≥ 4 , N(%)	Wiek w chwili rozpoczęcia choroby, lata (SD)	Wynik PANSS całkowity (SD)	Wynik CGI-S (SD)	Wynik MADRS (SD)
					biała	czarna	azjatycka	inna					
Loebel 2016	lurazydon 80 mg/d	152*	40,2 (12,1)*	101 (66,4)*	111 (73,0)*	34 (22,4)*	1 (0,7)*	6 (3,9)*	101 (66,4)*	26,3 (9,8)*	97,0 (9,7)*	4,9 (0,6)*	b.d.
	lurazydon 160 mg/d	43*	41,3 (9,1)*	16 (37,2)*	32 (74,4)*	7 (16,3)*	1 (2,3)*	3 (7,0)*	36 (83,7)*	26,6 (7,2)*	96,0 (9,6)*	5,0 (0,6)*	b.d.
	placebo	112*	40,7 (11,6)*	78 (69,6)*	81 (72,3)*	24 (21,4)*	1 (0,9)*	6 (5,4)*	80 (71,4)*	26,5 (9,0)*	97,8 (10,3)*	4,9 (0,6)*	b.d.
Nakamura 2009	lurazydon 80 mg/d	90	39,7 (9,9)	68 (75,6)	35 (38,9)	47 (52,2)	8 (8,9)		b.d.	b.d.	94,4 (10,9)	4,8 (0,7)	14,2 (8)
	placebo	90	41,9 (9,8)	70 (77,8)	26 (28,9)	56 (62,2)	8 (8,9)		b.d.	b.d.	96 (11,6)	4,8 (0,7)	14,5 (8,3)
Ogasa 2013	lurazydon 40 mg/d	50	39,8 (9,5)	36 (72)	20 (40)	25 (50)	5 (10)		b.d.	b.d.	92,8 (16,1)	4,8 (0,7)	b.d.
	lurazydon 120 mg/d	49	41 (9)	36 (73,5)	22 (44,9)	24 (49)	3 (6,1)		b.d.	b.d.	89,6 (13,4)	4,7 (0,6)	b.d.
	placebo	50	38,1 (9,7)	42 (84)	20 (40)	25 (50)	5 (10)		b.d.	b.d.	93,3 (16,4)	4,6 (0,7)	b.d.
PEARL 1	lurazydon 40 mg/d	122*	40,3 (11,3)* ¹	82 (67,2)*	56 (45,9)*	49 (40,2)*	16 (13,1)*	1 (0,8)*	77 (63,1)*	24,3 (8,4)*	96,5 (11,5)*	5,0 (0,7)*	11,2 (6,4)*
	lurazydon 80 mg/d	119*	38,6 (9,6)* ¹	76 (63,9)*	60 (50,4)*	39 (32,8)*	19 (16)*	1 (0,8)*	75 (63)*	25,1 (8,4)*	96 (10,8)*	4,9 (0,6)*	11,1 (7,1)*
	lurazydon 120 mg/d	124 ⁴	37,6 (11,1)* ¹	92 (74,2)*	60 (48,4)*	41 (33,1)*	20 (16,1)*	3 (2,4)*	68 (54,8)*	24,5 (8,7)*	96 (9,7)*	4,9 (0,6)*	11,3 (7,3)*
	placebo	124 ⁴	38,2 (9,9)* ¹	90 (72,6)*	66 (53,2)*	36 (29)*	19 (15,3)*	3 (2,4)*	76 (61,3)*	24,2 (7,9)*	96,8 (11,1)*	4,9 (0,6)*	11,9 (6,8)*
PEARL 2	lurazydon 40 mg/d	119	37,7 (11)	93 (78)	44 (37)	39 (33)	31 (26)	5 (4)	51 (43)	23,9 (8,3)	96,6 (10,7)	5 (0,7)	10,8 (7)
	lurazydon 120 mg/d	118	37,9 (11,2)	93 (79)	48 (41)	36 (31)	27 (23)	7 (6)	64 (54)	22,7 (8,8)	97,9 (11,3)	5 (0,6)	11,4 (7,2)

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wcześniej szpitalizacja	Wiek w chwili roz-	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik MADRS
	olanzapina 15mg/d	122	38,3 (10,2)	95 (78)	41 (34)	44 (36)	30 (25)	7 (6)	58 (48)	24,7 (7,8)	96,3 (12,2)	4,9 (0,7)	10,8 (6,2)
	placebo	114	37 (11,3)	88 (77)	36 (32)	41 (36)	27 (24)	10 (9)	53 (46)	23,9 (8)	95,8 (10,8)	4,9 (0,7)	10,6 (6,1)
PEARL 3	lurazydon 80 mg/d	125	36,2 (10,9)	96 (77)	75 (60)	22 (18)	24 (19)	4 (3)	64 (51)	24,6 (8,3)	97,7 (9,7)*	5 (0,5)*	11,6 (7,6)*
	lurazydon 160 mg/d	121	37,9 (11,3)	82 (68)	63 (52)	29 (24)	25 (21)	4 (3)	63 (52)	25,7 (7,8)	97,5 (11,8)*	5 (0,6)*	11,2 (7,8)*
	kwetiapina XR 600 mg/d	119	37,4 (10,4)	77 (65)	69 (58)	19 (16)	26 (22)	5 (4)	55 (46)	24,5 (8,6)	97,7 (10,2)*	4,9 (0,6)*	12,3 (8,1)*
	placebo	121	37,4 (10,8)	77 (64)	68 (56)	25 (21)	24 (20)	4 (3)	58 (48)	25,5 (8,6)	96,6 (10,2)*	4,9 (0,5)*	11,3 (6,7)*
Potkin 2015	lurazydon 40 mg/d	67	42 (10,9)	46 (68,7)	34 (50,7)	32 (47,8)	0 (0)	1 (1,5)	b. d.	b. d.	93,4 (15)	4,8 (0,8)	13,1 (7,5)
	lurazydon 80 mg/d	71	42,2 (8,3)	51 (73,2)	29 (40,8)	40 (56,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	b. d.	b. d.	93,1 (13,6)	4,7 (0,8)	13,6 (8)
	placebo	72	41 (9,7)	55 (76,4)	41 (56,9)	28 (38,9)	1 (1,4)	2 (2,8)	b. d.	b. d.	96,5 (15,2)	4,8 (0,7)	14,7 (8,6)

b. d. - brak danych

* populacja ITT

¹ Wiek w chwili rozpoczęcia bieżącego epizodu

Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z powodami zakończenia leczenia, w krótkoterminowych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Kod badania	Grupa badana	Przerwanie leczenia, N(%)	Niewystarczająca skuteczność, N(%)	Zdarzenia niepożądane, N(%)	Utrata z obserwacji, N(%)	Wycofanie zgody, N(%)	Pozostałe powody, N(%)			
							Ogółem	Powody administracyjne	Naruszenie protokołu	Inne
Loebel 2016 (412)	lurazydon 80 mg/d	46 (29,7)	12 (7,7)	7 (4,5)	4 (2,6)	21 (13,5)	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0)

Kod badania	Grupa badana	Przerwanie leczenia	Niewystarczająca skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgodne	Pozostałe powody, N(%)			
	lurazydon 80-160 mg/d	7 (16,3)	3 (7)	1 (2,3)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	placebo	42 (37,5)	18 (16,1)	8 (7,1)	1 (0,9)	12 (10,7)	3 (2,7)	2 (1,8)	1 (0,9)	0 (0)
Nakamura 2009 (180)	lurazydon 80 mg/d	38 (42,2)	9 (10)	6 (6,7)	1 (1,1)	18 (20)	4 (4,4)	-	-	4 (4,4)
	placebo	43 (47,8)	29 (32,2)	1 (1,1)	2 (2,2)	9 (10)	2 (2,2)	-	-	2 (2,2)
Ogasa 2013 (149)	lurazydon 40 mg/d	34 (68)	11 (22)	6 (12)	2 (4)	12 (24)	2 (4)	-	-	2 (4)
	lurazydon 80-120 mg/d	29 (59,2)	6 (12,2)	6 (12,2)	2 (4,1)	13 (26,5)	2 (4,1)	-	-	2 (4,1)
	placebo	35 (70)	16 (32)	2 (4)	2 (4)	11 (22)	4 (8)	-	-	4 (8)
FEARL 1 (500)	lurazydon 40 mg/d	41 (32,8)	20 (16)	5 (4)	4 (3,2)	9 (7,2)	3 (2,4)	-	-	3 (2,4)
	lurazydon 80 mg/d	37 (30,1)	7 (5,7)	8 (6,5)	2 (1,6)	18 (14,6)	2 (1,6)	-	-	2 (1,6)
	lurazydon 80-120 mg/d	39 (31,5)	18 (14,5)	7 (5,6)	0 (0)	12 (9,7)	2 (1,6)	-	-	2 (1,6)
	placebo	55 (43)	32 (25)	3 (2,3)	6 (4,7)	13 (10,2)	1 (0,8)	-	-	1 (0,8)
FEARL 2 (478)	lurazydon 40 mg/d	43 (35,8)	16 (13,3)	8 (6,7)	1 (0,8)	16 (13,3)	2 (1,7)	-	-	2 (1,7)
	lurazydon 120 mg/d	53 (44,5)	9 (7,6)	14 (11,8)	2 (1,7)	28 (23,5)	0 (0)	-	-	0 (0)
	olanzapina 10-15mg/d	39 (31,7)	8 (6,5)	8 (6,5)	1 (0,8)	19 (15,4)	3 (2,4)	-	-	3 (2,4)
	placebo	45 (38,8)	18 (15,5)	10 (8,6)	2 (1,7)	12 (10,3)	3 (2,6)	-	-	3 (2,6)
FEARL 3 (486)	lurazydon 80 mg/d	36 (28,8)	16 (12,8)	5 (4)	1 (0,8)	12 (9,6)	2 (1,6)	-	-	2 (1,6)
	lurazydon 120-160	28 (23,1)	12 (9,9)	4 (3,3)	1 (0,8)	9 (7,4)	2 (1,7)	-	-	2 (1,7)

Kod badania	Grupa badana	Przerwanie leczenia	Niewystarczająca skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgodne	Pozostałe powody, N(%)			
	mg/d									
	kwetiapi- na XR 300- 600 mg/d	23 (19,2)	6 (5)	4 (3,3)	0 (0)	13 (10,8)	0 (0)	-	-	0 (0)
	placebo	48 (39,3)	28 (23)	5 (4,1)	0 (0)	14 (11,5)	1 (0,8)	-	-	1 (0,8)
Potkin 2015 (356)	lurazydon 40 mg/d	39 (58,2)	16 (23,9)	8 (11,9)	1 (1,5)	11 (16,4)	3 (4,5)	-	3 (4,5)	-
	lurazydon 80 mg/d	40 (56,3)	10 (14,1)	7 (9,9)		22 (31)	1 (1,4)	-	-	1 (1,4)
	placebo	36 (50)	13 (18,1)	4 (5,6)	1 (1,4)	14 (19,4)	4 (5,6)	-	3 (4,2)	1 (1,4)

4.2.1.4.2 Badania długoterminowe

W randomizowanych badaniach długoterminowych średni wiek pacjentów zawierał się w przedziale podobnym do populacji z badań krótkoterminowych (37-43 lata). We wszystkich analizowanych grupach badanych mężczyźni stanowili większość.

Do obu badań włączono pacjentów różnych ras, przeważającą część stanowiły rasa biała i czarna, ale włączano również inne rasy. W badaniu PEARL 3 Ext rasa biała stanowiła ok. 60% populacji, rasa czarna ok. 15%, rasa azjatycka od ok. 15 do 30% w zależności od grupy. W badaniu Tandon 2016 rasa biała i czarna stanowiły w przybliżeniu po ok. 50% populacji, nieliczni pacjenci włączeni do badania należeli do rasy innej niż wymienione.

W badaniu PEARL 3 Ext podano również charakterystykę początkową pacjentów pod względem nasilenia zaburzeń psychicznych. Średni całkowity wynik PANSS mieścił się w zakresie 66-76, co jest niższą wartością w porównaniu z badaniem krótkoterminowym PEARL 3, potwierdzając poprawę stanu zdrowia pacjentów przed włączeniem do badania długoterminowego. Średni wynik CGI-S wynosił 3-3,7, co oznacza stan łagodny do umiarkowanego. Wynik MADRS w jednej grupie (lurazydon) mieścił się w zakresie normy (<6), a w pozostałych grupach objawy depresyjne oceniono jako łagodne. Charakterystykę populacji badań długoterminowych przedstawiono w Tab. 19.

Odsetek pacjentów, którzy byli uprzednio hospitalizowani przynajmniej 4 razy stanowiła ok. 43-47% grup badanych. Wiek, w którym u pacjentów z badania PEARL 3 Ext rozpoznano schizofrenię wynosił około 25-26 lat.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 19. Porównanie charakterystyki pacjentów z długoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata (SD)	Płeć męska, N(%)	Rasa, N(%)				Wcześniejse hospitalizacje ≥ 4 , N(%)	Wiek w chwili rozpoczęcia choroby, lata (SD)	Wynik PANSS całkowity (SD) ¹	Wynik CGI-S (SD) ¹	Wynik MADRS (SD) ¹
					biała	czarna	azjatycka	inna					
PEARL 3 Ext	lurazydon 40-160 mg/d	151	37,1 (11,7)	108 (72)	87 (58)	22 (15)	35 (23)	7 (5)	71 (47)	25,8 (8,6)	66,7 (15,5)*	3 (0,7)*	5,7 (4,9)*
	kwetiapina XR 200-800 mg/d	85	38,5 (10,4)	52 (61)	56 (66)	13 (15)	12 (14)	4 (5)	41 (48)	24,9 (8,2)	67,8 (14,2)*	3,1 (0,8)*	7 (5,6)*
	placebo - lurazydon 40-160 mg/d (PBO-LUR)	56	37,5 (11,4)	35 (63)	32 (57)	8 (14)	16 (29)	0 (0)	26 (46)	26,1 (9,3)	76,3 (17,2)*	3,7 (0,8)*	7,1 (5,6)*
Tandon 2016	lurazydon 40-80 mg/d	144	43 (11,4)	90 (62,5)	65 (45,1)	72 (50)	7 (4,9)		66 (45,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	placebo	141	42,4 (12,3)	88 (62,4)	71 (50,4)	62 (44)	8 (5,7)		61 (43,3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

* populacja ITT

¹ w chwili rozpoczęcia badania długoterminowego

Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z powodami zakończenia leczenia, w długoterminowych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Kod badania	Grupa badana	Przerwanie leczenia, N(%)	Niewystarczająca skuteczność, N(%)	Zdarzenia niepożądane, N(%)	Utrata z obserwacji, N(%)	Wycofanie zgody, N(%)	Pozostałe powody, N(%)			
							Ogółem	Powody administracyjne	Naruszenie protokołu	Inne
PEARL 3 Ext (292)	lurazydon 40-160 mg/d	73 (48,3)	14 (9,3)	10 (6,6)	10 (6,6)	29 (19,2)	10 (6,6)	-	-	10 (6,6)
	kwetiapi-na XR 200-800 mg/d	52 (61,2)	18 (21,2)	4 (4,7)	9 (10,6)	19 (22,4)	2 (2,4)	-	-	2 (2,4)
	placebo - lurazydon 40-160 mg/d (PBO-LUR)	27 (48,2)	5 (8,9)	3 (5,4)	2 (3,6)	12 (21,4)	5 (8,9)	-	-	5 (8,9)
Tandon 2016 (285)	lurazydon 40-80 mg/d (144)	69 (47,9)	43 (29,9)*	3 (2,1)	2 (1,4)	5 (3,5)	16 (11,1)	-	11 (7,6)	5 (3,5)
	placebo (141)	82 (58,2)	58 (41,1)*	1 (0,7)	5 (3,5)	12 (8,5)	6 (4,3)	-	4 (2,8)	2 (1,4)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

4.2.1.5.1 Badania krótkoterminowe

W badaniach krótkoterminowych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano zmianę wyniku PANSS (Loebel 2016, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3) lub BPRSd (Nakamura 2009, Ogasa 2013, Potkin 2015) od początku do końca trwania badania. Oznaczenie BPRSd zastosowano, zgodnie z Ogasa 2013, do wyniku BPRS wyznaczanego na podstawie PANSS. Wszystkie badania, w których jako punkt pierwszorzędowy przyjęto BPRSd, wśród punktów drugorzędowych uwzględniały wynik PANSS.

We wszystkich badaniach drugorzędowym punktem końcowym była ocena CGI-S. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe, które powtarzały się w większości badań, to:

- wyniki podskal PANSS: negatywnej, pozytywnej i ogólnej,
- wynik MADRS,
- występowanie zdarzeń niepożądanych,
- objawy pozapiramidowe oceniane w skalach BAS, SAS i AIMS,
- parametry oceniające bezpieczeństwo (m.in. parametry życiowe, waga, badania laboratoryjne krwi, EKG).

Wszystkie wskazane w metodologii prac punkty końcowe zawarte są w Tab. 21.

Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Loebel 2016	zmiana wyniku PANSS od początku leczenia do 6 tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> • dla pacjentów randomizowanych do lurazydonu 80 mg/d względem placebo zmiana wyniku PANSS i CGI-S od początku leczenia do 6. tygodnia • zmiana PANSS i CGI-S od 2. do 6. tygodnia dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach. w grupie lurazydonu 160 mg/d vs 80 mg/d • oceny bezpieczeństwa (wystąpienie i nasilenie zdarzeń niepożądanych, zaburzenia ruchowe (SAS, BAS, AIMS), parametry życiowe, testy laboratoryjne, 12-odporowadzeniowe EKG, badanie lekarskie) • myśli i zachowania samobójcze
Nakamura 2009	zmiana wyniku BPRSd* od początku leczenia do 6 tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> • wynik całkowity PANSS • wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna i kognitywna) • ocena CGI-S • wynik MADRS • zdarzenia niepożądane • objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) • oceny bezpieczeństwa (parametry życiowe (mierzone w pozycji leżącej i stojącej), waga, kliniczne testy labo-

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		ratoryjne (badania chemiczne krwi, hematologia, prolaktyna, test ciążowy) • badanie lekarskie
Ogasa 2013	zmiana wyniku BPRSd* od początku leczenia do 6 tygodnia	średnia zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia (LOCF): • wynik całkowity PANSS • wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna i ogólna) • ocena CGI-S ocena CGI-I zdarzenia niepożądane objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) oceny bezpieczeństwa (EKG, waga, parametry życiowe, kliniczne testy laboratoryjne (badania chemiczne surowicy, hematologia, analiza moczu))
PEARL 1	zmiana wyniku PANSS od początku leczenia do 6 tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: • wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna i ogólna) • ocena CGI-S zmiana od początku leczenia do 3. i 6. tygodnia: • zmiana objawów depresyjnych w skali MADRS osoby reagujące na leczenie zdarzenia niepożądane neurologiczne, metaboliczne i inne objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) oceny bezpieczeństwa (parametry życiowe, glikemia na czczo, panel lipidowy na czczo, hemoglobina glikowana (HbA1c), prolaktyna), waga, wskaźnik masy ciała (BMI) i 12-odprowadzeniowe EKG, standardowe panele krwi i hematologii)
PEARL 2	zmiana wyniku PANSS od początku leczenia do 6 tygodnia	średnia zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: • ocena CGI-S • wyniki dla podskal PANSS (dla podskali kognitywnej - post-hoc) • wynik MADRS objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) oceny bezpieczeństwa (parametry życiowe, waga, testy laboratoryjne, 12-odprowadzeniowe EKG) zdarzenia niepożądane
PEARL 3	zmiana wyniku PANSS od początku leczenia do 6 tygodnia	średnia zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: • ocena CGI-S • wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna) • wynik MADRS • wynik NSA-16

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wynik QWB-SA wynik MSQ objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) oceny bezpieczeństwa (parametry życiowe, waga, BMI, obwód w talii) zdarzenia niepożądane wynik podskali PANSS-EC (PANSS Excitement) - agitacja wynik CogState Schizophrenia Battery - funkcje poznawcze wynik UPSA-B - zdolność funkcjonalna
Potkin 2015	zmiana wyniku BPRSd* od początku leczenia do 6 tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> wynik całkowity PANSS i wyniki dla podskal PANSS ocena CGI-S wynik MADRS zdarzenia niepożądane oceny bezpieczeństwa (kliniczne pomiary laboratoryjne, parametry życiowe, elektrokardiogram i obrót kostny) objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS)

*BPRSd - BPRS wyznaczane na podstawie PANSS.

Dodatkowymi punktami końcowymi, które oceniane były w badaniu PEARL 3 były funkcje poznawcze oceniane w skali CogState, zdolność funkcjonalna wyznaczana na podstawie UPSA-B oraz senność dzienna oceniana w skali ESS. Wyniki dla tych punktów końcowych zamieszczono w dodatkowych publikacjach Harvey 2013 i Loebel 2014.

W badaniu PEARL 2 oceniano również sprawność poznawczą poprzez ocenę poznawczej podskali PANSS, jednak była to analiza post-hoc, dlatego nie uwzględniono jej wyników w analizie.

4.2.1.5.2 Badania długoterminowe

W badaniach długoterminowych pierwszym punktem końcowym był czas do nawrotu. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano całkowity wynik PANSS, CGI-S, wyniki dla podskal PANSS oraz parametry oceny bezpieczeństwa (podobne jak w badaniach krótkoterminowych). W badaniu PEARL 3 Ext oceniano również wynik MADRS oraz funkcje poznawcze i senność w ciągu dnia.

W badaniu PEARL 3 Ext nawrót objawów psychiatrycznych był zdefiniowany jako spełnienie jednego z 3 poniższych kryteriów:

1. pogorszenie całkowitego wyniku PANSS od dnia początku badania długoterminowego o $\geq 30\%$ oraz ocena CGI-S ≥ 3 ,
2. ponowna hospitalizacja z powodu pogorszenia psychozy,
3. pojawienie się myśli samobójczych, myśli morderczych i/lub ryzyka stworzenia zagrożenia.

W badaniu Tandon 2016 nawrót zdefiniowano jako spełnienie ≥ 1 z następujących kryteriów w czasie fazy podwójnie zaślepionej:

1. pogorszenie od początku fazy zaślepionej całkowitego wyniku PANSS o $\geq 25\%$ oraz oceny CGI-S o ≥ 1 dla dwóch kolejnych wizyt w odstępie nie dłuższym niż 10 dni,
2. przy każdej wizycie wynik PANSS wynosił ≥ 5 dla wrogości lub brak współpracy, lub wynik punktacji PANSS wynoszący ≥ 5 dla dwóch lub więcej elementów: niezwykle treści myślowe, urojenia, formalne zaburzenia myślenia lub omamy,
3. rozpoczęcie leczenia uzupełniającego lekiem przeciwpsychotycznym innym niż lurazydon, zwiększona dawka leku przeciwdepresyjnego lub stabilizatora nastroju, zwiększenie dawki lorazepamu (lub równoważnika benzodiazepiny) o ≥ 2 mg/d przez co najmniej 3 dni lub leczenie elektrowstrząsami,
4. niewystarczająca odpowiedź kliniczna lub zaostrzenie choroby podstawowej zgłaszane jako zdarzenie niepożądane, zgodnie z ustaleniami prowadzącego badanie,
5. celowe samookaleczenia lub powtarzające się agresywne zachowania, myśli lub próby samobójcze/mordercze,
6. hospitalizacja psychiatryczna z powodu pogorszenia schizofrenii.

Zestawienie punktów końcowych z badań długoterminowych zawarto w poniższej tabeli.

Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
PEARL 3 Ext	Czas do nawrotu	<p>Wartości: początkowa (42. dzień badania krótkoterminowego), po 3, 6, 9 i 12 miesiącach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity wynik PANSS • wyniki dla podskal PANSS <p>ocena CGI-5 wynik NSA-16 wynik MADRS oceny bezpieczeństwa (parametry życiowe, testy laboratoryjne, 12-odprowadzeniowe EKS, zdarzenia niepożądane) objawy pozapiramidowe (SAS, BAS, AIMS) senność w ciągu dnia (wynik ESS) wynik CogState (composite z-score) (wartość początkowa, po 3 i 6 miesiącach) wynik UPSA-B (wartość początkowa, po 3 i 6 miesiącach)</p>
Tandon 2016	Czas do nawrotu	<p>Zmiana od początku fazy podwójnie zaślepionej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniku PANSS • oceny CGI-5 <p>ocena bezpieczeństwa (zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń ruchowych (SAS, BAS, AIMS), myśli samobójcze, miary laboratoryjne, parametry życiowe, EKG)</p>

Dodatkowymi punktami końcowymi, które oceniane były w badaniu PEARL 3 Ext były funkcje poznawcze oceniane w skali CogState i zdolność funkcjonalna wyznaczana na podstawie UPSA-B, co opisano w publikacji Harvey 2013.

4.2.2 Heterogeniczność badań lurazydonu

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocena heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg $I^2=50\%$. Jeżeli wartość I^2 była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano 9 randomizowanych badań klinicznych lurazydonu w leczeniu schizofrenii: 7 badań krótkoterminowych i 2 badania długoterminowe. Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy, a większość także międzynarodowy (z wyjątkiem badań Nakamura 2009, Ogasa 2013 i Potkin 2015).

4.2.2.1 Badania krótkoterminowe

Badania krótkoterminowe trwały 6 tygodni. We wszystkich badaniach przed rozpoczęciem leczenia zastosowano okres przesiewowy oraz okres wymywania. Liczebność populacji w większości badań krótkoterminowych była duża (>350 pacjentów), jedynie w badaniach Nakamura 2009 i Ogasa 2013 była niższa: odpowiednio 180 i 149 pacjentów. We wszystkich badaniach stosowaną interwencją był lurazydon, a komparatorem było placebo. Dodatkowo w badaniu PEARL 2 wyodrębniono grupę pacjentów, która otrzymywała olanzapinę, w badaniu PEARL 3 - kwetiapinę XR, a w badaniu Potkin 2015 - haloperidol.

Badania różniły się między sobą zastosowanymi dawkami lurazydonu, które mieściły się w szerokim zakresie od 20 do 160 mg/d. Z tego powodu metaanalizę wyników przeprowadzono z podziałem na poszczególne dawki lurazydonu, które zdecydowano uwzględnić w analizie: 40, 80, 120 i 160 mg/d.

Do wszystkich badań krótkoterminowych kwalifikowano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią i nasileniem objawów psychotycznych. Do najistotniejszych kryteriów włączenia pacjentów do badania należały także wynik PANSS ≥ 4 dla przynajmniej dwóch objawów oraz CGI-S ≥ 4 (umiarkowanie chory). Charakterystyka populacji włączonych do badań była zbliżona. Populacja pacjentów w poszczególnych badaniach składała się przede wszystkim z pacjentów rasy białej, w mniejszym stopniu z rasy czarnej, a w każdej grupie występowały również przedstawiciele innych ras. W grupach badanych przeważającą część stanowili mężczyźni, z wyjątkiem grupy leczonej dawką 160 mg/d lurazydonu w badaniu Loebel 2016, w której mężczyźni stanowili 37,2%. Ta grupa pacjentów była specyficzna pod względem struktury - należeli do niej pacjenci, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie lurazydonem w dawce 80 mg/d po upływie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym większości badań krótkoterminowych była zmiana wyniku PANSS. W badaniach Nakamura 2009, Ogasa 2013 i Potkin 2015 pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku BPRS, jednak w tych badaniach wynik tego parametru wyznaczany był na podstawie wyników PANSS (który był drugorzędowym punktem końcowym). Pod względem drugorzędowych punktów końcowych wiele parametrów pokrywało się między badaniami: wynik CGI-S, wyniki podskal PANSS, wynik MADRS. We wszystkich badaniach oceniano również parametry bezpieczeństwa stosowania leku (zdarzenia niepożądane, objawy pozapiramidowe, parametry życiowe, wagę i in.).

Badanie Potkin 2015 określono jako zakończone niepowodzeniem (ang. *failed study*), ponieważ dla żadnej z zastosowanych w badaniu dawek lurazydonu, jak i haloperidolu, nie wykazano skuteczności istotnie wyższej niż placebo ani w pierwszorzędowym punkcie końcowym, ani w innych miarach skuteczności leczenia standardowo stosowanych w leczeniu schizofrenii. Wyniki tego typu badań należy interpretować z odpowiednią ostrożnością. W związku z powyższym wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w dwóch wersjach - z i bez uwzględnienia badania Potkin 2015.

4.2.2.2 Badania długoterminowe

Okres obserwacji w badaniach długoterminowych różnił się między badaniami: w PEARL 3 Ext było to 12 miesięcy, a w Tandon 2016 - 28 tygodni. Liczebność populacji w obu badaniach była podobna i wynosiła odpowiednio 292 i 285 pacjentów, a ich charakterystyka była zbliżona. We wszystkich grupach w omawianych badaniach mężczyźni stanowili większość. Do obu badań włączono pacjentów różnych ras, większą część populacji stanowiły rasa biała, w drugiej kolejności czarna, ale włączano również inne rasy.

Badanie PEARL 3 Ext poprzedzone było krótkoterminowym randomizowanym badaniem klinicznym PEARL 3. Do badania długoterminowego włączani byli pacjenci, którzy ukończyli poprzednie badanie uzyskując wystarczającą odpowiedź kliniczną: redukcja wyniku PANSS o $\geq 20\%$ i wynik CGI-S ≤ 4 . Pacjenci leczeni uprzednio lurazydonem lub placebo w badaniu długoterminowym otrzymywali lurazydon w zmiennej dawce 40-160 mg/d, na-

tomiast pacjenci leczeni wcześniej kwetiapiną XR nadal otrzymywali tę samą substancję w dawce 200-800 mg/d.

Badanie Tandon 2016 rozpoczynało się fazą otwartą, w której pacjenci przyjmowali lurazydon najpierw w zmiennej, a następnie w ustalonej dawce. Drugim etapem badania była faza randomizowana, do której włączani byli pacjenci, którzy przez min. 12 tygodni fazy otwartej utrzymali stan stabilności klinicznej. W fazie randomizowanej pacjenci otrzymywali lurazydon w dostosowywanej dawce w zakresie 40-80 mg/d lub placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach był czas do nawrotu (zdefiniowany różnie dla poszczególnych badań, zob. 4.2.1.5). Pod względem drugorzędowych punktów końcowych wiele parametrów pokrywało się między badaniami: wynik CGI-S, wyniki podskal PANSS, wynik MADRS. W badaniach oceniano również bezpieczeństwo stosowania leku.

Ze względu na zastosowanie w badaniach różnych komparatorów (w badaniu Tandon 2016 - placebo, w badaniu PEARL 3 Ext - kwetiapina) i znaczącą rozbieżność w czasie trwania badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe, dlatego w niniejszej analizie przedstawiono i analizowano je oddzielnie.

4.2.3 Metaanaliza sieciowa

4.2.3.1 Analizowane punkty końcowe

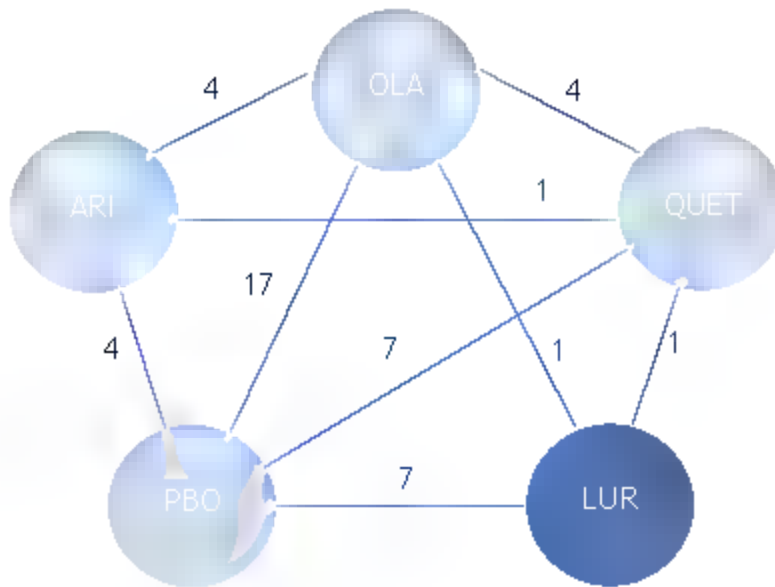
W miarę dostępności danych w metaanalizie sieciowej analizowano następujące punkty końcowe:

3. dla badań krótkoterminowych i długoterminowych
 - a. zmiana nasilenia objawów schizofrenii (zmiana PANSS/BPRS),
 - b. zmiana PANSS/BPRS podskali negatywnej,
 - c. zmiana PANSS/BPRS podskali pozytywnej,
 - d. zmiana PANSS podskali ogólnej,
 - e. zmiana CGI-S,
 - f. zmiana CGI-I,
 - g. odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie,
 - h. zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
 - i. zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,
 - j. zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - k. zdarzenia niepożądane,
 - l. ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - m. zmiana masy ciała,
 - n. wzrost masy ciała,
 - o. istotny klinicznie wzrost masy ciała (>7%),

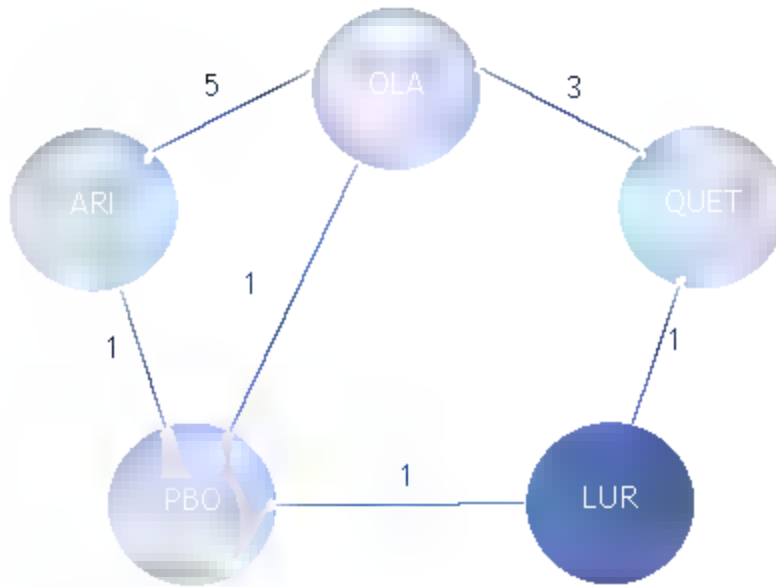
- p. występowanie objawów pozapiramidowych (akatyzyja, parkinsonizm, drżenie, dystonia),
 - q. stosowanie leków antycholinergicznyc (jako miara występowania objawów pozapiramidowych),
 - r. zmiana poziomu prolaktyny,
 - s. długość odstępu QTC > 400-500 ms/zmiana QTC,
 - t. sedacja.
4. dla badań długoterminowych
 - a. występowanie nawrotów
 - b. występowanie hospitalizacji.

W Tab. 23 – Tab. 25 oraz Tab. 26 – Tab. 28 przedstawiono dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych odpowiednio w badaniach krótkoterminowych oraz długoterminowych zakwalifikowanych do analizy.

Ryc. 3. Schemat sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej badań krótkoterminowych.



Ryc. 4. Schemat sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej badań długoterminowych.



Pierwszorzędownym punktem końcowym dla badań krótkoterminowych była zmiana nasilenia objawów schizofrenii oceniana w pierwszej kolejności jako zmiana wyniku skali PANSS lub jeśli takie dane nie były dostępne, jako zmiana wyniku skali BPRS lub wynik skali PANSS/BPRS na końcu badania. Podobną zasadę przyjęto dla podskal PANSS. W przypadku punktów końcowych dotyczących zmian wyników CGI-S i CGI-I, jeśli nie były dostępne dane o zmianie wyniku w czasie trwania badania, analizowano wyniki dla wymienionych skal na końcu badania.

Odnotowano dużą różnorodność definicji punktu końcowego „odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie”. W miarę dostępności danych w pierwszej kolejności ekstrahowano dane zgodnie z definicją odpowiedzi na leczenie z badań klinicznych lurazydonu, tj. redukcja wyniku skali PANSS o co najmniej 20%. W przypadku braku tak zdefiniowanego punktu końcowego, ekstrahowano dane dotyczące odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z definicją przyjętą przez autorów badania.

W przypadku badań długoterminowych odnotowano dużą różnorodność pod względem definicji nawrotu choroby, w tym również pomiędzy badaniami lurazydonu (PEARL 3 Ext i Tandon 2016). Różnorodność ta wynika z braku jednoznacznej definicji nawrotu u pacjentów ze schizofrenią. W badaniu PEARL 3 Ext nawrót objawów psychotycznych był zdefiniowany jako spełnienie jednego z 3 poniższych kryteriów:

1. pogorszenie całkowitego wyniku PANSS o $\geq 30\%$ oraz ocena CGI-S ≥ 3 ,
2. ponowna hospitalizacja z powodu pogorszenia psychozy,
3. pojawienie się myśli samobójczych, myśli morderczych i/lub ryzyka stworzenia zagrożenia.

W badaniu Tandon 2016 nawrót zdefiniowano jako spełnienie ≥ 1 z następujących kryteriów:

1. pogorszenie całkowitego wyniku PANSS o $\geq 25\%$ oraz oceny CGI-S o ≥ 1 dla dwóch kolejnych wizyt w odstępie nie dłuższym niż 10 dni,

2. przy każdej wizycie wynik PANSS wynosił ≥ 5 dla wrogości lub braku współpracy, lub ≥ 5 dla dwóch lub więcej elementów: niezwykle treści myślowe, urojenia, formalne zaburzenia myślenia lub omamy,
3. rozpoczęcie leczenia uzupełniającego lekiem przeciwpsychotycznym innym niż lurazydon, zwiększona dawka leku przeciwdepresyjnego lub stabilizatora nastroju, zwiększenie dawki lorazepamu (lub równoważnika benzodiazepiny) o ≥ 2 mg/d przez co najmniej 3 dni lub leczenie elektrowstrząsami,
4. niewystarczająca odpowiedź kliniczna lub zaostrzenie choroby podstawowej zgłaszane jako zdarzenie niepożądane,
5. celowe samookaleczenia lub powtarzające się agresywne zachowania, myśli lub próby samobójcze/mordercze,
6. hospitalizacja psychiatryczna z powodu pogorszenia schizofrenii.

W pozostałych badaniach, w których analizowano występowanie nawrotów, jako definicję nawrotu przyjmowano hospitalizację z przyczyn psychopatologicznych oraz spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: wynik CGI-I ≥ 5 ; wynik PANSS ≥ 5 dla podskal wrogości i braku współpracy przez 2 kolejne dni; $\geq 20\%$ wzrost całkowitego wyniku PANSS.

W związku z brakiem jednoznacznej definicji nawrotu, na potrzeby metaanalizy sieciowej przyjęto definicję nawrotu za autorami badań włączonych do analizy.

W badaniach krótkoterminowych ze względu na brak możliwości obliczenia SD dla zmiany QTC dla kwetiapiny oraz brak danych dla aripiprazolu zdecydowano o przeanalizowaniu jedynie ryzyka występowania długości odstępu QTC > 400 - 500 ms. W badaniach długoterminowych przeanalizowano oba parametry. Ze względu na bardzo małą liczbę zdarzeń (długość odstępu QTC > 400 - 500 ms), w niektórych badaniach równą 0, nie wykonano metaanalizy sieciowej, a wyniki z pojedynczych badań przedstawiono jedynie w formie tabelarycznej

w aneksach

8.21

i

8.22.

Tab. 23. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach krótkoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	zmiana PANSS	zmiana PANSS podskali pozytywnej	zmiana PANSS podskali negatywnej	zmiana PANSS podskali ogólnej	zmiana CGI-S	zmiana CGI-I	odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie
Arvanitis 1997	+	+			+	+	+
Beasley 1996 a	+	+	+		+		+
Beasley 1996 b	+	+	+		+		+
Borison 1996	+	+			+		
Bugarski-Kirola 2014	+	+	+		+		+
Correl 2016b	+	+	+		+	+	+
Corrigan 2004	+	+	+	+	+		
Cutler 2006	+	+	+		+	+	+
Cutler 2010	+	+	+	+	+		+
Davidson 2007	+						
Durgam 2015	+	+	+	+	+	+	+
Egan 2013	+	+	+		+		+
Fleischhacker 2009	+				+	+	+
Jindal 2013	+	+	+	+			+
Kahn 2007	+	+	+	+	+		+
Kane 2007	+						+
Kane 2009	+	+	+		+	+	+
Kinon 2011	+	+	+	+	+		
Landbloom 2016	+				+		+
Lindenmayer 2008	+	+	+	+	+		+
Litman 2014	+	+	+		+		
Loebel 2016							

Badanie	zmiana PANSS	zmiana PANSS podskali pozytywnej	zmiana PANSS podskali negatywnej	zmiana PANSS podskali ogólnej	zmiana CGI-S	zmiana CGI-I	odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie
Marder 2007	+						+
McEvoy 2007a	+	+	+		+	+	+
Mori 2004	+	+	+	+			
NAA104606 (Part A)	+						
NAA104606 (Part B)	+						
Nakamura 2009	+	+	+	+	+		+
Ogasa 2013	+	+	+	+	+	+	+
Patil 2007	+	+	+		+		+
PEARL 1	+	+	+	+	+		+
PEARL 2	+	+	+	+	+		
PEARL 3	+	+	+	+	+		+
Potkin 2015	+				+		
Riedel 2007	+	+	+	+			
Sacchetti 2008	+	+	+	+			+
Schmidt 2012	+	+	+	+			+
Shen 2014	+	+	+		+		
Small 1997	+	+	+		+	+	+
Wang 2017	+						

Tab. 24. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach krótkoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD).

Badanie	zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	zakończenie leczenia z powodu AE	AE	SAE	zmiana masy ciała	istotny kliniczne wzrost masy ciała	zmiana poziomu prolaktyny
Arvanitis 1997	+	+	+			+	+	+
Beasley 1996a	+	+	+			+		
Beasley 1996b	+	+	+					+
Borison 1996	+	+	+			+	+	+
BugarskiKirola 2014	+	+	+	+	+	+	+	
Correl 2016b		+				+	+	+
Corrigan 2004	+	+	+	+	+			
Cutler 2006	+	+	+	+	+			
Cutler 2010	+	+	+	+	+	+	+	+
Davidson 2007	+	+	+	+	+	+	+	+
Durgam 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
Egan 2013	+	+	+	+	+			
Fleischhacker 2009	+	+	+					
Jindal 2013	+						+	
Kahn 2007	+	+	+	+	+	+		+
Kane 2007	+	+	+	+	+	+	+	
Kane 2009								
Kinon 2011	+	+	+	+		+	+	+
Landbloom 2016	+	+	+	+	+		+	
Lindenmayer 2008	+	+	+	+	+	+	+	+

Badanie	zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	zakończenie leczenia z powodu AE	AE	SAE	zmiana masy ciała	istotny kliniczny wzrost masy ciała	zmiana poziomu prolaktyny
Litman 2014	+	+	+	+		+		
Loebel 2016	+	+	+	+		+	+	+
Marder 2007	+	+	+	+	+	+	+	+
McEvoy 2007a	+	+	+	+	+	+	+	+
Mori 2004								
NAA104606 (Part A)	+	+	+	+				
NAA104606 (Part B)	+	+	+	+				
Nakamura 2009	+	+	+	+	+		+	
Ogasa 2013	+	+	+	+	+	+		
Patil 2007	+	+	+	+		+		+
PEARL 1	+	+	+	+	+	+	+	
PEARL 2	+	+	+	+		+	+	+
PEARL 3	+	+	+	+		+	+	
Potkin 2015	+	+	+	+		+	+	
Riedel 2007					+	+	+	
Sacchetti 2008	+	+	+					
Schmidt 2012	+	+	+	+	+		+	+
Shen 2014	+	+	+	+	+	+	+	
Small 1997	+	+	+				+	+
Wang 2017	+							

Tab. 25. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach krótkoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD 2).

Badanie	występowanie zdarzeń EPS	stosowanie leków antycholinergicznyc	akatyzyja	parkinsonizm	drżenie	dystonia	długość odstępu QTc > 400-500 ms/ zmiana QTc	sedacja
Arvanitis 1997	+		+	+		+		
Beasley 1996a		+						
Beasley 1996b		+	+		+	+		
Borison 1996		+						
Bugarski-Kirola 2014			+					
Correl 2016b	+		+	+	+			+
Corrigan 2004	+							
Cutler 2006	+	+	+				+	+
Cutler 2010	+	+						+
Davidson 2007			+		+			
Durgam 2015			+				+	
Egan 2013								
Fleischhacker 2009								
Jindal 2013		+	+					
Kahn 2007	+	+						
Kane 2007		+						
Kane 2009								
Kinon 2011								
Landbloom 2016	+		+					
Lindenmayer 2008	+							+
Litman 2014								+

Badanie	występowanie zdarzeń EPS	stosowanie leków antycholinergicznyc	akatyzyja	parkinsonizm	drżenie	dystonia	długość odstępu QTC > 400-500 ms/ zmiana QTC	sedacja
Loebel 2016	+	+	+	+	+		+	+
Marder 2007		+	+				+	
McEvoy 2007a	+	+	+				+	
Mori 2004								
NAA104606 (Part A)					+			+
NAA104606 (Part B)			+		+			+
Nakamura 2009		+	+				+	+
Ogasa 2013		+	+		+			+
Patil 2007			+					
PEARL 1		+	+	+		+	+	+
PEARL 2		+	+	+	+	+	+	+
PEARL 3	+	+	+	+	+	+	+	
Potkin 2015		+	+					+
Riedel 2007		+	+					+
Sacchetti 2008								
Schmidt 2012	+		+	+	+	+		+
Shen 2014								+
Small 1997		+	+		+			
Wang 2017	+							

Tab. 26. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach długoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Nawrót	Hospitalizacje	zmiana PANSS	zmiana PANSS podskali pozytywnej	zmiana PANSS podskali negatywnej	zmiana PANSS podskali ogólnej	zmiana CGI-S	zmiana CGI-I

Badanie	Nawrót	Hospitalizacje	zmiana PANSS	zmiana PANSS podskali pozytywnej	zmiana PANSS podskali negatywnej	zmiana PANSS podskali ogólnej	zmiana CGI-S	zmiana CGI-I
Chrzanowski 2006			+	+	+		+	
Dellva 1997	+	+						
Fleischhacker 2009			+					
Kane 2009			+	+	+		+	
Lieberman 2005		+	+				+	
McQuade 2004			+					
Newcomer 2009								
Parabiaghi 2016								
PEARL 3 Ext	+	+	+	+	+		+	
Pigott 2003	+		+	+	+		+	+
Tandon 2016	+							
Voruganti 2007			+	+	+	+		

Tab. 27. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach długoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD).

Badanie	odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie	zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	zakończenie leczenia z powodu AE	AE	SAE	zmiana masy ciała	istotny kliniczny wzrost masy ciała	zmiana poziomu prolaktyny
Chrzanowski 2006		+	+	+		+	+	+	+
Dellva 1997			+	+					
Fleischhacker 2009		+	+	+		+	+	+	+
Kane 2009	+	+	+	+		+	+	+	+

Badanie	odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie	zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	zakończenie leczenia z powodu AE	AE	SAE	zmiana masy ciała	istotny kliniczny wzrost masy ciała	zmiana poziomu prolaktyny
Lieberman 2005		+	+	+		+	+	+	+
McQuade 2004	+	+	+	+			+	+	
Newcomer 2009		+	+	+	+	+	+		+
Parabiaghi 2016		+	+	+					
PEARL 3 Ext		+	+	+	+		+	+	+
Pigott 2003		+	+	+	+		+	+	+
Tandon 2016		+	+	+	+	+			
Voruganti 2007							+		

Tab. 28. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach długoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD).

Badanie	występowanie zdarzeń EPS	stosowanie leków antycholinergicznym	akatyzyja	parkinsonizm	drżenie	dystonia	długość odstępu QTC > 400-500 ms/ zmiana QTC	se dacja
Chrzanowski 2006	+	+	+		+		+	
Dellva 1997								
Fleischhacker 2009	+	+	+		+		+	
Kane 2009		+	+					+
Lieberman 2005		+					+	
McQuade 2004	+		+	+				
Newcomer 2009		+	+					+
Parabiaghi 2016								

Badanie	występowanie zdarzeń EPS	stosowanie leków antycholinergicznyc	akatyzya	parkinsonizm	drżenie	dystonia	długość odstępu QTC > 400-500 ms/ zmiana QTC	sekcja
PEARL 3 Ext	+	+	+	+			+	
Pigott 2003	+	+	+		+		+	
Tandon 2016		+	+					+
Voruganti 2007								

4.2.3.2 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocena heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

4.2.3.2.1 Badania krótkoterminowe

Do analizy klinicznej badań krótkoterminowych zakwalifikowano 40 badań skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny w populacji pacjentów ze schizofrenią. Wszystkie badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, z czego większość została wykonana metodą podwójnie ślepej próby (z wyjątkiem Sacchetti 2008 i Wang 2017). Badanie Sacchetti 2008 było badaniem pojedynczo zaślepionym, natomiast badanie Wang 2017 miało charakter próby otwartej. W przypadku badania Mori 2004 brak jest informacji o tym, czy badanie było zaślepione.

Pięć spośród zidentyfikowanych badań zostały określone jako badania zakończone niepowodzeniem (ang. „*failed study*”): NAA104606 part A, Bugarski-Kirola 2014, Cutler 2010 Kinon 2011 i Potkin 2015. Badania zakończone niepowodzeniem zdefiniowano jako próby kliniczne, w których nie udało się uzyskać istotnej przewagi leku stanowiącego aktywną kontrolę (lek o udowodnionej i znanej skuteczności) nad placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyniki tego typu badań należy interpretować z odpowiednią ostrożnością. Analiza przeprowadzona przez ekspertów FDA wykazała, iż ok. 25% badań klinicznych w schizofrenii, kontrolowanych placebo, zakończonych jest niepowodzeniem. Należy podkreślić, że badania, które zostały przeanalizowane przez eksperta FDA dotyczyły leków o udowodnionej skuteczności w schizofrenii (Laughren 2001). W związku z powyższym przeprowadzono analizę wrażliwości dot. skuteczności, w której wykluczono wymienione badania.

Zidentyfikowane badania różniły się pomiędzy sobą długością czasu obserwacji. W miarę dostępności danych do analizy badań krótkoterminowych włączano wyniki raportowane po 6 tygodniach trwania badania. W przypadku braku wyników po 6 tygodniach, analizowano dane dostępne dla okresu czasu najbliższego 6. tygodniom, przy czym jako minimalną długość terapii przyjęto 4 tygodnie, a maksymalną 12 tygodni.

Badania zakwalifikowane do metaanalizy sieciowej zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią. W prawie wszystkich badaniach większość pacjentów stanowili mężczyźni, jedynie w badaniu Wang 2017 rozkład płci w badaniu był równomierny. W większości badań wiek pacjentów zakwalifikowanych do leczenia był zbliżony i mieścił się w granicach 35-42 lata, w badaniu Wang 2017 wiek pacjentów był niższy i wynosił 19-26 lat, natomiast w badaniu Mori 2004 wyższy i wynosił ok. 60 lat.

W badaniach klinicznych leków antypsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią stosowane są zarówno stałe dawki leku (ang. *fixed dose*) oraz zmienne dawki leku (ang. *flexible dose*). Do analizy klinicznej kwalifikowano badania, w których dawkowanie leków było zgodne z opisanym w ChPL (patrz rozdział 3.6.1). W przypadku, gdy w jednym badaniu raportowano wyniki dla dwóch lub więcej różnych dawek leku w porównaniu z jedną grupą placebo wyniki w grupach analizowanego leku łączono zgodnie z metodyką opisaną w Cochrane Handbook.

W większości badań krótkoterminowych pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena objawów nasilenia schizofrenii przedstawiona za pomocą skali PANSS lub BPRS. Dostępność danych w badaniach klinicznych dotyczącą punktów końcowych wybranych do analizy przedstawiono w Tab. 23 – Tab. 25.

4.2.3.2 Badania długoterminowe

Do analiz badań długoterminowych zakwalifikowano 12 badań skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny w populacji pacjentów ze schizofrenią. Wszystkie badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, z czego większość została wykonana metodą podwójnie ślepej próby (8 badań), 3 badania metodą próby otwartej, a jedno badanie było pojedynczo zaślepienie.

Zidentyfikowane badania różniły się pomiędzy sobą długością czasu obserwacji, który wynosił od 24 do 78 tygodni. Zidentyfikowano 2 publikacje (Pigott 2003 i Chrzanowski 2006) – pierwsza z nich dotyczyła porównania skuteczności aripiprazolu z placebo w czasie 26 tygodni terapii, a druga była jej przedłużeniem – pacjenci byli ponownie randomizowani do grupy aripiprazolu lub olanzapiny. W miarę możliwości do analizy w pierwszej kolejności włączano dane pochodzące z badania Chrzanowski 2006, a w przypadku braku danych dla wybranych punktów końcowych – z badania Pigott 2003. Ponadto wykonano analizę wrażliwości, w której zamiast danych pochodzących z badania Chrzanowski 2006, wykorzystano dane z Pigott 2003 (pod warunkiem, iż do sieci dowodów włączone było co najmniej 1 badanie z grupą placebo, poza Pigott 2003).

Badania zakwalifikowane do metaanalizy sieciowej zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią. We wszystkich badaniach wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia obserwacji był zbliżony, a większość populacji stanowili mężczyźni.

We wszystkich badaniach długoterminowych stosowano dawkowanie typu *flexible dose*, a zakres dawek mieścił się w granicach zdefiniowanych w ChPL i przyjętych w niniejszej analizie.

Zidentyfikowane badania długoterminowe różniły się pomiędzy sobą pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego. Jako pierwszorzędowne punkty końcowe oceniano między innymi: występowanie nawrotów schizofrenii, nasilenie objawów choroby (w skali PANSS), przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, istotny klinicznie wzrost masy ciała, czy występowanie zespołu metabolicznego. Dostępność danych w badaniach klinicznych dotyczącą punktów końcowych wybranych do analizy przedstawiono w Tab. 26 – Tab. 28.

Badanie Tandon 2016 obejmowało 2 fazy:

- faza stabilizacji, w której wszyscy pacjenci przyjmowali lurazydon przez 12-24 tygodnie (faza *open-label*, bez randomizacji)
- faza randomizowana, podwójnie zaślepiena, w której pacjenci randomizowani byli do grup lurazydonu i placebo (czas obserwacji równy 28 tygodni).

Do metaanalizy sieciowej włączono wyniki pochodzące jedynie z fazy randomizowanej. Pacjenci rozpoczynający fazę randomizowaną byli uprzednio leczeni przez 12-24 tygodnie lurazydonem, co się wiąże z niższymi wynikami w skali PANSS i CGI-S na początku fazy randomizowanej. Taka konstrukcja badania odbiega od konstrukcji drugiego badania lurazydonu oraz badań dla zdefiniowanych komparatorów. W związku z tym wyniki z badania Tandon 2016 dotyczące nasilenia objawów choroby pominięto w analizie podstawowej, a włą-

czono jedynie w analizie wrażliwości. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz nawrotów choroby i hospitalizacji włączono do analizy podstawowej.

4.3 Analiza skuteczności - porównania bezpośrednie

W bieżącej części analizy skuteczności przedstawiono jedynie wybrane punkty końcowe (wymieniono je w podrozdziałach dotyczących badań krótkoterminowych i długoterminowych). Przyczyną takiego postępowania jest bardzo duża złożoność niniejszej analizy: duża liczba badań, komparatorów, a także punktów końcowych dotyczących skuteczności zidentyfikowanych w badaniach, która skutkowałaby znacznym utrudnieniem analizy uzyskanych wyników, a także zmniejszeniem ich czytelności. Wybór punktów końcowych oparto na uzasadnieniu metodologicznym związanym ze wskazaniem do stosowania leku (schizofrenia) oraz dostępnością wyników dla określonych punktów końcowych w badaniach lurazydonu i komparatorów, co pozwoliło na skuteczne przeprowadzenie metaanaliz i właściwą ocenę skuteczności analizowanego leku w porównaniu z komparatorami.

4.3.1 Badania krótkoterminowe

Prezentowane w tej części analizy punkty końcowe:

1. zmiana całkowitego wyniku PANSS,
2. zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS,
3. zmiana wyniku podskali pozytywnej PANSS,
4. zmiana wyniku podskali ogólnej PANSS,
5. zmiana wyniku CGI-S,
6. wynik CGI-I,
7. odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie,
8. zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
9. zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach lurazydonu przedstawiono w aneksie 8.18.1.

Skuteczność krótkoterminowej terapii lurazydonem w leczeniu schizofrenii oceniano na podstawie 6 krótkoterminowych randomizowanych prób klinicznych (Nakamura 2009, Ogas 2013, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Potkin 2015). Badanie Loebel 2016 wyłączone z większości ocenianych w analizie skuteczności punktów końcowych ze względu na nietypową konstrukcję badania, która uniemożliwiła połączenie wyników z pozostałymi badaniami (szczegółowy opis w rozdziale dotyczącym metodologii badań, 4.2.1.1.1). Wyniki tego badania uwzględniono jedynie w punktach końcowych związanych z zakończeniem badania.

We wszystkich uwzględnionych badaniach krótkoterminowych komparatorem dla lurazydonu było placebo, a w trzech spośród omawianych badań zastosowano również aktywny komparator: w badaniu PEARL 2 - olanzapinę, w badaniu PEARL 3 - kwetiapinę XR, a w badaniu Potkin 2015 - haloperidol (substancja nie należy do grupy analizowanych w niniejszym dokumencie komparatorów). W badaniach stosowano szeroki zakres dawek

lurazydonu (40, 80, 120 i 160 mg/d), dlatego analizę skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na poszczególne dawki; natomiast, zgodnie z opisaną w 4.2.1.1.1. metodyką, dawkę 20 mg/d, która wystąpiła w dwóch badaniach, pominięto w analizie.

Ze względu na fakt, że badanie Potkin 2015 autorzy określili jako zakończone niepowodzeniem, podstawową wersję analizy skuteczności przeprowadzono bez udziału tego badania, jednak zaprezentowano dodatkowo wyniki z uwzględnieniem omawianego badania.

4.3.1.1 Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie)

4.3.1.1.1 PANSS

4.3.1.1.1.1 PANSS – wynik całkowity

Pierwszorzędownym punktem końcowym, który oceniano we wszystkich badaniach była zmiana wyniku całkowitego w skali PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia. Metaanaliza danych wykazała istotną statystycznie wyższą skuteczność lurazydonu we wszystkich analizowanych dawkach nad placebo (Tab. 29., Ryc. 5).

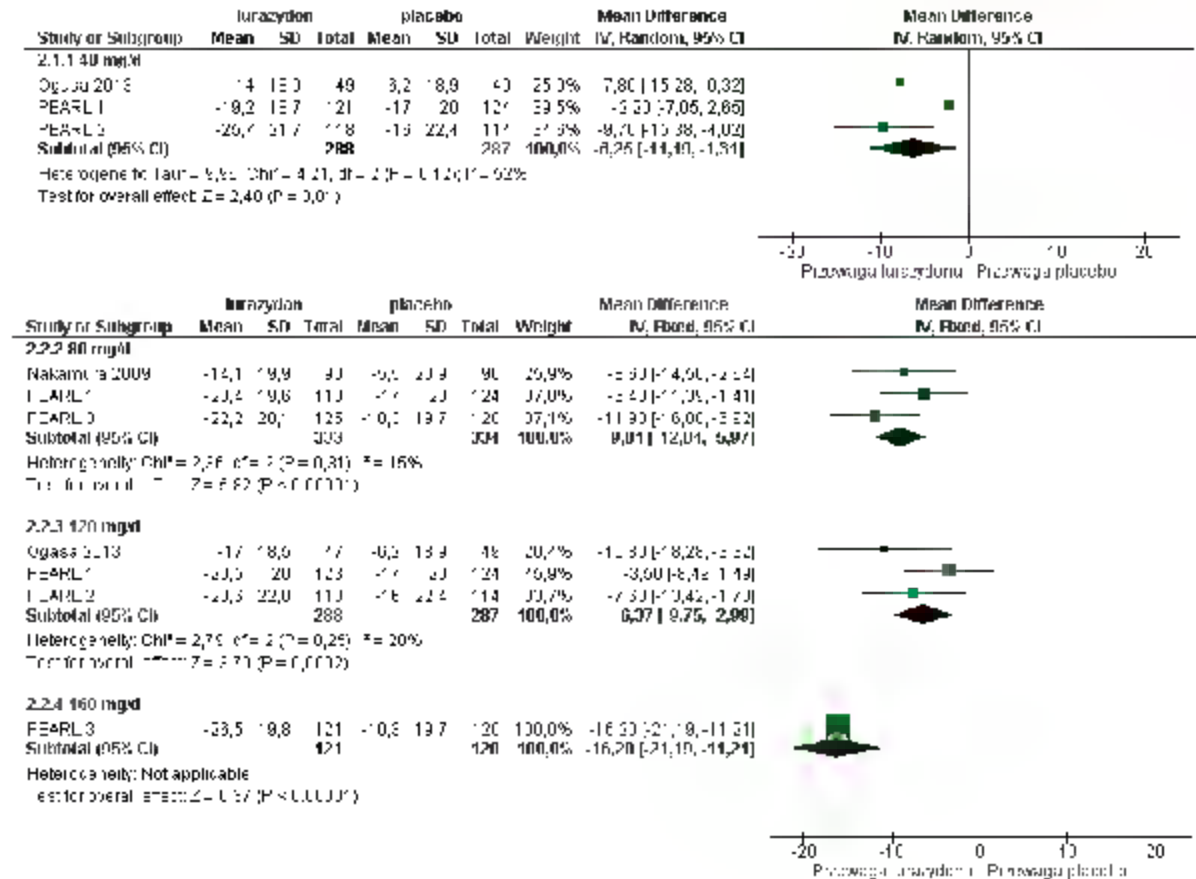
Stosowanie lurazydonu w dawce 40 mg/d powodowało średnie zmniejszenie całkowitego wyniku PANSS średnio o 6,25 (95% CI: -11,19; -1,31), $p=0,01$. Dane dla tej dawki charakteryzowały się jednak dużą heterogenicznością ($I^2=52\%$). Grupa lurazydonu 80 mg/d uzyskiwała wyższą skuteczność niż grupa z dawką 40 mg/d (MD=-9,01 (95% CI: -12,04; -5,97), $p<0,00001$, oraz niską heterogeniczność ($I^2=15\%$). Dawka 120 mg/d wykazała skuteczność zbliżoną do najniższej z analizowanych dawek: MD=-6,37 (95% CI: -9,75; -2,99), $p=0,0002$. Najwyższy spadek całkowitego wyniku PANSS po 6 tygodniach leczenia uzyskali pacjenci przyjmujący lurazydon w dawce 160 mg/d (MD=-16,20 (95% CI: -21,19; -11,21), $p<0,00001$; dane dla tej dawki pochodziły tylko z jednego badania (PEARL 3).

Tab. 29. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-14,0	18,9	49	-6,2	18,9	49	-7,80 (-15,28; -0,32)
	PEARL 1	-19,2	18,7	121	-17,0	20,0	124	-2,20 (-7,05; 2,65)
	PEARL 2	-25,7	21,7	118	-16,0	22,4	114	-9,70 (-15,38; -4,02)
Metaanaliza (random effect model)								-6,25 (-11,19; -1,31) p=0,01
80 mg/d	Nakamura 2009	-14,1	19,9	90	-5,5	20,9	90	-8,60 (-14,56; -2,64)
	PEARL 1	-23,4	19,6	118	-17,0	20,0	124	-6,40 (-11,39; -1,41)
	PEARL 3	-22,2	20,1	125	-10,3	19,7	120	-11,90 (-16,88; -6,92)
Metaanaliza (fixed effect model)								-9,01 (-12,04; -5,97) p<0,00001
120 mg/d	Ogasa 2013	-17,0	18,5	47	-6,2	18,9	49	-10,80 (-18,28; -3,32)
	PEARL 1	-20,5	20,0	123	-17,0	20,0	124	-3,50 (-8,49; 1,49)
	PEARL 2	-23,6	22,8	118	-16,0	22,4	114	-7,60 (-13,42; -1,78)
Metaanaliza (fixed effect model)								-6,37 (-9,75; -2,99) p=0,0002

160 mg/d	PEARL 3	-26,5	19,8	121	-10,3	19,7	120	-16,20 (-21,19; -11,21) p<0,00001
----------	---------	-------	------	-----	-------	------	-----	--------------------------------------

Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.



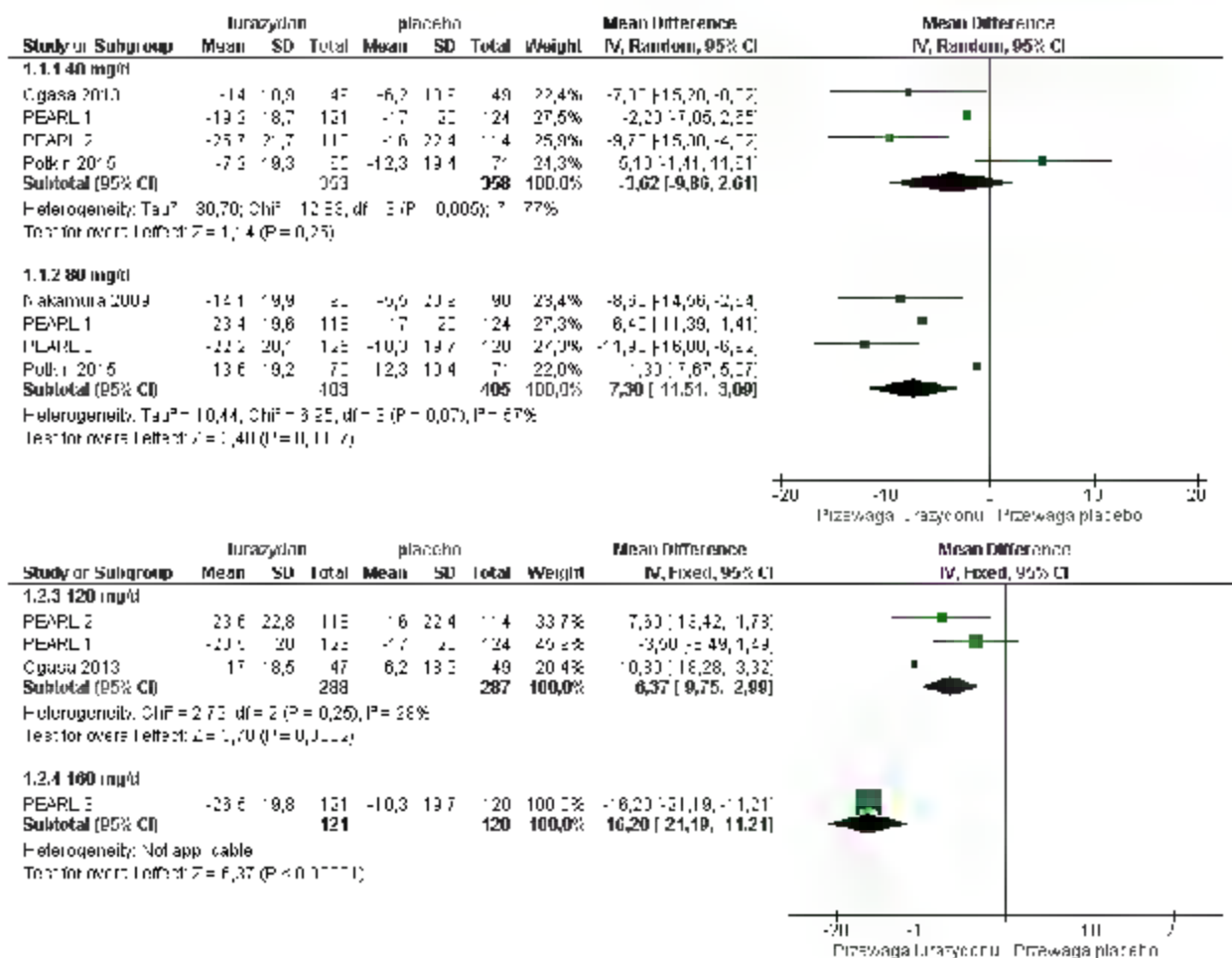
Po uwzględnieniu w metaanalizie wyników badania Potkin 2015 (Tab. 30, Ryc. 6) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lurazydonu w dawce 40 mg/d nad placebo, heterogeniczność badań dla dawek 40 mg/d oraz 80 mg/d znacząco wzrosła, a średnia zmiana PANSS w obu tych grupach zmniejszyła się.

Tab. 30. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	Ogasa 2013	-14,0	18,9	49	-6,2	18,9	49	-7,80 (-15,28; -0,32)
	PEARL 1	-19,2	18,7	121	-17,0	20,0	124	-2,20 (-7,05; 2,65)
	PEARL 2	-25,7	21,7	118	-16,0	22,4	114	-9,70 (-15,38; -4,02)
	Potkin 2015	-7,2	19,3	65	-12,3	19,4	71	5,10 (-1,41; 11,61)
Metaanaliza (random effect model)							-3,62 (-9,86; 2,61)	
							p=0,25	
80 mg/d	Nakamura 2009	-14,1	19,9	90	-5,5	20,9	90	-8,60 (-14,56; -2,64)
	PEARL 1	-23,4	19,6	118	-17,0	20,0	124	-6,40 (-11,39; -1,41)
	PEARL 3	-22,2	20,1	125	-10,3	19,7	120	-11,90 (-16,88; -6,92)

	Potkin 2015	-13,6	19,2	70	-12,3	19,4	71	-1,30 (-7,67; 5,07)
Metaanaliza (random effect model)								-7,30 (-11,51; -3,09) p=0,0007
120 mg/d	Ogasa 2013	-17,0	18,5	47	-6,2	18,9	49	-10,80 (-18,28; -3,32)
	PEARL 1	-20,5	20,0	123	-17,0	20,0	124	-3,50 (-8,49; 1,49)
	PEARL 2	-23,6	22,8	118	-16,0	22,4	114	-7,60 (-13,42; -1,78)
Metaanaliza (fixed effect model)								-6,37 (-9,75; -2,99) p=0,0002
160 mg/d	PEARL 3	-26,5	19,8	121	-10,3	19,7	120	-16,20 (-21,19; -11,21) p<0,00001

Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.



4.3.1.1.1.2 PANSS - podskala negatywna

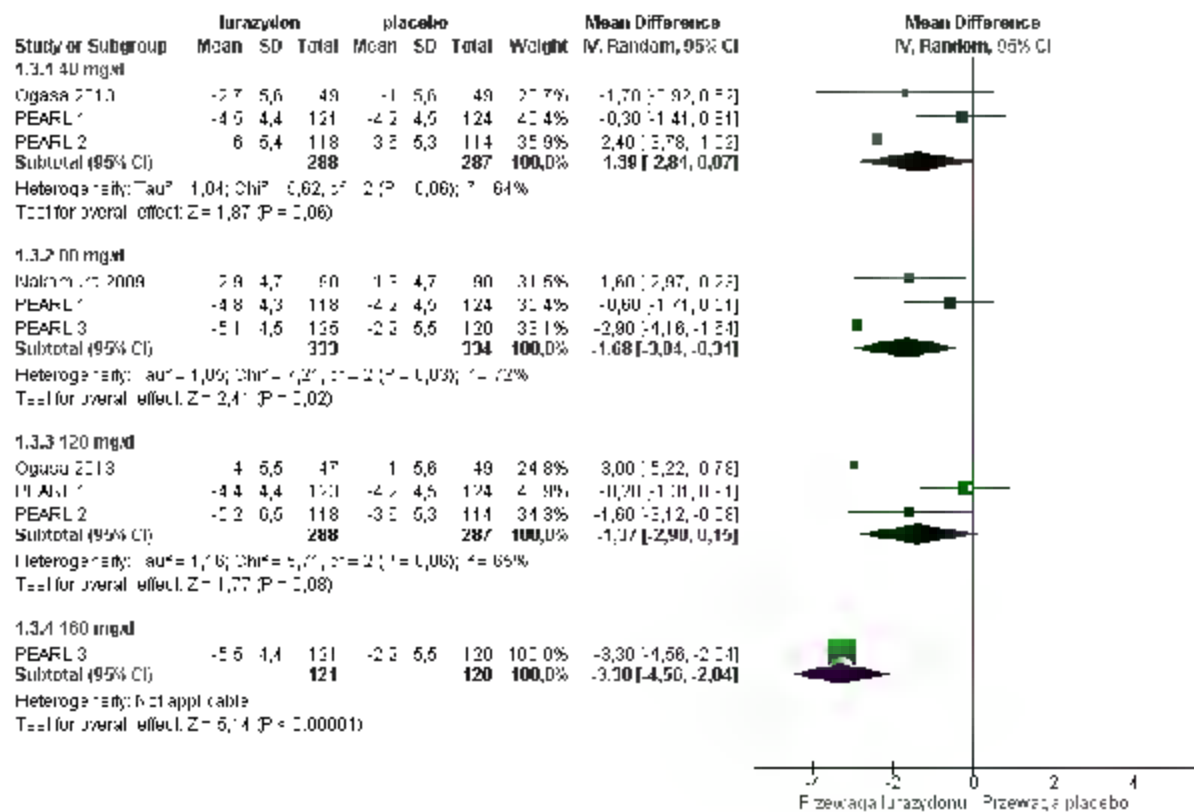
Objawy negatywne w schizofrenii oceniano w badaniach za pomocą podskali negatywnej PANSS. Jako punkt końcowy oceniano zmianę wyniku podskali negatywnej PANSS od początku do 6. tygodnia leczenia. Wyniki badań i metaanaliz zestawiono w Tab. 31., a graficznie przedstawiono je na Ryc. 7. Leczenie lurazydonem wykazało istotną statystycznie przewagę nad placebo w zmianie wyniku podskali negatywnej PANSS dla dawek 80 mg/d (MD=-1,39 (95% CI: -2,84; 0,07), p=0,06) oraz 160 mg/d (MD=-3,30 (95% CI: -4,56; -2,04), p<0,00001). Dla dawek 40 mg/d i 120 mg/d wykazano tendencję w kierunku przewagi lurazydonu nad

placebo (odpowiednio: MD=-1,68 (95% CI: -3,04; -0,31), p=0,02 oraz MD=-1,37 (95% CI: -2,90; 0,15), p=0,08). Wyniki uzyskane dla trzech niższych dawek były zbliżone, największą zmianę wykazano dla dawki 160mg/d. Dane dla wszystkich metaanaliz, które uwzględniły wyniki z więcej niż jednego badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością: dla dawki 40 mg/d - $I^2=64%$, 80 mg/d - $I^2=72%$, 120 mg/d - $I^2=65%$.

Tab. 31. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-2,7	5,6	49	-1,0	5,6	49	-1,70 (-3,92; 0,52)
	PEARL 1	-4,5	4,4	121	-4,2	-4,5	124	-0,30 (-1,41; 0,81)
	PEARL 2	-6,0	5,4	118	-3,6	5,3	114	-2,40 (-3,78; -1,02)
Metaanaliza (random effect model)								-1,39 (-2,84; 0,07) p=0,06
80 mg/d	Nakamura 2009	-2,9	4,7	90	-1,3	4,7	90	-1,60 (-2,97; -0,23)
	PEARL 1	-4,8	4,3	118	-4,2	-4,5	124	-0,60 (-1,71; 0,51)
	PEARL 3	-5,1	4,5	125	-2,2	5,5	120	-2,90 (-4,16; -1,64)
Metaanaliza (random effect model)								-1,68 (-3,04; -0,31) p=0,02
120 mg/d	Ogasa 2013	-4,0	5,5	47	-1,0	5,6	49	-3,00 (-5,22; -0,78)
	PEARL 1	-4,4	4,4	123	-4,2	-4,5	124	-0,20 (-1,31; 0,91)
	PEARL 2	-5,2	6,5	118	-3,6	5,3	114	-1,60 (-3,12; -0,08)
Metaanaliza (random effect model)								-1,37 (-2,90; 0,15) p=0,08
160 mg/d	PEARL 3	-5,5	4,4	121	-2,2	5,5	120	-3,30 (-4,56; -2,04) p<0,00001

Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.



4.3.1.1.1.3 PANSS - podskala pozytywna

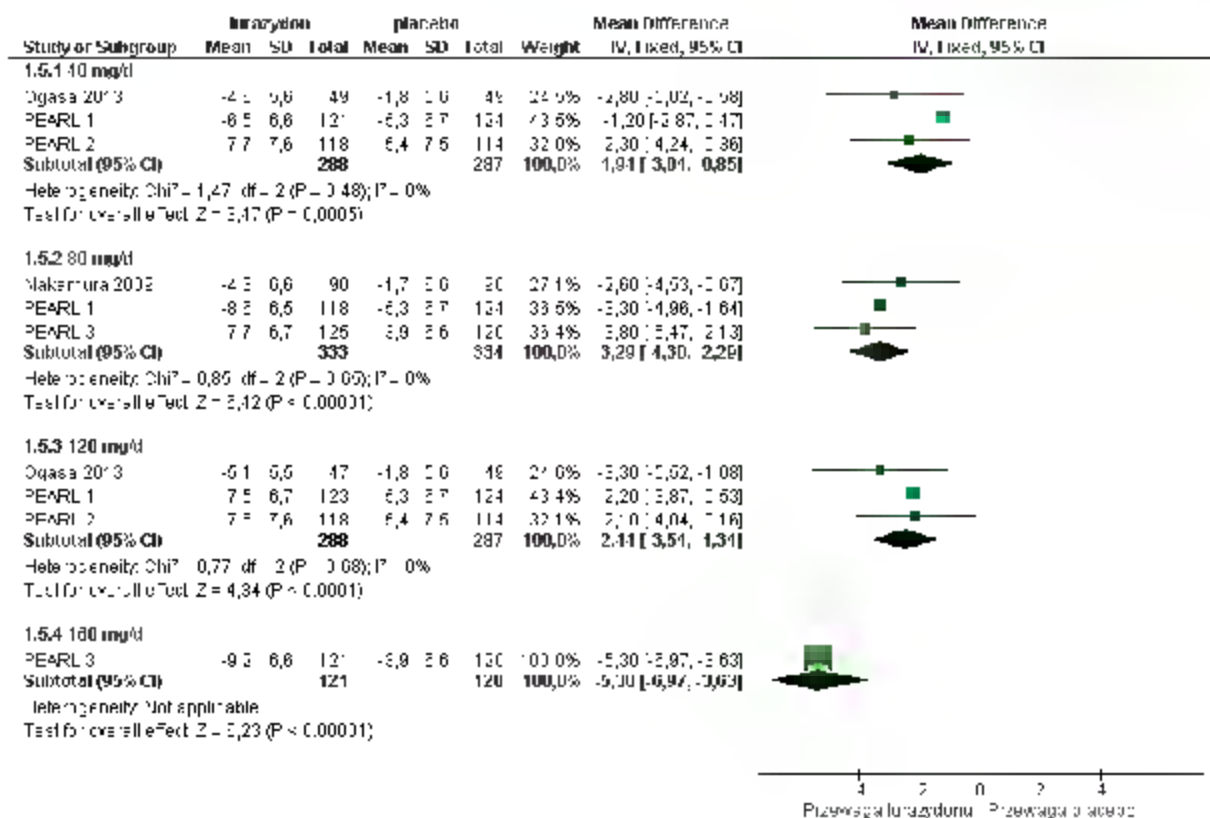
Objawy pozytywne schizofrenii oceniano w badaniach za pomocą podskali pozytywnej PANSS. Zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia była istotnie statystycznie większa dla wszystkich analizowanych dawek lurazydonu niż dla placebo (Tab. 32, Ryc. 8). Dane dla wszystkich dawek charakteryzowały się także niską heterogenicznością ($I^2=0\%$). Największą zmianę w wyniku podskali pozytywnej PANSS wykazano dla dawki 160 mg/d (MD=-5,30 (95% CI: -6,97; -3,63), $p<0,00001$). Grupa lurazydonu w dawce 40 mg/d wykazała następujące wyniki: MD=-1,94 (95% CI: -3,04; -0,85), $p=0,0005$; w dawce 80 mg/d: MD=-3,29 (95% CI: -4,30; -2,29), $p<0,00001$; a w dawce 120 mg/d: MD=-2,44 (95% CI: -3,54; -1,34), $p<0,0001$.

Tab. 32. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-4,6	5,6	49	-1,8	5,6	49	-2,80 (-5,02; -0,58)
	PEARL 1	-6,5	6,6	121	-5,3	6,7	124	-1,20 (-2,87; 0,47)
	PEARL 2	-7,7	7,6	118	-5,4	7,5	114	-2,30 (-4,24; -0,36)
Metaanaliza (fixed effect model)								-1,94 (-3,04; -0,85) p=0,0005
80 mg/d	Nakamura 2009	-4,3	6,6	90	-1,7	6,6	90	-2,60 (-4,53; -0,67)
	PEARL 1	-8,6	6,5	118	-5,3	6,7	124	-3,30 (-4,96; -1,64)

	PEARL 3	-7,7	6,7	125	-3,9	6,6	120	-3,80 (-5,47; -2,13)
Metaanaliza (fixed effect model)								-3,29 (-4,30; -2,29) p<0,00001
120 mg/d	Ogasa 2013	-5,1	5,5	47	-1,8	5,6	49	-3,30 (-5,52; -1,08)
	PEARL 1	-7,5	6,7	123	-5,3	6,7	124	-2,20 (-3,87; -0,53)
	PEARL 2	-7,5	7,6	118	-5,4	7,5	114	-2,10 (-4,04; -0,16)
Metaanaliza (fixed effect model)								-2,44 (-3,54; -1,34) p<0,0001
160 mg/d	PEARL 3	-9,2	6,6	121	-3,9	6,6	120	-5,30 (-6,97; -3,63) p<0,00001

Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.



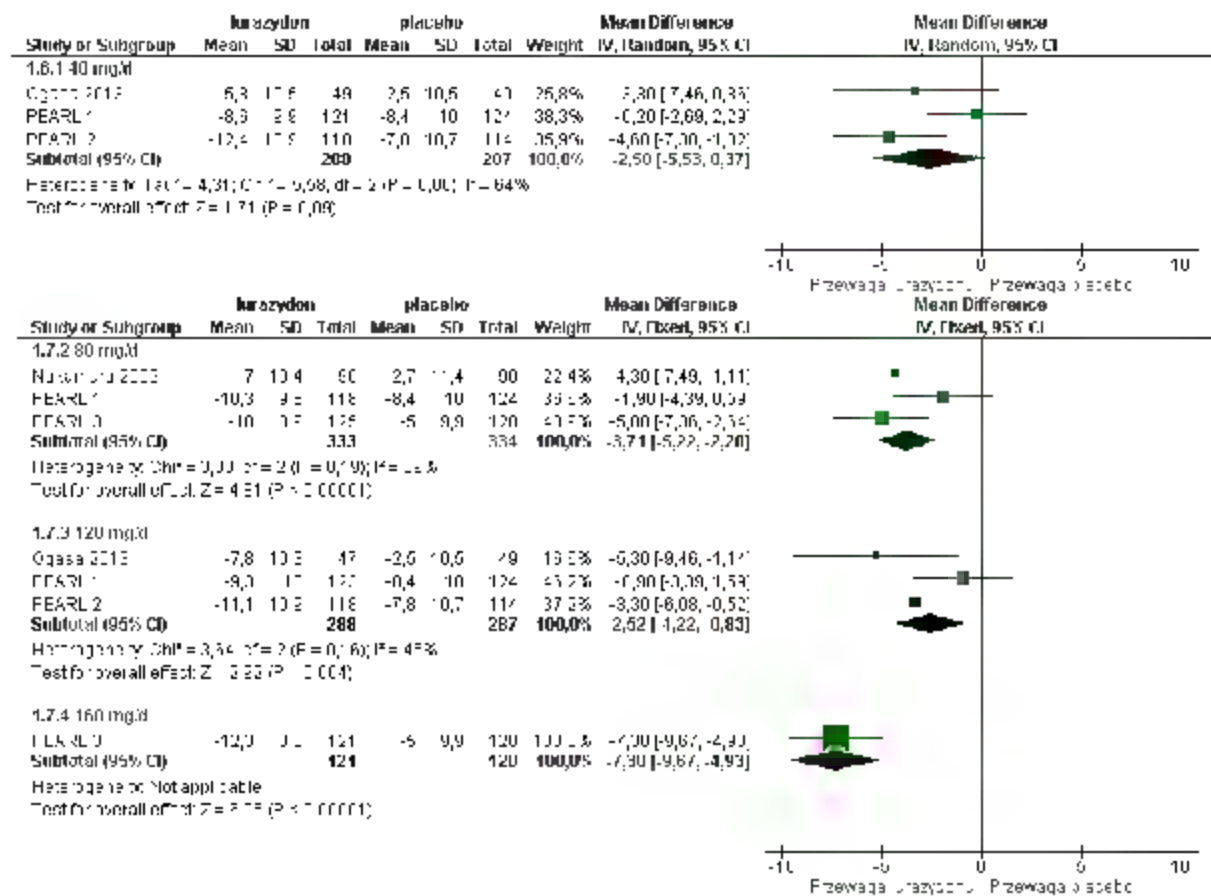
4.3.1.1.1.4 PANSS - podskala ogólna

W badaniach oceniano również zmianę wyniku podskali ogólnej PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia. Dla dawki lurazydonu 40mg/d nie wykazano istotnej statystycznie przewagi nad placebo, jednak wynik wskazuje na tendencję w kierunku tej przewagi (MD=-2,58 (95% CI: -5,53; 0,37), p=0,09). Dane dla tej grupy charakteryzowały się również dużą heterogenicznością (I²=64%). Dla dawek lurazydonu 80mg/d, 120 mg/d i 160 mg/d wykazano istotną statystycznie przewagę nad placebo dla omawianego punktu końcowego. W przypadku dawek 80 mg/d i 120 mg/d wyniki były zbliżone (odpowiednio: MD=-3,71 (95% CI: -5,22; -2,20), p<0,00001 oraz MD=-2,52 (95% CI: -4,22; -0,83), p=0,004), a heterogeniczność danych była średnia (odpowiednio 39 i 45%). Grupa przyjmująca lurazydon w dawce 160 mg/d uzyskała największą zmianę w podskali ogólnej PANSS - MD=-7,30 (95% CI: -9,67; -4,93), p<0,00001. Wyniki przedstawiono w Tab. 33. oraz na Ryc. 9.

Tab. 33. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-5,8	10,5	49	-2,5	10,5	49	-3,30 (-7,46; 0,86)
	PEARL 1	-8,6	9,9	121	-8,4	10,0	124	-0,20 (-2,69; 2,29)
	PEARL 2	-12,4	10,9	118	-7,8	10,7	114	-4,60 (-7,38; -1,82)
Metaanaliza (random effect model)								-2,58 (-5,53; 0,37) p=0,09
80 mg/d	Nakamura 2009	-7,0	10,4	90	-2,7	11,4	90	-4,30 (-7,49; -1,11)
	PEARL 1	-10,3	9,8	118	-8,4	10,0	124	-1,90 (-4,39; 0,59)
	PEARL 3	-10,0	8,9	125	-5,0	9,9	120	-5,00 (-7,36; -2,64)
Metaanaliza (fixed effect model)								-3,71 (-5,22; -2,20) p<0,00001
120 mg/d	Ogasa 2013	-7,8	10,3	47	-2,5	10,5	49	-5,30 (-9,46; -1,14)
	PEARL 1	-9,3	10,0	123	-8,4	10,0	124	-0,90 (-3,39; 1,59)
	PEARL 2	-11,1	10,9	118	-7,8	10,7	114	-3,30 (-6,08; -0,52)
Metaanaliza (fixed effect model)								-2,52 (-4,22; -0,83) p=0,004
160 mg/d	PEARL 3	-12,3	8,8	121	-5,0	9,9	120	-7,30 (-9,67; -4,93) p<0,00001

Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.



4.3.1.1.2 CGI-S

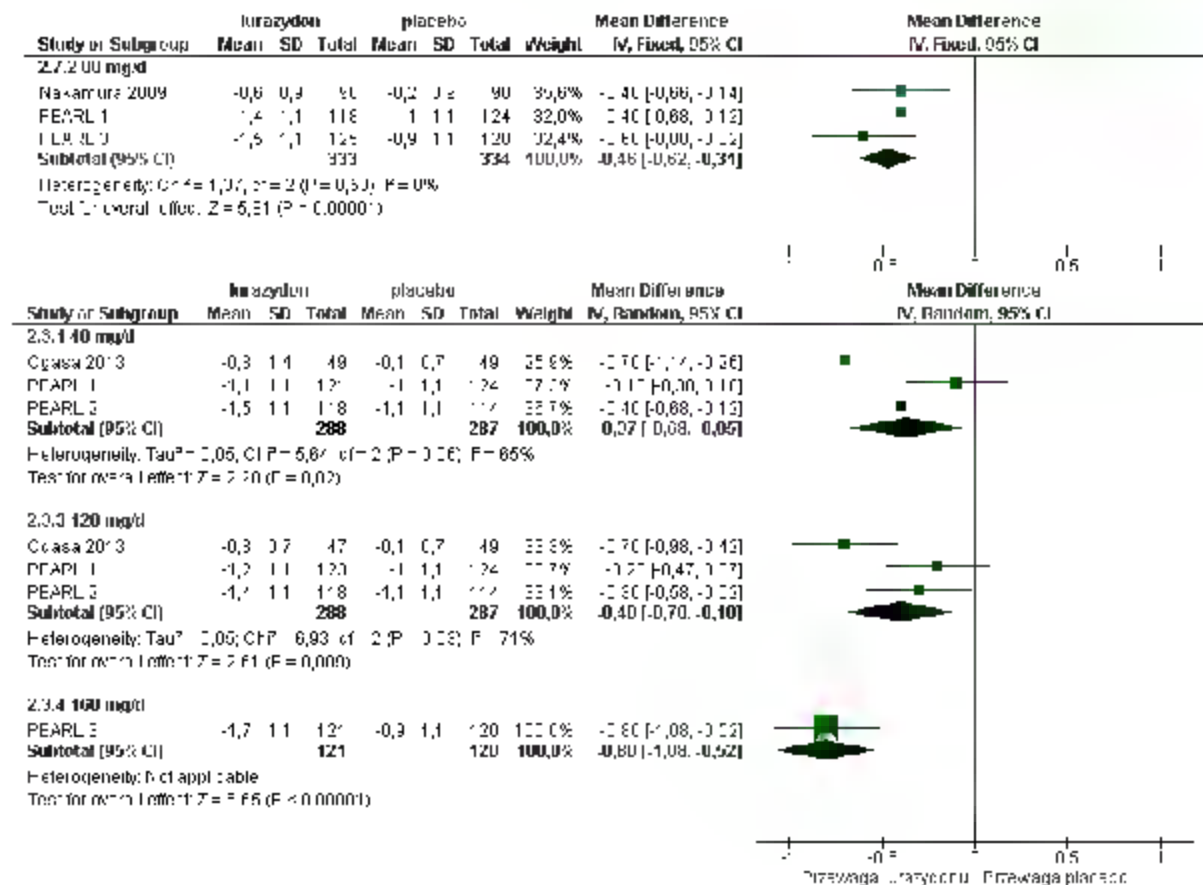
W badaniach oceniano również zmianę stopnia nasilenia choroby po 6 tygodniach leczenia na podstawie zmiany wyniku w skali CGI-S. Dla dawki 40 mg/d lurazydonu wykazano tendencję w kierunku przewagi nad placebo (MD=-0,37 (95% CI: -0,68; -0,05), p=0,02), a dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (I²=65%). Grupy lurazydonu w dawce 80 mg/d i 120 mg/d wykazały istotną statystycznie przewagę nad placebo, a ich wyniki były zbliżone (80 mg/d: MD=-0,46 (95% CI: -0,62; -0,31), p<0,00001; 120 mg/d: MD=-0,40 (95% CI: -0,70; -0,10), p=0,009). Jednak heterogeniczność danych dla tych dwóch dawek była znacząco różna (I² odpowiednio 0% i 71%). Najwyższy wynik wykazano dla dawki 160 mg/d: MD=-0,80 (95% CI: -1,08; -0,52), p<0,00001; jednak tak jak w poprzednich punktach końcowych - dane dla tej dawki uzyskano tylko z jednego badania (PEARL 3). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 34. oraz Ryc. 10.

Tab. 34. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	Ogasa 2013	-0,8	1,4	49	-0,1	0,7	49	-0,70 (-1,14; -0,26)
	PEARL 1	-1,1	1,1	121	-1,0	1,1	124	-0,10 (-0,38; 0,18)
	PEARL 2	-1,5	1,1	118	-1,1	1,1	114	-0,40 (-0,68; -0,12)

Metaanaliza (random effect model)								-0,37 (-0,68; -0,05) p=0,02
80 mg/d	Nakamura 2009	-0,6	0,9	90	-0,2	0,9	90	-0,40 (-0,66; -0,14)
	PEARL 1	-1,4	1,1	118	-1,0	1,1	124	-0,40 (-0,68; -0,12)
	PEARL 3	-1,5	1,1	125	-0,9	1,1	120	-0,60 (-0,88; -0,32)
Metaanaliza (fixed effect model)								-0,46 (-0,62; -0,31) p<0,00001
120 mg/d	Ogasa 2013	-0,8	0,7	47	-0,1	0,7	49	-0,70 (-0,98; -0,42)
	PEARL 1	-1,2	1,1	123	-1,0	1,1	124	-0,20 (-0,47; 0,07)
	PEARL 2	-1,4	1,1	118	-1,1	1,1	114	-0,30 (-0,58; -0,02)
Metaanaliza (random effect model)								-0,40 (-0,70; -0,10) p=0,009
160 mg/d	PEARL 3	-1,7	1,1	121	-0,9	1,1	120	-0,80 (-1,08; -0,52) p<0,00001

Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku CGI-S.

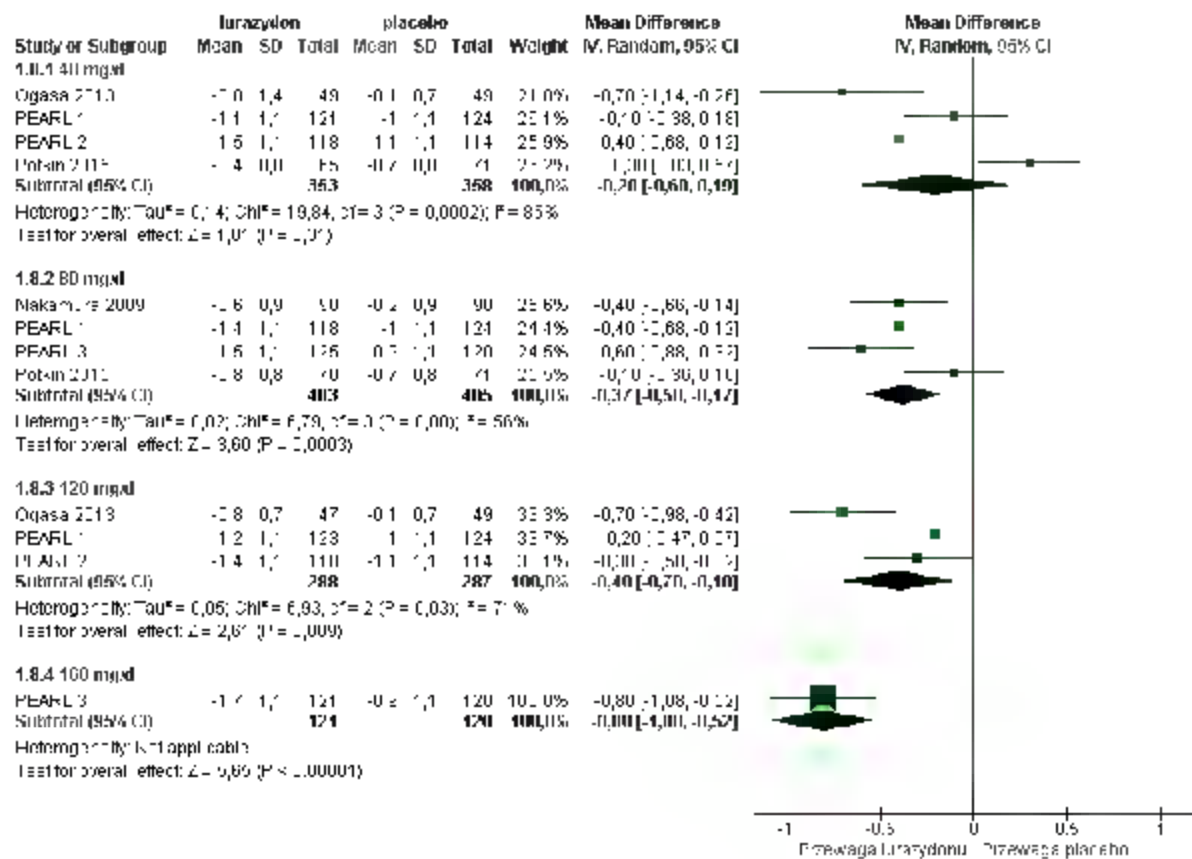


Po uwzględnieniu w metaanalizie badania Potkin 2015 (Tab. 35., Ryc. 11.) wyniki dla grup lurazydonu 40 mg/d oraz 80 mg/d pogorszyły się (niższa wartość bezwzględna zmiany), a heterogeniczność danych wzrosła. Szczególnie widoczne jest to dla dawki 80 mg/d, gdzie heterogeniczność danych bez badania Potkin 2015 wynosiła $I^2=0%$, a po uwzględnieniu go w metaanalizie: $I^2=56%$.

Tab. 35. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-0,8	1,4	49	-0,1	0,7	49	-0,70 (-1,14; -0,26)
	PEARL 1	-1,1	1,1	121	-1,0	1,1	124	-0,10 (-0,38; 0,18)
	PEARL 2	-1,5	1,1	118	-1,1	1,1	114	-0,40 (-0,68; -0,12)
	Potkin 2015	-0,4	0,8	65	-0,7	0,8	71	0,30 (0,03; 0,57)
Metaanaliza (random effect model)								-0,20 (-0,60; 0,19) p=0,31
80 mg/d	Nakamura 2009	-0,6	0,9	90	-0,2	0,9	90	-0,40 (-0,66; -0,14)
	PEARL 1	-1,4	1,1	118	-1,0	1,1	124	-0,40 (-0,68; -0,12)
	PEARL 3	-1,5	1,1	125	-0,9	1,1	120	-0,60 (-0,88; -0,32)
	Potkin 2015	-0,8	0,8	70	-0,7	0,8	71	-0,10 (-0,36; 0,16)
Metaanaliza (random effect model)								-0,37 (-0,58; -0,17) p=0,0003
120 mg/d	Ogasa 2013	-0,8	0,7	47	-0,1	0,7	49	-0,70 (-0,98; -0,42)
	PEARL 1	-1,2	1,1	123	-1,0	1,1	124	-0,20 (-0,47; 0,07)
	PEARL 2	-1,4	1,1	118	-1,1	1,1	114	-0,30 (-0,58; -0,02)
Metaanaliza (random effect model)								-0,40 (-0,70; -0,10) p=0,009
160 mg/d	PEARL 3	-1,7	1,1	121	-0,9	1,1	120	-0,80 (-1,08; -0,52) p<0,00001

Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku CGI-S, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.



4.3.1.1.3 CGI-I

Kolejnym z parametrów ocenianych w zakresie skuteczności leczenia był wynik w skali CGI-I, który określa poprawę stanu klinicznego pacjenta. Punkt ten oceniany był tylko w jednym badaniu (Ogasa 2013) (Tab. 36.). Dla obu analizowanych w badaniu dawek lurazydonu: 40 i 120 mg/d, wykazano istotną przewagę nad placebo, wyższa dawka uzyskała nieznacznie lepszy wynik. Dla dawki 40 mg/d wykazano MD=-0,80 (95% CI: -1,35; -0,25), p=0,006, a dla dawki 120 mg/d: MD: -0,90 (95% CI: -1,45; -0,35), p=0,002. Wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tab. 36. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wynik CGI-I.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	3,3	1,4	49	4,1	1,4	49	-0,80 (-1,35; -0,25) p=0,006
120 mg/d	Ogasa 2013	3,2	1,4	47	4,1	1,4	49	-0,90 (-1,45; -0,35) p=0,002

4.3.1.1.4Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie oceniany był jako odsetek pacjentów, którzy spełnili kryterium odpowiedzi na leczenie: $\geq 20\%$ redukcja wyniku całkowitego PANSS

od początku leczenia do 6. tygodnia (Nakamura 2009, PEARL 1, PEARL 3) lub $\geq 20\%$ redukcja wyniku BPRSd po takim samym czasie (Ogasa 2013). Mając na uwadze względność obu miar (zmiana procentowa, nie bezwzględna) wyniki połączono. Szczegółowe wyniki przedstawia Tab. 37. i Ryc. 12.

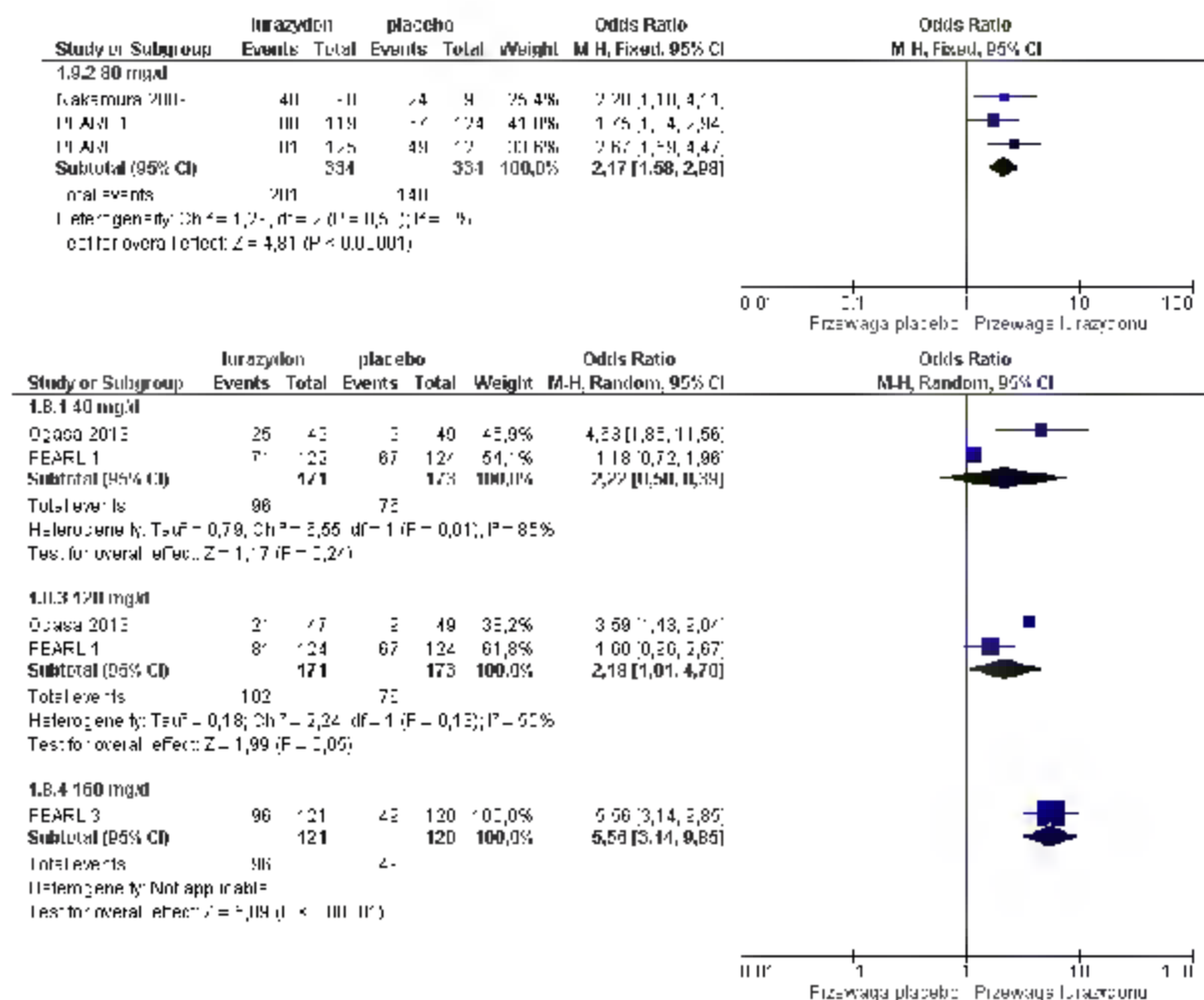
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie między grupą przyjmującą lurazydon w dawce 40 mg/d w porównaniu z placebo (OR=2,22 (95% CI: 0,58; 8,39), $p=0,24$), a heterogeniczność danych dla tej dawki była wysoka ($I^2=85\%$). Pozostałe dawki lurazydonu wykazały istotnie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi niż w przypadku placebo. Szansa ta była zbliżona dla dawek 80 mg/d (OR=2,17 (95% CI: 1,58; 2,98), $p<0,00001$) i 120 mg/d (OR=2,18 (95% CI: 1,01; 4,70), $p=0,05$). Heterogeniczność danych dla dawki 80 mg/d nie wystąpiła ($I^2=0\%$), natomiast dla dawki 120 mg/d była wysoka ($I^2=55\%$). Największą szansę na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wykazała grupa pacjentów leczonych dawką 160 mg/d, spośród których 79% osiągnęło omawiany punkt końcowy (OR=5,56 (95% CI: 3,14; 9,85), $p<0,00001$).

Tab. 37. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odpowiedź na leczenie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	25	49	51,0*	9	49	18,4*	0,001	4,63 (1,85; 11,56)	0,33 (0,15; 0,50)
	PEARL 1	71	122	57,9	67	124	54	0,523	1,18 (0,72; 1,96)	0,04 (-0,08; 0,17)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,22 (0,58; 8,39) p=0,24	0,18 (-0,10; 0,46) p=0,22
80 mg/d	Nakamura 2009	40	90	44,4	24	90	26,7	0,019	2,20 (1,18; 4,11)	0,18 (0,04; 0,32)
	PEARL 1	80	119	66,9	67	124	54	0,037	1,75 (1,04; 2,94)	0,13 (0,01; 0,25)
	PEARL 3	81	125	65	49	120	41	<0,001	2,67 (1,59; 4,47)	0,24 (0,12; 0,36)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,17 (1,58; 2,98) p<0,00001	0,18 (0,11; 0,26) p<0,00001
120 mg/d	Ogasa 2013	21	47	44,7	9	49	18,4*	0,008	3,59 (1,43; 9,04)	0,26 (0,08; 0,44)
	PEARL 1	81	124	65	67	124	54	0,092	1,60 (0,96; 2,67)	0,11 (-0,01; 0,23)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,18 (1,01; 4,70) p=0,05	0,17 (0,03; 0,32) p=0,02
160 mg/d	PEARL 3	96	121	79	49	120	41	<0,001	5,56 (3,14; 9,85) p<0,00001	0,39 (0,27; 0,50) p<0,00001

* wartości zaczerpnięte z treści publikacji, nie z zamieszczonego w niej wykresu

Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności luraszodonu w porównaniu z placebo: odpowiedź na leczenie.



4.3.1.1.5 Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny

Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny zostało uwzględnione we wszystkich omawianych badaniach. W niniejszej analizie wzięto pod uwagę również dane z badania Potkin 2015, gdyż ten punkt końcowy nie obejmował przyczyn zakończenia dotyczących wyłącznie skuteczności leku.

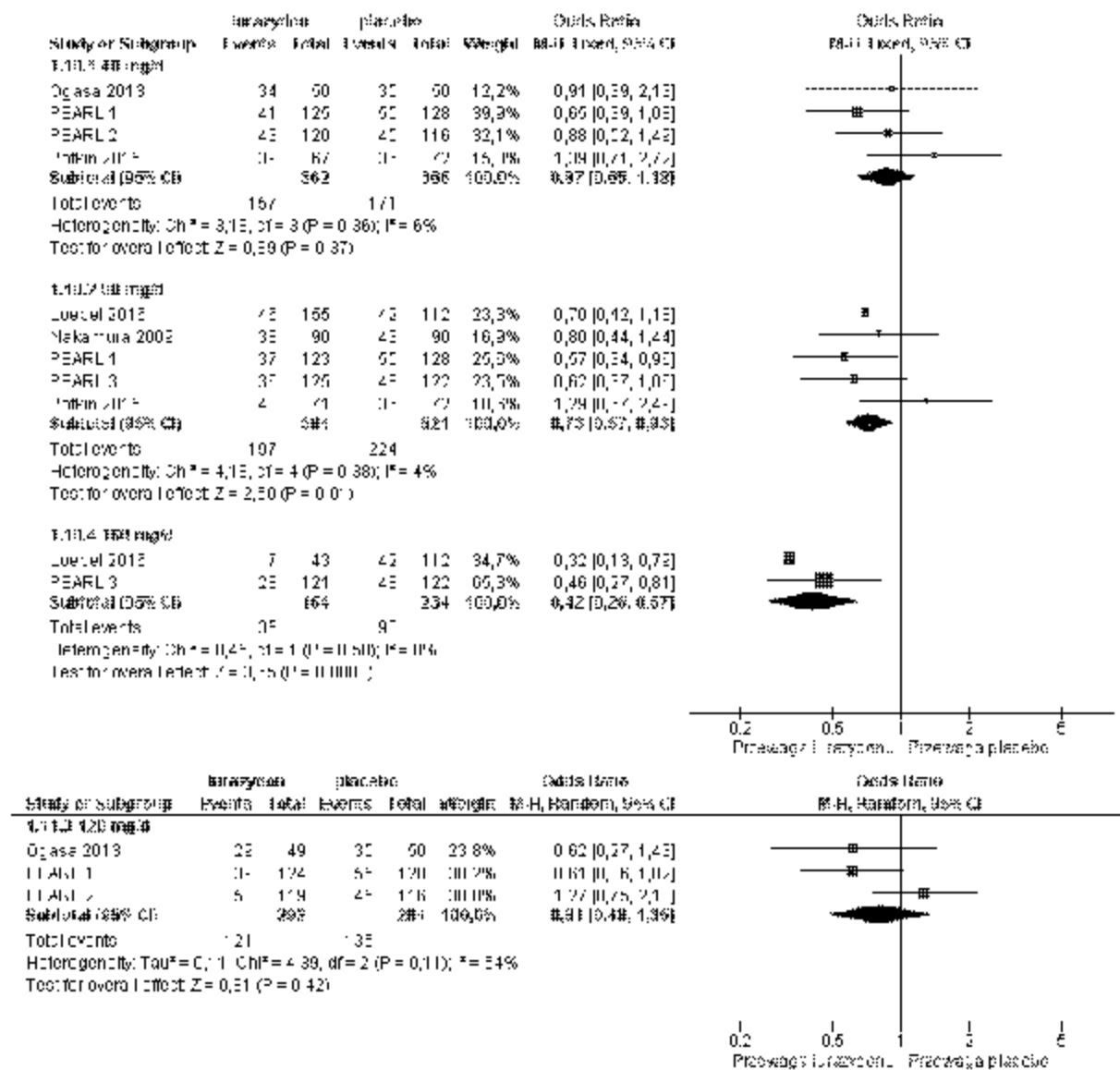
Wyniki metaanalizy dla wszystkich analizowanych dawek przedstawiono w Tab. 38. i Ryc. 13. Dla dawek luraszodonu 40 mg/d oraz 120 mg/d nie wykazano istotnych różnic szansy na zakończenie leczenia w porównaniu z placebo (odpowiednio: OR=0,87 (95% CI: 0,65; 1,18), p=0,37 oraz OR=0,81 (95% CI: 0,48; 1,35), p=0,42). W przypadku dawki 40 mg/d dane charakteryzowały się niską heterogenicznością (I²=6%), natomiast dla dawki 120 mg/d heterogeniczność była wysoka (I²=54%). Szansa zakończenia badania z dowolnej przyczyny była natomiast mniejsza w porównaniu z placebo dla dawek 80 mg/d (OR=0,73 (95% CI: 0,57; 0,93), p=0,01) i 160 mg/d (OR=0,42 (95% CI: 0,26; 0,67), p=0,0003). Dane dla obu dawek charakteryzowały się niską heterogenicznością (odpowiednio: I²=4% oraz I²=0%).

Tab. 38. Porównanie skuteczności luraszodonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.

Dawkowanie	Badanie	luraszodon	placebo	p-	OR (95% CI), p-	RD (95% CI), p-
------------	---------	------------	---------	----	-----------------	-----------------

lurazydonu		n	N	%	n	N	%	value	value	value
40 mg/d	Ogasa 2013	34	50	68,0	35	50	70,0	1	0,91 (0,39; 2,13)	-0,02 (-0,20; 0,16)
	PEARL 1	41	125	32,8	55	128	43,0	0,12	0,65 (0,39; 1,08)	-0,10 (-0,22; 0,02)
	PEARL 2	43	120	35,8	45	116	38,8	0,687	0,88 (0,52; 1,49)	-0,03 (-0,15; 0,09)
	Potkin 2015	39	67	58,2	36	72	50,0	0,395	1,39 (0,71; 2,72)	0,08 (-0,08; 0,25)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,87 (0,65; 1,18) p=0,37	-0,03 (-0,10; 0,04) p=0,37	
80 mg/d	Loebel 2016	46	155	29,7	42	112	37,5	0,189	0,70 (0,42; 1,18)	-0,08 (-0,19; 0,04)
	Nakamura 2009	38	90	42,2	43	90	47,8	0,549	0,80 (0,44; 1,44)	-0,06 (-0,20; 0,09)
	PEARL 1	37	123	30,1	55	128	43,0	0,037	0,57 (0,34; 0,96)	-0,13 (-0,25; -0,01)
	PEARL 3	36	125	28,8	48	122	39,3	0,083	0,62 (0,37; 1,06)	-0,11 (-0,22; 0,01)
	Potkin 2015	40	71	56,3	36	72	50,0	0,504	1,29 (0,67; 2,49)	0,06 (-0,10; 0,23)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,73 (0,57; 0,93) p=0,01	-0,07 (-0,13; -0,02) p=0,01	
120 mg/d	Ogasa 2013	29	49	59,2	35	50	70,0	0,298	0,62 (0,27; 1,43)	-0,11 (-0,30; 0,08)
	PEARL 1	39	124	31,5	55	128	43,0	0,068	0,61 (0,36; 1,02)	-0,12 (-0,23; 0,00)
	PEARL 2	53	119	44,5	45	116	38,8	0,428	1,27 (0,75; 2,13)	0,06 (-0,07; 0,18)
Metaanaliza (random effect model)								0,81 (0,48; 1,35) p=0,42	-0,05 (-0,17; 0,07) p=0,41	
160 mg/d	Loebel 2016	7	43	16,3	42	112	37,5	0,012	0,32 (0,13; 0,79)	-0,21 (-0,35; -0,07)
	PEARL 3	28	121	23,1	48	122	39,3	0,008	0,46 (0,27; 0,81)	-0,16 (-0,28; -0,05)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,42 (0,26; 0,67) p=0,0003	-0,18 (-0,27; -0,09) p<0,0001	

Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.



4.3.1.1.6 Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności

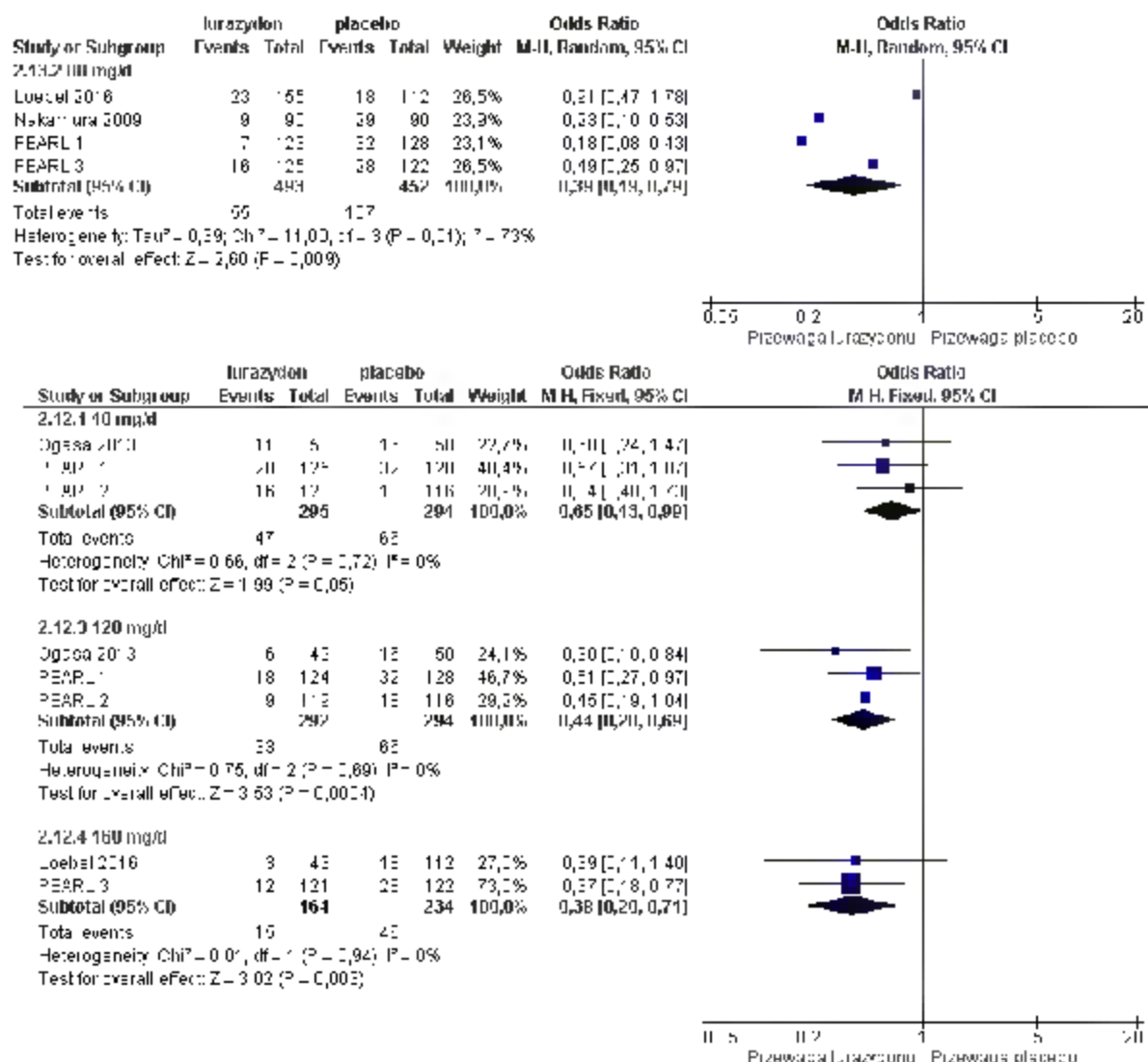
Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności było oceniane we wszystkich omawianych badaniach.

Szansa na osiągnięcie tego punktu końcowego była mniejsza dla wszystkich analizowanych dawek lurazydonu w porównaniu z placebo i nie różniła się znacząco pomiędzy dawkami. Dla lurazydonu w dawce 40 mg/d wykazano OR=0,65 (95% CI: 0,43; 0,99), p=0,05; w dawce 80 mg/d: OR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,79), p=0,009; w dawce 120 mg/d: OR=0,44 (95% CI: 0,28; 0,69), p=0,0004; a w dawce 160 mg/d: OR=0,38 (95% CI: 0,20; 0,71), p=0,003. Dane dla dawek 40, 120 i 160 mg/d charakteryzowały się brakiem heterogeniczności (I²=0%), natomiast dane dla dawki 80 mg/d wykazały wysoką heterogeniczność (I²=73%). Wyniki w uogólnieniu wskazują na spadek szansy zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności wraz ze wzrostem stosowanej dawki lurazydonu w analizowanym zakresie. Pełne wyniki zawarte są w Tab. 39. oraz przedstawione na Ryc. 14.

Tab. 39. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	11	50	22,0	16	50	32,0	0,368	0,60 (0,24; 1,47)	-0,10 (-0,27; 0,07)
	PEARL 1	20	125	16,0	32	128	25,0	0,088	0,57 (0,31; 1,07)	-0,09 (-0,19; 0,01)
	PEARL 2	16	120	13,3	18	116	15,5	0,712	0,84 (0,40; 1,73)	-0,02 (-0,11; 0,07)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,65 (0,43; 0,99) p=0,05	-0,06 (-0,13; 0,00) p=0,04
80 mg/d	Loebel 2016	23	155	14,8	18	112	16,1	0,864	0,91 (0,47; 1,78)	-0,01 (-0,10; 0,08)
	Nakamura 2009	9	90	10,0	29	90	32,2	<0,001	0,23 (0,10; 0,53)	-0,22 (-0,34; -0,11)
	PEARL 1	7	123	5,7	32	128	25,0	<0,001	0,18 (0,08; 0,43)	-0,19 (-0,28; -0,11)
	PEARL 3	16	125	12,8	28	122	23,0	0,046	0,49 (0,25; 0,97)	-0,10 (-0,20; -0,01)
Metaanaliza (random effect model)									0,39 (0,19; 0,79) p=0,009	-0,13 (-0,22; 0,04) p=0,007
120 mg/d	Ogasa 2013	6	49	12,2	16	50	32,0	0,028	0,30 (0,10; 0,84)	-0,20 (-0,36; -0,04)
	PEARL 1	18	124	14,5	32	128	25,0	0,041	0,51 (0,27; 0,97)	-0,10 (-0,20; -0,01)
	PEARL 2	9	119	7,6	18	116	15,5	0,066	0,45 (0,19; 1,04)	-0,08 (-0,16; 0,00)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,44 (0,28; 0,69) p=0,0004	-0,11 (-0,17; 0,05) p=0,0003
160 mg/d	Loebel 2016	3	43	7,0	18	112	16,1	0,191	0,39 (0,11; 1,40)	-0,09 (-0,19; 0,01)
	PEARL 3	12	121	9,9	28	122	23,0	0,009	0,37 (0,18; 0,77)	-0,13 (-0,22; -0,04)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,38 (0,20; 0,71) p=0,003	-0,12 (-0,19; 0,05) p=0,001

Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.



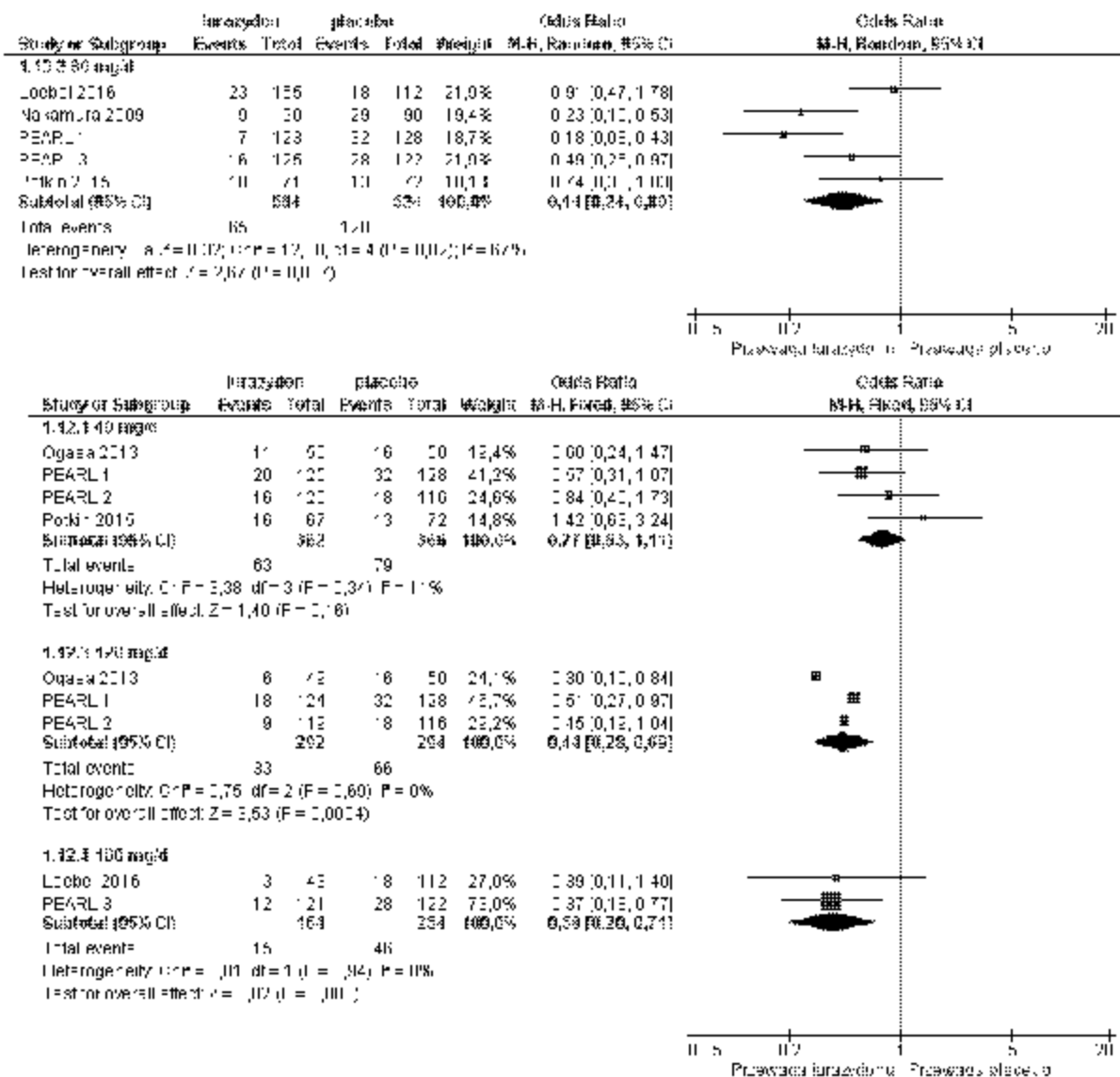
Uwzględnienie w danych badania Potkin 2015 (Tab. 40., Ryc. 15.) spowodowało, że dla lurazydonu w dawce 40 mg/d nie wykazano istotnej różnicy szansy na przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności w porównaniu z placebo (OR=0,77 (95% CI: 0,53; 1,11), p=0,16), a heterogeniczność danych dla tej dawki wzrosła (I²=11%). Wpływ na wyniki dla dawki 80 mg/d był mniejszy, ponieważ wynik zachował istotność statystyczną (OR=0,44 (95% CI: 0,24; 0,80), p=0,007), natomiast zmniejszyła się heterogeniczność danych (I²=67%).

Tab. 40. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	11	50	22,0	16	50	32,0	0,368	0,60 (0,24; 1,47)	-0,10 (-0,27; 0,07)
	PEARL 1	20	125	16,0	32	128	25,0	0,088	0,57 (0,31; 1,07)	-0,09 (-0,19; 0,01)

	PEARL 2	16	120	13,3	18	116	15,5	0,712	0,84 (0,40; 1,73)	-0,02 (-0,11; 0,07)
	Potkin 2015	16	67	23,9	13	72	18,1	0,413	1,42 (0,63; 3,24)	0,06 (-0,08; 0,19)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,77 (0,53; 1,11) p=0,16	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,16
80 mg/d	Loebel 2016	23	155	14,8	18	112	16,1	0,864	0,91 (0,47; 1,78)	-0,01 (-0,10; 0,08)
	Nakamura 2009	9	90	10,0	29	90	32,2	<0,001	0,23 (0,10; 0,53)	-0,22 (-0,34; -0,11)
	PEARL 1	7	123	5,7	32	128	25,0	<0,001	0,18 (0,08; 0,43)	-0,19 (-0,28; -0,11)
	PEARL 3	16	125	12,8	28	122	23,0	0,046	0,49 (0,25; 0,97)	-0,10 (-0,20; -0,01)
	Potkin 2015	10	71	14,1	13	72	18,1	0,65	0,74 (0,30; 1,83)	-0,04 (-0,16; 0,08)
Metaanaliza (random effect model)									0,44 (0,24; 0,80) p=0,007	-0,11 (-0,19; -0,03) p=0,006
120 mg/d	Ogasa 2013	6	49	12,2	16	50	32,0	0,028	0,30 (0,10; 0,84)	-0,20 (-0,36; -0,04)
	PEARL 1	18	124	14,5	32	128	25,0	0,041	0,51 (0,27; 0,97)	-0,10 (-0,20; -0,01)
	PEARL 2	9	119	7,6	18	116	15,5	0,066	0,45 (0,19; 1,04)	-0,08 (-0,16; 0,00)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,44 (0,28; 0,69) p=0,0004	-0,11 (-0,17; -0,05) p=0,0003
160 mg/d	Loebel 2016	3	43	7,0	18	112	16,1	0,191	0,39 (0,11; 1,40)	-0,09 (-0,19; 0,01)
	PEARL 3	12	121	9,9	28	122	23,0	0,009	0,37 (0,18; 0,77)	-0,13 (-0,22; -0,04)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,38 (0,20; 0,71) p=0,003	-0,12 (-0,19; -0,05) p=0,001

Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.



4.3.1.2 Lurazydon vs olanzapina (porównanie bezpośrednie)

Zidentyfikowano jedno badanie krótkoterminowe porównujące skuteczność lurazydonu w porównaniu z olanzapiną - PEARL 2.

4.3.1.2.1 PANSS

4.3.1.2.1.1 PANSS - wynik całkowity

Zarówno lurazydon w dawce 40 mg/d, jak i 120 mg/d, wykazał podobną do olanzapiny skuteczność ocenianą jako zmiana wyniku całkowitego PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia, zaistniałe różnice w wynikach na korzyść olanzapiny nie były istotne statystycznie (Tab. 41). Różnica skuteczności między lurazydonem w dawce 40 mg/d a olanzapiną 15 mg/d wyniosła MD=3,00 (95% CI: -2,41; 8,41), $p=0,28$, natomiast między lurazydonem w dawce 120 mg/d a olanzapiną: MD=5,10 (95% CI: -0,45; 10,65), $p=0,073$.

Tab. 41. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 2	-25,7	21,7	118	-28,7	20,9	121	3,00 (-2,41; 8,41) p=0,28
120 mg/d	PEARL 2	-23,6	22,8	118	-28,7	20,9	121	5,10 (-0,45; 10,65) p=0,073

4.3.1.2.1.2 PANSS – podskala negatywna

Zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS była podobna dla obu analizowanych w badaniu PEARL 2 dawek lurazydonu oraz olanzapiny 15 mg/d (Tab. 42). Różnica skuteczności lurazydonu w dawce 40 mg/d w porównaniu z olanzapiną wyniosła MD=0,20 (95% CI: -1,19; 1,59), p=0,78, zatem była nieistotna statystycznie. Podobnie, pomimo większej różnicy liczbowej, różnica skuteczności lurazydonu 120 mg/d w porównaniu z olanzapiną nie była istotna statystycznie: MD=1,00 (95% CI: -0,53; 2,53), p=0,2.

Tab. 42. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 2	-6,0	5,4	118	-6,2	5,5	121	0,20 (-1,19; 1,59) p=0,78
120 mg/d	PEARL 2	-5,2	6,5	118	-6,2	5,5	121	1,00 (-0,53; 2,53) p=0,2

4.3.1.2.1.3 PANSS – podskala pozytywna

Również w zmianie wyniku podskali pozytywnej PANSS nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między lurazydonem w dawce 40 mg/d i 120 mg/d a olanzapiną 15 mg/d. Różnica między lurazydonem 40 mg/d a olanzapiną wyniosła MD=1,60 (95% CI: -0,34; 3,54), p=0,11, a między lurazydonem 120 mg/d a olanzapiną: MD=1,80 (95% CI: -0,14; 3,74), p=0,07 (Tab. 43).

Tab. 43. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 2	-7,7	7,6	118	-9,3	7,7	121	1,60 (-0,34; 3,54) p=0,11
120 mg/d	PEARL 2	-7,5	7,6	118	-9,3	7,7	121	1,80 (-0,14; 3,74) p=0,07

4.3.1.2.1.4 PANSS podskala ogólna

Różnica skuteczności między lurazydonem a olanzapiną w podskali ogólnej PANSS nie została wykazana, wyniki przedstawiono w Tab. 44. Dawka 40 mg/d lurazydonu uzyskała MD=0,90 (95% CI: -1,74; 3,54), p=0,5 w porównaniu z olanzapiną, natomiast dawka 120 mg/d: MD=2,20 (95% CI: -0,44; 4,84), p=0,1. Różnice te nie są zatem istotne statystycznie.

Tab. 44. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 2	-12,4	10,9	118	-13,3	9,9	121	0,90 (-1,74; 3,54) p=0,5
120 mg/d	PEARL 2	-11,1	10,9	118	-13,3	9,9	121	2,20 (-0,44; 4,84) p=0,1

4.3.1.2.2 CGI-S

Zmiana stopnia nasilenia choroby po 6 tygodniach leczenia oceniana jako zmiana wyniku w skali CGI-S nie różniła się istotnie między grupą przyjmującą lurazydon w dawce 40 mg/d a olanzapiną 15 mg/d: MD=0,20 (95% CI: -0,08; 0,48), p=0,16 (Tab. 45). Między lurazydonem w dawce 120 mg/d a olanzapiną wykazano istotną statystycznie różnicę w tym punkcie końcowym na korzyść olanzapiny: MD=0,30 (95% CI: 0,02; 0,58), p=0,035 (Tab. 45).

Tab. 45. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 2	-1,2	1,1	118	-1,4	1,1	121	0,20 (-0,08; 0,48) p=0,16
120 mg/d	PEARL 2	-1,1	1,1	118	-1,4	1,1	121	0,30 (0,02; 0,58) p=0,035

4.3.1.2.3 Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny

Wyniki porównania szansy na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny przedstawiono w Tab. 46. Dla dawki 40 mg/d lurazydonu nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z olanzapiną 15 mg/d w omawianym punkcie końcowym: OR=1,20 (95% CI: 0,71; 2,05), p=0,5. Natomiast dla lurazydonu w dawce 120 mg/d wykazano większą szansę na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu z olanzapiną: OR=1,73 (95% CI: 1,02; 2,92), p=0,04.

Tab. 46. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	43	120	35,8	39	123	31,7	0,501	1,20 (0,71; 2,05) p=0,5	0,04 (-0,08; 0,16) p=0,5

120 mg/d	PEARL 2	53	119	44,5	39	123	31,7	0,047	1,73 (1,02; 2,92) p=0,04	0,13 (0,01; 0,25) p=0,04
----------	---------	----	-----	------	----	-----	------	-------	-----------------------------	-----------------------------

4.3.1.2.4 Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w szansie na zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności między lurazydonem a olanzapiną (Tab. 47). Dla lurazydonu w dawce 40 mg/d w porównaniu z olanzapiną 15 mg/d wykazano szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego OR=2,21 (95% CI: 0,91; 5,38), p=0,08, natomiast dla dawki 120 mg/d wykazano OR=1,18 (95% CI: 0,44; 3,16), p=0,75. Widać zatem zmniejszenie szansy na przerwanie leczenia z przyczyn związanych z brakiem skuteczności wraz ze wzrostem dawki lurazydonu w porównaniu z olanzapiną.

Tab. 47. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	16	120	13,3	8	123	6,5	0,087	2,21 (0,91; 5,38) p=0,08	0,07 (-0,01; 0,14) p=0,07
120 mg/d	PEARL 2	9	119	7,6	8	123	6,5	0,805	1,18 (0,44; 3,16) p=0,75	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,75

4.3.1.3 Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie)

Do analizy zakwalifikowano jedno badanie krótkoterminowe porównujące skuteczność lurazydonu i kwetiapiny - PEARL 3.

4.3.1.3.1 PANSS

4.3.1.3.1.1 PANSS - wynik całkowity

Zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku do 6. tygodnia leczenia istotnie różniła się między lurazydonem 80 mg/d a kwetiapiną XR 600 mg/d na korzyść kwetiapiny: MD=5,60 (95% CI: 0,61; 10,59), p=0,029. Dla dawki lurazydonu 160 mg/d różnica ta nie jest istotna statystycznie i wynosi MD=1,30 (95% CI: -3,69; 6,29), p=0,61, co wskazuje na podobną skuteczność w analizowanym zestawieniu leków. Wyniki przedstawia Tab. 48.

Tab. 48. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-22,2	20,1	125	-27,8	19,4	116	5,60 (0,61; 10,59) p=0,029
160 mg/d	PEARL 3	-26,5	19,8	121	-27,8	19,4	116	1,30 (-3,69; 6,29) p=0,61

4.3.1.3.1.2 PANSS – podskala negatywna

Zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS była zbliżona między obiema grupami lurazydonu a kwetiapiny, nie wykazano istotnych różnic statystycznych (Tab. 49). Dla dawki lurazydonu 80 mg/d w porównaniu z kwetiapiną wykazano MD= 0,30 (95% CI: -0,81; 1,41), p=0,6, natomiast dla dawki 160 mg/d: MD=-0,10 (95% CI: -1,21; 1,01), p=0,9. Wyniki wskazują na wzrost zmiany wyniku w podskali negatywnej PANSS wraz ze wzrostem dawki lurazydonu.

Tab. 49. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-5,1	4,5	125	-5,4	4,3	116	0,30 (-0,81; 1,41) p=0,6
160 mg/d	PEARL 3	-5,5	4,4	121	-5,4	4,3	116	-0,10 (-1,21; 1,01) p=0,9

4.3.1.3.1.3 PANSS – podskala pozytywna

Zmiana w objawach pozytywnych schizofrenii ocenianych w podskali pozytywnej PANSS istotnie różniła się między dawką 80 mg/d lurazydonu a kwetiapiną XR: MD=2,00 (95% CI: 0,34; 3,66), p=0,019. Jednak dla wyższej dawki lurazydonu - 160 mg/d wykazano podobną do kwetiapiny skuteczność w omawianym punkcie końcowym: MD=0,50 (95% CI: -1,16; 2,16), p=0,56. Wyniki przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-7,7	6,7	125	-9,7	6,5	116	2,00 (0,34; 3,66) p=0,019
160 mg/d	PEARL 3	-9,2	6,6	121	-9,7	6,5	116	0,50 (-1,16; 2,16) p=0,56

4.3.1.3.1.4 PANSS podskala ogólna

Zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS dla leczenia lurazydonem w dawkach 80 mg/d i 160 mg/d oraz kwetiapiną XR 600 mg/d przedstawiono w Tab. 51. Podobnie jak w podskali pozytywnej, różnica w tym punkcie końcowym była istotna statystycznie dla dawki 80 mg/d w porównaniu z kwetiapiną XR 600 mg/d na korzyść kwetiapiny (MD= 2,90 (95% CI: 0,68; 5,12), p=0,01). Natomiast dla lurazydonu w dawce 160 mg/d wykazano skuteczność podobną do kwetiapiny: MD=0,60 (95% CI: -1,62; 2,82), p=0,6.

Tab. 51. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-10,0	8,9	125	-12,9	8,6	116	2,90 (-0,68; 5,12) p=0,01
160 mg/d	PEARL 3	-12,3	8,8	121	-12,9	8,6	116	0,60 (-1,62; 2,82) p=0,6

4.3.1.3.2 CGI-S

Zmiany wyniku CGI-S dla obu analizowanych w badaniu PEARL 3 dawek lurazydonu oraz kwetiapiny były zbliżone. Różnica między lurazydonem w dawce 80 mg/d a kwetiapiną wyniosła MD=0,20 (95% CI: -0,08; 0,48), p=0,16, zatem nie była ona istotna statystycznie, natomiast między lurazydonem w dawce 160 mg/d a kwetiapiną nie wykazano różnicy w omawianym punkcie końcowym: MD=0,00 (95% CI: -0,28; 0,28), p=1.

Tab. 52. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-1,5	1,1	125	-1,7	1,1	116	0,20 (-0,08; 0,48) p=0,16
160 mg/d	PEARL 3	-1,7	1,1	121	-1,7	1,1	116	0,00 (-0,28; 0,28) p=1,0

4.3.1.3.3 Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie w badaniu PEARL 3, porównującym skuteczność lurazydonu i kwetiapiny, oceniany był jako odsetek pacjentów, którzy spełnili następujące kryterium odpowiedzi na leczenie: $\geq 20\%$ redukcja wyniku całkowitego PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia. W grupie lurazydonu 80 mg/d wykazano niższą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż w grupie kwetiapiny (OR=0,48 (95% CI: 0,27; 0,86), p=0,013). Natomiast szansa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w grupie lurazydonu 160 mg/d nie różniła się istotnie od grupy przyjmującej kwetiapinę (OR=1,00 (95% CI: 0,53; 1,88), p=0,996). Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela (Tab. 53).

Tab. 53. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: odpowiedź na leczenie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	81	125	65	92	116	79	0,015	0,48 (0,27; 0,86) p=0,013	-0,15 (-0,26; -0,03) p=0,011
160 mg/d	PEARL 3	96	121	79	92	116	79	1	1,00 (0,53; 1,88) p=0,996	0,00 (-0,10; 0,10) p=0,996

4.3.1.3.4 Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny

W porównaniu analizowanych grup nie wykazano istotnej różnicy w szansie na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny (Tab. 54). Dla lurazydonu w dawce 80 mg/d w porównaniu z kwetiapiną XR 600 mg/d wykazano szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego na poziomie OR=1,71 (95% CI: 0,94; 3,10), $p=0,08$, natomiast dla lurazydonu w dawce 160 mg/d: OR=1,27 (95% CI: 0,68; 2,36), $p=0,45$.

Tab. 54. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapiina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	36	125	28,8	23	120	19,2	0,1	1,71 (0,94; 3,10) $p=0,08$	0,10 (-0,01; 0,20) $p=0,075$
160 mg/d	PEARL 3	28	121	23,1	23	120	19,2	0,529	1,27 (0,68; 2,36) $p=0,45$	0,04 (-0,06; 0,14) $p=0,45$

4.3.1.3.5 Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności

Szansa na zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności była istotnie wyższa dla lurazydonu w dawce 80 mg/d w porównaniu z kwetiapiną XR: OR=2,79 (95% CI: 1,05; 7,39), $p=0,039$ (Tab. 55). Dla dawki lurazydonu 160 mg/d nie wykazano istotnej różnicy szansy na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z kwetiapiną (OR=2,09 (95% CI: 0,76; 5,77), $p=0,154$) (Tab. 55).

Tab. 55. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapiina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	16	125	12,8	6	120	5,0	0,043	2,79 (1,05; 7,39) $p=0,039$	7,80 (0,76; 14,84) $p=0,03$
160 mg/d	PEARL 3	12	121	9,9	6	120	5,0	0,22	2,09 (0,76; 5,77) $p=0,154$	4,92 (-1,68; 11,52) $p=0,144$

4.3.2 Badania długoterminowe

Prezentowane w tej części analizy punkty końcowe:

1. nawroty,
2. hospitalizacje,
3. remisje,
4. zmiana całkowitego wyniku PANSS,
5. zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS,

6. zmiana wyniku podskali pozytywnej PANSS,
7. zmiana wyniku podskali ogólnej PANSS,
8. zmiana wyniku CGI-S,
9. zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
10. zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach długoterminowych lurazydonu przedstawiono w aneksie 8.18.2.

W analizie skuteczności lurazydonu w terapii długoterminowej uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne (PEARL 3 Ext, Tandon 2016). Komparatorem dla lurazydonu było placebo (Tandon 2016) i kwetiapina XR (PEARL 3 Ext).

4.3.2.1 Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie)

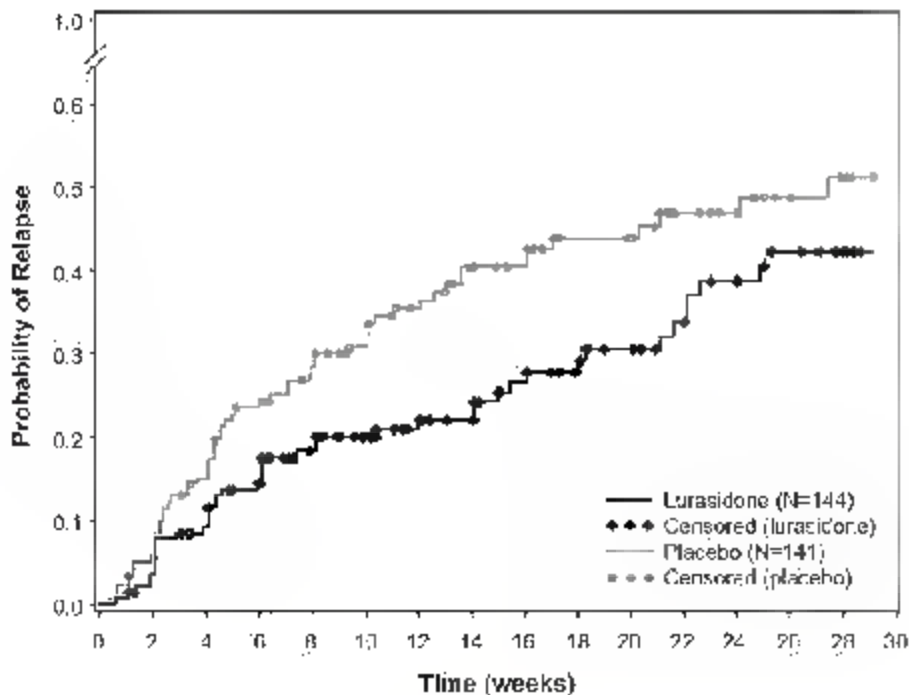
4.3.2.1.1 Nawroty

Czas do nawrotu (zdefiniowanego zgodnie z opisem w 4.2.1.5.2) był pierwszorzędnym punktem końcowym badania Tandon 2016. Wystąpienie nawrotu po 28 tygodniach badania stwierdzono u 42,2% pacjentów leczonych lurazydonem w dawce 40-80 mg/d i u 51,2% pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki wskazują na istotnie niższe ryzyko nawrotu u pacjentów leczonych lurazydonem: HR=0,663 (95% CI: 0,447; 0,983), p=0,041 (Tab. 56). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie omawianego punktu końcowego w czasie badania zaprezentowana jest na Ryc. 16.

Tab. 56. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 28 tygodni.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d		placebo		HR	95% CI	p-value
	prawdopodobieństwo nawrotu, %	N	prawdopodobieństwo nawrotu, %	N			
Tandon 2016	42,2	144	51,2	141	0,663	(0,447;0,983)	0,041

Ryc. 16. Czas do nawrotu - krzywa Kaplana-Meiera (Tandon 2016).



4.3.2.1.2 PANSS - wynik całkowity

Średnia zmiana wyniku całkowitego PANSS była niższa dla grupy lurazydonu niż dla grupy placebo, jednak brak danych dotyczących charakterystyki rozkładu wyników uniemożliwia dokonanie jednoznacznego porównania tych wyników.

Dodatnia wartość zmiany całkowitego wyniku PANSS wynika z konstrukcji badania Tandon 2016 - pacjenci leczeni w pierwszej części badania lurazydonem uzyskali gwałtowny spadek wartości w omawianym punkcie końcowym, a po osiągnięciu stanu stabilności klinicznej włączani byli do fazy randomizowanej badania.

Tab. 57. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku całkowitego PANSS po 28 tygodniach.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo		
	średnia	SD	N	średnia	SD	N
Tandon 2016	8,3	-	143	12,4	-	141

4.3.2.1.3 CGI-S

Średnia zmiana wyniku CGI-S po 28 tygodniach leczenia była wyższa w grupie placebo niż w grupie lurazydonu, jednak brak danych dotyczących charakterystyki rozkładu wyników uniemożliwia dokonanie jednoznacznego porównania tych wyników.

Tab. 58. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CGI-S po 28 tygodniach.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo		
	średnia	SD	N	średnia	SD	N
Tandon 2016	0,4	-	143	0,7	-	141

4.3.2.1.4 Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny

Szansa na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny między grupą lurazydonu a placebo była zbliżona, jednak wykazano tendencję w kierunku przewagi lurazydonu: OR=0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p=0,0839 (Tab. 59).

Tab. 59. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	69	144	47,9	82	141	58,2	0,083	0,66 (0,41; 1,06) p=0,0839	-0,10 (-0,22; 0,01) p=0,0817

4.3.2.1.5 Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności

W badaniu Tandon 2016 z powodu braku skuteczności leczenie zakończyło 29,9% pacjentów z grupy lurazydonu 40-80 mg/d oraz 41,1% pacjentów z grupy placebo. Szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego była istotnie niższa w grupie lurazydonu w porównaniu z grupą placebo: OR=0,61 (95% CI: 0,37; 0,99), p=0,0474 (Tab. 60).

Tab. 60. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	43	144	29,9	58	141	41,1	0,049	0,61 (0,37; 0,99) p=0,0474	-0,11 (-0,22; 0,00) p=0,0453

4.3.2.2 Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie)

W badaniu PEARL 3 Ext część wyników analizowana była z podziałem grupy przyjmującej lurazydon w części długoterminowej badania ze względu na substancję, którą pacjenci przyjmowali w części krótkoterminowej (PEARL 3):

- LUR-LUR - populacja, która w obu częściach badania przyjmowała lurazydon,
- PBO-LUR - pacjenci, którzy w części krótkoterminowej otrzymywali placebo, a w części długoterminowej lurazydon.

Dodatkowo autorzy podzielili wyniki w zależności od punktu czasowego, który przyjmowano jako odniesienie (Baseline):

- ST - początek badania krótkoterminowego,
- LT - początek badania długoterminowego.

W poniższych zestawieniach wyników uwzględniono te podziały stosując podane powyżej nazwy skrótowe.

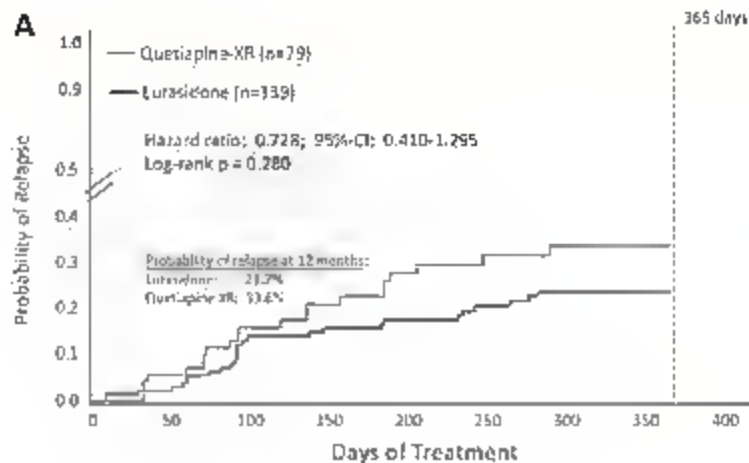
4.3.2.2.1 Nawroty

W badaniu PEARL 3 Ext czas do nawrotu był pierwszorzędownym punktem końcowym. Przyjęta w badaniu definicja nawrotu opisana jest w 4.2.1.5.2. Wyniki porównania między grupami lurazydonu w dawce 40-160 mg/d oraz kwetiapiny XR 200-800 mg/d nie wykazały istotnej statystycznie różnicy ryzyka osiągnięcia omawianego punktu końcowego (HR=0,728 (95% CI: 0,410; 1,295), p=0,28, Tab. 61). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie nawrotu w czasie badania zaprezentowana jest na Ryc. 17.

Tab. 61. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy.

Badanie	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d		HR	95% CI	p-value
	prawdopodobieństwo nawrotu, %	N	prawdopodobieństwo nawrotu, %	N			
PEARL 3 Ext	23,7	139	33,6	79	0,728	(0,410; 1,295)	0,28

Ryc. 17. Prawdopodobieństwo nawrotu w ciągu 12 miesięcy w grupach LUR-LUR i kwetiapiny XR - krzywa Kaplana-Meiera (PEARL 3 Ext).

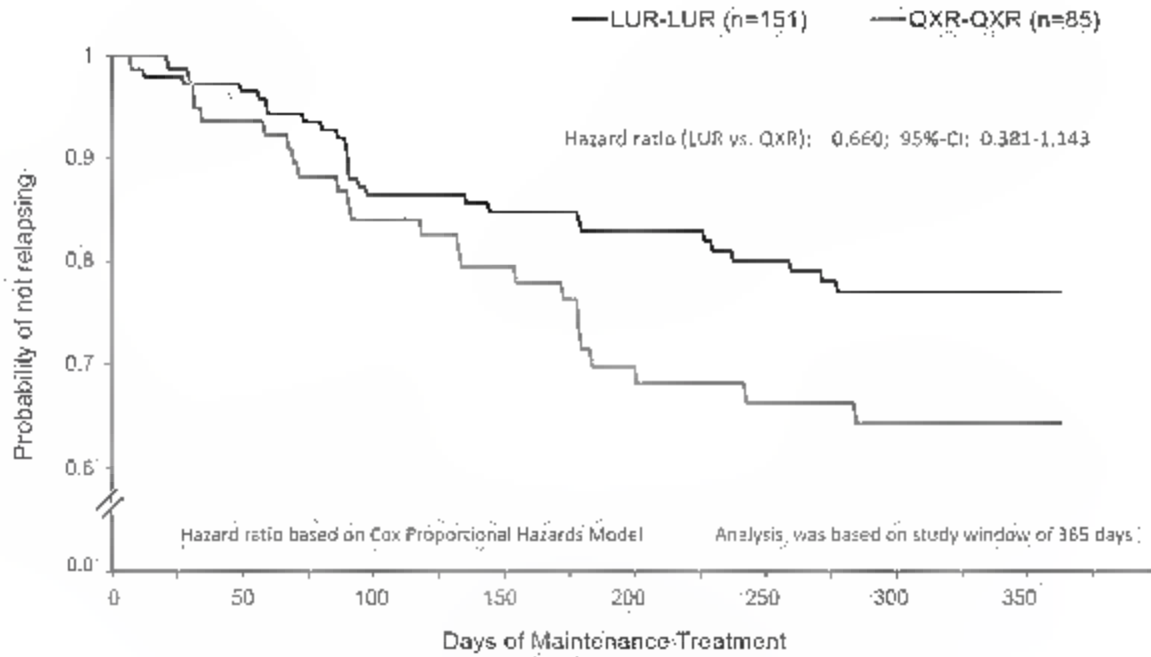


W badaniu w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także analizę występowania nawrotu w grupie pacjentów, którzy w obu częściach badania (krótko- i długoterminowym) przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania (PEARL 3). Wyniki przedstawiono w Tab. 62. oraz na Ryc. 18.

Tab. 62. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy w populacji pacjentów, którzy przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę w obu częściach badania, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania.

Badanie	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d		HR	95% CI	p-value
	prawdopodobieństwo nawrotu, %	N	prawdopodobieństwo nawrotu, %	N			
PEARL 3 Ext	23	151	35,8	85	0,66	(0,381; 1,143)	-

Ryc. 18. Prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy w populacji pacjentów, którzy przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę w obu częściach badania, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania - krzywa Kaplana-Meiera.



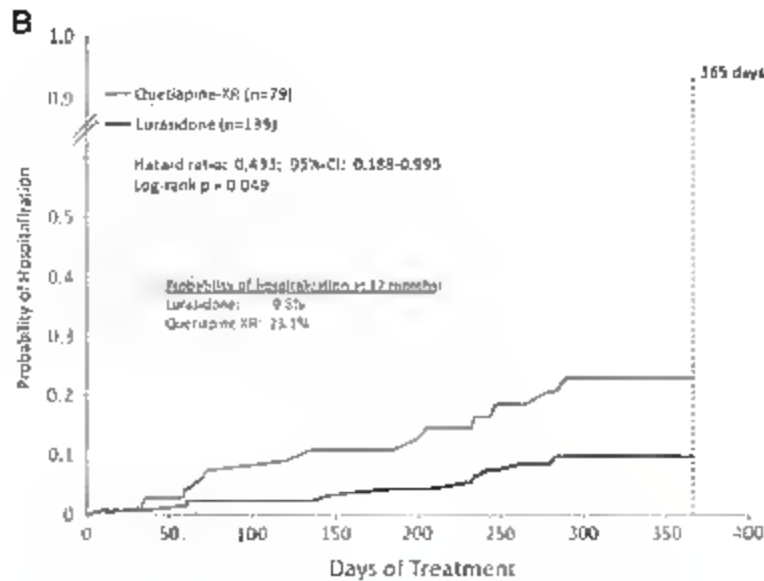
4.3.2.2 Hospitalizacje

Porównanie prawdopodobieństwa hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy między grupami lurazydonu i kwetiapiny wskazuje na istotnie niższe ryzyko osiągnięcia omawianego punktu końcowego w grupie przyjmującej lurazydon (HR=0,433 (95% CI: 0,188; 0,995), $p<0,05$) (Tab. 63). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie tego punktu końcowego w czasie badania zaprezentowana jest na Ryc. 19.

Tab. 63. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo hospitalizacji w czasie 12 miesięcy.

Badanie	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d		HR	95% CI	p-value
	prawdopodobieństwo hospitalizacji, %	N	prawdopodobieństwo hospitalizacji, %	N			
PEARL 3 Ext	9,8	139	23,1	79	0,433	(0,188; 0,995)	<0,05

Ryc. 19. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy w grupach LUR-LUR i kwetiapi-ny XR - krzywa Kaplana-Meiera (PEARL 3 Ext).



Autorzy przeprowadzili również analizę wystąpienia hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy wśród pacjentów, którzy a priori spełniali kryteria nawrotu określone w badaniu. Wynik tejże analizy przedstawiono w Tab. 64. W tak zdefiniowanej populacji lurazydon charakteryzował się niższym prawdopodobieństwem osiągnięcia omawianego punktu końcowego niż kwetiapina (34,5% vs 61,9%).

Tab. 64. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo hospitalizacji w czasie 12 miesięcy wśród pacjentów, którzy a priori spełnili kryteria nawrotu.

Badanie	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d		p-value
	prawdopodobieństwo hospitalizacji, %	N	prawdopodobieństwo hospitalizacji, %	N	
PEARL 3 Ext	34,5	139	61,9	79	<0,05

4.3.2.2.3 Remisje

W badaniu PEARL 3 Ext oceniono odsetki pacjentów, którzy spełnili kryteria pełnej remisji według Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG). Szansa na osiągnięcie tego punktu końcowego była istotnie większa dla grupy lurazydonu w porównaniu z grupą kwetiapi-ny: OR=1,84 (95% CI: 1,05; 3,22), $p=0,0322$ (Tab. 65).

Tab. 65. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów, którzy w ciągu 12 miesięcy spełnili kryteria pełnej remisji według Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG).

Badanie	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	86	139	61,9	37	79	46,3	0,034	1,84 (1,05; 3,22) $p=0,0322$	0,15 (0,01; 0,29) $p=0,0308$

4.3.2.2.4 PANSS

4.3.2.2.4.1 PANSS – wynik całkowity

Zmiana całkowitego wyniku PANSS w grupie LUR-LUR była istotnie większa dla lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 66). W przypadku zmiany od początku badania krótkoterminowego (6 tygodni + 12 miesięcy) różnica ta wyniosła MD=-8,90 (95% CI: -15,10; -2,70), $p=0,0054$, natomiast od początku badania długoterminowego (12 miesięcy) MD=-6,70 (95% CI: -11,65; -1,75), $p=0,0086$.

Tab. 66. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	-34,6	20,7	132	-25,7	22,1	72	-8,90 (-15,10; -2,70) $p=0,0054$
PEARL 3 Ext	LT	LUR-LUR	-5,0	16,1	132	1,7	17,8	72	-6,70 (-11,65; -1,75) $p=0,0086$

Również w grupie pacjentów, którzy w czasie badania krótkoterminowego przyjmowali placebo, skuteczność lurazydonu mierzona jako zmiana w całkowitym wyniku PANSS była istotnie większa dla grupy lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 67). Średnia różnica w omawianym punkcie końcowym od początku badania krótkoterminowego wyniosła MD=8,30 (95% CI: -15,79; -0,81), $p=0,0318$, a od początku badania długoterminowego MD=-14,80 (95% CI: -21,35; -8,25), $p<0,0001$.

Tab. 67. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR	-34,0	20,2	52	-25,7	22,1	72	-8,30 (-15,79; -0,81) $p=0,0318$
PEARL 3 Ext	LT	PBO-LUR	-13,1	18,7	52	1,7	17,8	72	-14,80 (-21,35; -8,25) $p<0,0001$

4.3.2.2.4.2 PANSS – podskala negatywna

W zmianie wyniku podskali negatywnej PANSS w grupie LUR-LUR nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną. Zmiana w omawianym punkcie końcowym dla odniesienia ST wyniosła MD=-0,60 (95% CI: -2,01; 0,81), $p=0,4064$ (Tab. 68). Porównanie zmiany wyników od początku badania długoterminowego (LT) również nie wykazało istotnej statystycznie przewagi któregoś z leków (MD=-0,10 (95% CI: -1,35; 1,15), $p=0,8761$; Tab. 68).

Tab. 68. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40- 160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	-7,2	4,6	132	-6,6	5,1	72	-0,60 (-2,01; 0,81) p=0,4064
PEARL 3 Ext	LT	LUR-LUR	-0,9	4,6	132	-0,8	4,2	72	-0,10 (-1,35; 1,15) p=0,8761

Analiza wyników dla grupy PBO-LUR wykazała istotną statystycznie przewagę lurazydonu nad kwetiapiną w zmianie wyniku w omawianym punkcie końcowym analizowanym między początkiem a końcem badania długoterminowego: MD=-2,80 (95% CI: -4,33; -1,27), p=0,0005 (Tab. 69). Porównanie zmian w podskali negatywnej PANSS analizowanych od początku badania krótkoterminowego nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między lekami (MD=-0,90 (95% CI: -2,86; 1,06), p=0,3699).

Tab. 69. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40- 160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR	-7,5	5,8	52	-6,6	5,1	72	-0,90 (-2,86; 1,06) p=0,3699
PEARL 3 Ext	LT	PBO-LUR	-3,6	4,3	52	-0,8	4,2	72	-2,80 (-4,33; -1,27) p=0,0005

4.3.2.2.4.3 PANSS - podskala pozytywna

Zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS była istotnie większa dla lurazydonu w obu analizowanych przedziałach czasowych (6 tygodni + 12 miesięcy, 12 miesięcy) w grupie LUR-LUR (Tab. 70). Różnica zmian od początku badania krótkoterminowego wyniosła MD=-2,70 (95% CI: -4,39; -1,01), p=0,002, natomiast od początku badania długoterminowego MD=-2,20 (95% CI: -3,61; -0,79), p=0,0026.

Tab. 70. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40- 160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	-12,3	5,7	132	-9,6	5,9	72	-2,70 (-4,39; -1,01) p=0,002
PEARL 3 Ext	LT	LUR-LUR	-1,5	4,6	132	0,7	5,1	72	-2,20 (-3,61; -0,79) p=0,0026

W grupie PBO-LUR w omawianym punkcie końcowym wykazano istotną statystycznie różnicę między lurazydonem a kwetiapiną dla punktu odniesienia wyniku na początku badania

długoterminowego na korzyść lurazydonu (MD=-4,10 (95% CI: -6,06; -2,14), $p<0,0001$; Tab. 71). Wyniki uwzględniające badanie krótkoterminowe nie wykazały istotnej różnicy w omawianym punkcie końcowym: MD=-0,80 (95% CI: -2,74; 1,14), $p=0,4206$ (Tab. 71).

Tab. 71. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR	-10,4	5,0	52	-9,6	5,9	72	-0,80 (-2,74; 1,14) $p=0,4206$
PEARL 3 Ext	LT	PBO-LUR	-3,4	5,8	52	0,7	5,1	72	-4,10 (-6,06; -2,14) $p<0,0001$

4.3.2.2.5 CGI-S

Zmiana wyniku CGI-S w grupie LUR-LUR była istotnie większa w porównaniu z kwetiapiną w analizie wyników od początku badania krótkoterminowego: MD=-0,30 (95% CI: -0,58; -0,02), $p=0,0351$ (Tab. 72). W krótszym horyzoncie czasowym - od początku badania długoterminowego, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między terapiami w omawianym punkcie końcowym (MD=-0,20 (95% CI: -0,48; 0,08), $p=0,1588$; Tab. 72).

Tab. 72. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CGI-S po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	-1,9	1,1	132	-1,6	0,8	72	-0,30 (-0,58; -0,02) $p=0,0351$
PEARL 3 Ext	LT	LUR-LUR	0,0	1,1	132	0,2	0,8	72	-0,20 (-0,48; 0,08) $p=0,1588$

Dla grupy PBO-LUR wykazano istotnie większą niż dla kwetiapiny zmianę wyniku CGI-S w obu analizowanych przedziałach czasowych (Tab. 73). Średnia różnica w omawianym punkcie końcowym wynosiła dla okresu od początku badania krótkoterminowego MD=-0,40 (95% CI: -0,68; -0,12), $p=0,0055$, oraz MD=-0,90 (95% CI: -1,18; -0,62), $p<0,0001$ dla okresu od początku badania długoterminowego.

Tab. 73. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CGI-S po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR	-2,0	0,7	52	-1,6	0,8	72	-0,40 (-0,68; -0,12) $p=0,0055$
PEARL 3 Ext	LT	PBO-LUR	-0,7	0,7	52	0,2	0,8	72	-0,90 (-1,18; -0,62) $p<0,0001$

4.3.2.2.6 Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny

Szansa na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w ciągu 12 miesięcy trwania badania długoterminowego była zbliżona w obu grupach (Tab. 74). Wykazano jednak tendencję w kierunku przewagi lurazydonu (mniejsza szansa osiągnięcia omawianego punktu końcowego) w porównaniu z kwetiapiną: OR= 0,59 (95% CI: 0,35; 1,02), p=0,0589.

Tab. 74. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w ciągu 12 miesięcy w grupie LUR-LUR.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	73	151	48,3	52	85	61,2	0,077	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0589	-0,13 (-0,26; 0,00) p=0,0543

W grupie PBO-LUR nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami (OR=0,59 (95% CI: 0,30; 1,17), p=0,1304; Tab. 75).

Tab. 75. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w ciągu 12 miesięcy w grupie PBO-LUR.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	27	56	48,2	52	85	61,2	0,166	0,59 (0,30; 1,17) p=0,1304	-0,13 (-0,30; 0,04) p=0,128

4.3.2.2.7 Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności

W grupie LUR-LUR z powodu braku skuteczności leczenie zakończyło 9,3% pacjentów, natomiast w grupie kwetiapiny 21,2% pacjentów (Tab. 76). Szansa na osiągnięcie tego punktu końcowego była istotnie mniejsza w grupie lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną: OR=0,38, 95% CI: (0,18; 0,81), p=0,0123.

Tab. 76. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności w ciągu 12 miesięcy w grupie LUR-LUR.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	14	151	9,3	18	85	21,2	0,016	0,38 (0,18; 0,81) p=0,0123	-0,12 (-0,22; -0,02) p=0,0177

Porównanie wyników grupy PBO-LUR z grupą kwetiapiny wykazało tendencję w kierunku przewagi lurazydonu w omawianym punkcie końcowym (mniejsza szansa zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności) w porównaniu z kwetiapiną: OR=0,36, 95% CI (0,13; 1,05), p=0,0613 (Tab. 77).

Tab. 77. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności w ciągu 12 miesięcy w grupie PBO-LUR.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	5	56	8,9	18	85	21,2	0,064	0,36 (0,13; 1,05) p=0,0613	-0,12 (-0,24; -0,01) p=0,0361

4.4 Analiza bezpieczeństwa - porównania bezpośrednie

Bezpieczeństwo terapii lurazydonem w schizofrenii oceniano na podstawie porównań bezpośrednich i metaanalizy sieciowej z podziałem na badania krótko- i długoterminowe oraz komparatory. Badania analizowane w poszczególnych porównaniach wymienione zostały w poniższych podrozdziałach.

4.4.1 Badania krótkoterminowe

Bezpieczeństwo krótkoterminowej terapii lurazydonem w leczeniu schizofrenii oceniano na podstawie 7 randomizowanych prób klinicznych: Loebel 2016, Nakamura 2009, Ogasa 2013, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Potkin 2015. Wszystkie uwzględnione próby trwały 6 tygodni, jednak stosowane dawki lurazydonu różniły się między badaniami, dlatego metaanalizy wyników przeprowadzono, podobnie jak w części dotyczącej skuteczności, w obrębie określonych dawek lurazydonu.

4.4.1.1 Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie)

4.4.1.1.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

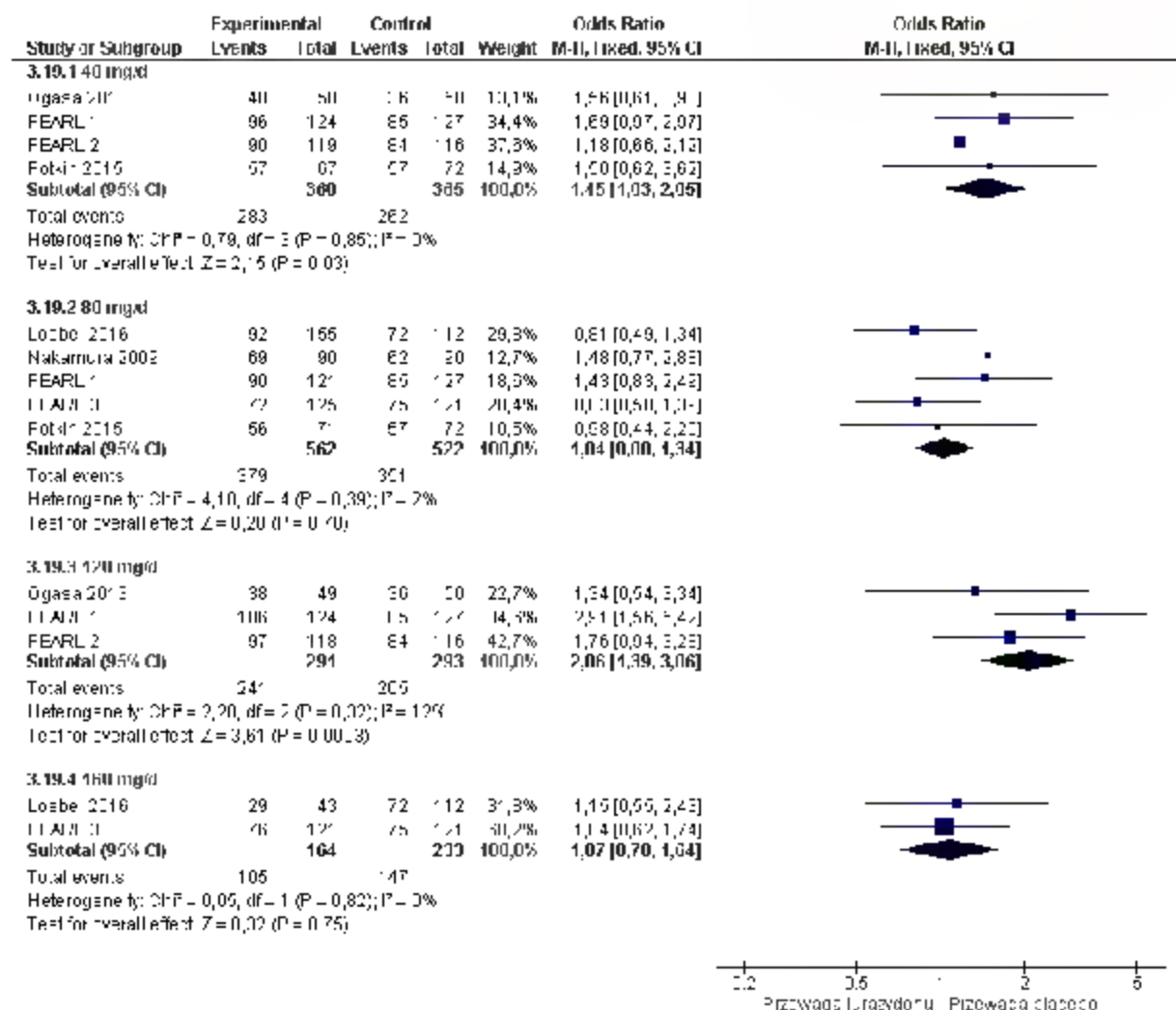
Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. Wyniki przedstawiono w Tab. 78. i na Ryc. 20. Dla lurazydonu w dawkach 80 mg/d oraz 160 mg/d nie wykazano istotnie większej szansy na osiągnięcie omawianego punktu końcowego niż placebo. Natomiast dla dawek 40 mg/d i 120 mg/d wykazano większą szansę na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w porównaniu z placebo (40 mg/d: OR=1,45 (95% CI: 1,03; 2,05), p=0,03; 120 mg/d: OR=2,06 (95% CI: 1,39; 3,06), p=0,0003). Heterogeniczność danych dla wszystkich analizowanych dawek była niska.

Tab. 78. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	40	50	80,0	36	50	72,0	0,483	1,56 (0,61; 3,93)	0,08 (-0,09; 0,25)
	PEARL 1	96	124	77,4	85	127	66,9	0,069	1,69 (0,97; 2,97)	0,10 (-0,01; 0,21)
	PEARL 2	90	119	75,6	84	116	72,4	0,656	1,18 (0,66; 2,12)	0,03 (-0,08; 0,14)
	Potkin 2015	57	67	85,1	57	72	79,2	0,387	1,50 (0,62; 3,62)	0,06 (-0,07; 0,19)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,45 (1,03; 2,05) p=0,03	0,07 (0,01; 0,13) p=0,03

80 mg/d	Loebel 2016	92	155	59,4	72	112	64,3	0,446	0,81 (0,49; 1,34)	-0,05 (-0,17; 0,07)
	Nakamura 2009	69	90	76,7	62	90	68,9	0,315	1,48 (0,77; 2,88)	0,08 (-0,05; 0,21)
	PEARL 1	90	121	74,4	85	127	66,9	0,212	1,43 (0,83; 2,49)	0,07 (-0,04; 0,19)
	PEARL 3	72	125	57,6	75	121	62,0	0,517	0,83 (0,50; 1,39)	-0,04 (-0,17; 0,08)
	Potkin 2015	56	71	78,9	57	72	79,2	1	0,98 (0,44; 2,20)	-0,00 (-0,14; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,04 (0,80; 1,34) p=0,78	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,78
120 mg/d	Ogasa 2013	38	49	77,6	36	50	72,0	0,645	1,34 (0,54; 3,34)	0,06 (-0,12; 0,23)
	PEARL 1	106	124	85,5	85	127	66,9	0,001	2,91 (1,56; 5,42)	0,19 (0,08; 0,29)
	PEARL 2	97	118	82,2	84	116	72,4	0,086	1,76 (0,94; 3,28)	0,10 (-0,01; 0,20)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,06 (1,39; 3,06) p=0,0003	0,13 (0,06; 0,20) p=0,0002
160 mg/d	Loebel 2016	29	43	67,4	72	112	64,3	0,851	1,15 (0,55; 2,43)	0,03 (-0,13; 0,20)
	PEARL 3	76	121	62,8	75	121	62,0	1	1,04 (0,62; 1,74)	0,01 (-0,11; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,07 (0,70; 1,64) p=0,75	0,02 (-0,08; 0,11) p=0,75

Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.



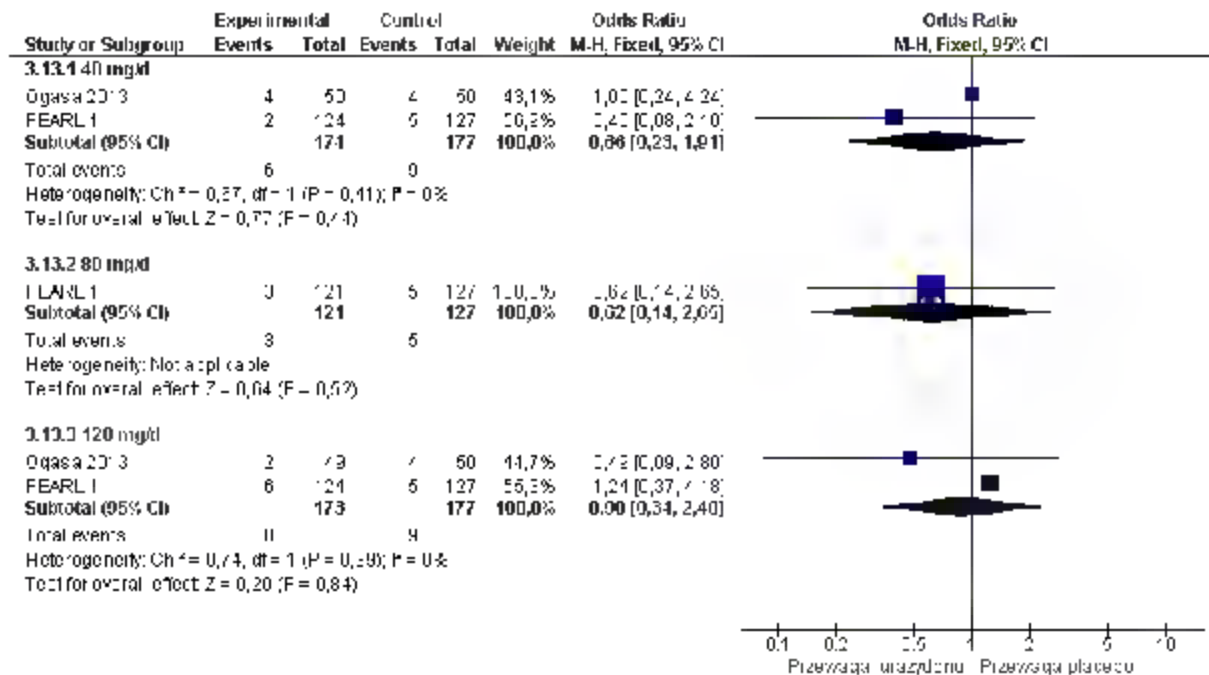
4.4.1.1.2 Ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane

Żadna z analizowanych grup odpowiadających różnym dawkom lurazydonu, dla których dostępne były dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wykazała istotnie większej szansy na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z placebo (Tab. 79). Heterogeniczność danych dla analizowanego punktu końcowego była niska (Ryc. 21).

Tab. 79. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	4	50	8,0	1	1,00 (0,24; 4,24)	0,00 (-0,11; 0,11)
	PEARL 1	2	124	1,6	5	127	3,9	0,447	0,40 (0,08; 2,10)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,66 (0,23; 1,91) p=0,44	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,44
80 mg/d	PEARL 1	3	121	2,5	5	127	3,9	0,723	0,62 (0,14; 2,65) p=0,52	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,51
120 mg/d	Ogasa 2013	2	49	4,1	4	50	8,0	0,678	0,49 (0,09; 2,80)	-0,04 (-0,13; 0,05)
	PEARL 1	6	124	4,8	5	127	3,9	0,767	1,24 (0,37; 4,18)	0,01 (-0,04; 0,06)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,90 (0,34; 2,40) p=0,84	-0,00 (-0,05; 0,04) p=0,84

Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.



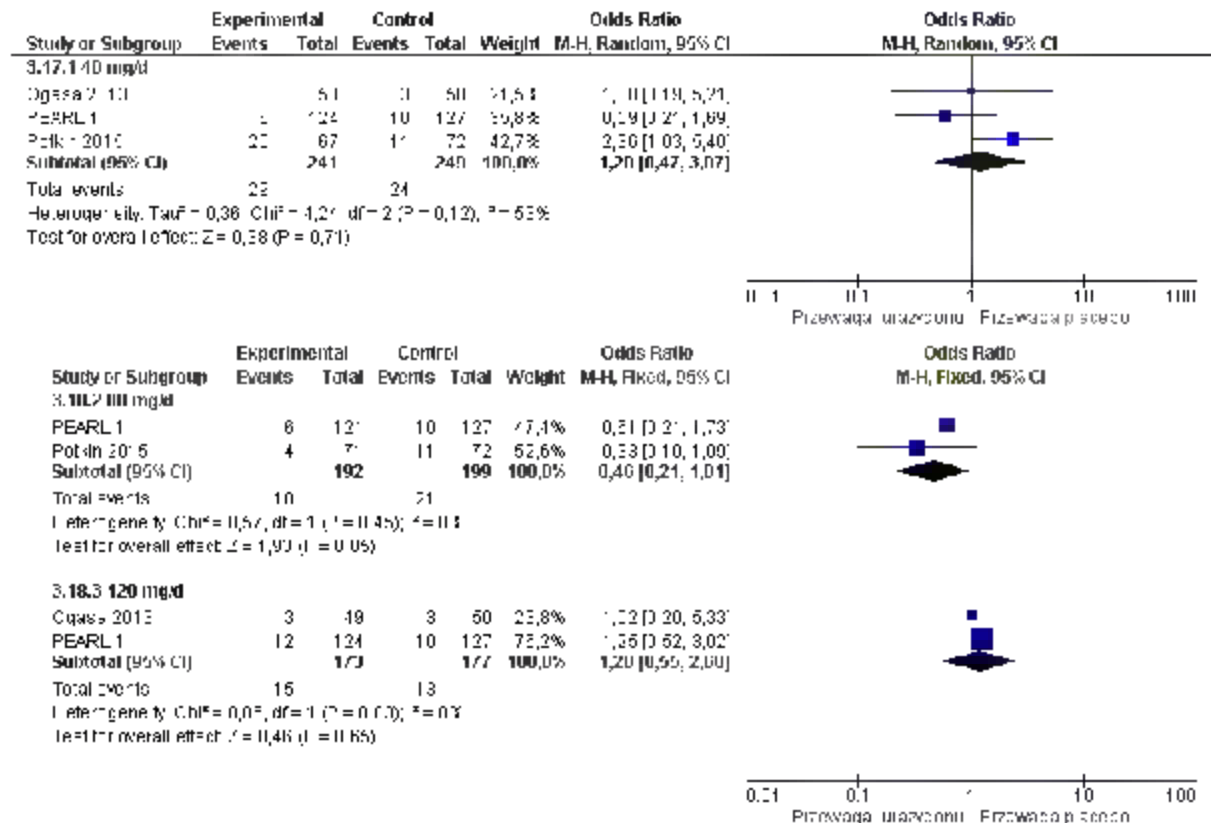
Szansa na wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie między analizowanymi w tym punkcie końcowym grupami przyjmującymi lurazydon (w dawkach

40, 80 i 120 mg/d) i placebo (Tab. 80, Ryc. 22). Heterogeniczność danych była wysoka dla dawki lurazydonu 40 mg/d ($I^2=53\%$), dla pozostałych dawek była niska.

Tab. 80. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: poważne zdarzenia niepożądane.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	3	50	6,0	3	50	6,0	1	1,00 (0,19; 5,21)	0,00 (-0,09; 0,09)
	PEARL 1	6	124	4,8	10	127	7,9	0,44	0,59 (0,21; 1,69)	-0,03 (-0,09; 0,03)
	Potkin 2015	20	67	29,9	11	72	15,3	0,044	2,36 (1,03; 5,40)	0,15 (0,01; 0,28)
Metaanaliza (random effect model)									1,20 (0,47; 3,07) p=0,71	0,02 (-0,07; 0,12) p=0,63
80 mg/d	PEARL 1	6	121	5,0	10	127	7,9	0,441	0,61 (0,21; 1,73)	-0,03 (-0,09; 0,03)
	Potkin 2015	4	71	5,6	11	72	15,3	0,099	0,33 (0,10; 1,09)	-0,10 (-0,20; 0,00)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,46 (0,21; 1,01) p=0,05	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,05
120 mg/d	Ogasa 2013	3	49	6,1	3	50	6,0	1	1,02 (0,20; 5,33)	0,00 (-0,09; 0,10)
	PEARL 1	12	124	9,7	10	127	7,9	0,66	1,25 (0,52; 3,02)	0,02 (-0,05; 0,09)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,20 (0,55; 2,60) p=0,65	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,65

Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: poważne zdarzenia niepożądane.



Tab. 81. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: liczba zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych jako ciężkie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	Nakamura 2009	3	90	3,3	4	90	4,4	1	0,74 (0,16; 3,41) p=0,7	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,7

Tab. 82. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: liczba zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych jako poważne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	Nakamura 2009	7	90	7,8	5	90	5,6	0,767	1,43 (0,44; 4,70) p=0,55	0,02 (-0,05; 0,10) p=0,55

4.4.1.1.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

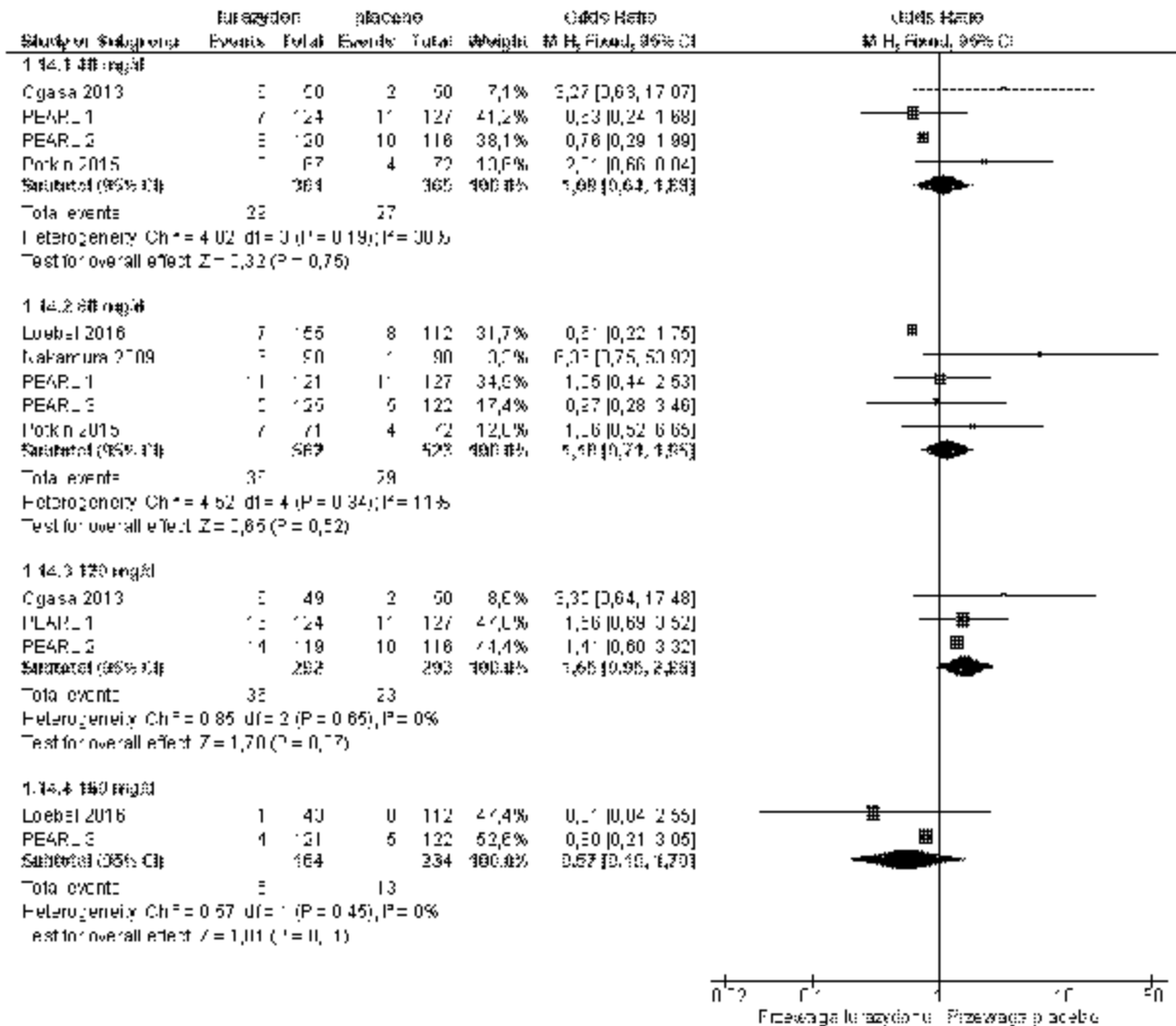
Wśród analizowanych grup, odpowiadających dawkom lurazydonu, żadna nie wykazała większej szansy na zakończenie leczenia w powodu działań niepożądanych w porównaniu z placebo (Tab. 83). Heterogeniczność danych była niska (Ryc. 23). Również po zawężeniu przyczyn zakończenia leczenia do pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych, akatyzi czy związanych z podwyższeniem poziomu prolaktyny (Tab. 84, Tab. 85, Tab. 86, Tab. 87) dla żadnej z dawek lurazydonu nie wykazano istotnie różnej szansy na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z placebo.

Tab. 83. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	6	50	12,0	2	50	4,0	0,269	3,27 (0,63; 17,07)	0,08 (-0,03; 0,19)
	PEARL 1	7	124	5,6	11	127	8,7	0,465	0,63 (0,24; 1,68)	-0,03 (-0,09; 0,03)
	PEARL 2	8	120	6,7	10	116	8,6	0,63	0,76 (0,29; 1,99)	-0,02 (-0,09; 0,05)
	Potkin 2015	8	67	11,9	4	72	5,6	0,232	2,31 (0,66; 8,04)	0,06 (-0,03; 0,16)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,09 (0,64; 1,88) p=0,75	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,74
80 mg/d	Loebel 2016	7	155	4,5	8	112	7,1	0,424	0,61 (0,22; 1,75)	-0,03 (-0,08; 0,03)
	Nakamura 2009	6	90	6,7	1	90	1,1	0,118	6,36 (0,75; 53,92)	0,06 (-0,00; 0,11)
	PEARL 1	11	121	9,1	11	127	8,7	1	1,05 (0,44; 2,53)	0,00 (-0,07; 0,08)
	PEARL 3	5	125	4,0	5	122	4,1	1	0,97 (0,28; 3,46)	-0,00 (-0,05; 0,05)
	Potkin 2015	7	71	9,9	4	72	5,6	0,367	1,86 (0,52; 6,65)	0,04 (-0,04; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,18 (0,71; 1,95)	0,01 (-0,02; 0,04)

									p=0,52	p=0,52
120 mg/d	Ogasa 2013	6	49	12,2	2	50	4,0	0,16	3,35 (0,64; 17,48)	0,08 (-0,02; 0,19)
	PEARL 1	16	124	12,9	11	127	8,7	0,313	1,56 (0,69; 3,52)	0,04 (-0,03; 0,12)
	PEARL 2	14	119	11,8	10	116	8,6	0,52	1,41 (0,60; 3,32)	0,03 (-0,05; 0,11)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,65 (0,95; 2,86)	0,04 (-0,00; 0,09)
									p=0,07	p=0,07
160 mg/d	Loebel 2016	1	43	2,3	8	112	7,1	0,446	0,31 (0,04; 2,55)	-0,05 (-0,11; 0,02)
	PEARL 3	4	121	3,3	5	122	4,1	1	0,80 (0,21; 3,05)	-0,01 (-0,06; 0,04)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,57 (0,19; 1,70)	-0,02 (-0,06; 0,02)
									p=0,31	p=0,27

Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.



Tab. 84. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	0	120	0,0	0	116	0,0	-	-	-
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	0	121	0,0	1	2,93 (0,12; 72,58) p=0,5119	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4775
120 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	0	116	0,0	0,498	4,96 (0,24; 104,39) p=0,3	1,68 (-1,13; 4,50) p=0,2
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	121	0,0	1	3,02 (0,12; 75,00) p=0,4992	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4736

Tab. 85. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych i akatyzji.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	1	50	2,0	0	50	0,0	1	3,06 (0,12; 76,95) p=0,5	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5
120 mg/d	Ogasa 2013	2	49	4,1	0	50	0,0	0,242	5,32 (0,25; 113,62) p=0,3	0,04 (-0,03; 0,01) p=0,2

Tab. 86. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu akatyzji.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	0	121	0,0	0,498	4,92 (0,23; 103,53) p=0,3054	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,243
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	121	0,0	1	3,02 (0,12; 75,00) p=0,4992	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4736

Tab. 87. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu podniesionego poziomu prolaktyny.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	1	50	2,0	0	50	0,0	1	3,06 (0,12; 76,95) p=0,5	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5
120 mg/d	Ogasa 2013	1	49	2,0	0	50	0,0	0,495	3,12 (0,12; 78,56) p=0,5	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,5

4.4.1.1.4 Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja

Szansa na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia pozapiramidowego była większa dla grup lurazydonu w porównaniu z placebo (Tab. 88). Dla dawki 80 mg/d wykazano szansę $OR=15,14$ (95% CI: 1,96; 117,00), $p=0,0092$ w porównaniu z placebo, natomiast dla dawki 160 mg/d: $OR=18,29$ (95% CI: 2,38; 140,24), $p=0,0052$. Szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego wzrosła zatem ze wzrostem dawki lurazydonu.

Tab. 88. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: przynajmniej jedno zdarzenie pozapiramidowe.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	14	125	11,2	1	121	0,8	0,001	15,14 (1,96; 117,00) $p=0,0092$	0,10 (0,05; 0,16) $p=0,0004$
160 mg/d	PEARL 3	16	121	13,2	1	121	0,8	<0,001	18,29 (2,38; 140,24) $p=0,0052$	0,12 (0,06; 0,19) $p=0,0001$

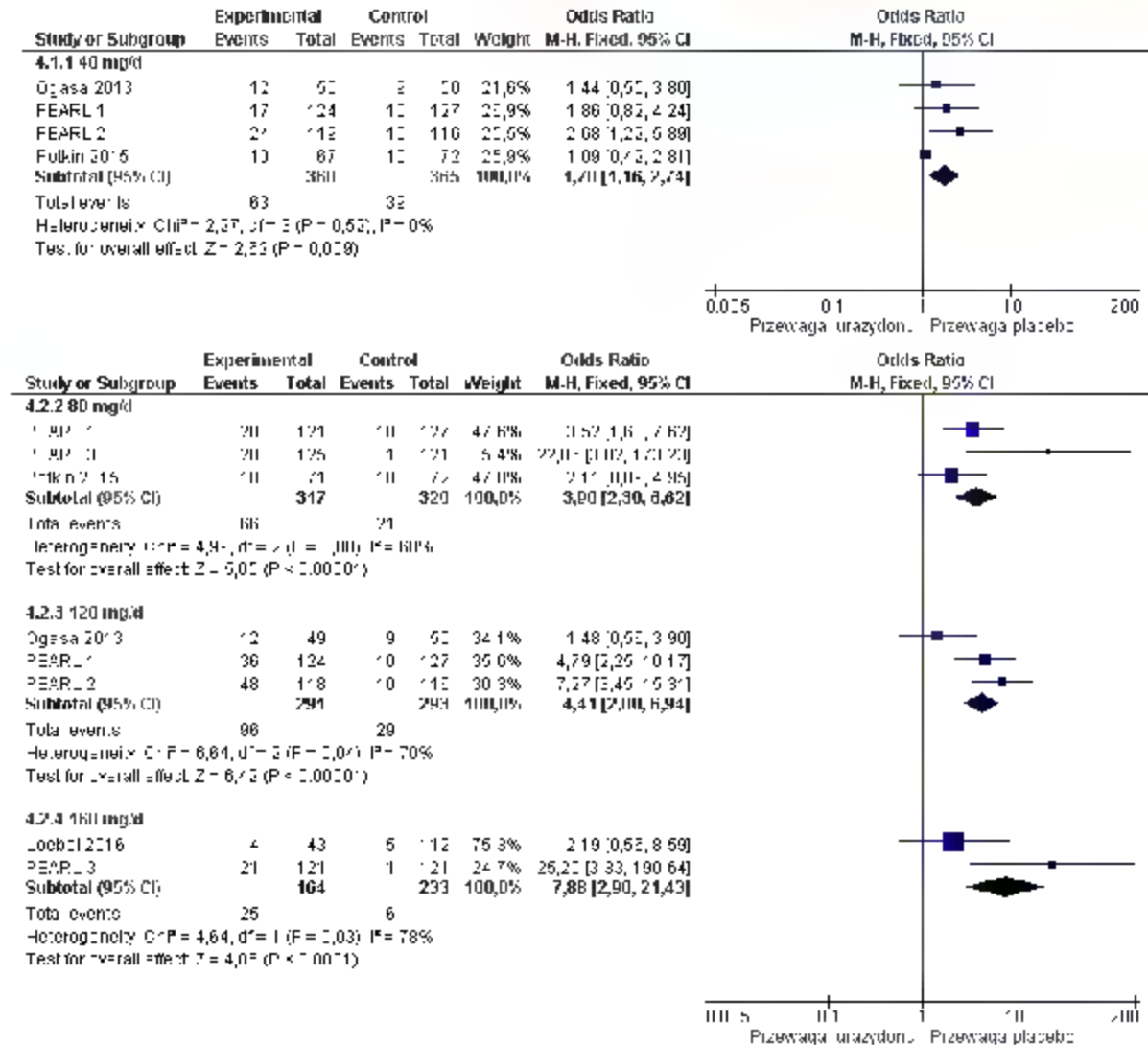
Istotnym parametrem ocenianym w badaniach jako wskaźnik występowania objawów pozapiramidowych (EPS) było stosowanie u pacjentów leków antycholinergicznyc. Dla lurazydonu we wszystkich analizowanych dawkach wykazano istotnie większą szansę zastosowania tych leków w porównaniu z placebo. Szczegółowe wyniki umieszczone są w poniższej tabeli (Tab. 89) i na Ryc. 24. Widoczny jest wzrost szansy osiągnięcia omawianego punktu końcowego wraz ze wzrostem dawki lurazydonu, jednak heterogeniczność danych dla dawek 80, 120 i 160 mg/d była wysoka (I^2 odpowiednio: 60%, 70% i 78%).

Tab. 89. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	12	50	24,0	9	50	18,0	0,624	1,44 (0,55; 3,80)	0,06 (-0,10; 0,22)
	PEARL 1	17	124	13,7	10	127	7,9	0,157	1,86 (0,82; 4,24)	0,06 (-0,02; 0,13)
	PEARL 2	24	119	20,2	10	116	8,6	0,015	2,68 (1,22; 5,89)	0,12 (0,03; 0,20)
	Potkin 2015	10	67	14,9	10	72	13,9	1	1,09 (0,42; 2,81)	0,01 (-0,11; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,78 (1,16; 2,74) $p=0,009$	0,07 (0,02; 0,12) $p=0,008$
80 mg/d	PEARL 1	28	121	23,1	10	127	7,9	0,001	3,52 (1,63; 7,62)	0,15 (0,06; 0,24)
	PEARL 3	20	125	16,0	1	121	0,8	<0,001	22,86 (3,02; 173,23)	0,15 (0,09; 0,22)
	Potkin 2015	18	71	25,4	10	72	13,9	0,095	2,11 (0,89; 4,95)	0,11 (-0,01; 0,24)
Metaanaliza (random effect model)									3,90 (2,30; 6,62) $p<0,00001$	0,14 (0,09; 0,20) $p<0,00001$
120 mg/d	Ogasa 2013	12	49	24,5	9	50	18,0	0,47	1,48 (0,56; 3,90)	0,06 (-0,10; 0,23)
	PEARL 1	36	124	29,0	10	127	7,9	<0,001	4,79 (2,25; 10,17)	0,21 (0,12; 0,30)
	PEARL 2	48	118	40,7	10	116	8,6	<0,001	7,27 (3,45; 15,31)	0,32 (0,22; 0,42)
Metaanaliza (random effect model)									4,41 (2,80; 6,94) $p<0,00001$	0,23 (0,17; 0,29)

										p<0,00001	
160 mg/d	Loebel 2016	4	43	9,3	5	112	4,5	0,264	2,19 (0,56; 8,59)	0,05 (-0,05; 0,14)	
	PEARL 3	21	121	17,0	1	121	0,8	<0,001	25,20 (3,33; 190,64)	0,17 (0,10; 0,23)	
Metaanaliza (random effect model)										7,88 (2,90; 21,43) p<0,00001	0,13 (0,07; 0,18) p<0,00001

Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholelerygiczne.

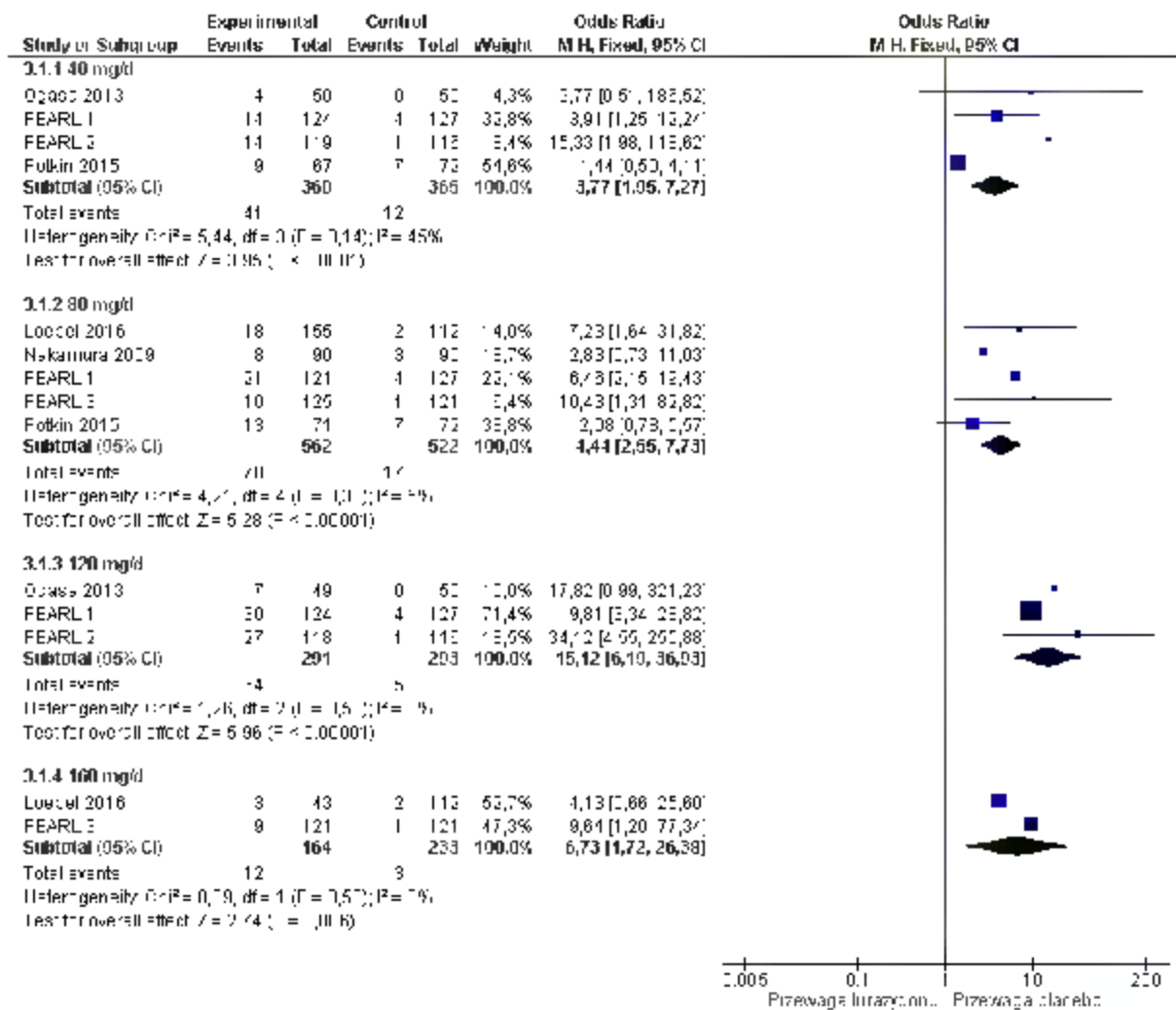


Szansa na wystąpienie akatyzji była istotnie wyższa dla wszystkich analizowanych dawek lurazydonu w porównaniu z placebo (Tab. 90). Dla dawki 40 mg/d wykazano OR=3,77 (95% CI: 1,95; 7,27), p<0,0001 w porównaniu z placebo, a heterogeniczność danych dla tej dawki wyniosła I²=45%. Dla dawki 80 mg/d wykazano OR=4,44 (95% CI: 2,55; 7,73), p<0,00001; dla dawki 120 mg/d: OR=15,12 (95% CI: 6,19; 36,93), p<0,00001; natomiast dla dawki 160 mg/d: OR=6,73 (95% CI: 1,72; 26,38), p=0,006 (Tab. 90). Heterogeniczność danych dla trzech ostatnich dawek była niska (Ryc. 25).

Tab. 90. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: akatyza.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	0	50	0,0	0,117	9,77 (0,51; 186,52)	0,08 (-0,00; 0,16)
	PEARL 1	14	124	11,3	4	127	3,1	0,014	3,91 (1,25; 12,24)	0,08 (0,02; 0,14)
	PEARL 2	14	119	11,8	1	116	0,9	0,001	15,33 (1,98; 118,62)	0,11 (0,05; 0,17)
	Potkin 2015	9	67	13,4	7	72	9,7	0,598	1,44 (0,50; 4,11)	0,04 (-0,07; 0,14)
Metaanaliza (fixed effect model)									3,77 (1,95; 7,27) p<0,0001	0,08 (0,04; 0,12) p<0,0001
80 mg/d	Loebel 2016	18	155	11,6	2	112	1,8	0,002	7,23 (1,64; 31,82)	0,10 (0,04; 0,15)
	Nakamura 2009	8	90	8,9	3	90	3,3	0,212	2,83 (0,73; 11,03)	0,06 (-0,01; 0,13)
	PEARL 1	21	121	17,4	4	127	3,1	<0,001	6,46 (2,15; 19,43)	0,14 (0,07; 0,22)
	PEARL 3	10	125	8,0	1	121	0,8	0,01	10,43 (1,31; 82,82)	0,07 (0,02; 0,12)
	Potkin 2015	13	71	18,3	7	72	9,7	0,155	2,08 (0,78; 5,57)	0,09 (-0,03; 0,20)
Metaanaliza (fixed effect model)									4,44 (2,55; 7,73) p<0,00001	0,09 (0,06; 0,12) p<0,00001
120 mg/d	Ogasa 2013	7	49	14,3	0	50	0,0	0,006	17,82 (0,99; 321,23)	0,14 (0,04; 0,25)
	PEARL 1	30	124	24,2	4	127	3,1	<0,001	9,81 (3,34; 28,82)	0,21 (0,13; 0,29)
	PEARL 2	27	118	22,9	1	116	0,9	<0,001	34,12 (4,55; 255,88)	0,22 (0,14; 0,30)
Metaanaliza (fixed effect model)									15,12 (6,19; 36,93) p<0,00001	0,20 (0,15; 0,25) p<0,00001
160 mg/d	Loebel 2016	3	43	7,0	2	112	1,8	0,131	4,13 (0,66; 25,60)	0,05 (-0,03; 0,13)
	PEARL 3	9	121	7,4	1	121	0,8	0,019	9,64 (1,20; 77,34)	0,07 (0,02; 0,12)
Metaanaliza (fixed effect model)									6,73 (1,72; 26,38) p=0,006	0,06 (0,02; 0,10) p=0,005

Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: aktyzja.



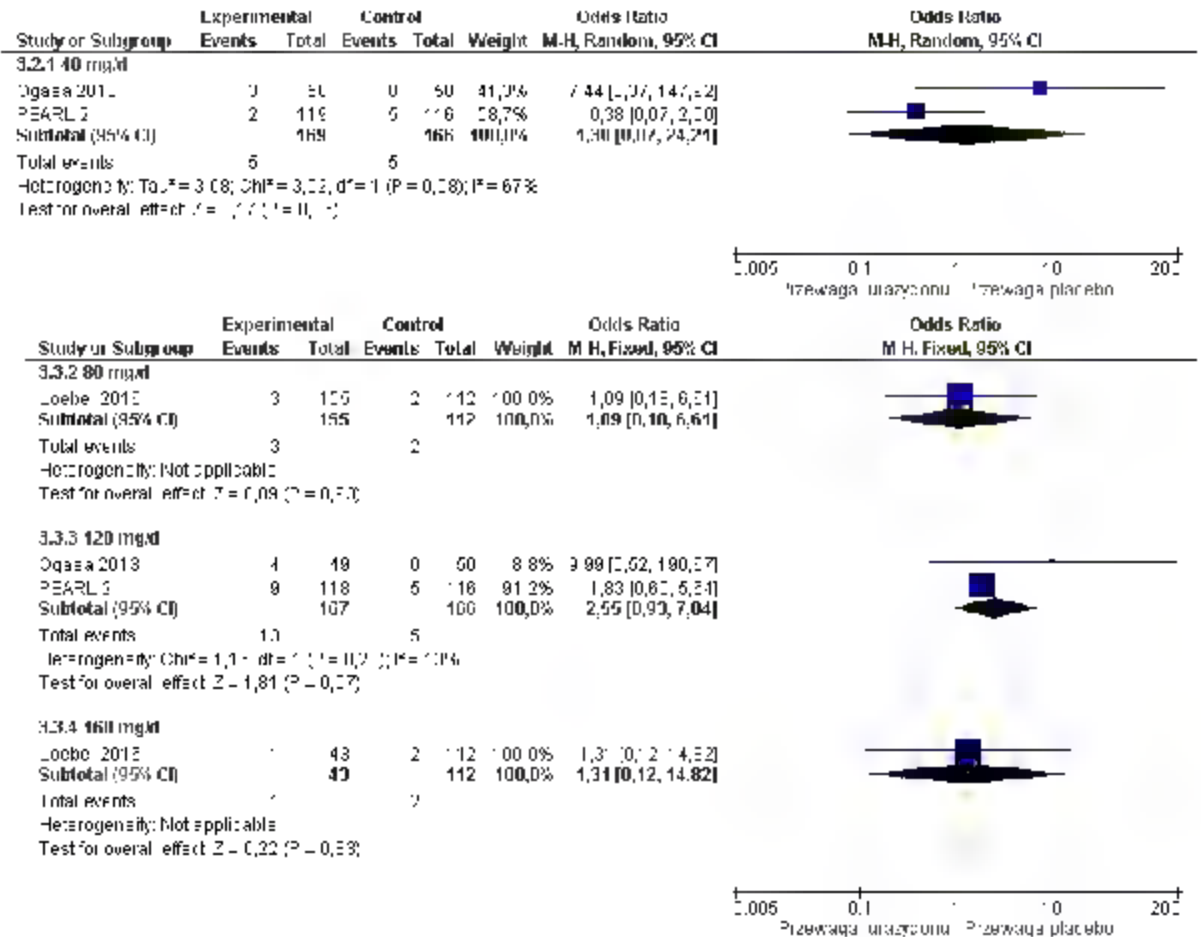
Drżenie, jako jeden z objawów pozapiramidowych, nie występowało z istotnie większą szansą w grupie lurazydonu, w żadnej z analizowanych dawek, w porównaniu z placebo (Tab. 91, Ryc. 26). Wysoka heterogeniczność danych wystąpiła tylko w porównaniu grupy lurazydonu w dawce 40 mg/d z placebo.

Tab. 91. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: drżenie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	3	50	6,0	0	50	0,0	0,242	7,44 (0,37; 147,92)	0,06 (-0,01; 0,13)
	PEARL 2	2	119	1,7	5	116	4,3	0,277	0,38 (0,07; 2,00)	-0,03 (-0,07; 0,02)
Metaanaliza (random effect model)									1,30 (0,07; 24,21) p=0,86	0,01 (-0,07; 0,10) p=0,79
80 mg/d	Loebel 2016	3	155	1,9	2	112	1,8	1	1,09 (0,18; 6,61) p=0,93	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,93
120 mg/d	Ogasa 2013	4	49	8,2	0	50	0,0	0,056	9,99 (0,52; 190,67)	0,08 (-0,00; 0,17)
	PEARL 2	9	118	7,6	5	116	4,3	0,41	1,83 (0,60; 5,64)	0,03 (-0,03; 0,09)

Metaanaliza (fixed effect model)									2,55 (0,93; 7,04) p=0,07	0,05 (-0,00; 0,10) p=0,06
160 mg/d	Loebel 2016	1	43	2,3	2	112	1,8	1	1,31 (0,12; 14,82) p=0,83	0,01 (-0,05; 0,06) p=0,84

Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa luraszodonu w porównaniu z placebo: drżenie.



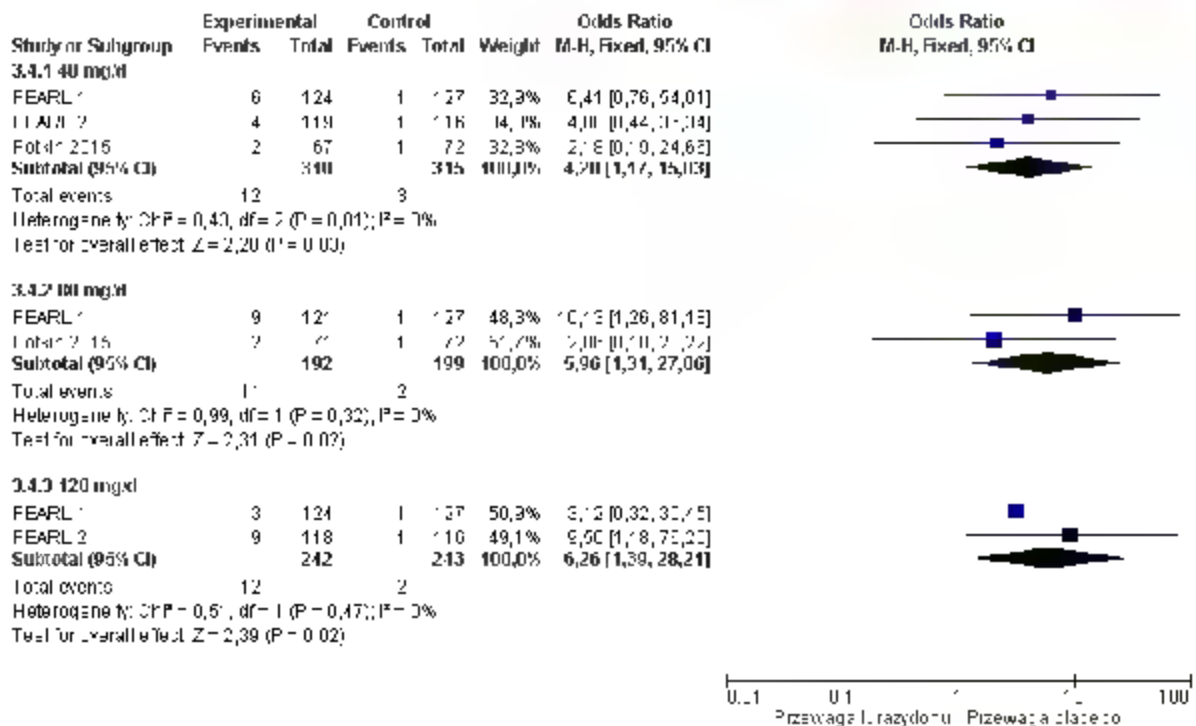
Szansa na wystąpienie dystonii była istotnie wyższa we wszystkich porównywanych z placebo dawkach luraszodonu (Tab. 92). Dla dawki luraszodonu 40 mg/d wykazano OR=4,20 (95% CI: 1,17; 15,03), p=0,03; dla dawki 80 mg/d: OR=5,96 (95% CI: 1,31; 27,06), p=0,02; a dla dawki 120 mg/d: OR=6,26 (95% CI: 1,39; 28,21), p=0,02 (Tab. 92). Obserwowany jest zatem wzrost szansy osiągnięcia omawianego punktu końcowego wraz ze wzrostem dawki luraszodonu. Heterogeniczność danych we wszystkich porównaniach wynosiła I²=0% (Ryc. 27).

Tab. 92. Porównanie bezpieczeństwa luraszodonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: dystonia.

Dawkowanie luraszodonu	Badanie	luraszodon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	6	124	4,8	1	127	0,8	0,064	6,41 (0,76; 54,01)	0,04 (-0,00; 0,08)
	PEARL 2	4	119	3,4	1	116	0,9	0,37	4,00 (0,44; 36,34)	0,02 (-0,01; 0,06)
	Potkin 2015	2	67	3,0	1	72	1,4	0,609	2,18 (0,19; 24,66)	0,02 (-0,03; 0,06)

Metaanaliza (fixed effect model)									4,20 (1,17; 15,03) p=0,03	0,03 (0,01; 0,05) p=0,02
80 mg/d	PEARL 1	9	121	7,4	1	127	0,8	0,009	10,13 (1,26; 81,18)	0,07 (0,02; 0,12)
	Potkin 2015	2	71	2,8	1	72	1,4	0,62	2,06 (0,18; 23,22)	0,01 (-0,03; 0,06)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									5,96 (1,31; 27,06) p=0,02	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,14
120 mg/d	PEARL 1	3	124	2,4	1	127	0,8	0,366	3,12 (0,32; 30,45)	0,02 (-0,01; 0,05)
	PEARL 2	9	118	7,6	1	116	0,9	0,019	9,50 (1,18; 76,20)	0,07 (0,02; 0,12)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									6,26 (1,39; 28,21) p=0,02	0,04 (-0,02; 0,09) p=0,17

Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: dystonia.



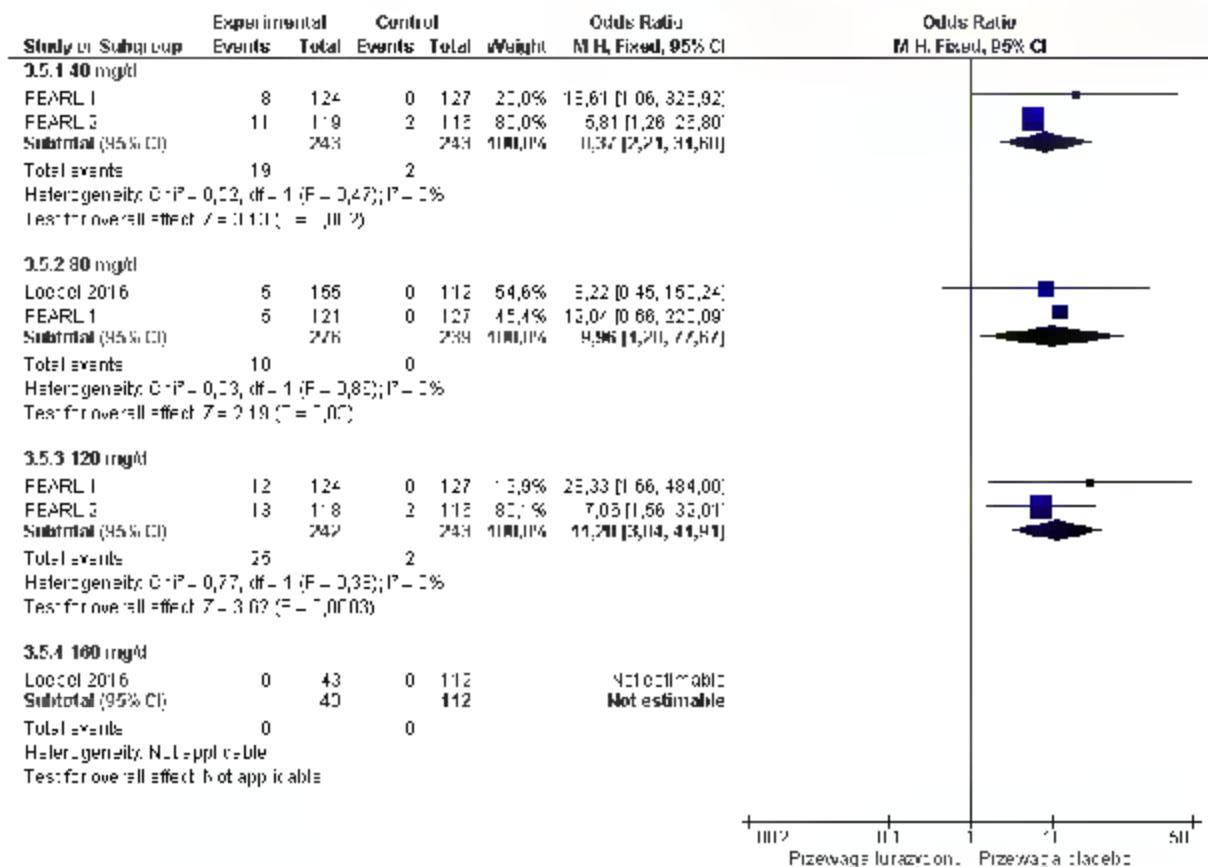
U pacjentów leczonych lurazydonem w dawkach 40, 80 lub 120 mg/d szansa na wystąpienie parkinsonizmu była istotnie wyższa niż u pacjentów otrzymujących placebo (Tab. 93). Szansa ta rosła wraz ze wzrostem dawki lurazydonu, a dla wspomnianych grup heterogeniczność danych nie występowała (Ryc. 28).

Tab. 93. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: parkinsonizm.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	8	124	6,5	0	127	0,0	0,003	18,61 (1,06; 325,92)	0,06 (0,02; 0,11)
	PEARL 2	11	119	9,2	2	116	1,7	0,019	5,81 (1,26; 26,80)	0,08 (0,02; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									8,37 (2,21; 31,68) p=0,002	0,07 (0,03; 0,11) p=0,0002

80 mg/d	Loebel 2016	5	155	3,2	0	112	0,0	0,076	8,22 (0,45; 150,24)	0,03 (0,00; 0,06)
	PEARL 1	5	121	4,1	0	127	0,0	0,026	12,04 (0,66; 220,09)	0,04 (0,00; 0,08)
Metaanaliza (fixed effect model)									9,96 (1,28; 77,67) p=0,03	0,04 (0,01; 0,06) p=0,004
120 mg/d	PEARL 1	12	124	9,7	0	127	0,0	<0,001	28,33 (1,66; 484,00)	0,10 (0,04; 0,15)
	PEARL 2	13	118	11,0	2	116	1,7	0,006	7,06 (1,56; 32,01)	0,09 (0,03; 0,15)
Metaanaliza (fixed effect model)									11,28 (3,04; 41,91) p=0,0003	0,09 (0,05; 0,14) p<0,00001
160 mg/d	Loebel 2016	0	43	0,0	0	112	0,0	-	-	-

Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: parkinizm.



W zakresie skurczów mięśni, zaburzeń pozapiramidowych oraz zdarzeń pozapiramidowych, szansa na osiągnięcie punktu końcowego nie różniła się istotnie między lurazydonem a placebo (Tab. 94, Tab. 95, Tab. 96).

Tab. 94. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: skurcze mięśni.

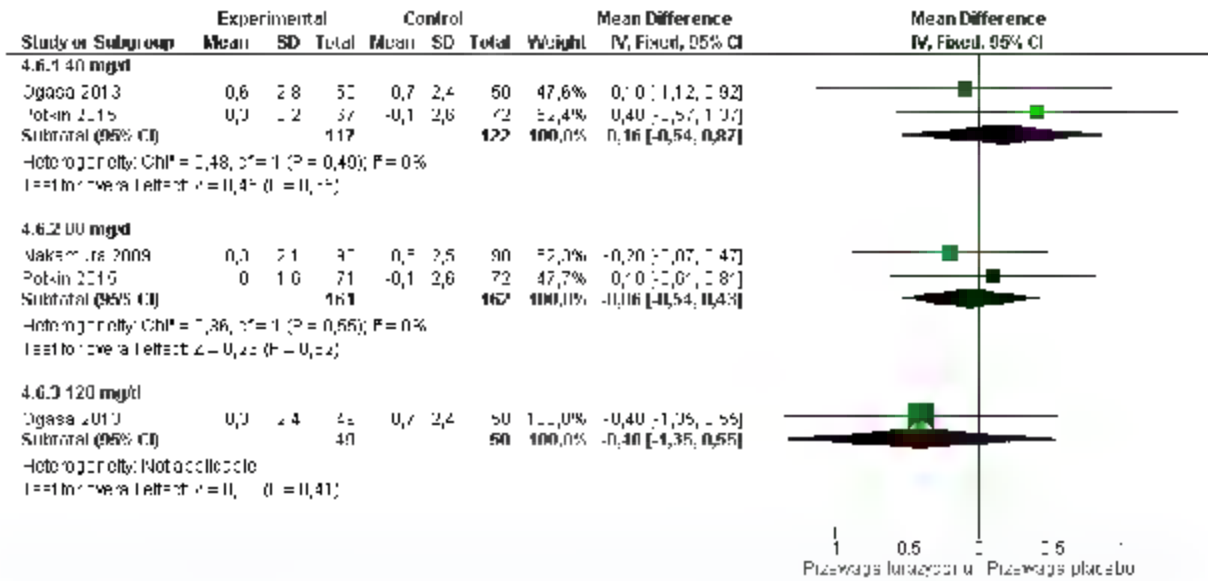
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	1	50	2,0	0	50	0,0	1	3,06 (0,12; 76,95) p=0,5	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,47
120 mg/d	Ogasa 2013	3	49	6,1	0	50	0,0	0,117	7,60 (0,38; 151,16)	0,06 (-0,01; 0,14)

Objawy pozapiramidowe oceniane były w 3 skalach: AIMS, BAS i SAS. Dla skali AIMS i SAS nie wykazano istotnie większej szansy zmiany wyników w grupie lurazydonu w różnych dawkach w porównaniu z placebo (Tab. 97, Ryc. 30, Tab. 98, Tab. 101, Ryc. 32, Tab. 102). Istotnie większą szansę osiągnięcia zmiany wyniku w skali BAS uzyskała jedynie grupa lurazydonu w dawce 80 mg/d w porównaniu z placebo: OR=0,19 (95% CI: 0,01; 0,36), p=0,04, przy heterogeniczności I²=33% (Tab. 99, Ryc. 31). Jednak żadna z dawek nie wykazała wyższej szansy osiągnięcia punktu końcowego „zmiana wyniku BAS globalnej oceny klinicznej akatyzi z umiarkowanego do ciężkiego” w porównaniu z placebo (Tab. 100).

Tab. 97. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w AIMS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	0,6	2,8	50	0,7	2,4	50	-0,10 (-1,12; 0,92)
	Potkin 2015	0,3	3,2	67	-0,1	2,6	72	0,40 (-0,57; 1,37)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,16 (-0,54; 0,87) p=0,65
80 mg/d	Nakamura 2009	0,3	2,1	90	0,5	2,5	90	-0,20 (-0,87; 0,47)
	Potkin 2015	0,0	1,6	71	-0,1	2,6	72	0,10 (-0,61; 0,81)
Metaanaliza (fixed effect model)								-0,06 (-0,54; 0,43) p=0,82
120 mg/d	Ogasa 2013	0,3	2,4	49	0,7	2,4	50	-0,40 (-1,35; 0,55) p=0,41

Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana objawów pozapiramidowych w AIMS.



Tab. 98. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku AIMS z normy do nieprawidłowego.

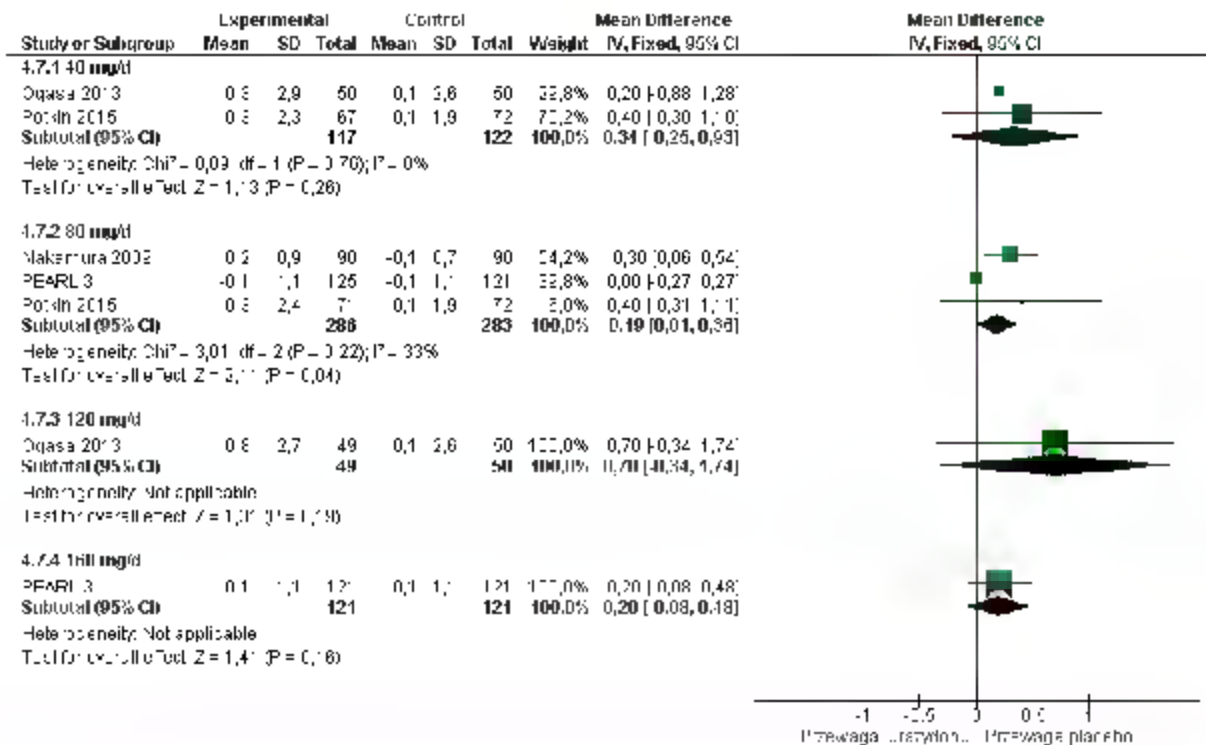
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	6	124	4,9	3	127	2,4	0,33	2,10 (0,51; 8,60) p=0,3014	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,2923
80 mg/d	PEARL 1	2	121	1,7	3	127	2,4	1	0,69 (0,11; 4,23) p=0,6927	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6899
120 mg/d	PEARL 1	3	124	2,4	3	127	2,4	1	1,02 (0,20; 5,18) p=0,9764	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9764

Tab. 99. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w BAS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	0,3	2,9	50	0,1	2,6	50	0,20 (-0,88; 1,28)
	Potkin 2015	0,3	2,3	67	-0,1	1,9	72	0,40 (-0,30; 1,10)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,34 (-0,25; 0,93) p=0,26
80 mg/d	Nakamura 2009	0,2	0,9	90	-0,1	0,7	90	0,30 (0,06; 0,54)
	PEARL 3	-0,1	1,1	125	-0,1	1,1	121	0,00 (-0,27; 0,27)
	Potkin 2015	0,3	2,4	71	-0,1	1,9	72	0,40 (-0,31; 1,11)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,19 (0,01; 0,36) p=0,04
120 mg/d	Ogasa 2013	0,8	2,7	49	0,1	2,6	50	0,70 (-0,34; 1,74) p=0,19

160 mg/d	PEARL 3	0,1	1,1	121	-0,1	1,1	121	0,20 (-0,08; 0,48) p=0,16
----------	---------	-----	-----	-----	------	-----	-----	--

Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana objawów pozapiramidowych w BAS.



Tab. 100. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku BAS globalnej oceny klinicznej aktywności z umiarkowanego do ciężkiego.

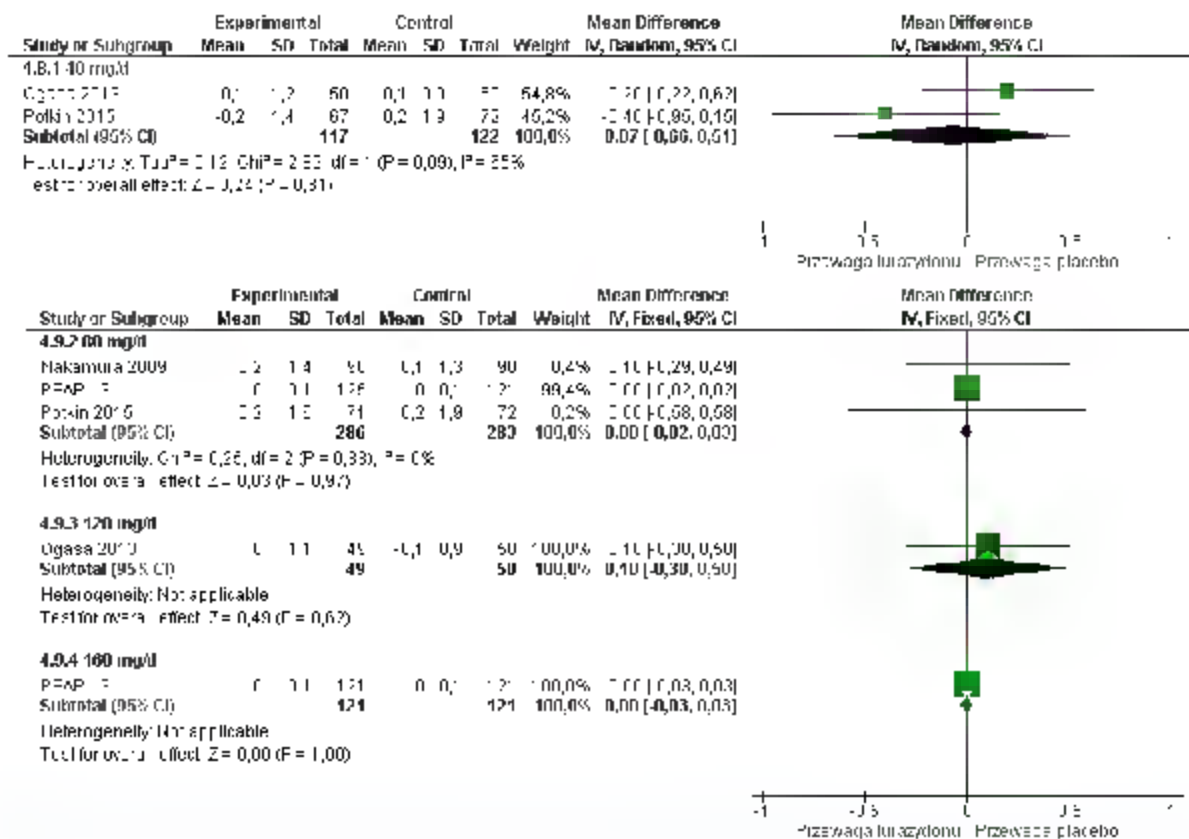
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	3	124	2,5	0	127	0,0	0,119	7,35 (0,38; 143,70) p=0,1887	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1246
80 mg/d	PEARL 1	3	121	2,5	0	127	0,0	0,115	7,53 (0,38; 147,36) p=0,1833	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1233
120 mg/d	PEARL 1	5	124	4,0	0	127	0,0	0,028	11,74 (0,64; 214,55) p=0,0967	0,04 (0,00; 0,08) p=0,0353

Tab. 101. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w SAS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	0,1	1,2	50	-0,1	0,9	50	0,20 (-0,22; 0,62)
	Potkin 2015	-0,2	1,4	67	0,2	1,9	72	-0,40 (-0,95; 0,15)
Metaanaliza (random effect model)								-0,07 (-0,66; 0,51)

								p=0,81
80 mg/d	Nakamura 2009	0,2	1,4	90	0,1	1,3	90	0,10 (-0,29; 0,49)
	PEARL 3	0,0	0,1	125	0,0	0,1	121	0,00 (-0,02; 0,02)
	Potkin 2015	0,2	1,6	71	0,2	1,9	72	0,00 (-0,58; 0,58)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,00 (-0,02; 0,03) p=0,97
120 mg/d	Ogasa 2013	0,0	1,1	49	-0,1	0,9	50	0,10 (-0,30; 0,50) p=0,62
160 mg/d	PEARL 3	0,0	0,1	121	0,0	0,1	121	0,00 (-0,03; 0,03) p=1

Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana objawów popiramidowych w SAS.



Tab. 102. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku SAS z normy do nieprawidłowego.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	8	124	6,6	4	127	3,2	0,25	2,12 (0,62; 7,23) p=0,2297	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2207
80 mg/d	PEARL 1	7	121	5,9	4	127	3,2	0,367	1,89 (0,54; 6,62) p=0,3207	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3159

120 mg/d	PEARL 1	8	124	6,5	4	127	3,2	0,25	2,12 (0,62; 7,23) p=0,2297	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2207
----------	---------	---	-----	-----	---	-----	-----	------	----------------------------------	-----------------------------------

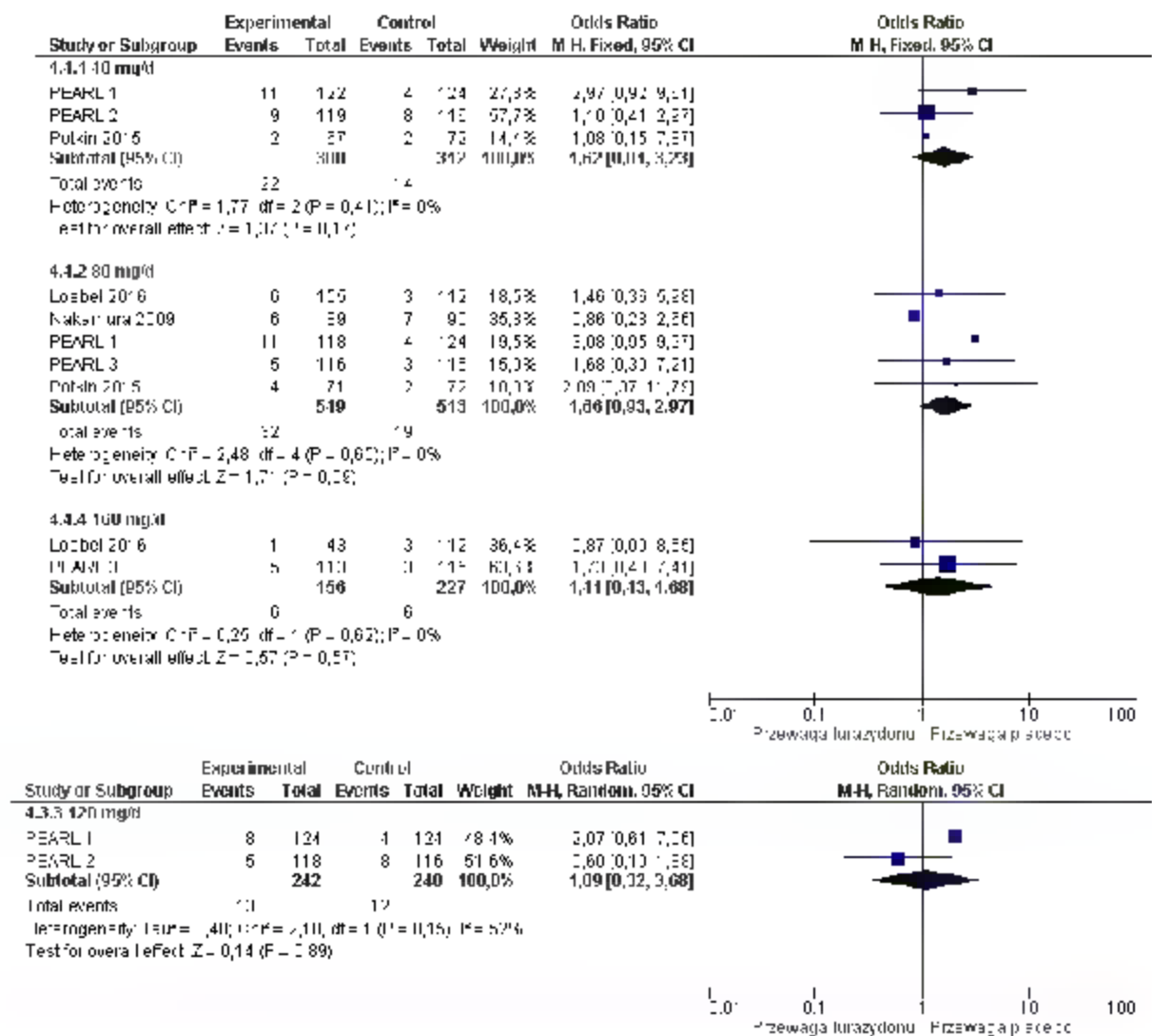
4.4.1.1.5 Masa ciała, BMI, obwód w talii

Szansa na osiągnięcie istotnego klinicznie wzrostu masy ciała ($\geq 7\%$) nie różniła się istotnie między wszystkimi analizowanymi grupami lurazydonu a placebo (Tab. 103). Dane dla grup 40, 80 i 160 mg/d lurazydonu nie charakteryzowały się heterogenicznością ($I^2=0\%$), tylko dane dla dawki 120 mg/d wykazały heterogeniczność na poziomie $I^2=52\%$ (Ryc. 33).

Żadna z grup lurazydonu nie wykazała też istotnie różnej szansy dla osiągnięcia istotnego klinicznie spadku masy ciała ($\geq 7\%$) (Tab. 104) lub wzrostu wagi w porównaniu z placebo (Tab. 105, Ryc. 34).

Tab. 103. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	11	122	9,0	4	124	3,2	0,066	2,97 (0,92; 9,61)	0,06 (-0,00; 0,12)
	PEARL 2	9	119	7,6	8	116	7,0	1	1,10 (0,41; 2,97)	0,01 (-0,06; 0,07)
	Potkin 2015	2	67	3,0	2	72	2,9	1	1,08 (0,15; 7,87)	0,00 (-0,05; 0,06)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,62 (0,81; 3,23) p=0,17	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,17
80 mg/d	Loebel 2016	6	155	3,9	3	112	2,8	0,738	1,46 (0,36; 5,98)	0,01 (-0,03; 0,05)
	Nakamura 2009	6	89	6,7	7	90	7,8	1	0,86 (0,28; 2,66)	-0,01 (-0,09; 0,07)
	PEARL 1	11	118	9,3	4	124	3,2	0,063	3,08 (0,95; 9,97)	0,06 (-0,00; 0,12)
	PEARL 3	5	116	4,3	3	115	2,6	0,722	1,68 (0,39; 7,21)	0,02 (-0,03; 0,06)
	Potkin 2015	4	71	5,7	2	72	2,9	0,441	2,09 (0,37; 11,79)	0,03 (-0,04; 0,09)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,66 (0,93; 2,97) p=0,09	0,02 (-0,00; 0,05) p=0,08
120 mg/d	PEARL 1	8	124	6,5	4	124	3,2	0,376	2,07 (0,61; 7,06)	0,03 (-0,02; 0,09)
	PEARL 2	5	118	4,2	8	116	7,0	0,407	0,60 (0,19; 1,88)	-0,03 (-0,09; 0,03)
Metaanaliza (random effect model)									1,09 (0,32; 3,68) p=0,89	0,00 (-0,05; 0,06) p=0,89
160 mg/d	Loebel 2016	1	43	2,4	3	112	2,8	1	0,87 (0,09; 8,55)	-0,00 (-0,06; 0,05)
	PEARL 3	5	113	4,4	3	115	2,6	0,497	1,73 (0,40; 7,41)	0,02 (-0,03; 0,07)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,41 (0,43; 4,68) p=0,57	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,57

Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.Tab. 104. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) spadek wagi.

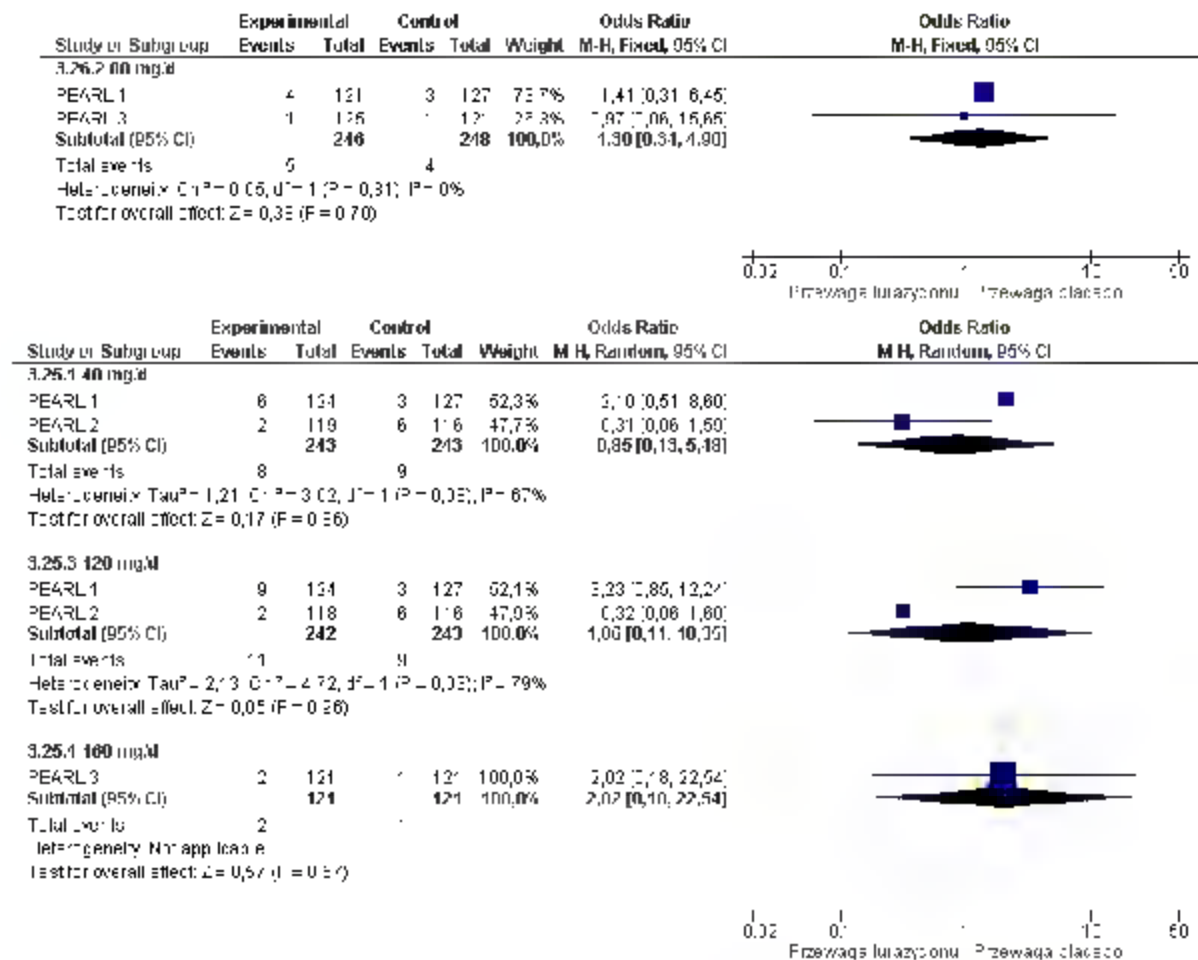
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	3	122	2,5	1	124	0,8	0,368	3,10 (0,32; 30,23) p=0,33	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,3065
80 mg/d	PEARL 1	2	118	1,7	1	124	0,8	0,614	2,12 (0,19; 23,70) p=0,5416	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5356
120 mg/d	PEARL 1	3	124	2,4	1	124	0,8	0,622	3,05 (0,31; 29,73) p=0,3372	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,3124

Tab. 105. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wzrost wagi.

Dawkowanie	Badanie	lurazydon	placebo	p-	OR (95% CI), p-	RD (95% CI), p-
------------	---------	-----------	---------	----	-----------------	-----------------

lurazydonu		n	N	%	n	N	%	value	value	value
40 mg/d	PEARL 1	6	124	4,8	3	127	2,4	0,33	2,10 (0,51; 8,60)	0,02 (-0,02; 0,07)
	PEARL 2	2	119	1,7	6	116	5,2	0,168	0,31 (0,06; 1,59)	-0,03 (-0,08; 0,01)
Metaanaliza (random effect model)									0,85 (0,13; 5,48) p=0,86	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,87
80 mg/d	PEARL 1	4	121	3,3	3	127	2,4	0,717	1,41 (0,31; 6,45)	0,01 (-0,03; 0,05)
	PEARL 3	1	125	0,8	1	121	0,8	1	0,97 (0,06; 15,65)	-0,00 (-0,02; 0,02)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,30 (0,34; 4,90) p=0,7	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,7
120 mg/d	PEARL 1	9	124	7,3	3	127	2,4	0,082	3,23 (0,85; 12,24)	0,05 (-0,00; 0,10)
	PEARL 2	2	118	1,7	6	116	5,2	0,169	0,32 (0,06; 1,60)	-0,03 (-0,08; 0,01)
Metaanaliza (random effect model)									1,06 (0,11; 10,35) p=0,96	0,01 (-0,08; 0,09) p=0,88
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	1	121	0,8	1	2,02 (0,18; 22,54) p=0,57	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,56

Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: wzrost wagi.



Zmiana masy ciała istotnie różniła się dla dawki lurazydonu 80 mg/d w porównaniu z placebo: MD=0,57 (95% CI: 0,21; 0,93), p=0,002 (Tab. 106), dla pozostałych dawek średnia

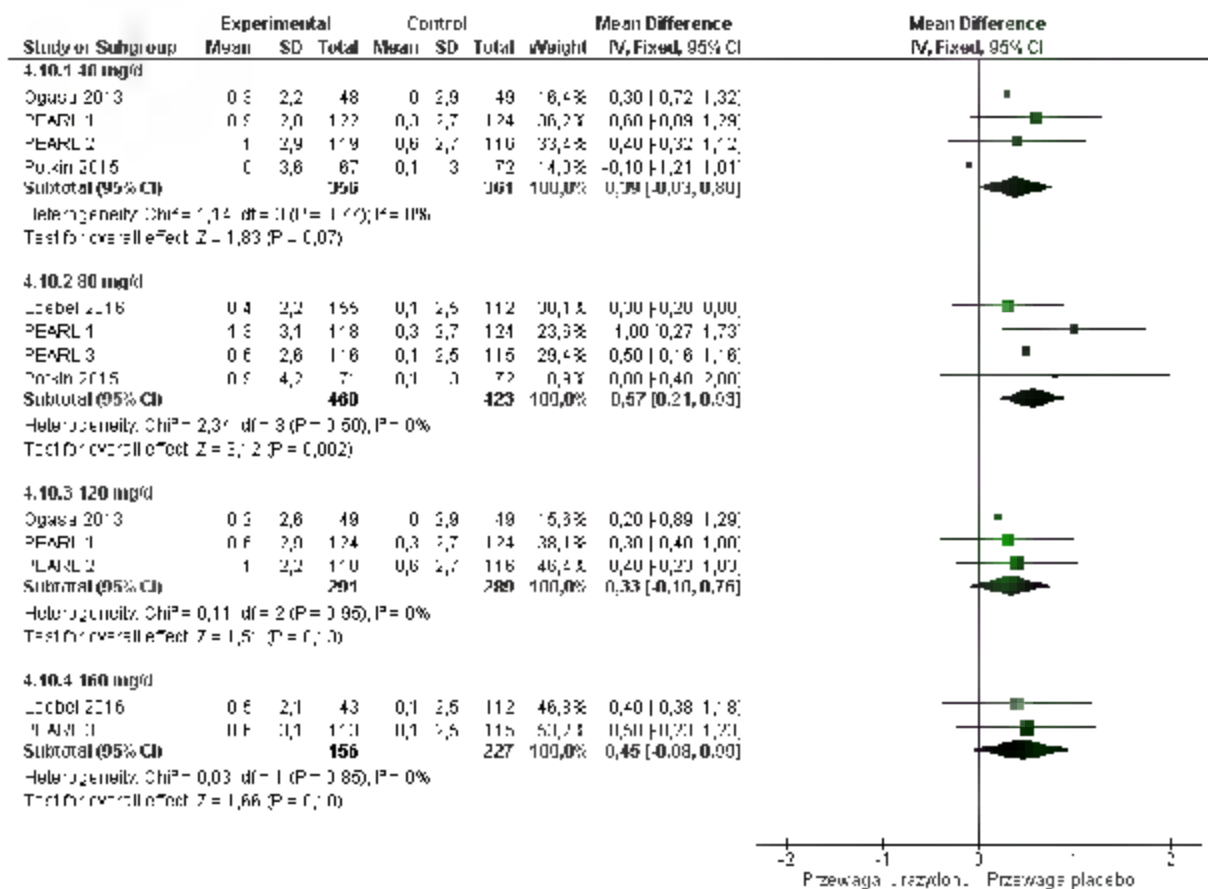
różnica wyników nie była istotna statystycznie. Heterogeniczność danych dla żadnej z zestawionych dawek lurazydonu nie wystąpiła ($I^2=0\%$) (Ryc. 35).

Tab. 106. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana masy ciała, kg.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	0,3	2,2	48	0,0	2,9	49	0,30 (-0,72; 1,32)
	PEARL 1	0,9	2,8	122	0,3	2,7	124	0,60 (-0,09; 1,29)
	PEARL 2	1,0	2,9	119	0,6	2,7	116	0,40 (-0,32; 1,12)
	Potkin 2015	0,0	3,6	67	0,1	3,0	72	-0,10 (-1,21; 1,01)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,39 (-0,03; 0,80) p=0,07
80 mg/d	Loebel 2016	0,4	2,2	155	0,1	2,5	112	0,30 (-0,28; 0,88)
	PEARL 1	1,3	3,1	118	0,3	2,7	124	1,00 (0,27; 1,73)
	PEARL 3	0,6	2,6	116	0,1	2,5	115	0,50 (-0,16; 1,16)
	Potkin 2015	0,9	4,2	71	0,1	3,0	72	0,80 (-0,40; 2,00)
	Nakamura 2009	0,9*	-	89	0,5*	-	90	-
Metaanaliza (fixed effect model)								0,57 (0,21; 0,93) p=0,002
120 mg/d	Ogasa 2013	0,2	2,6	49	0,0	2,9	49	0,20 (-0,89; 1,29)
	PEARL 1	0,6	2,9	124	0,3	2,7	124	0,30 (-0,40; 1,00)
	PEARL 2	1,0	2,2	118	0,6	2,7	116	0,40 (-0,23; 1,03)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,33 (-0,10; 0,76) p=0,13
160 mg/d	Loebel 2016	0,5	2,1	43	0,1	2,5	112	0,40 (-0,38; 1,18)
	PEARL 3	0,6	3,1	113	0,1	2,5	115	0,50 (-0,23; 1,23)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,45 (-0,08; 0,99) p=0,1

* mediana

Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana masy ciała, kg.



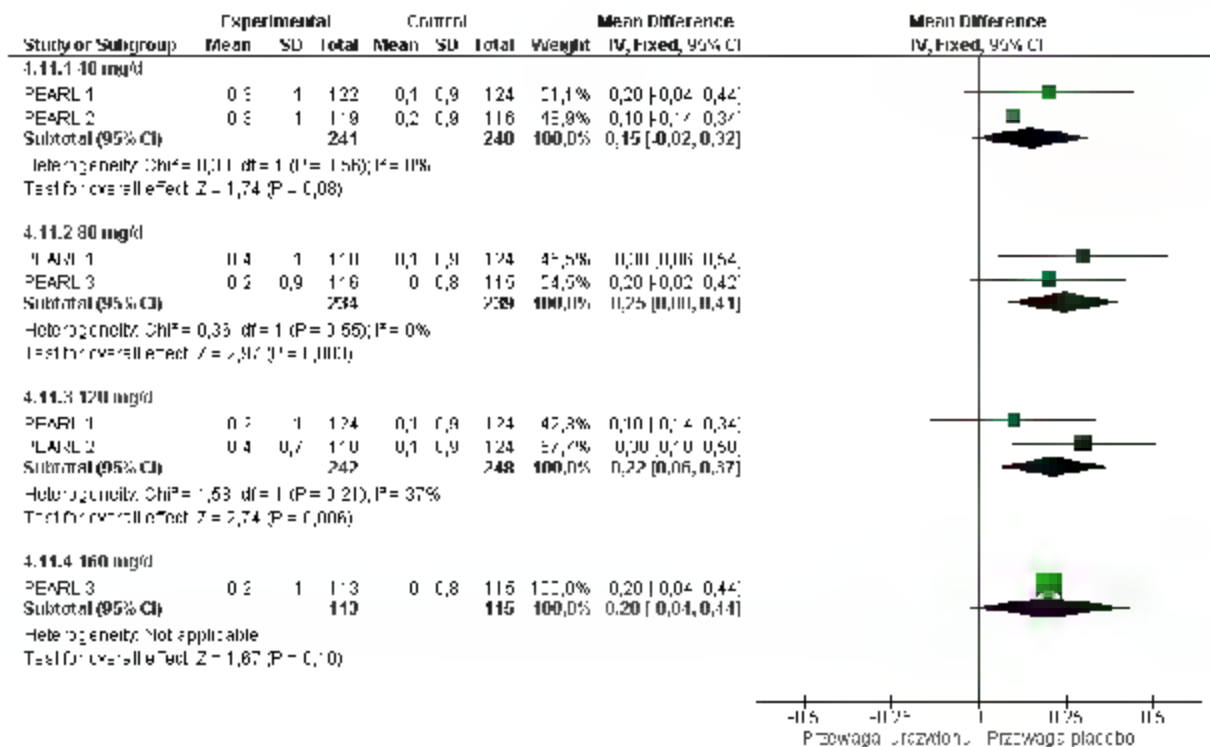
Zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) różniła się istotnie od placebo dla dawek lurazydonu 80 mg/d i 120 mg/d, pozostałe dawki nie uzyskały różnicy istotnej statystycznie. Dla dawki 80 mg/d średnia różnica wyniosła MD=0,25 (95% CI: 0,08; 0,41), p=0,003, natomiast dla dawki 120 mg/d: MD=0,22 (95% CI: 0,06; 0,37), p=0,006 (Tab. 107). Wartości te były zatem zbliżone. Heterogeniczność charakteryzowała jedynie dane dla porównania dawki 120 mg/d i wyniosła I²=37% (Ryc. 36).

Tab. 107. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana BMI, kg/m².

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	0,3	1,0	122	0,1	0,9	124	0,20 (-0,04; 0,44)
	PEARL 2	0,3	1,0	119	0,2	0,9	116	0,10 (-0,14; 0,34)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,15 (-0,02; 0,32) p=0,08
80 mg/d	PEARL 1	0,4	1,0	118	0,1	0,9	124	0,30 (0,06; 0,54)
	PEARL 3	0,2	0,9	116	0,0	0,8	115	0,20 (-0,02; 0,42)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,25 (0,08; 0,41) p=0,003
120 mg/d	PEARL 1	0,2	1,0	124	0,1	0,9	124	0,10 (-0,14; 0,34)

	PEARL 2	0,4	0,7	118	0,1	0,9	124	0,30 (0,10; 0,50)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,22 (0,06; 0,37) p=0,006
160 mg/d	PEARL 3	0,2	1,0	113	0,0	0,8	115	0,20 (-0,04; 0,44) p=0,1

Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana BMI, kg/m².



Istotna statystycznie różnica w zmianie obwodu w talii została wykazana tylko dla dawki 160 mg/d lurazydonu w porównaniu z placebo i wyniosła ona MD=0,80 (95% CI: 0,03; 1,56), p=0,04 (Tab. 108, Ryc. 37) przy heterogeniczności danych I²=37%.

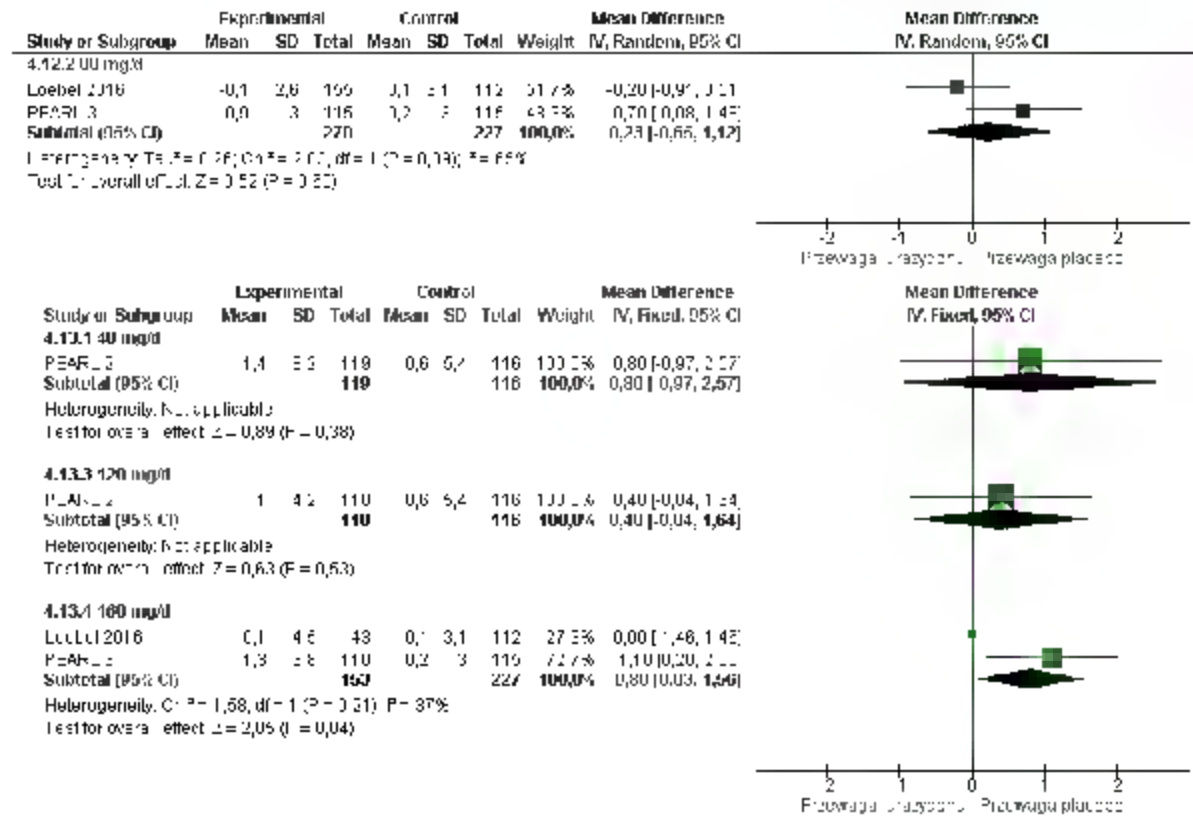
Tab. 108. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	1,4	8,2	119	0,6	5,4	116	0,80 (-0,97; 2,57) p=0,38
80 mg/d	Loebel 2016	-0,1	2,6	155	0,1	3,1	112	-0,20 (-0,91; 0,51)
	PEARL 3	0,9	3,0	115	0,2	3,0	115	0,70 (-0,08; 1,48)
Metaanaliza (random effect model)								0,23 (-0,65; 1,12) p=0,6
120 mg/d	PEARL 2	1,0	4,2	118	0,6	5,4	116	0,40 (-0,84; 1,64) p=0,53
160 mg/d	Loebel 2016	0,1	4,5	43	0,1	3,1	112	0,00 (-1,46; 1,46)
	PEARL 3	1,3	3,8	110	0,2	3,0	115	1,10 (0,20; 2,00)

Metaanaliza (fixed effect model)

0,80 (0,03; 1,56)
p=0,04

Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana obwodu w talii, cm.



4.4.1.1.6 Sedacja

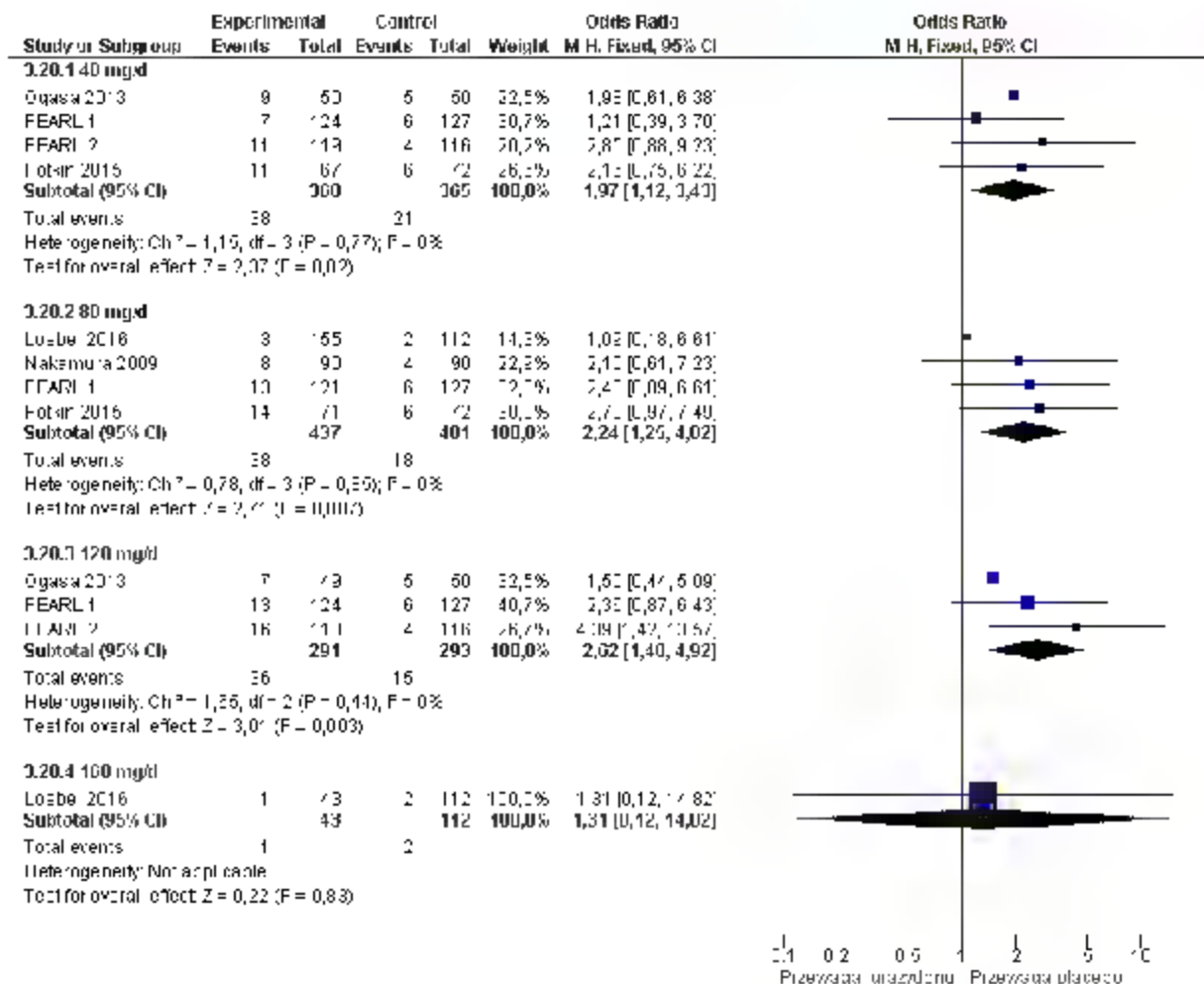
Szansa wystąpienia sedacji u pacjentów z grup lurazydonu w porównaniu z placebo była większa dla dawek 40, 80 i 120 mg/d (Tab. 109). Dla najniższej dawki, 40 mg/d, wykazano szansę OR=1,97 (95% CI: 1,12; 3,43), p=0,02. Dla dawki 80 mg/d wykazano OR=2,24 (95% CI: 1,25; 4,02), p=0,007, a dla dawki 120 mg/d: OR=2,62 (95% CI: 1,40; 4,92), p=0,003. Dla lurazydonu w dawce 160 mg/d nie wykazano istotnej statystycznie różnej od placebo szansy osiągnięcia omawianego punktu końcowego. Dla wszystkich analizowanych dawek nie wykazano heterogeniczności (I²=0%, Ryc. 38).

Tab. 109. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: sedacja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	9	50	18,0	5	50	10,0	0,388	1,98 (0,61; 6,38)	0,08 (-0,06; 0,22)
	PEARL 1	7	124	5,6	6	127	4,7	0,783	1,21 (0,39; 3,70)	0,01 (-0,05; 0,06)
	PEARL 2	11	119	9,2	4	116	3,4	0,107	2,85 (0,88; 9,23)	0,06 (-0,00; 0,12)
	Potkin 2015	11	67	16,4	6	72	8,3	0,196	2,16 (0,75; 6,22)	0,08 (-0,03; 0,19)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,97 (1,12; 3,43) p=0,02	0,05 (0,01; 0,09) p=0,02

80 mg/d	Loebel 2016	3	155	1,9	2	112	1,8	1	1,09 (0,18; 6,61)	0,00 (-0,03; 0,03)
	Nakamura 2009	8	90	8,9	4	90	4,4	0,371	2,10 (0,61; 7,23)	0,04 (-0,03; 0,12)
	PEARL 1	13	121	10,7	6	127	4,7	0,095	2,43 (0,89; 6,61)	0,06 (-0,01; 0,13)
	Potkin 2015	14	71	19,7	6	72	8,3	0,057	2,70 (0,97; 7,49)	0,11 (0,00; 0,23)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									2,24 (1,25; 4,02) p=0,007	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,13
120 mg/d	Ogasa 2013	7	49	14,3	5	50	10,0	0,554	1,50 (0,44; 5,09)	0,04 (-0,09; 0,17)
	PEARL 1	13	124	10,5	6	127	4,7	0,098	2,36 (0,87; 6,43)	0,06 (-0,01; 0,12)
	PEARL 2	16	118	13,6	4	116	3,4	0,009	4,39 (1,42; 13,57)	0,10 (0,03; 0,17)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,62 (1,40; 4,92) p=0,003	0,07 (0,03; 0,12) p=0,002
160 mg/d	Loebel 2016	1	43	2,3	2	112	1,8	1	1,31 (0,12; 14,82)	0,01 (-0,05; 0,06)
									p=0,83	p=0,84

Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: sedacja.



4.4.1.1.7 Prolaktyna

Zmiana poziomu prolaktyny na wysoki (zdefiniowany jako >17,7 ng/mL u mężczyzn i >29,2 ng/mL u kobiet) miała istotnie większą szansę wystąpienia w grupie lurazydonu w dawkach 80, 120 i 160 mg/d w porównaniu z placebo (Tab. 110). Dla dawki lurazydonu

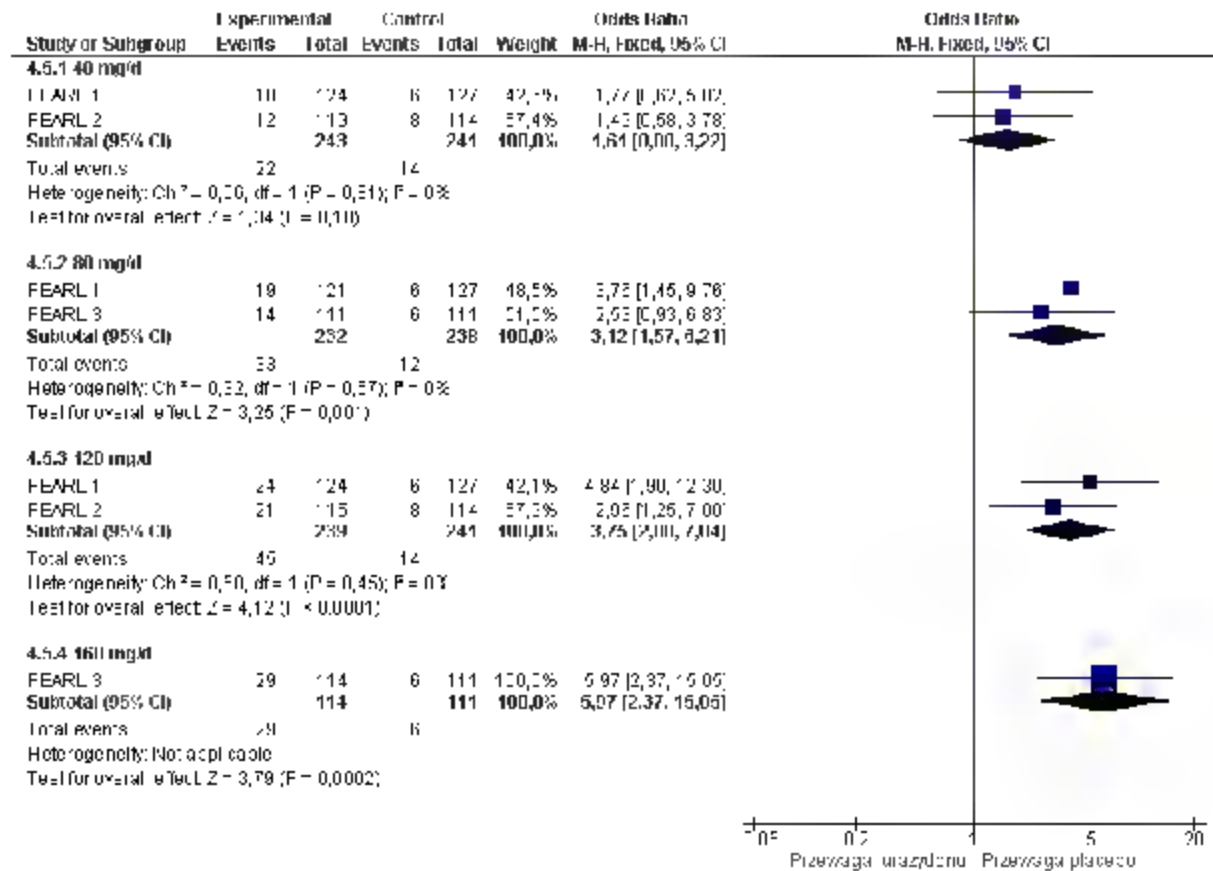
40 mg/d nie wykazano istotnie różnej szansy osiągnięcia omawianego punktu końcowego w porównaniu z placebo. Dla dawki 80 mg/d lurazydonu wykazano szansę OR=3,12 (95% CI: 1,57; 6,21), $p=0,001$; dla dawki 120 mg/d: OR=3,75 (95% CI: 2,00; 7,04), $p<0,0001$; dla dawki 160 mg/d: OR=5,97 (95% CI: 2,37; 15,05), $p=0,0002$. Obserwowalny jest zatem wzrost szansy wystąpienia sedacji wraz ze wzrostem stosowanej dawki lurazydonu.

Dla żadnej z analizowanych dawek nie wykazano heterogeniczności danych ($I^2=0\%$, Ryc. 39).

Tab. 110. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL ; u kobiet >29,2 ng/mL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	10	124	8,3	6	127	4,9	0,312	1,77 (0,62; 5,02)	0,03 (-0,03; 0,09)
	PEARL 2	12	119	10,1	8	114	7,0	0,486	1,49 (0,58; 3,78)	0,03 (-0,04; 0,10)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,61 (0,80; 3,22)	0,03 (-0,01; 0,08)
									p=0,18	p=0,18
80 mg/d	PEARL 1	19	121	16,1	6	127	4,9	0,005	3,76 (1,45; 9,76)	0,11 (0,04; 0,18)
	PEARL 3	14	111	12,6	6	111	5,4	0,099	2,53 (0,93; 6,83)	0,07 (-0,00; 0,15)
Metaanaliza (fixed effect model)									3,12 (1,57; 6,21)	0,09 (0,04; 0,14)
									p=0,001	p=0,0007
120 mg/d	PEARL 1	24	124	19,7	6	127	4,9	<0,001	4,84 (1,90; 12,30)	0,15 (0,07; 0,23)
	PEARL 2	21	115	18,3	8	114	7,0	0,016	2,96 (1,25; 7,00)	0,11 (0,03; 0,20)
Metaanaliza (fixed effect model)									3,75 (2,00; 7,04)	0,13 (0,07; 0,19)
									p<0,0001	p<0,00001
160 mg/d	PEARL 3	29	114	25,4	6	111	5,4	<0,001	5,97 (2,37; 15,05)	0,20 (0,11; 0,29)
									p=0,0002	p<0,0001

Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL; u kobiet > 29,2 ng/mL.



Średnia różnica zmiany poziomu prolaktyny była istotnie większa (na niekorzyść lurazydonu) w porównaniu z placebo zarówno dla dawki 40 mg/d jak i 120 mg/d (Tab. 111), jednak dane, które można jednoznacznie porównać pochodziły z pojedynczych badań. Mediana zmiany poziomu prolaktyny była większa we wszystkich uzyskanych wynikach dla wszystkich dawek lurazydonu w porównaniu z placebo (Tab. 111).

Przy podziale wyników ze względu na płeć pacjentów, średnia różnica zmiany poziomu prolaktyny nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między lurazydonem i placebo (Tab. 112, Tab. 113), a tendencja w zmianie mediany w grupie lurazydonu w porównaniu do placebo została zachowana.

Tab. 111. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	3,5*	-	41	-1,3*	-	41	-
	PEARL 1	0,9*	-	121	0,4*	-	122	-
	PEARL 2	2,1	13,9	119	-2,5	16,9	116	4,60 (0,64; 8,56) p=0,0238
80 mg/d	Nakamura 2009	2,4*	-	90	-0,3*	-	90	-
	PEARL 1	1,3*	-	118	0,4*	-	122	-

	PEARL 3	0,8*	-	111	-0,8*	-	111	-
120 mg/d	Ogasa 2013	7,7*	-	40	-1,3*	-	41	-
	PEARL 1	2,4*	-	122	0,4*	-	122	-
	PEARL 2	10,9	28,1	118	-2,5	16,9	116	13,40 (7,47; 19,33) p<0,0001
160 mg/d	PEARL 3	3*	-	114	-0,8*	-	111	-

* mediana

Tab. 112. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny u kobiet, ng/mL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	3,4*	-	36	1,4*	-	42	-
	PEARL 1	2,2*	-	40	0,8*	-	34	-
	Potkin 2015	-1,3*	-	67	-7,9*	-	72	-
80 mg/d	Loebel 2016	-2,5	41,4	51	-2,1	57,0	112	-0,41 (-15,91; 15,09) p=0,9587
	PEARL 1	2*	-	43	0,8*	-	34	-
	Potkin 2015	-1*	-	71	-7,9*	-	72	-
120 mg/d	Ogasa 2013	5,6*	-	36	1,4*	-	42	-
	PEARL 1	6,4*	-	32	0,8*	-	34	-
160 mg/d	Loebel 2016	-9,6	40,7	27	-2,1	57,0	112	-7,50 (-26,13; 11,13) p=0,4315

* mediana

Tab. 113. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny u mężczyzn, ng/mL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	3,8*	-	14	0,4*	-	8	-
	PEARL 1	0,3*	-	81	0,2*	-	88	-
	Potkin 2015	0,1*	-	67	-2,1*	-	72	-
80 mg/d	Loebel 2016	-4,8	11,6	104	-5,6	14,2	112	0,76 (-2,69; 4,21) p=0,6659
	PEARL 1	0,4*	-	75	0,2*	-	88	-
	Potkin 2015	1,1*	-	71	-2,1*	-	72	-
120 mg/d	Ogasa 2013	21,1*	-	13	0,4*	-	8	-
	PEARL 1	1,4*	-	90	0,2*	-	88	-
160 mg/d	Loebel 2016	-2,1	21,4	16	-5,6	14,2	112	3,50 (-7,31; 14,31) p=0,5269

* mediana

4.4.1.1.8EKG

Parametrem ocenianym w EKG pacjentów była wartość skorygowana odstępu QT, czyli QTc. Istnieje wiele metod korekty odstępu QT i w analizowanych badaniach wykorzystywano różne z nich, jednak ze względu na fakt, że punktem końcowym była zmiana wartości skorygowanej QT, wyniki skumulowano. W badaniu PEARL 3 dostępne były wyniki QTc wyznaczone dwiema metodami (QTcF, QTcB), pod uwagę wzięto wartości QTcF, gdyż powtarzały się one w większości analizowanych badań.

Odstęp QTc >500ms nie wystąpił w ani jednym przypadku w analizowanych badaniach (Tab. 114).

Wzrost odstępu QTc ≥60ms wystąpił w kilku przypadkach, jednak wyznaczona szansa osiągnięcia tego punktu końcowego nie była istotna statystycznie dla żadnej z analizowanych dawek (Tab. 115).

Również dla średniej różnica zmiany wartości skorygowanej odstępu QT nie wykazano przewagi żadnej z analizowanych grup badanych (Tab. 116).

Tab. 114. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odstęp QTc >500ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	0	124	0,0	0	127	0,0	-	-	-
	PEARL 2	0	119	0,0	0	116	0,0	-	-	-
80 mg/d	Loebel 2016	0	155	0,0	0	112	0,0	-	-	-
	Nakamura 2009	0	90	0,0	0	90	0,0	-	-	-
	PEARL 1	0	121	0,0	0	127	0,0	-	-	-
	PEARL 3	0	125	0,0	0	121	0,0	-	-	-
120 mg/d	PEARL 1	0	124	0,0	0	127	0,0	-	-	-
	PEARL 2	0	118	0,0	0	116	0,0	-	-	-
160 mg/d	Loebel 2016	0	43	0,0	0	112	0,0	-	-	-
	PEARL 3	0	121	0,0	0	121	0,0	-	-	-

Tab. 115. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wzrost odstępu QTc ≥60ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	0	50	0,0	0	50	0,0	-	-	-
	PEARL 1	0	124	0,0	1	127	0,8	1	0,34 (0,01; 8,39) p=0,5086	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4766
	PEARL 2	0	119	0,0	0	116	0,0	-	-	-
80 mg/d	Loebel 2016	0	155	0,0	0	112	0,0	-	-	-
	PEARL 1	2	121	1,7	1	127	0,8	0,615	2,12 (0,19; 23,66) p=0,5423	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5363
120 mg/d	Ogasa 2013	0	49	0,0	0	50	0,0	-	-	-

	PEARL 1	0	124	0,0	1	127	0,8	1	0,34 (0,01; 8,39) p=0,5086	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4766
	PEARL 2	0	118	0,0	0	116	0,0	-	-	-
160 mg/d	Loebel 2016	0	43	0,0	0	112	0,0	-	-	-

Tab. 116. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana QTc, ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value	
		średnia	SD	N	średnia	SD	N		
40 mg/d	Ogasa 2013	3,0	23,6	50	2,2	21,2	50	0,80 (-7,99; 9,59) p=0,8588	
	PEARL 1	1,9	-	124	2,1	-	127	-	
	PEARL 2	5,1	-	119	3,8	-	116	-	
80 mg/d	Nakamura 2009	-1,2	17,3	90	0,9	16,7	90	-2,10 (-7,07; 2,87) p=0,4085	
	PEARL 1	1,2	-	121	2,1	-	127	-	
	PEARL 3	3,1	-	125	6,1	-	121	-	
120 mg/d	Ogasa 2013	-3,3	19,9	48	2,2	21,2	50	-5,50 (-13,64; 2,64) p=0,1884	
	PEARL 1	1,8	-	124	2,1	-	127	-	
	PEARL 2	4,5	-	118	3,8	-	116	-	
160 mg/d	PEARL 3	2,8	-	121	6,1	-	121	-	

4.4.1.1.9Inne

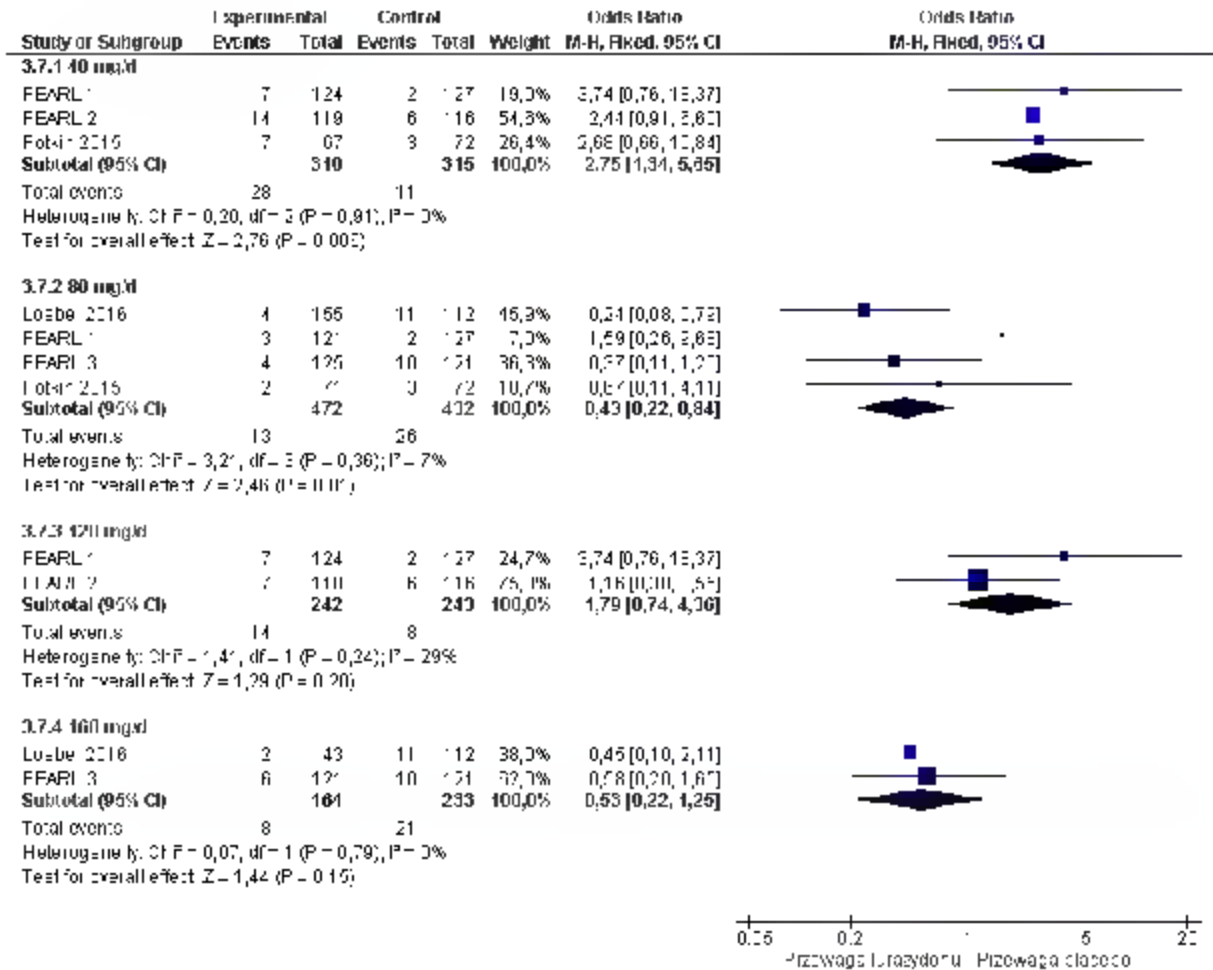
4.4.1.1.9.1 Zdarzenia związane z układem nerwowym

Tab. 117. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: agitacja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	7	124	5,6	2	127	1,6	0,1	3,74 (0,76, 18,37)	0,04 (-0,01, 0,09)
	PEARL 2	14	119	11,8	6	116	5,2	0,1	2,44 (0,91, 6,60)	0,07 (-0,00, 0,14)
	Potkin 2015	7	67	10,4	3	72	4,2	0,196	2,68 (0,66, 10,84)	0,06 (-0,02, 0,15)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,75 (1,34, 5,65) p=0,006	0,06 (0,02, 0,09) p=0,004
80 mg/d	Loebel 2016	4	155	2,6	11	112	9,8	0,015	0,24 (0,08, 0,79)	-0,07 (-0,13, -0,01)
	PEARL 1	3	121	2,5	2	127	1,6	0,678	1,59 (0,26, 9,68)	0,01 (-0,03, 0,04)
	PEARL 3	4	125	3,2	10	121	8,3	0,103	0,37 (0,11, 1,20)	-0,05 (-0,11, 0,01)
	Potkin 2015	2	71	2,8	3	72	4,2	1	0,67 (0,11, 4,11)	-0,01 (-0,07, 0,05)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									0,43 (0,22, 0,84) p=0,01	-0,03 (-0,07, 0,01) p=0,2
120 mg/d	PEARL 1	7	124	5,6	2	127	1,6	0,1	3,74 (0,76, 18,37)	0,04 (-0,01, 0,09)
	PEARL 2	7	118	5,9	6	116	5,2	1	1,16 (0,38, 3,55)	0,01 (-0,05, 0,07)

Metaanaliza (fixed effect model)								1,79 (0,74, 4,36) p=0,2	0,02 (-0,01, 0,06) p=0,19	
160 mg/d	Loebel 2016	2	43	4,7	11	112	9,8	0,518	0,45 (0,10, 2,11)	-0,05 (-0,14, 0,03)
	PEARL 3	6	121	5,0	10	121	8,3	0,439	0,58 (0,20, 1,65)	-0,03 (-0,10, 0,03)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,53 (0,22, 1,25) p=0,15	-0,04 (-0,09, 0,01) p=0,12	

Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: agitacja.



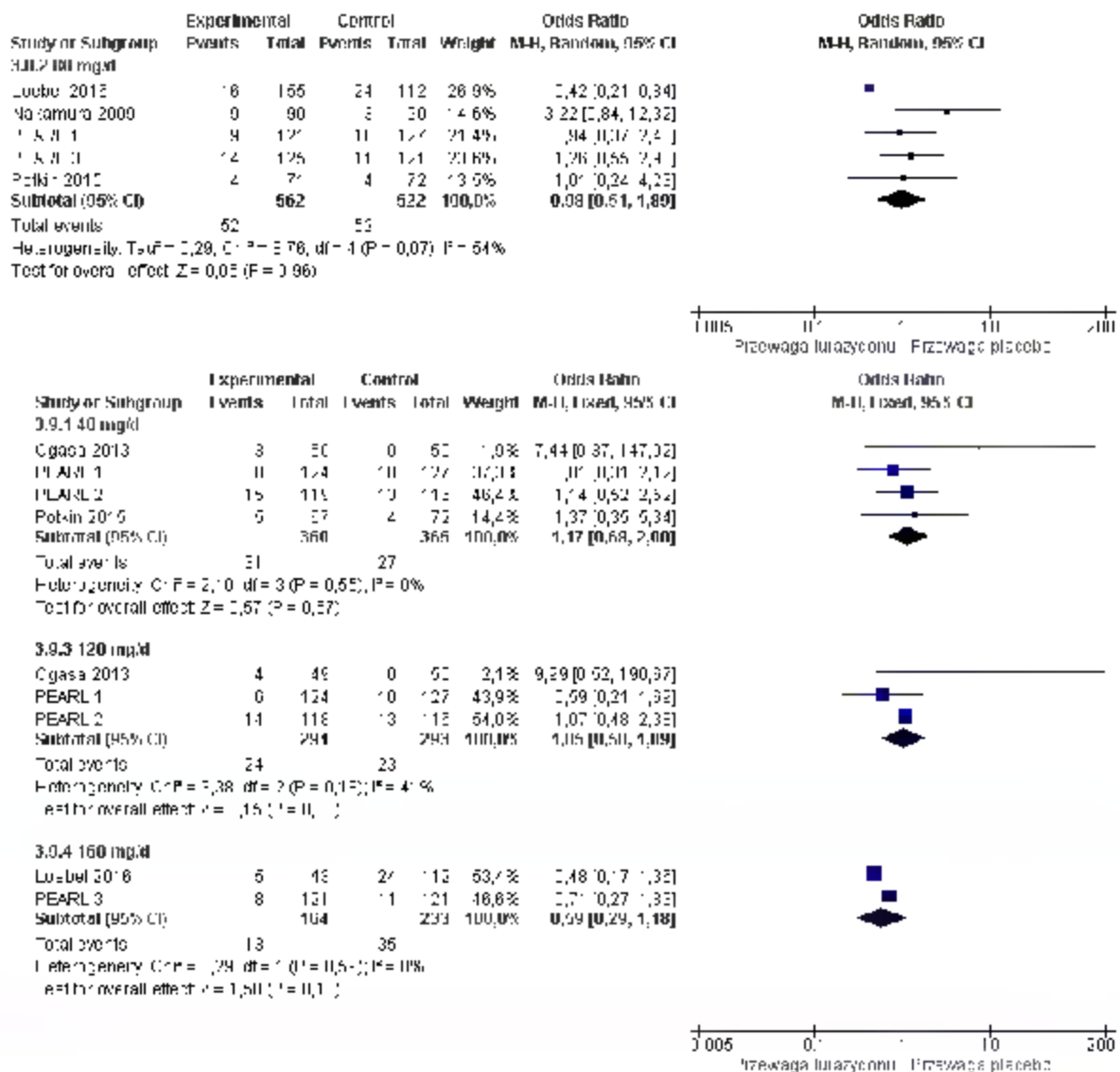
Tab. 118. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: artalgia.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	1	121	0,8	1	1,95 (0,17; 21,80) p=0,59	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,58
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	1	121	0,8	1	1,00 (0,06; 16,17) p=1,0	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,0

Tab. 119. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: bezsenność.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	3	50	6,0	0	50	0,0	0,242	7,44 (0,37, 147,92)	0,06 (-0,01, 0,13)
	PEARL 1	8	124	6,5	10	127	7,9	0,808	0,81 (0,31, 2,12)	-0,01 (-0,08, 0,05)
	PEARL 2	15	119	12,6	13	116	11,2	0,841	1,14 (0,52, 2,52)	0,01 (-0,07, 0,10)
	Potkin 2015	5	67	7,5	4	72	5,6	0,738	1,37 (0,35, 5,34)	0,02 (-0,06, 0,10)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,17 (0,68, 2,00) p=0,57	0,01 (-0,03, 0,05) p=0,57
80 mg/d	Loebel 2016	16	155	10,3	24	112	21,4	0,015	0,42 (0,21, 0,84)	-0,11 (-0,20, -0,02)
	Nakamura 2009	9	90	10,0	3	90	3,3	0,132	3,22 (0,84, 12,32)	0,07 (-0,01, 0,14)
	PEARL 1	9	121	7,4	10	127	7,9	1	0,94 (0,37, 2,40)	-0,00 (-0,07, 0,06)
	PEARL 3	14	125	11,2	11	121	9,1	0,675	1,26 (0,55, 2,90)	0,02 (-0,05, 0,10)
	Potkin 2015	4	71	5,6	4	72	5,6	1	1,01 (0,24, 4,23)	0,00 (-0,07, 0,08)
Metaanaliza (random effect model)									0,98 (0,51, 1,89) p=0,96	-0,00 (-0,06, 0,05) p=0,95
120 mg/d	Ogasa 2013	4	49	8,2	0	50	0,0	0,056	9,99 (0,52, 190,67)	0,08 (-0,00, 0,17)
	PEARL 1	6	124	4,8	10	127	7,9	0,44	0,59 (0,21, 1,69)	-0,03 (-0,09, 0,03)
	PEARL 2	14	118	11,9	13	116	11,2	1	1,07 (0,48, 2,38)	0,01 (-0,08, 0,09)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									1,05 (0,58, 1,89) p=0,88	0,01 (-0,05, 0,08) p=0,66
160 mg/d	Loebel 2016	5	43	11,6	24	112	21,4	0,249	0,48 (0,17, 1,36)	-0,10 (-0,22, 0,02)
	PEARL 3	8	121	6,6	11	121	9,1	0,634	0,71 (0,27, 1,83)	-0,02 (-0,09, 0,04)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,59 (0,29, 1,18) p=0,13	-0,05 (-0,11, 0,01) p=0,11

Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: bezsenność.



Tab. 120. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: bradykineza.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	0	121	0,0	1	2,93 (0,12; 72,58) p=0,5119	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4775
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	0	121	0,0	-	-	-

Tab. 121. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: hipokineza.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	121	0,0	-	-	-

160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	121	0,0	1	3,02 (0,12; 75,00) p=0,4992	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4736
----------	---------	---	-----	-----	---	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------------------------------

Tab. 122. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: myśli samobójcze.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	Loebel 2016	3	155	1,9	0	112	0,0	0,267	5,16 (0,26; 100,98) p=0,28	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,15
160 mg/d	Loebel 2016	2	43	4,7	0	112	0,0	0,076	13,55 (0,64; 288,27) p=0,09	0,05 (-0,02; 0,11) p=0,19

Tab. 123. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: napadowe przymusowe patrzenie w górę w pozapalnym parkinsonizmie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	0	121	0,0	1	2,93 (0,12; 72,58) p=0,5119	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4775
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	0	121	0,0	-	-	-

Tab. 124. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: nerwowość.

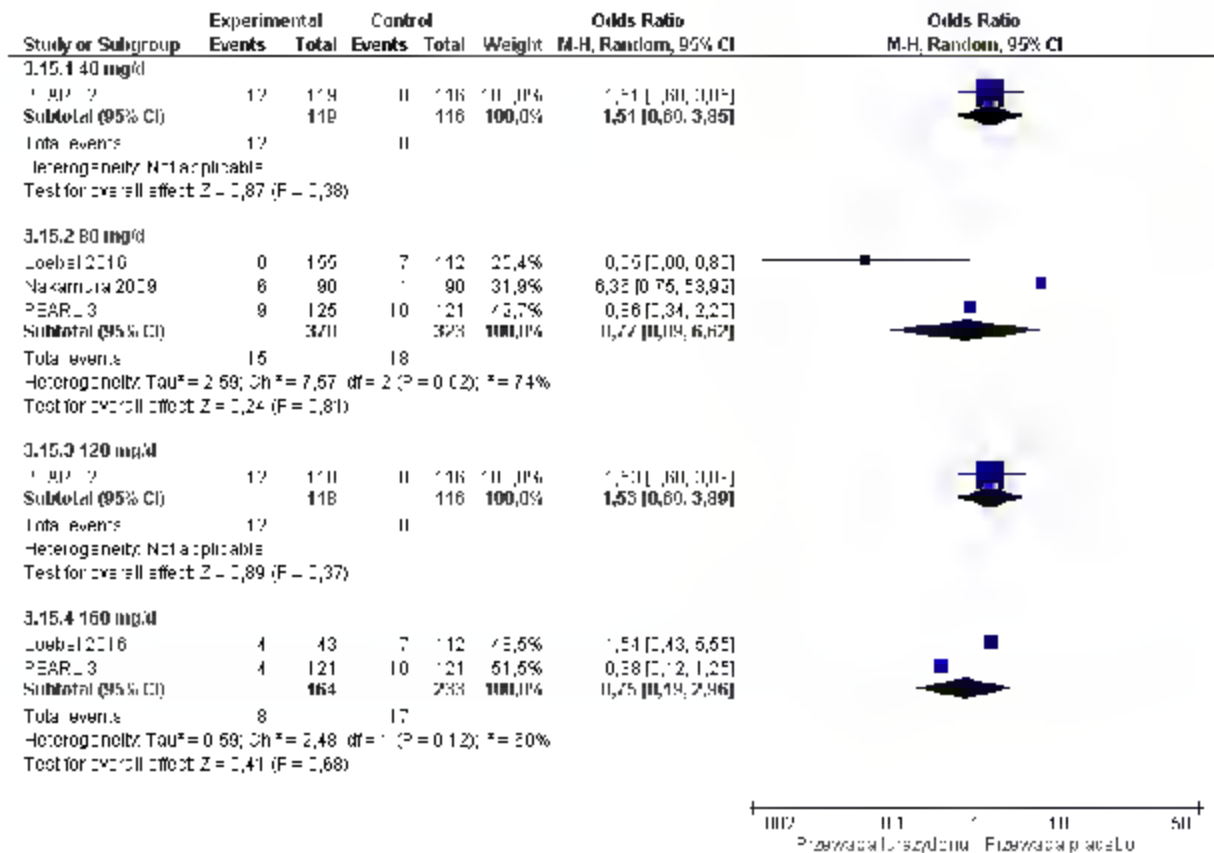
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	7	119	5,9	3	116	2,6	0,333	2,35 (0,59; 9,33) p=0,22	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,21
80 mg/d	Loebel 2016	3	155	1,9	4	112	3,6	0,458	0,53 (0,12; 2,43) p=0,42	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,43
120 mg/d	PEARL 2	4	118	3,4	3	116	2,6	1	1,32 (0,29; 6,04) p=0,72	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,72
160 mg/d	Loebel 2016	1	43	2,3	4	112	3,6	1	0,64 (0,07; 5,92) p=0,70	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,67

Tab. 125. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: niepokój.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	12	119	10,1	8	116	6,9	0,485	1,51 (0,60, 3,85) p=0,38	0,03 (-0,04, 0,10) p=0,38
80 mg/d	Loebel 2016	0	155	0,0	7	112	6,3	0,002	0,05 (0,00, 0,80)	-0,06 (-0,11, -0,02)
	Nakamura 2009	6	90	6,7	1	90	1,1	0,118	6,36 (0,75, 53,92)	0,06 (-0,00, 0,11)
	PEARL 3	9	125	7,2	10	121	8,3	0,814	0,86 (0,34, 2,20)	-0,01 (-0,08, 0,06)

Metaanaliza (random effect model)									0,77 (0,09, 6,62) p=0,81	-0,01 (-0,08, 0,07) p=0,85
120 mg/d	PEARL 2	12	118	10,2	8	116	6,9	0,484	1,53 (0,60, 3,89) p=0,37	0,03 (-0,04, 0,10) p=0,37
160 mg/d	Loebel 2016	4	43	9,3	7	112	6,3	0,499	1,54 (0,43, 5,55)	0,03 (-0,07, 0,13)
	PEARL 3	4	121	3,3	10	121	8,3	0,167	0,38 (0,12, 1,25)	-0,05 (-0,11, 0,01)
Metaanaliza (random effect model)									0,75 (0,19, 2,96) p=0,68	-0,02 (-0,10, 0,06) p=0,63

Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: niepokój.



Tab. 126. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: objaw koła zębatego.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	121	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	0	121	0,0	-	-	-

Tab. 127. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.

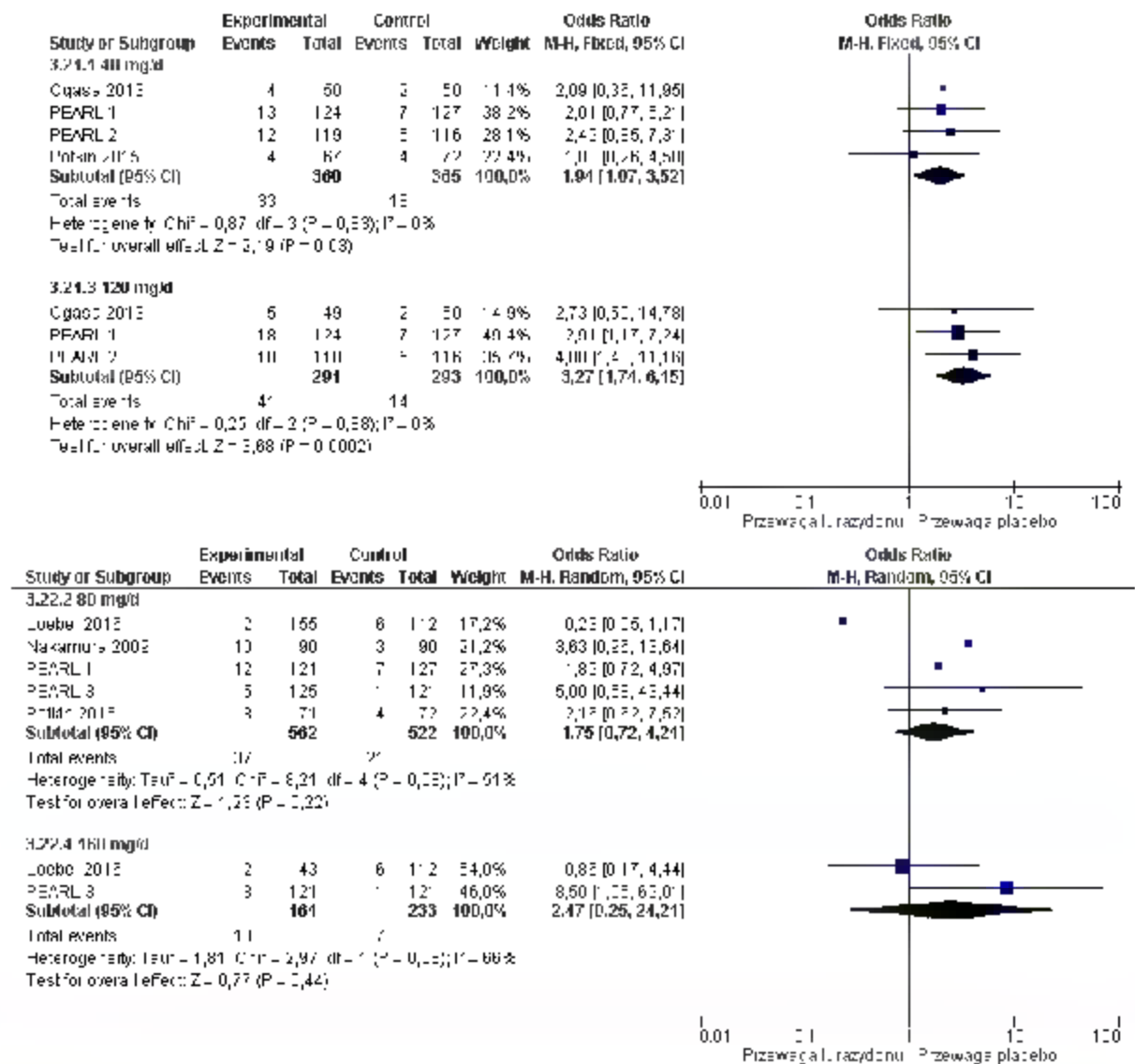
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			

40 mg/d	PEARL 2	7	119	5,9	5	116	4,3	0,769	1,39 (0,43; 4,50) p=0,5856	0,02 (-0,04; 0,07) p=0,5832
80 mg/d	Nakamura 2009	2	90	2,2	4	90	4,4	0,682	0,49 (0,09; 2,74) p=0,4153	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,4054
160 mg/d	PEARL 2	11	118	9,3	5	116	4,3	0,194	2,28 (0,77; 6,79) p=0,1379	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,1258

Tab. 128. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: senność.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			p placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	2	50	4,0	0,678	2,09 (0,36, 11,95)	0,04 (-0,05, 0,13)
	PEARL 1	13	124	10,5	7	127	5,5	0,167	2,01 (0,77, 5,21)	0,05 (-0,02, 0,12)
	PEARL 2	12	119	10,1	5	116	4,3	0,129	2,49 (0,85, 7,31)	0,06 (-0,01, 0,12)
	Potkin 2015	4	67	6,0	4	72	5,6	1	1,08 (0,26, 4,50)	0,00 (-0,07, 0,08)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,94 (1,07, 3,52) p=0,03	0,04 (0,01, 0,08) p=0,03
80 mg/d	Loebel 2016	2	155	1,3	6	112	5,4	0,072	0,23 (0,05, 1,17)	-0,04 (-0,09, 0,00)
	Nakamura 2009	10	90	11,1	3	90	3,3	0,081	3,63 (0,96, 13,64)	0,08 (0,00, 0,15)
	PEARL 1	12	121	9,9	7	127	5,5	0,236	1,89 (0,72, 4,97)	0,04 (-0,02, 0,11)
	PEARL 3	5	125	4,0	1	121	0,8	0,213	5,00 (0,58, 43,44)	0,03 (-0,01, 0,07)
	Potkin 2015	8	71	11,3	4	72	5,6	0,244	2,16 (0,62, 7,52)	0,06 (-0,03, 0,15)
Metaanaliza (random effect model)									1,75 (0,72, 4,24) p=0,22	0,03 (-0,02, 0,07) p=0,22
120 mg/d	Ogasa 2013	5	49	10,2	2	50	4,0	0,269	2,73 (0,50, 14,78)	0,06 (-0,04, 0,16)
	PEARL 1	18	124	14,5	7	127	5,5	0,02	2,91 (1,17, 7,24)	0,09 (0,02, 0,16)
	PEARL 2	18	118	15,3	5	116	4,3	0,007	4,00 (1,43, 11,16)	0,11 (0,03, 0,18)
Metaanaliza (fixed effect model)									3,27 (1,74, 6,15) p=0,0002	0,09 (0,05, 0,14) p<0,0001
160 mg/d	Loebel 2016	2	43	4,7	6	112	5,4	1	0,86 (0,17, 4,44)	-0,01 (-0,08, 0,07)
	PEARL 3	8	121	6,6	1	121	0,8	0,036	8,50 (1,05, 69,01)	0,06 (0,01, 0,10)
Metaanaliza (random effect model)									2,47 (0,25, 24,21) p=0,44	0,03 (-0,03, 0,09) p=0,31

Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: senność.



Tab. 129. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku ESS (senność w ciągu dnia).

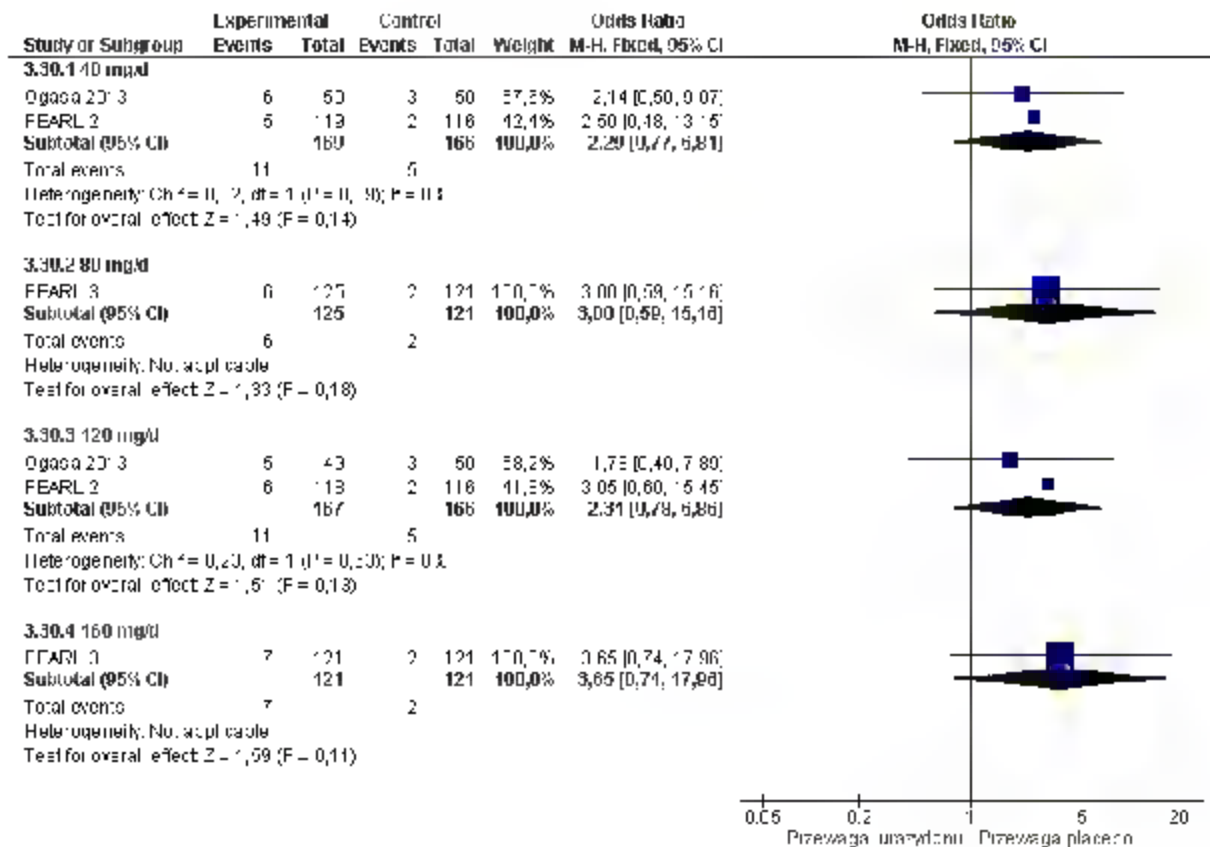
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-1,1	3,3	119	-0,9	3,2	114	-0,20 (-1,03; 0,63) p=0,6378
160 mg/d	PEARL 3	-0,7	3,2	116	-0,9	3,2	114	0,20 (-0,63; 1,03) p=0,6378

Tab. 130. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zawroty głowy.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	6	50	12,0	3	50	6,0	0,487	2,14 (0,50, 9,07)	0,06 (-0,05, 0,17)

	PEARL 2	5	119	4,2	2	116	1,7	0,446	2,50 (0,48, 13,15)	0,02 (-0,02, 0,07)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,29 (0,77, 6,81) p=0,14	0,04 (-0,01, 0,08) p=0,12
80 mg/d	PEARL 3	6	125	4,8	2	121	1,7	0,281	3,00 (0,59, 15,16) p=0,18	0,03 (-0,01, 0,08) p=0,16
120 mg/d	Ogasa 2013	5	49	10,2	3	50	6,0	0,487	1,78 (0,40, 7,89)	0,04 (-0,07, 0,15)
	PEARL 2	6	118	5,1	2	116	1,7	0,281	3,05 (0,60, 15,45)	0,03 (-0,01, 0,08)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,31 (0,78, 6,86) p=0,13	0,04 (-0,01, 0,08) p=0,12
160 mg/d	PEARL 3	7	121	5,8	2	121	1,7	0,171	3,65 (0,74, 17,96) p=0,11	0,04 (-0,01, 0,09) p=0,09

Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zawroty głowy.



4.4.1.1.9.2 Parametry metaboliczne

Tab. 131. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	115	3,5	5	107	4,7	0,741	0,74 (0,19; 2,81) p=0,6531	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,6535
80 mg/d	PEARL 3	8	111	7,2	7	111	6,3	1	1,15 (0,40; 3,30)	0,01 (-0,06; 0,08)

									p=0,7893	p=0,7891
120 mg/d	PEARL 2	9	102	8,8	5	107	4,7	0,276	1,97 (0,64; 6,10) p=0,2376	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,2318
160 mg/d	PEARL 3	6	114	5,3	7	111	6,3	0,782	0,83 (0,27; 2,54) p=0,7377	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,7376

Tab. 132. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	Ogasa 2013	-13*	-	41	-11*	-	41	-
	PEARL 1	-3*	-	102	-12*	-	103	-
	PEARL 2	-8,6	29,8	119	-6,8	28,7	116	-1,80 (-9,28; 5,68) p=0,6376
	Potkin 2015	-19,3*	-	67	-11,6*	-	72	-
80 mg/d	Loebel 2016	0,2	29,7	155	3,1	31,5	112	-2,94 (-10,42; 4,54) p=0,4415
	Nakamura 2009	-10,1	-	81	-7,1	-	82	-
	PEARL 1	-7*	-	101	-12*	-	103	-
	PEARL 3	-4*	-	111	-7*	-	111	-
	Potkin 2015	-11,6*	-	71	-11,6*	-	72	-
120 mg/d	Ogasa 2013	-3*	-	40	-11*	-	41	-
	PEARL 1	-6*	-	105	-12*	-	103	-
	PEARL 2	-7,3	25,3	118	-6,8	28,7	116	-0,50 (-7,44; 6,44) p=0,8878
160 mg/d	Loebel 2016	5,0	30,3	43	3,1	31,5	112	1,90 (-8,87; 12,67) p=0,7301
	PEARL 3	-7,5*	-	114	7*	-	111	-

* mediana

Tab. 133. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 100 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	18	118	15,3	20	113	17,7	0,723	0,84 (0,42; 1,68) p=0,6166	-0,02 (-0,12; 0,07) p=0,6166
80 mg/d	PEARL 3	17	111	15,3	20	110	18,2	0,593	0,81 (0,40; 1,65) p=0,5686	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,568
120 mg/d	PEARL 2	11	114	9,6	20	113	17,7	0,085	0,50 (0,23; 1,09) p=0,0814	-0,08 (-0,17; 0,01) p=0,0757
160 mg/d	PEARL 3	23	112	20,5	20	110	18,2	0,735	1,16 (0,60; 2,27) p=0,6574	0,02 (-0,08; 0,13) p=0,657

Tab. 134. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	Ogasa 2013	0*	-	41	-0,5*	-	41	-
	PEARL 1	2*	-	109	2*	-	116	-
	PEARL 2	0,0	19,2	119	0,4	24,6	116	-0,40 (-6,05; 5,25) p=0,8898
	PEARL 2	-1*	-	119	1*	-	116	-
	Potkin 2015	2*	-	67	-4*	-	72	-
80 mg/d	Loebel 2016	-0,4	16,8	155	5,1	20,9	112	-5,53 (-10,22; -0,84) p=0,0216
	Nakamura 2009	2,9	-	71	3,4	-	73	-
	PEARL 1	2,5*	-	108	2*	-	116	-
	PEARL 3	-1*	-	111	0*	-	110	-
	Potkin 2015	2*	-	71	-4*	-	72	-
120 mg/d	Ogasa 2013	-2*	-	40	-0,5*	-	41	-
	PEARL 1	0*	-	106	2*	-	116	-
	PEARL 2	0,5	20,9	118	0,4	24,6	116	0,10 (-5,75; 5,95) p=0,9733
160 mg/d	Loebel 2016	0,8	13,6	43	5,1	20,9	112	-4,30 (-9,91; 1,31) p=0,1353
	PEARL 3	0*	-	112	0*	-	110	-

* mediana

Tab. 135. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 2	-3,1	31,5	119	-2,4	46,3	116	-0,70 (-10,85; 9,45) p=0,8926
80 mg/d	PEARL 3	-0,4*	-	106	-0,3*	-	109	-
120 mg/d	PEARL 2	-1,3	24,3	118	-2,4	46,3	116	1,10 (-8,40; 10,60) p=0,8206
160 mg/d	PEARL 3	0,5*	-	114	-0,3*	-	109	-

* mediana

Tab. 136. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	8	113	7,1	5	107	4,7	0,571	1,55 (0,49; 4,91) p=0,4523	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,4463

80 mg/d	PEARL 3	5	101	5,0	5	107	4,7	1	1,06 (0,30; 3,79) p=0,9255	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,9255
120 mg/d	PEARL 2	4	109	3,7	5	108	4,6	0,748	0,78 (0,20; 3,00) p=0,7235	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,723
160 mg/d	PEARL 3	6	111	5,4	5	108	4,6	1	1,18 (0,35; 3,98) p=0,7929	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,7925

Tab. 137. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana HbA1c, %.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 1	0*	-	111	0*	-	105	-
	PEARL 2	-0,04	0,24	119	-0,05	0,25	116	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,7548
80 mg/d	PEARL 1	0*	-	110	0*	-	105	-
	PEARL 3	0,10	0,40	109	0,01	0,30	108	0,09 (0,00; 0,18) p=0,062
120 mg/d	PEARL 1	0*	-	118	0*	-	105	-
	PEARL 2	0,06	0,29	118	-0,05	0,25	116	0,11 (0,04; 0,18) p=0,0021
160 mg/d	PEARL 3	0,01	0,28	111	0,01	0,30	108	0,00 (-0,08; 0,08) p=1,0

* mediana

Tab. 138. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	12	115	10,4	11	107	10,3	1	1,02 (0,43; 2,41) p=0,9699	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,9699
80 mg/d	PEARL 3	5	102	4,9	11	107	10,3	0,194	0,45 (0,15; 1,34) p=0,1524	-0,05 (-0,12; 0,02) p=0,1386
120 mg/d	PEARL 2	6	111	5,4	14	111	12,6	0,099	0,40 (0,15; 1,07) p=0,0681	-0,07 (-0,15; 0,00) p=0,0587
160 mg/d	PEARL 3	16	114	14,0	14	111	12,6	0,845	1,13 (0,52; 2,44) p=0,7538	0,01 (-0,07; 0,10) p=0,7535

Tab. 139. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 1	1*	-	102	3*	-	103	-
	PEARL 2	-0,9	9,3	119	-1,2	8,1	116	0,30 (-1,93; 2,53) p=0,7921

80 mg/d	Nakamura 2009	-1,2	-	76	-3,0	-	78	-
	PEARL 1	2*	-	101	3*	-	103	-
	PEARL 3	0*	-	111	-3*	-	111	-
120 mg/d	PEARL 1	0*	-	105	3*	-	103	-
	PEARL 2	-0,4	8,5	118	-1,2	8,1	116	0,80 (-1,33; 2,93) p=0,4618
160 mg/d	PEARL 3	0*	-	114	-3*	-	111	-

* mediana

Tab. 140. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	115	3,5	9	107	8,4	0,155	0,39 (0,12; 1,31) p=0,1293	-0,05 (-0,11; 0,01) p=0,121
80 mg/d	PEARL 3	9	102	8,8	9	107	8,4	1	1,05 (0,40; 2,77) p=0,9154	0,00 (-0,07; 0,08) p=0,9155
120 mg/d	PEARL 2	8	111	7,2	5	111	4,5	0,569	1,65 (0,52; 5,20) p=0,3953	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,3904
160 mg/d	PEARL 3	7	114	6,1	5	111	4,5	0,768	1,39 (0,43; 4,51) p=0,5865	0,02 (-0,04; 0,07) p=0,5841

Tab. 141. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	1*	-	102	8*	-	103	-
	PEARL 2	-4,9	23,3	119	-1,8	24,8	116	-3,10 (-9,26; 3,06) p=0,3247
80 mg/d	Loebel 2016	0,9	27,8	155	7,0	26,0	112	-6,08 (-12,59; 0,43) p=0,0681
	Nakamura 2009	-5,2	-	70	-0,7	-	72	-
	PEARL 1	4*	-	101	8*	-	103	-
	PEARL 3	-3*	-	111	-3*	-	111	-
120 mg/d	PEARL 1	4*	-	105	8*	-	103	-
	PEARL 2	-4,6	20,9	118	-1,8	24,8	116	-2,80 (-8,68; 3,08) p=0,3517
160 mg/d	Loebel 2016	3,6	24,0	43	7,0	26,0	112	-3,40 (-12,04; 5,24) p=0,4417
	PEARL 3	-4*	-	114	-3*	-	111	-

* mediana

Tab. 142. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	10	115	8,7	7	107	6,5	0,619	1,36 (0,50; 3,71) p=0,5478	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,5443
80 mg/d	PEARL 3	3	111	2,7	7	111	6,3	0,332	0,41 (0,10; 1,64) p=0,2084	-0,04 (-0,09; 0,02) p=0,1938
120 mg/d	PEARL 2	7	102	6,9	7	107	6,5	1	1,05 (0,36; 3,11) p=0,9262	0,00 (-0,06; 0,07) p=0,9262
160 mg/d	PEARL 3	6	114	5,3	7	111	6,3	0,782	0,83 (0,27; 2,54) p=0,7377	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,7376

Tab. 143. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	0*	-	41	-11*	-	41	-
	PEARL 1	5,5*	-	102	6*	-	103	-
	PEARL 2	-8,3	76,2	119	0,1	64,8	116	-8,40 (-26,47; 9,67) p=0,3632
	Potkin 2015	-8,8*	-	67	-8,8*	-	72	-
80 mg/d	Loebel 2016	-3,7	76,4	155	-14,2	66,5	112	10,47 (-6,74; 27,68) p=0,2343
	Nakamura 2009	-24,4	-	81	-31,7	-	82	-
	PEARL 1	0*	-	101	6*	-	103	-
	PEARL 3	-2*	-	111	-9*	-	111	-
	Potkin 2015	-17,5*	-	71	-8,8*	-	72	-
120 mg/d	Ogasa 2013	16,5*	-	40	-11*	-	41	-
	PEARL 1	5*	-	105	6*	-	103	-
	PEARL 2	-5,0	85,5	118	0,1	64,8	116	-5,10 (-24,52; 14,32) p=0,6072
160 mg/d	Loebel 2016	-2,5	81,8	43	-14,2	66,5	112	11,70 (-15,68; 39,08) p=0,4035
	PEARL 3	-9*	-	114	-9*	-	111	-

* mediana

Tab. 144. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana HOMA-IR, U.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	

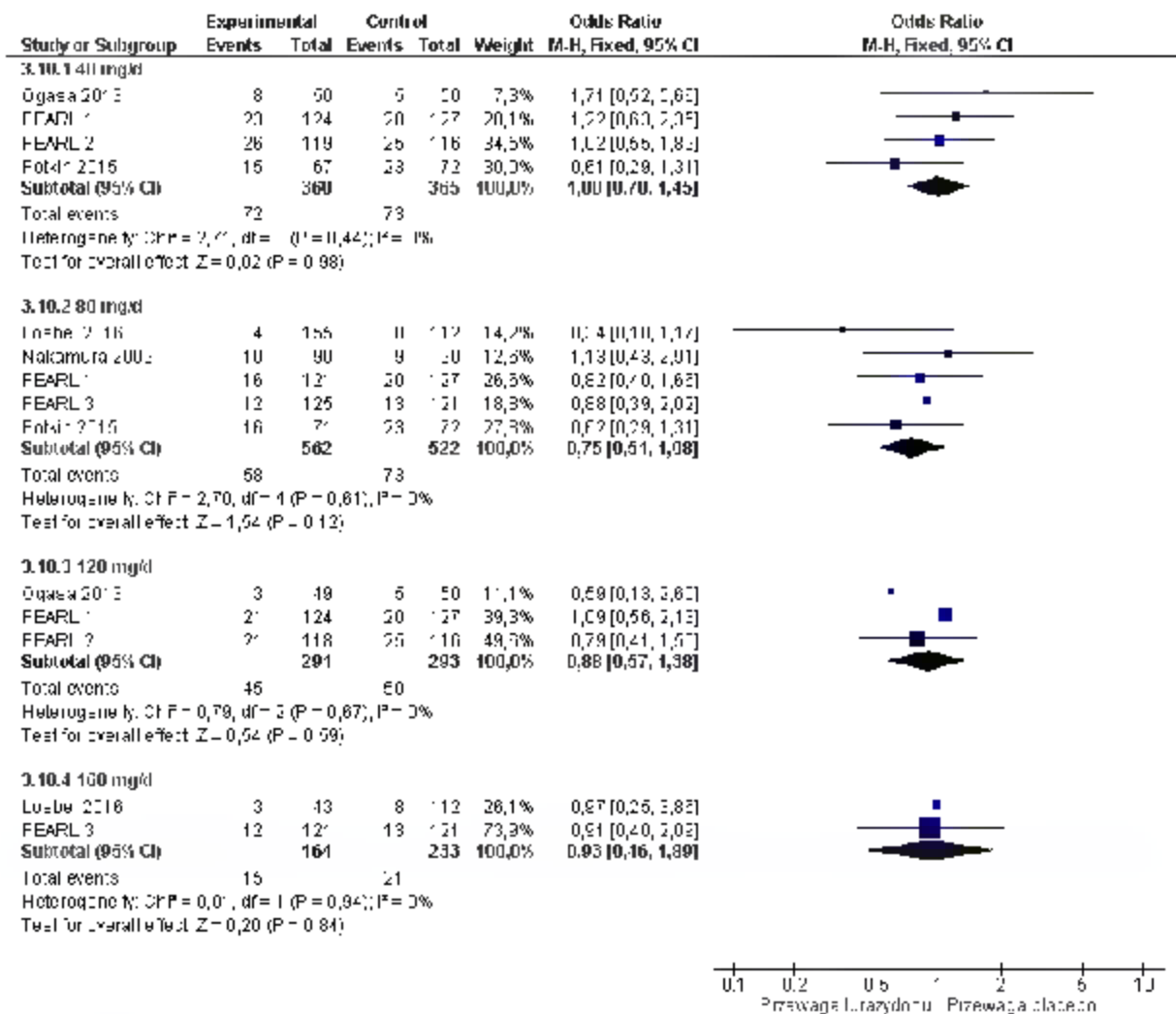
40 mg/d	PEARL 2	-1,30	11,57	119	-1,32	18,25	116	0,02 (-3,90; 3,94) p=0,992
120 mg/d	PEARL 2	-0,28	7,72	118	-1,32	18,25	116	1,04 (-2,56; 4,64) p=0,5719

4.4.1.1.9.3 Zdarzenia związane z bólem

Tab. 145. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból głowy.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	8	50	16,0	5	50	10,0	0,554	1,71 (0,52, 5,66)	0,06 (-0,07, 0,19)
	PEARL 1	23	124	18,5	20	127	15,7	0,617	1,22 (0,63, 2,35)	0,03 (-0,07, 0,12)
	PEARL 2	26	119	21,8	25	116	21,6	1	1,02 (0,55, 1,89)	0,00 (-0,10, 0,11)
	Potkin 2015	15	67	22,4	23	72	31,9	0,254	0,61 (0,29, 1,31)	-0,10 (-0,24, 0,05)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,00 (0,70, 1,45) p=0,98	0,00 (-0,06, 0,06) p=0,98
80 mg/d	Loebel 2016	4	155	2,6	8	112	7,1	0,131	0,34 (0,10, 1,17)	-0,05 (-0,10, 0,01)
	Nakamura 2009	10	90	11,1	9	90	10,0	1	1,13 (0,43, 2,91)	0,01 (-0,08, 0,10)
	PEARL 1	16	121	13,2	20	127	15,7	0,594	0,82 (0,40, 1,66)	-0,03 (-0,11, 0,06)
	PEARL 3	12	125	9,6	13	121	10,7	0,835	0,88 (0,39, 2,02)	-0,01 (-0,09, 0,06)
	Potkin 2015	16	71	22,5	23	72	31,9	0,26	0,62 (0,29, 1,31)	-0,09 (-0,24, 0,05)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,75 (0,51, 1,08) p=0,12	-0,03 (-0,07, 0,01) p=0,12
120 mg/d	Ogasa 2013	3	49	6,1	5	50	10,0	0,715	0,59 (0,13, 2,60)	-0,04 (-0,15, 0,07)
	PEARL 1	21	124	16,9	20	127	15,7	0,865	1,09 (0,56, 2,13)	0,01 (-0,08, 0,10)
	PEARL 2	21	118	17,8	25	116	21,6	0,513	0,79 (0,41, 1,50)	-0,04 (-0,14, 0,06)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,88 (0,57, 1,38) p=0,59	-0,02 (-0,08, 0,04) p=0,59
160 mg/d	Loebel 2016	3	43	7,0	8	112	7,1	1	0,97 (0,25, 3,86)	-0,00 (-0,09, 0,09)
	PEARL 3	12	121	9,9	13	121	10,7	1	0,91 (0,40, 2,09)	-0,01 (-0,08, 0,07)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,93 (0,46, 1,89) p=0,84	-0,01 (-0,07, 0,05) p=0,84

Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: ból głowy.

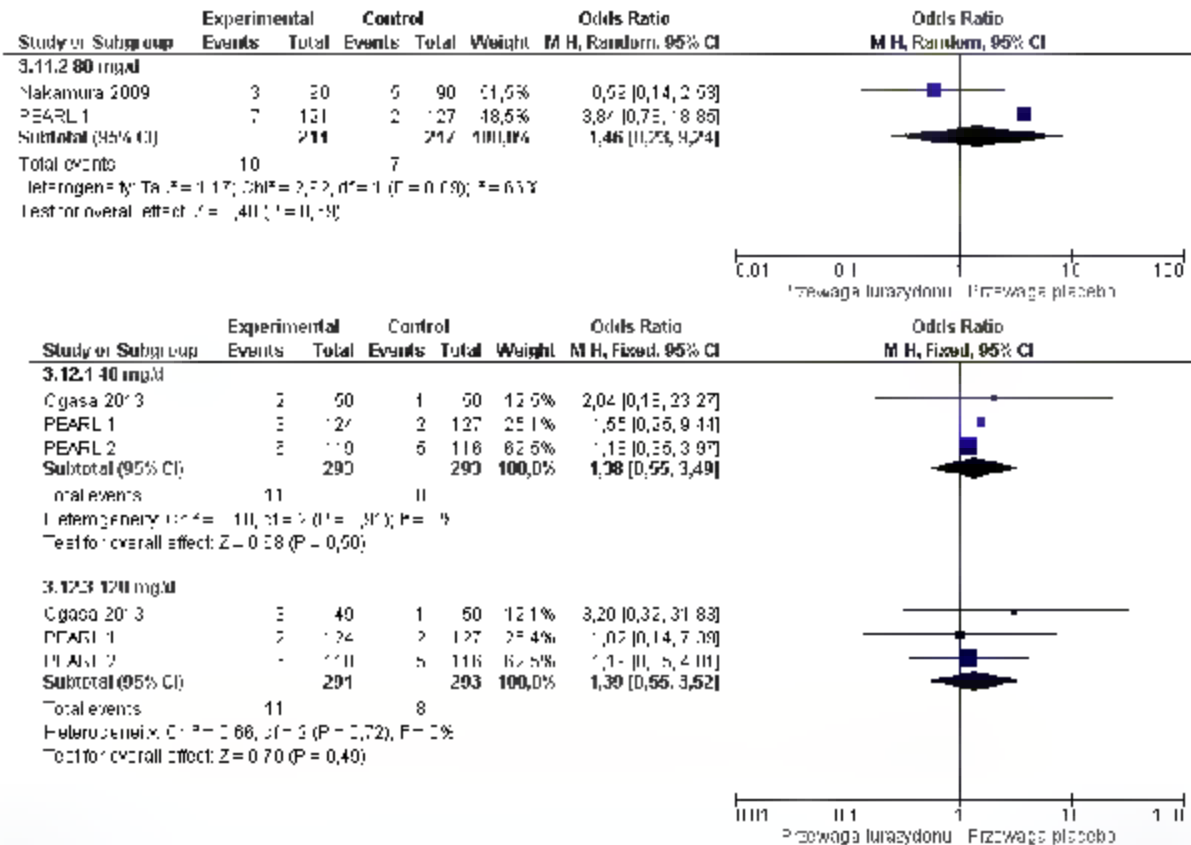


Tab. 146. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból pleców.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	2	50	4,0	1	50	2,0	1	2,04 (0,18, 23,27)	0,02 (-0,05, 0,09)
	PEARL 1	3	124	2,4	2	127	1,6	0,681	1,55 (0,25, 9,44)	0,01 (-0,03, 0,04)
	PEARL 2	6	119	5,0	5	116	4,3	1	1,18 (0,35, 3,97)	0,01 (-0,05, 0,06)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,38 (0,55, 3,49)	0,01 (-0,02, 0,04)
									p=0,5	p=0,49
80 mg/d	Nakamura 2009	3	90	3,3	5	90	5,6	0,72	0,59 (0,14, 2,53)	-0,02 (-0,08, 0,04)
	PEARL 1	7	121	5,8	2	127	1,6	0,096	3,84 (0,78, 18,85)	0,04 (-0,00, 0,09)
Metaanaliza (random effect model)									1,46 (0,23, 9,24)	0,01 (-0,05, 0,08)
									p=0,69	p=0,69
120 mg/d	Ogasa 2013	3	49	6,1	1	50	2,0	0,362	3,20 (0,32, 31,83)	0,04 (-0,04, 0,12)
	PEARL 1	2	124	1,6	2	127	1,6	1	1,02 (0,14, 7,39)	0,00 (-0,03, 0,03)
	PEARL 2	6	118	5,1	5	116	4,3	1	1,19 (0,35, 4,01)	0,01 (-0,05, 0,06)

Metaanaliza (fixed effect model)	1,39 (0,55, 3,52) p=0,49	0,01 (-0,02, 0,04) p=0,48
---	------------------------------------	-------------------------------------

Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa luraszodonu w porównaniu z placebo: ból pleców.



Tab. 147. Porównanie bezpieczeństwa luraszodonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból w kośćcy.

Dawkowanie luraszodonu	Badanie	luraszodon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	3	50	6,0	1	50	2,0	0,617	3,13 (0,31; 31,14) p=0,33	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,3
120 mg/d	Ogasa 2013	1	49	2,0	1	50	2,0	1	1,02 (0,06; 16,79) p=0,99	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,99

Tab. 148. Porównanie bezpieczeństwa luraszodonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból zębów.

Dawkowanie luraszodonu	Badanie	luraszodon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	119	3,4	6	116	5,2	0,536	0,64 (0,18; 2,32) p=0,49	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,49
80 mg/d	Nakamura 2009	5	90	5,6	3	90	3,3	0,72	1,71 (0,40; 7,36) p=0,47	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,47

120 mg/d	PEARL 2	3	118	2,5	6	116	5,2	0,331	0,48 (0,12; 1,96) p=0,31	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,30
----------	---------	---	-----	-----	---	-----	-----	-------	-----------------------------	-------------------------------

4.4.1.1.9.4 Zdarzenia związane z układem pokarmowym

Tab. 149. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: biegunka.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	3	50	6,0	4	50	8,0	1	0,73 (0,16; 3,46) p=0,7	-0,02 (-0,12; 0,08) p=0,7
80 mg/d	Loebel 2016	5	155	3,2	0	112	0,0	0,076	8,22 (0,45; 150,25) p=0,16	0,03 (0,00; 0,06) p=0,044
120 mg/d	Ogasa 2013	0	49	0,0	4	50	8,0	0,117	0,10 (0,01; 1,99) p=0,13	-0,08 (-0,16; 0,00) p=0,058
160 mg/d	Loebel 2016	0	43	0,0	0	112	0,0	-	-	-

Tab. 150. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: dyskomfort w jamie brzusznej.

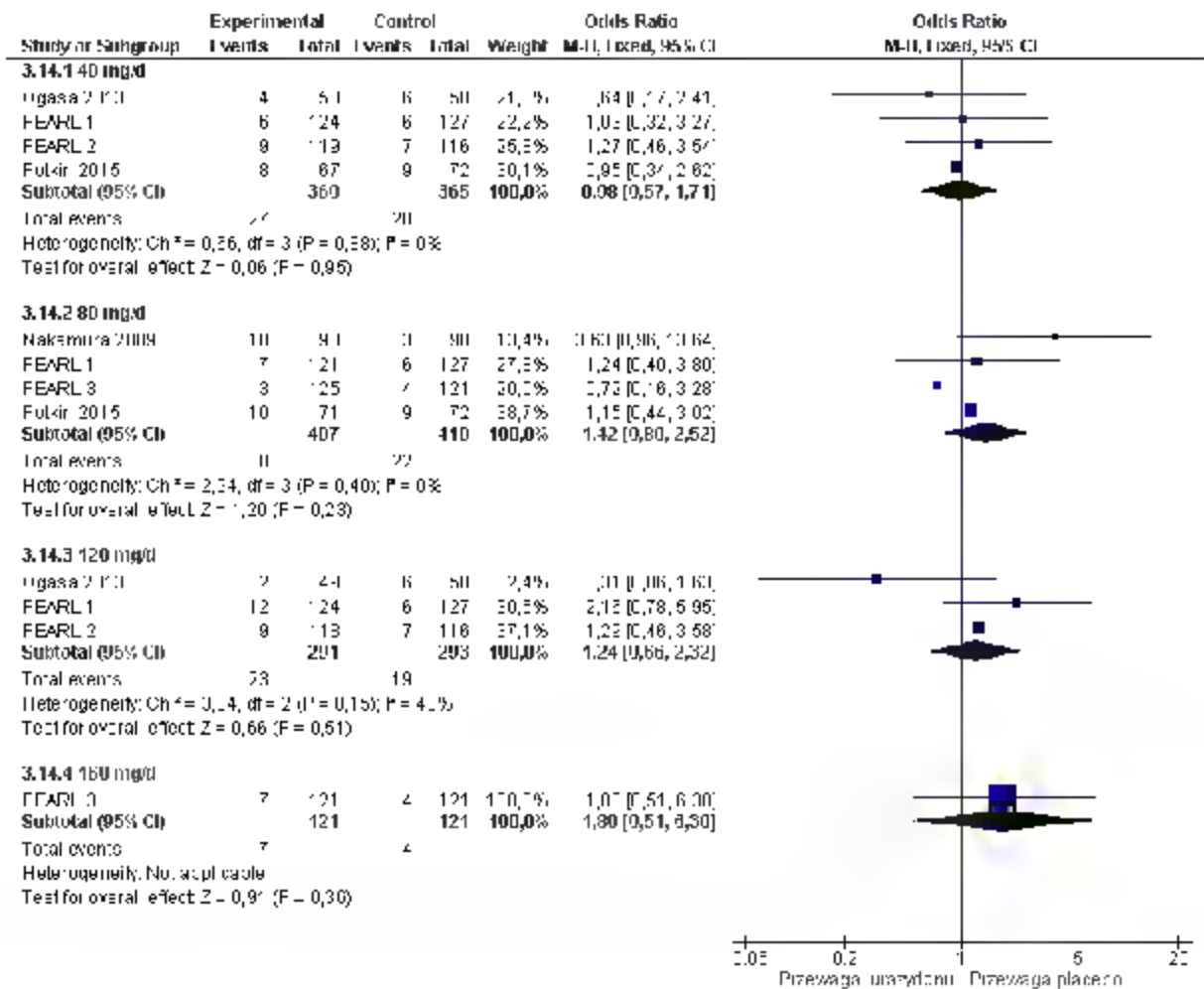
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	Loebel 2016	0	155	0,0	1	112	0,9	0,419	0,24 (0,01; 5,92) p=0,38	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,44
160 mg/d	Loebel 2016	3	43	7,0	1	112	0,9	0,065	8,33 (0,84; 82,36) p=0,07	0,06 (-0,02; 0,14) p=0,13

Tab. 151. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: dyspepsja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	6	50	12,0	0,741	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,16; 0,08)
	PEARL 1	6	124	4,8	6	127	4,7	1	1,03 (0,32; 3,27)	0,00 (-0,05; 0,05)
	PEARL 2	9	119	7,6	7	116	6,0	0,797	1,27 (0,46; 3,54)	0,02 (-0,05; 0,08)
	Potkin 2015	8	67	11,9	9	72	12,5	1	0,95 (0,34; 2,62)	-0,01 (-0,11; 0,10)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,98 (0,57; 1,71) p=0,95	-0,00 (-0,04; 0,04) p=0,95
80 mg/d	Nakamura 2009	10	90	11,1	3	90	3,3	0,081	3,63 (0,96; 13,64)	0,08 (0,00; 0,15)
	PEARL 1	7	121	5,8	6	127	4,7	0,781	1,24 (0,40; 3,80)	0,01 (-0,04; 0,07)
	PEARL 3	3	125	2,4	4	121	3,3	0,719	0,72 (0,16; 3,28)	-0,01 (-0,05; 0,03)
	Potkin 2015	10	71	14,1	9	72	12,5	0,81	1,15 (0,44; 3,02)	0,02 (-0,10; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,42 (0,80; 2,52) p=0,23	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,23

120 mg/d	Ogasa 2013	2	49	4,1	6	50	12,0	0,269	0,31 (0,06, 1,63)	-0,08 (-0,18, 0,03)
	PEARL 1	12	124	9,7	6	127	4,7	0,148	2,16 (0,78, 5,95)	0,05 (-0,01, 0,11)
	PEARL 2	9	118	7,6	7	116	6,0	0,797	1,29 (0,46, 3,58)	0,02 (-0,05, 0,08)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									1,24 (0,66, 2,32) p=0,51	0,01 (-0,06, 0,07) p=0,82
160 mg/d	PEARL 3	7	121	5,8	4	121	3,3	0,539	1,80 (0,51, 6,30) p=0,36	0,02 (-0,03, 0,08) p=0,35

Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: dyspepsja.



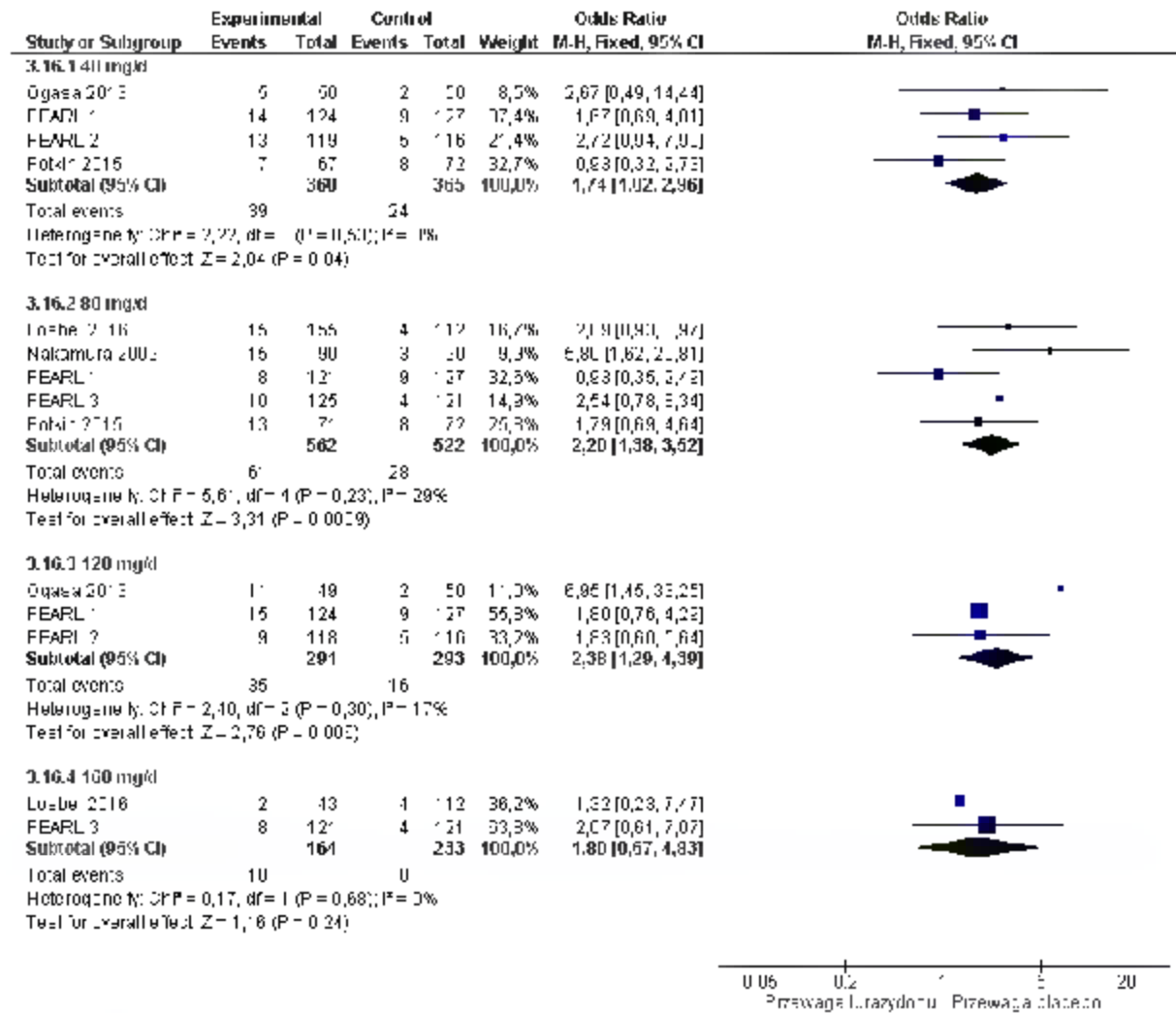
Tab. 152. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: nadmierne wydzielanie śliny.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	0	116	0,0	0,498	4,96 (0,24; 104,39) p=0,30	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,24
120 mg/d	PEARL 2	8	118	6,8	0	116	0,0	0,007	17,92 (1,02; 314,24) p=0,048	0,07 (0,02; 0,12) p=0,005

Tab. 153. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: nudności.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	5	50	10,0	2	50	4,0	0,436	2,67 (0,49, 14,44)	0,06 (-0,04, 0,16)
	PEARL 1	14	124	11,3	9	127	7,1	0,28	1,67 (0,69, 4,01)	0,04 (-0,03, 0,11)
	PEARL 2	13	119	10,9	5	116	4,3	0,084	2,72 (0,94, 7,90)	0,07 (-0,00, 0,13)
	Potkin 2015	7	67	10,4	8	72	11,1	1	0,93 (0,32, 2,73)	-0,01 (-0,11, 0,10)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,74 (1,02, 2,96) p=0,04	0,04 (0,00, 0,08) p=0,04
80 mg/d	Loebel 2016	15	155	9,7	4	112	3,6	0,089	2,89 (0,93, 8,97)	0,06 (0,00, 0,12)
	Nakamura 2009	15	90	16,7	3	90	3,3	0,005	5,80 (1,62, 20,81)	0,13 (0,05, 0,22)
	PEARL 1	8	121	6,6	9	127	7,1	1	0,93 (0,35, 2,49)	-0,00 (-0,07, 0,06)
	PEARL 3	10	125	8,0	4	121	3,3	0,168	2,54 (0,78, 8,34)	0,05 (-0,01, 0,10)
	Potkin 2015	13	71	18,3	8	72	11,1	0,246	1,79 (0,69, 4,64)	0,07 (-0,04, 0,19)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,20 (1,38, 3,52) p=0,0009	0,06 (0,02, 0,09) p=0,0005
120 mg/d	Ogasa 2013	11	49	22,4	2	50	4,0	0,008	6,95 (1,45, 33,25)	0,18 (0,06, 0,31)
	PEARL 1	15	124	12,1	9	127	7,1	0,202	1,80 (0,76, 4,29)	0,05 (-0,02, 0,12)
	PEARL 2	9	118	7,6	5	116	4,3	0,41	1,83 (0,60, 5,64)	0,03 (-0,03, 0,09)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									2,38 (1,29, 4,39) p=0,006	0,07 (-0,00, 0,14) p=0,05
160 mg/d	Loebel 2016	2	43	4,7	4	112	3,6	0,67	1,32 (0,23, 7,47)	0,01 (-0,06, 0,08)
	PEARL 3	8	121	6,6	4	121	3,3	0,375	2,07 (0,61, 7,07)	0,03 (-0,02, 0,09)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,80 (0,67, 4,83) p=0,24	0,03 (-0,02, 0,07) p=0,25

Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: nudności.



Tab. 154. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ślinotok.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	121	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	121	0,0	1	3,02 (0,12; 75,00) p=0,4992	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4736

Tab. 155. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: suchość w ustach.

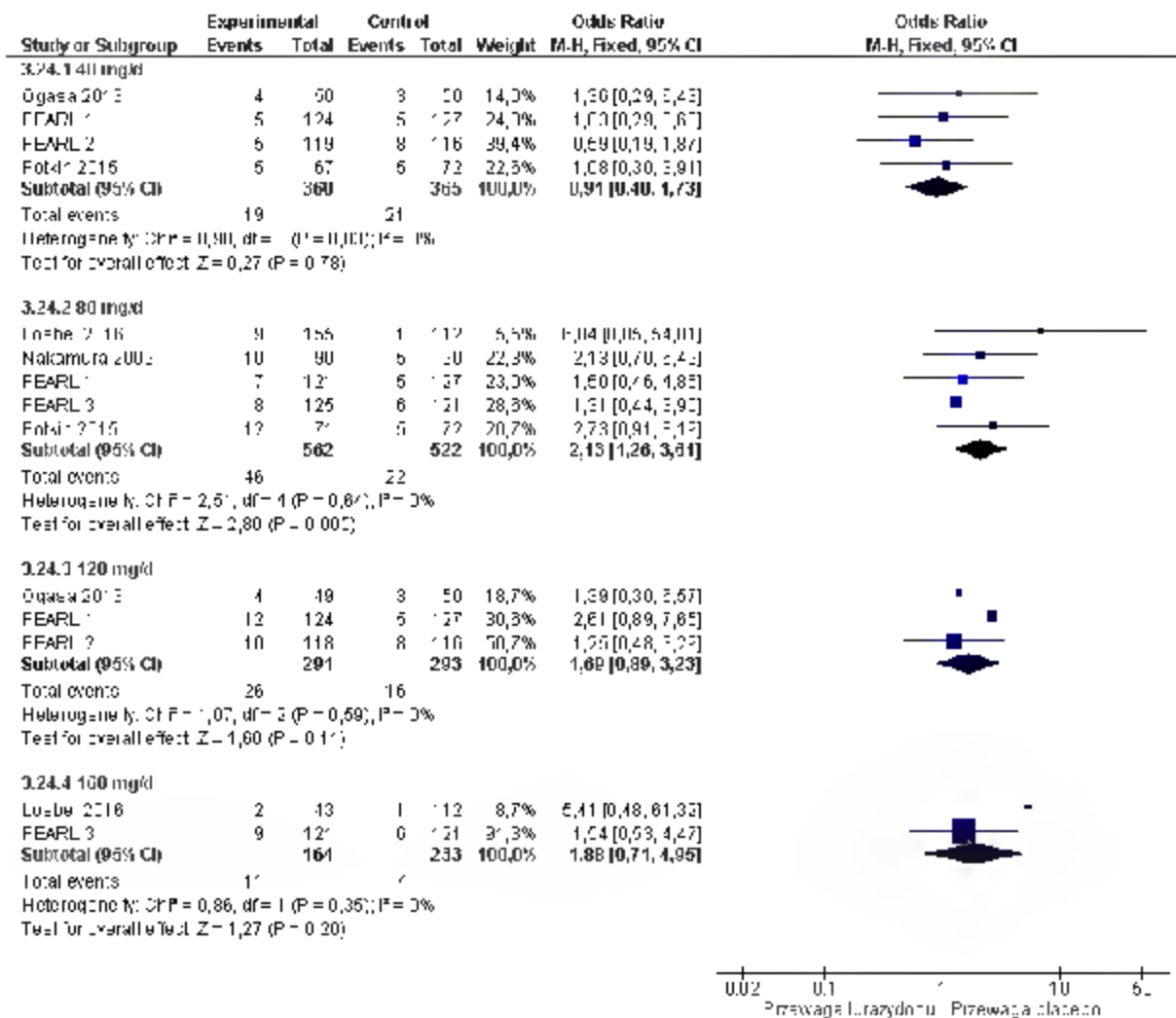
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	1	116	0,9	1	1,97 (0,18; 21,98) p=0,58	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,57
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	1	121	0,8	1	1,95 (0,17; 21,80) p=0,59	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,58

120 mg/d	PEARL 2	3	118	2,5	1	116	0,9	0,622	3,00 (0,31; 29,27) p=0,34	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,32
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	1	121	0,8	1	2,02 (0,18; 22,54) p=0,57	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,56

Tab. 156. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wymioty.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	3	50	6,0	1	1,36 (0,29, 6,43)	0,02 (-0,08, 0,12)
	PEARL 1	5	124	4,0	5	127	3,9	1	1,03 (0,29, 3,63)	0,00 (-0,05, 0,05)
	PEARL 2	5	119	4,2	8	116	6,9	0,406	0,59 (0,19, 1,87)	-0,03 (-0,09, 0,03)
	Potkin 2015	5	67	7,5	5	72	6,9	1	1,08 (0,30, 3,91)	0,01 (-0,08, 0,09)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,91 (0,48, 1,73) p=0,78	-0,00 (-0,04, 0,03) p=0,78
80 mg/d	Loebel 2016	9	155	5,8	1	112	0,9	0,049	6,84 (0,85, 54,81)	0,05 (0,01, 0,09)
	Nakamura 2009	10	90	11,1	5	90	5,6	0,281	2,13 (0,70, 6,49)	0,06 (-0,02, 0,14)
	PEARL 1	7	121	5,8	5	127	3,9	0,564	1,50 (0,46, 4,85)	0,02 (-0,04, 0,07)
	PEARL 3	8	125	6,4	6	121	5,0	0,785	1,31 (0,44, 3,90)	0,01 (-0,04, 0,07)
	Potkin 2015	12	71	16,9	5	72	6,9	0,076	2,73 (0,91, 8,19)	0,10 (-0,01, 0,20)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,13 (1,26, 3,61) p=0,005	0,04 (0,01, 0,07) p=0,004
120 mg/d	Ogasa 2013	4	49	8,2	3	50	6,0	0,715	1,39 (0,30, 6,57)	0,02 (-0,08, 0,12)
	PEARL 1	12	124	9,7	5	127	3,9	0,082	2,61 (0,89, 7,65)	0,06 (-0,00, 0,12)
	PEARL 2	10	118	8,5	8	116	6,9	0,807	1,25 (0,48, 3,29)	0,02 (-0,05, 0,08)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,69 (0,89, 3,23) p=0,11	0,03 (-0,01, 0,08) p=0,1
160 mg/d	Loebel 2016	2	43	4,7	1	112	0,9	0,186	5,41 (0,48, 61,32)	0,04 (-0,03, 0,10)
	PEARL 3	9	121	7,4	6	121	5,0	0,595	1,54 (0,53, 4,47)	0,02 (-0,04, 0,09)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,88 (0,71, 4,95) p=0,2	0,03 (-0,02, 0,07) p=0,21

Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: wymioty.



Tab. 157. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wzmożony apetyt.

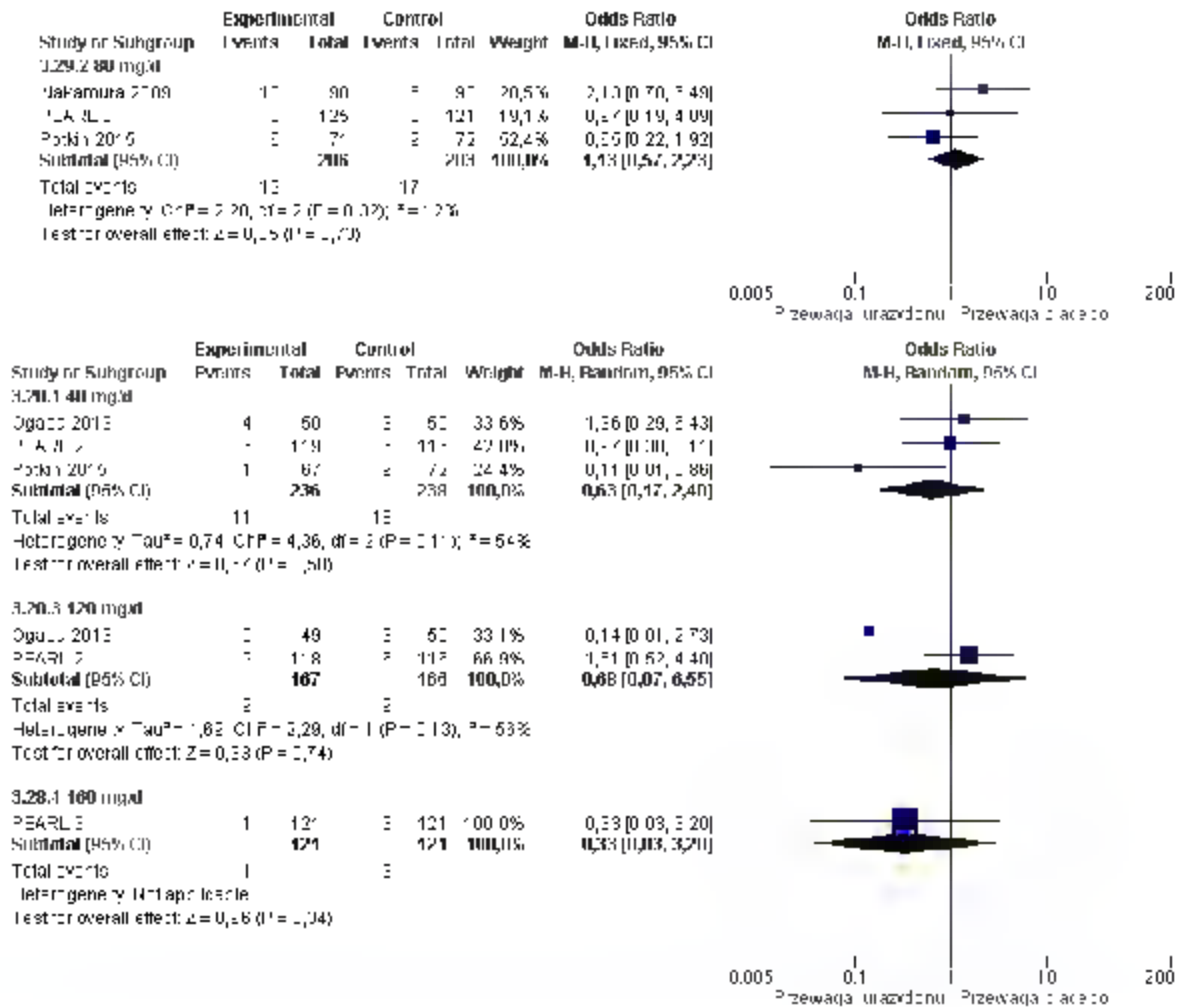
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	1	119	0,8	4	116	3,4	0,209	0,24 (0,03; 2,16) p=0,2	-2,61 (-6,31; 1,10) p=0,17
120 mg/d	PEARL 2	3	118	2,5	4	116	3,4	0,721	0,73 (0,16; 3,34) p=0,69	-0,91 (-5,28; 3,46) p=0,68

Tab. 158. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zaparcia.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	3	50	6,0	1	1,36 (0,29, 6,43)	0,02 (-0,08, 0,12)
	PEARL 2	6	119	5,0	6	116	5,2	1	0,97 (0,30, 3,11)	-0,00 (-0,06, 0,05)
	Potkin 2015	1	67	1,5	9	72	12,5	0,018	0,11 (0,01, 0,86)	-0,11 (-0,19, -0,03)

Metaanaliza (random effect model)										0,63 (0,17, 2,40) p=0,5	-0,03 (-0,11, 0,04) p=0,43
80 mg/d	Nakamura 2009	10	90	11,1	5	90	5,6	0,281	2,13 (0,70, 6,49)	0,06 (-0,02, 0,14)	
	PEARL 3	3	125	2,4	3	121	2,5	1	0,97 (0,19, 4,89)	-0,00 (-0,04, 0,04)	
	Potkin 2015	6	71	8,5	9	72	12,5	0,587	0,65 (0,22, 1,92)	-0,04 (-0,14, 0,06)	
Metaanaliza (fixed effect model)										1,13 (0,57, 2,23) p=0,73	0,01 (-0,03, 0,05) p=0,73
120 mg/d	Ogasa 2013	0	49	0,0	3	50	6,0	0,242	0,14 (0,01, 2,73)	-0,06 (-0,13, 0,01)	
	PEARL 2	9	118	7,6	6	116	5,2	0,595	1,51 (0,52, 4,40)	0,02 (-0,04, 0,09)	
Metaanaliza (random effect model)										0,68 (0,07, 6,55) p=0,74	-0,02 (-0,10, 0,07) p=0,72
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	3	121	2,5	0,622	0,33 (0,03, 3,20) p=0,34	-0,02 (-0,05, 0,02) p=0,31	

Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa luraszodonu w porównaniu z placebo: zaparcia.



Tab. 159. Porównanie bezpieczeństwa luraszodonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmniejszony apetyt.

Dawkowanie luraszodonu	Badanie	luraszodon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	6	119	5,0	2	116	1,7	0,281	3,03 (0,60; 15,31) p=0,18	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,16
120 mg/d	PEARL 2	1	118	0,8	2	116	1,7	0,62	0,49 (0,04; 5,45) p=0,56	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,55

4.4.1.1.9.5 Pozostałe

Tab. 160. Porównanie bezpieczeństwa luraszodonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących benzodiazepiny.

Dawkowanie luraszodonu	Badanie	luraszodon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			

40 mg/d	Ogasa 2013	45	50	90,0	41	50	82,0	0,388	1,98 (0,61; 6,38) p=0,255	0,08 (-0,06; 0,22) p=0,2458
120 mg/d	Ogasa 2013	43	49	87,8	41	50	82,0	0,577	1,57 (0,51; 4,81) p=0,427	0,06 (-0,08; 0,20) p=0,4224

Tab. 161. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących lorazepam.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	81	124	65,3	73	127	57,5	0,243	1,39 (0,84; 2,32) p=0,2027	0,08 (-0,04; 0,20) p=0,2004
80 mg/d	PEARL 1	73	121	60,3	73	127	57,5	0,243	1,13 (0,68; 1,87) p=0,6485	0,03 (-0,09; 0,15) p=0,6482
120 mg/d	PEARL 1	83	124	66,9	73	127	57,5	0,243	1,50 (0,90; 2,50) p=0,1233	0,09 (-0,02; 0,21) p=0,1205

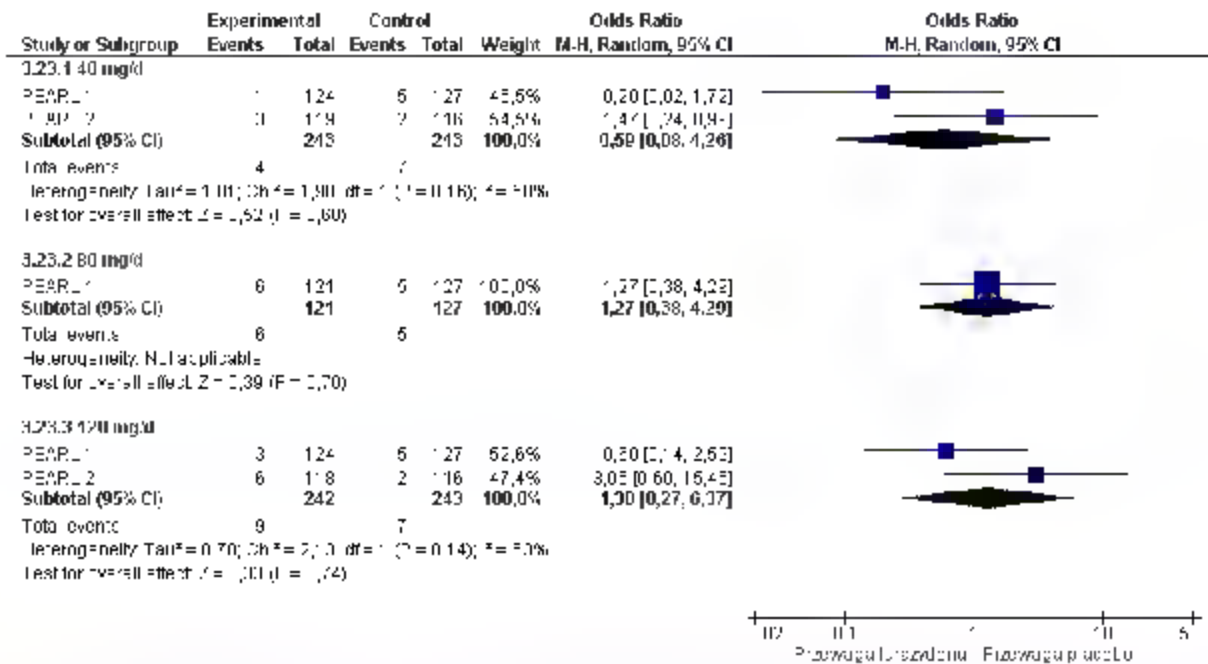
Tab. 162. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących lorazepam i benzydiazepiny naseenne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	Nakamura 2009	79	90	87,8	77	90	85,6	0,827	1,21 (0,51; 2,87) p=0,6613	0,02 (-0,08; 0,12) p=0,6608

Tab. 163. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśniowo-szkieletowa.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 1	1	124	0,8	5	127	3,9	0,213	0,20 (0,02, 1,72)	-0,03 (-0,07, 0,01)
	PEARL 2	3	119	2,5	2	116	1,7	1	1,47 (0,24, 8,99)	0,01 (-0,03, 0,04)
Metaanaliza (random effect model)									0,59 (0,08, 4,26) p=0,6	-0,01 (-0,05, 0,03) p=0,56
80 mg/d	PEARL 1	6	121	5,0	5	127	3,9	0,765	1,27 (0,38, 4,29) p=0,7	0,01 (-0,04, 0,06) p=0,7
120 mg/d	PEARL 1	3	124	2,4	5	127	3,9	0,722	0,60 (0,14, 2,59)	-0,02 (-0,06, 0,03)
	PEARL 2	6	118	5,1	2	116	1,7	0,281	3,05 (0,60, 15,45)	0,03 (-0,01, 0,08)
Metaanaliza (random effect model)									1,30 (0,27, 6,37) p=0,74	0,01 (-0,04, 0,06) p=0,73

Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: sztywność mięśniowo-szkieletowa.



Tab. 164. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśni.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	1	121	0,8	0,492	0,32 (0,01; 7,93) p=0,4867	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4701
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	1	121	0,8	1	1,00 (0,06; 16,17) p=1,0	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,0

Tab. 165. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: kręć szyi.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	121	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	0	121	0,0	0,498	5,08 (0,24; 107,01) p=0,2956	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2401

Tab. 166. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychotyczne.

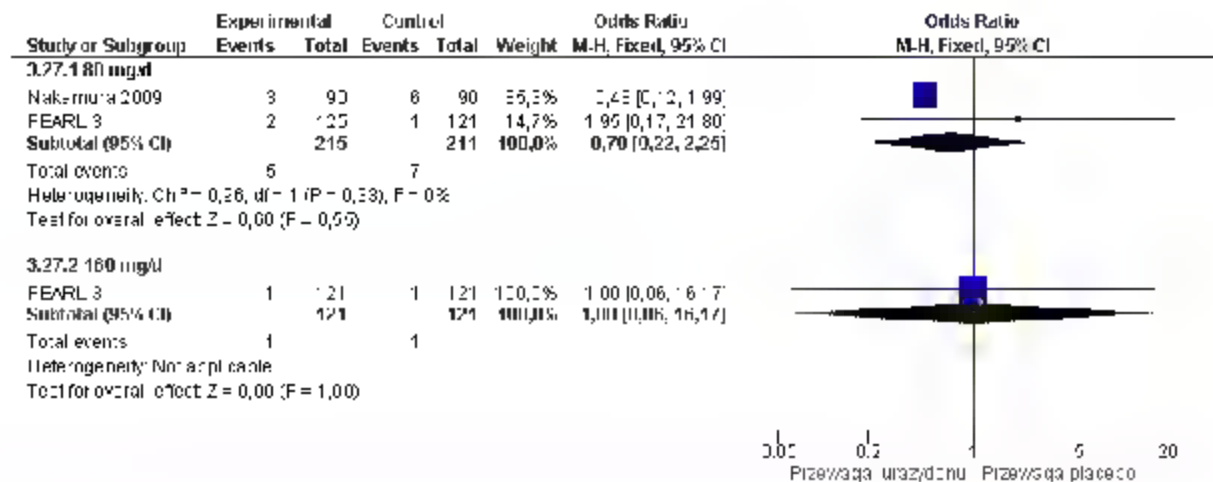
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	8	116	6,9	0,057	0,23 (0,05; 1,11) p=0,067	-0,05 (-0,10; 0,00) p=0,048

80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	7	121	5,8	0,006	0,06 (0,00; 1,08) p=0,056	-0,06 (-0,10; -0,01) p=0,01
120 mg/d	PEARL 2	4	118	3,4	8	116	6,9	0,251	0,47 (0,14; 1,62) p=0,23	-0,04 (-0,09; 0,02) p=0,22
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	7	121	5,8	0,014	0,06 (0,00; 1,11) p=0,059	-0,06 (-0,10; -0,01) p=0,01

Tab. 167. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	Nakamura 2009	3	90	3,3	6	90	6,7	0,497	0,48 (0,12, 1,99)	-0,03 (-0,10, 0,03)
	PEARL 3	2	125	1,6	1	121	0,8	1	1,95 (0,17, 21,80)	0,01 (-0,02, 0,04)
Metaanaliza (OR - fixed effect model, RD - random effect model)									0,70 (0,22, 2,25) p=0,55	-0,01 (-0,05, 0,04) p=0,8
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	1	121	0,8	1	1,00 (0,06, 16,17) p=1,0	0,00 (-0,02, 0,02) p=1,0

Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zakażenia górnych dróg oddechowych.

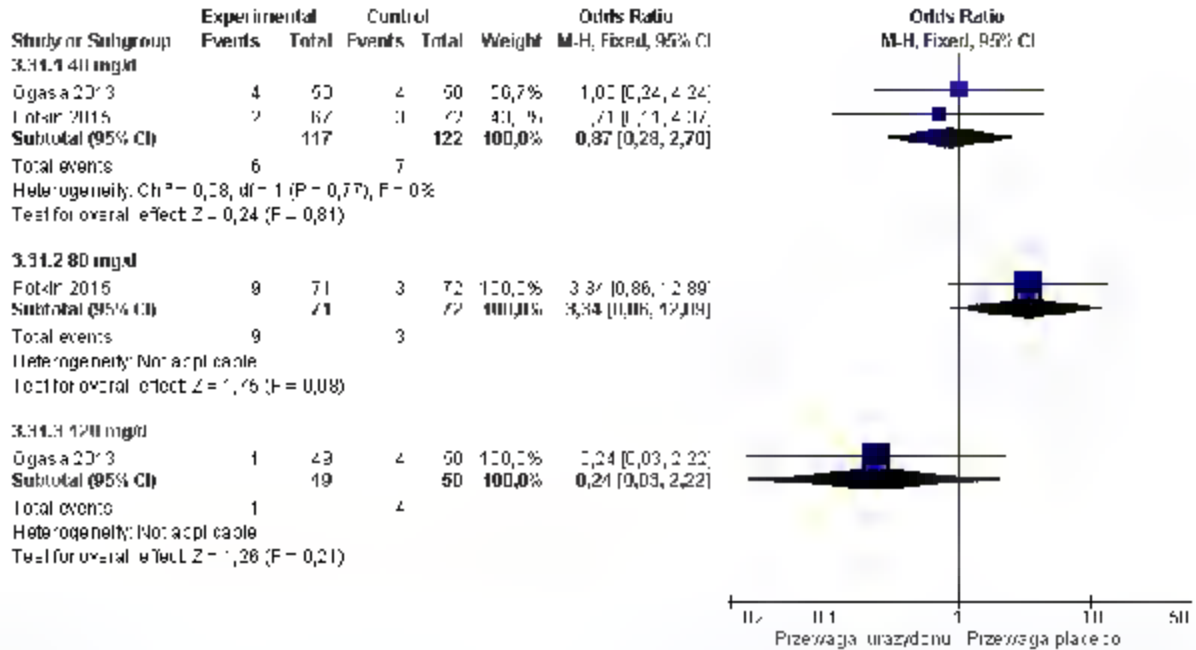


Tab. 168. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmęczenie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	4	50	8,0	4	50	8,0	1	1,00 (0,24, 4,24)	0,00 (-0,11, 0,11)
	Potkin 2015	2	67	3,0	3	72	4,2	1	0,71 (0,11, 4,37)	-0,01 (-0,07, 0,05)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,87 (0,28, 2,70) p=0,81	-0,01 (-0,06, 0,05) p=0,81
80 mg/d	Potkin 2015	9	71	12,7	3	72	4,2	0,078	3,34 (0,86, 12,89) p=0,08	0,09 (-0,01, 0,18) p=0,06

120 mg/d	Ogasa 2013	1	49	2,0	4	50	8,0	0,362	0,24 (0,03, 2,22)	-0,06 (-0,14, 0,03)
									p=0,21	p=0,17

Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmęczenie.



Tab. 169. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej, mm Hg.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	0,0	-	121	0,0	-	124	-
80 mg/d	PEARL 1	0,0	-	118	0,0	-	124	-
120 mg/d	PEARL 1	0,0	-	124	0,0	-	124	-

Tab. 170. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej, mm Hg.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	0,0	-	121	0,0	-	124	-
80 mg/d	PEARL 1	0,5	-	118	0,0	-	124	-
120 mg/d	PEARL 1	0,0	-	124	0,0	-	124	-

Tab. 171. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana temperatury ciała, st.C.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	0,0	-	121	0,0	-	124	-
80 mg/d	PEARL 1	0,0	-	118	0,0	-	124	-

120 mg/d	PEARL 1	0,0	-	124	0,0	-	124	-
----------	---------	-----	---	-----	-----	---	-----	---

Tab. 172. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana tętna, uderzenia/min.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	0,0	-	121	0,0	-	124	-
80 mg/d	PEARL 1	0,0	-	118	0,0	-	124	-
120 mg/d	PEARL 1	0,0	-	124	0,0	-	124	-

4.4.1.2 Lurazydon vs olanzapina (porównanie bezpośrednie)

4.4.1.2.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu i olanzapiny pod kątem wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między lekami (w obu analizowanych dawkach lurazydonu: 40 mg/d oraz 120 mg/d, Tab. 173).

Tab. 173. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	90	119	75,6	100	122	82,0	0,27	0,68 (0,37; 1,27) p=0,2299	-0,06 (-0,17; 0,04) p=0,2278
120 mg/d	PEARL 2	97	118	82,2	100	122	82,0	1	1,02 (0,53; 1,97) p=0,9620	0,00 (-0,09; 0,10) p=0,9620

4.4.1.2.2 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Analiza zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w bezpieczeństwie między analizowanymi grupami lurazydonu a olanzapiną 15 mg/d (Tab. 174).

Tab. 174. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	8	120	6,7	8	123	6,5	1	1,03 (0,37; 2,83) p=0,96	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,96
120 mg/d	PEARL 2	14	119	11,8	8	123	6,5	0,183	1,92 (0,77; 4,75) p=0,16	0,05 (-0,02; 0,13) p=0,15

4.4.1.2.3 Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzya

Porównanie bezpieczeństwa między lurazydonem a olanzapiną pod kątem objawów pozapiramidowych zdefiniowanych jako odsetek pacjentów przyjmujących leki antycholinergiczne nie wykazało istotnej różnicy między lurazydonem w dawce 40 mg/d a olanzapiną, jednak w grupie pacjentów przyjmujących lurazydon w dawce 120 mg/d szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego była istotnie większa niż w grupie olanzapiny 15 mg/d: OR=3,12 (95% CI: 1,73; 5,62), $p=0,0002$ (Tab. 175).

Tab. 175. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	24	119	20,2	22	122	18,0	0,744	1,15 (0,60; 2,18) $p=0,6734$	0,02 (-0,08; 0,12) $p=0,6733$
120 mg/d	PEARL 2	48	118	40,7	22	122	18,0	<0,001	3,12 (1,73; 5,62) $p=0,0002$	0,23 (0,11; 0,34) $p=0,0001$

Również w analizie wystąpienia u pacjentów akatyzyi, w grupie lurazydonu 40 mg/d nie wykazano istotnie różnej od olanzapiny szansy osiągnięcia omawianego punktu końcowego, natomiast szansa ta w porównaniu grupy lurazydonu 120 mg/d z olanzapiną była istotnie wyższa: OR= 3,73 (95% CI: 1,67; 8,32), $p=0,0013$ (Tab. 176). Analogicznie przedstawiały się wyniki porównania bezpieczeństwa leków w punkcie końcowym dystonia: dla lurazydonu 120 mg/d wykazano istotnie wyższą szansę wystąpienia dystonii w porównaniu z olanzapiną 15 mg/d: OR=9,99 (95% CI: 1,25; 80,15), $p=0,0303$ (Tab. 178).

Natomiast w przypadku porównania występowania drżenia i parkinsonizmu nie wykazano różnicy między analizowanymi w bieżącym porównaniu lekami (Tab. 177, Tab. 179).

Tab. 176. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: akatyzya.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	14	119	11,8	9	122	7,4	0,278	1,67 (0,70; 4,03) $p=0,2503$	0,04 (-0,03; 0,12) $p=0,2463$
120 mg/d	PEARL 2	27	118	22,9	9	122	7,4	0,001	3,73 (1,67; 8,32) $p=0,0013$	0,16 (0,07; 0,24) $p=0,0006$

Tab. 177. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: drżenie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	7	122	5,7	0,172	0,28 (0,06; 1,38) $p=0,1180$	-0,04 (-0,09; 0,01) $p=0,0927$
120 mg/d	PEARL 2	9	118	7,6	7	122	5,7	0,612	1,36 (0,49; 3,77) $p=0,5587$	0,02 (-0,04; 0,08) $p=0,5580$

**Tab. 178. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: dystonia.**

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	119	3,4	1	122	0,8	0,209	4,21 (0,46; 38,22) p=0,2017	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1678
120 mg/d	PEARL 2	9	118	7,6	1	122	0,8	0,009	9,99 (1,25; 80,15) p=0,0303	0,07 (0,02; 0,12) p=0,0082

**Tab. 179. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: parkinsonizm.**

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	11	119	9,2	6	122	4,9	0,216	1,97 (0,70; 5,51) p=0,1967	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,1898
120 mg/d	PEARL 2	13	118	11,0	6	122	4,9	0,096	2,39 (0,88; 6,52) p=0,0880	0,06 (-0,01; 0,13) p=0,0801

4.4.1.2.4 Masa ciała, BMI, obwód w talii

Szansa wystąpienia istotnego klinicznie ($\geq 7\%$) wzrostu wagi w grupach przyjmujących lurazydon była istotnie niższa w porównaniu z grupą olanzapiny 15 mg/d. W grupie lurazydonu 40 mg/d szansa ta wyniosła w porównaniu z olanzapiną: OR=0,16 (95% CI: 0,07; 0,34), $p<0,0001$; w grupie lurazydonu 120 mg/d: OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,22), $p<0,0001$ (Tab. 180).

**Tab. 180. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.**

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	9	119	7,6	42	122	34,4	<0,001	0,16 (0,07; 0,34) p<0,0001	-0,27 (-0,37; 0,17) p<0,0001
120 mg/d	PEARL 2	5	118	4,2	42	122	34,4	<0,001	0,08 (0,03; 0,22) p<0,0001	-0,30 (-0,39; 0,21) p<0,0001

Również w punkcie końcowym określonym jako wzrost wagi obie grupy lurazydonu wykazały istotnie niższą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego: lurazydon 40 mg/d w porównaniu z olanzapiną OR=0,07 (95% CI: 0,02; 0,29), $p=0,0003$; lurazydon 120 mg/d vs olanzapina: OR=0,07 (95% CI: 0,02; 0,29), $p=0,0003$ (Tab. 181).

**Tab. 181. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: wzrost wagi.**

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			

40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	25	122	20,5	<0,001	0,07 (0,02; 0,29) p=0,0003	-0,19 (-0,26; -0,11) p=0,0000
120 mg/d	PEARL 2	2	118	1,7	25	122	20,5	<0,001	0,07 (0,02; 0,29) p=0,0003	-0,19 (-0,26; -0,11) p=0,0000

Zmiana masy ciała była istotnie niższa dla grup lurazydonu w porównaniu z olanzapiną. Dla dawki lurazydonu 40 mg/d wykazano MD=-3,10 (95% CI: -4,02; -2,18), p<0,0001, natomiast dla dawki 120 mg/d: MD=-3,10 (95% CI: -3,96; -2,24), p<0,0001 w porównaniu z olanzapiną (Tab. 182). Średnia różnica nie wskazuje zatem na zależność od stosowanej dawki lurazydonu.

Tab. 182. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana masy ciała, kg.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	1	2,9	119	4,1	4,3	122	-3,10 (-4,02; -2,18) p<0,0001
120 mg/d	PEARL 2	1	2,2	118	4,1	4,3	122	-3,10 (-3,96; -2,24) p<0,0001

Analiza zmiany wskaźnika masy ciała (BMI) również wykazała istotną przewagę lurazydonu nad olanzapiną (Tab. 183). Grupa lurazydonu 40 mg/d wykazała MD=-1,10 (95% CI: -1,41; -0,79), p<0,0001 w porównaniu z olanzapiną 15 mg/d, natomiast grupa lurazydonu 120 mg/d: MD=-1,00 (95% CI: -1,28; -0,72), p<0,0001.

Tab. 183. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana BMI, kg/m².

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	0,3	1	119	1,4	1,4	122	-1,10 (-1,41; -0,79) p<0,0001
120 mg/d	PEARL 2	0,4	0,7	118	1,4	1,4	122	-1,00 (-1,28; -0,72) p<0,0001

Porównanie zmiany obwodu w talii, jak poprzednich parametrów oceny bezpieczeństwa związanych ze zmianą masy ciała, wykazało przewagę lurazydonu nad olanzapiną. Dla lurazydonu w dawce 40 mg/d wykazano istotną statystycznie przewagę nad olanzapiną: MD=-2,00 (95% CI: -3,71; -0,29), p=0,0228; a dla dawki lurazydonu 120 mg/d: MD=-2,40 (95% CI: -3,55; -1,25), p<0,0001 w porównaniu z olanzapiną (Tab. 184). Można zaobserwować zatem mniejszą średnią zmianę obwodu w talii wraz ze wzrostem stosowanej dawki lurazydonu.

Tab. 184. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana obwodu w talii, cm.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	1,4	8,2	119	3,4	4,9	122	-2,00 (-3,71; -0,29) p=0,0228

120 mg/d	PEARL 2	1	4,2	118	3,4	4,9	122	-2,40 (-3,55; -1,25) p<0,0001
----------	---------	---	-----	-----	-----	-----	-----	----------------------------------

4.4.1.2.5 Sedacja

Szansa na wystąpienie sedacji nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami lurazydonu i olanzapiny, dla omawianego punktu końcowego nie wykazano przewagi żadnego z analizowanych leków (Tab. 185).

Tab. 185. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: sedacja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	11	119	9,2	18	122	14,8	0,236	0,59 (0,27; 1,31) p=0,1922	-0,06 (-0,14; 0,03) p=0,1860
120 mg/d	PEARL 2	16	118	13,6	18	122	14,8	0,854	0,91 (0,44; 1,87) p=0,7908	-0,01 (-0,10; 0,08) p=0,7906

4.4.1.2.6 Prolaktyna

Szansa na zmianę poziomu prolaktyny na wysoki, zdefiniowany jako > 17,7 ng/mL u mężczyzn oraz >29,2 ng/mL u kobiet, nie różniła się istotnie między badanymi grupami lurazydonu w porównaniu z olanzapiną (Tab. 186).

Analiza średniej zmiany poziomu prolaktyny wykazała przewagę olanzapiny 15 mg/d nad lurazydonem w dawce 120 mg/d: MD=5,90 (95% CI: 0,39; 11,41), p=0,037, jednak porównanie dawki 40 mg/d lurazydonu z olanzapiną nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między lekami (Tab. 187).

Tab. 186. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL ; u kobiet >29,2 ng/mL .

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	12	119	10,1	16	121	13,2	0,547	0,74 (0,33; 1,63) p=0,4500	-0,03 (-0,11; 0,05) p=0,4478
120 mg/d	PEARL 2	21	115	18,3	16	121	13,2	0,371	1,47 (0,72; 2,97) p=0,2891	0,05 (-0,04; 0,14) p=0,2878

Tab. 187. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL .

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	2,1	13,9	119	5,0	12,2	122	-2,90 (-6,21; 0,41) p=0,0868

120 mg/d	PEARL 2	10,9	28,1	118	5,0	12,2	122	5,90 (0,39; 11,41) p=0,037
----------	---------	------	------	-----	-----	------	-----	-------------------------------

4.4.1.2.7 EKG

Wśród parametrów bezpieczeństwa uwzględnianych w analizie na podstawie elektrokardiogramu, żaden z pacjentów z grup lurazydonu ani olanzapiny nie wykazał odstępów QTcF >500ms (Tab. 188) ani wzrostu odstępów QTcF \geq 60ms (Tab. 189). Zmiana długości skorygowanego odstępów QT była zbliżona między analizowanymi grupami, jednak uzyskane dane nie umożliwiają przeprowadzenia porównania statystycznego przez wyznaczenie średniej różnicy (Tab. 190).

Tab. 188. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: odstęp QTcF >500ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	0	119	0,0	0	122	0,0	-	-	-
120 mg/d	PEARL 2	0	118	0,0	0	122	0,0	-	-	-

Tab. 189. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: wzrost odstępów QTcF \geq 60ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	0	119	0,0	0	122	0,0	-	-	-
120 mg/d	PEARL 2	0	118	0,0	0	122	0,0	-	-	-

Tab. 190. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana QTc, ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	5,1	-	119	4,4	-	122	-
120 mg/d	PEARL 2	4,5	-	118	4,4	-	122	-

4.4.1.2.8 Inne

4.4.1.2.8.1 Zdarzenia związane z układem nerwowym

Tab. 191. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: agitacja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	14	119	11,8	8	122	6,6	0,184	1,90 (0,77; 4,71) p=0,1660	0,05 (-0,02; 0,12) p=0,1602
120 mg/d	PEARL 2	7	118	5,9	8	122	6,6	1	0,90 (0,32; 2,56) p=0,8415	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,8413

Tab. 192. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: bezsenność.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	15	119	12,6	13	122	10,7	0,691	1,21 (0,55; 2,66) p=0,6372	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,6370
120 mg/d	PEARL 2	14	118	11,9	13	122	10,7	0,839	1,13 (0,51; 2,52) p=0,7671	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,7672

Tab. 193. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: nerwowość.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	7	119	5,9	4	122	3,3	0,372	1,84 (0,53; 6,47) p=0,3395	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3336
120 mg/d	PEARL 2	4	118	3,4	4	122	3,3	1	1,04 (0,25; 4,24) p=0,9618	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,9618

Tab. 194. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: niepokój.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	12	119	10,1	7	122	5,7	0,239	1,84 (0,70; 4,85) p=0,2163	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,2106
120 mg/d	PEARL 2	12	118	10,2	7	122	5,7	0,237	1,86 (0,71; 4,90) p=0,2094	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,2040

Tab. 195. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: senność.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	12	119	10,1	11	122	9,0	0,829	1,13 (0,48; 2,67) p=0,7780	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,7780
120 mg/d	PEARL 2	18	118	15,3	11	122	9,0	0,167	1,82 (0,82; 4,03) p=0,1423	0,06 (-0,02; 0,14) p=0,1379

Tab. 196. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zawroty głowy.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	5	119	4,2	3	122	2,5	0,496	1,74 (0,41; 7,45) p=0,4555	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,4511

120 mg/d	PEARL 2	6	118	5,1	3	122	2,5	0,327	2,13 (0,52; 8,70) p=0,2946	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,2860
----------	---------	---	-----	-----	---	-----	-----	-------	-------------------------------	--------------------------------

4.4.1.2.8.2 Parametry metaboliczne

Tab. 197. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	115	3,5	17	115	14,8	0,005	0,21 (0,07; 0,64) p=0,0061	-0,11 (-0,19; -0,04) p=0,0024
120 mg/d	PEARL 2	9	102	8,8	17	115	14,8	0,212	0,56 (0,24; 1,31) p=0,1816	-0,06 (-0,14; 0,03) p=0,1698

Tab. 198. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-8,6	29,8	119	9,6	31,2	122	-18,20 (-25,90; -10,50) p<0,0001
120 mg/d	PEARL 2	-7,3	25,3	118	9,6	31,2	122	-16,90 (-24,08; -9,72) p<0,0001

Tab. 199. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 100 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	18	118	15,3	27	121	22,3	0,187	0,63 (0,32; 1,21) p=0,1649	-0,07 (-0,17; 0,03) p=0,1603
120 mg/d	PEARL 2	11	114	9,6	27	121	22,3	0,012	0,37 (0,17; 0,79) p=0,0102	-0,13 (-0,22; -0,03) p=0,0069

Tab. 200. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	0	19,2	119	10,3	34,8	122	-10,30 (-17,37; -3,23) p=0,0047
120 mg/d	PEARL 2	0,5	20,9	118	10,3	34,8	122	-9,80 (-17,04; -2,56)

											$p=0,0085$
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------

Tab. 201. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-3,1	31,5	119	5,9	30,8	122	-9,00 (-16,87; -1,13) $p=0,0259$
120 mg/d	PEARL 2	-1,3	24,3	118	5,9	30,8	122	-7,20 (-14,21; -0,19) $p=0,0451$

Tab. 202. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	8	113	7,1	7	112	6,3	1	1,14 (0,40; 3,27) $p=0,8031$	0,01 (-0,06; 0,07) $p=0,8029$
120 mg/d	PEARL 2	5	101	5,0	7	112	6,3	0,772	0,78 (0,24; 2,54) $p=0,6819$	-0,01 (-0,07; 0,05) $p=0,6795$

Tab. 203. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana HbA1c, %.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-0,04	0,24	119	0,18	0,57	122	-0,22 (-0,33; -0,11) $p=0,0001$
120 mg/d	PEARL 2	0,06	0,29	118	0,18	0,57	122	-0,12 (-0,23; -0,01) $p=0,04$

Tab. 204. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	12	115	10,4	10	115	8,7	0,823	1,22 (0,51; 2,96) $p=0,6543$	0,02 (-0,06; 0,09) $p=0,6537$
120 mg/d	PEARL 2	5	102	4,9	10	115	8,7	0,298	0,54 (0,18; 1,64) $p=0,2777$	-0,04 (-0,10; 0,03) $p=0,2627$

Tab. 205. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	

40 mg/d	PEARL 2	-0,9	9,3	119	-2,1	9,3	122	1,20 (-1,15; 3,55) p=0,3176
120 mg/d	PEARL 2	-0,4	8,5	118	-2,1	9,3	122	1,70 (-0,55; 3,95) p=0,1405

Tab. 206. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	115	3,5	15	115	13,0	0,015	0,24 (0,08; 0,75) p=0,0138	-0,10 (-0,17; -0,03) p=0,0075
120 mg/d	PEARL 2	9	102	8,8	15	115	13,0	0,389	0,65 (0,27; 1,55) p=0,3253	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,3165

Tab. 207. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-4,9	23,3	119	4,3	25,9	122	-9,20 (-15,42; -2,98) p=0,0041
120 mg/d	PEARL 2	-4,6	20,9	118	4,3	25,9	122	-8,90 (-14,84; -2,96) p=0,0037

Tab. 208. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	10	115	8,7	19	115	16,5	0,111	0,48 (0,21; 1,09) p=0,0783	-0,08 (-0,16; 0,01) p=0,0718
120 mg/d	PEARL 2	7	102	6,9	19	115	16,5	0,036	0,37 (0,15; 0,93) p=0,0337	-0,10 (-0,18; -0,01) p=0,0238

Tab. 209. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-8,3	76,2	119	50	115	122	-58,30 (-82,87; -33,73) p<0,0001
120 mg/d	PEARL 2	-5	85,5	118	50	115	122	-55,00 (-80,58; -29,42) p<0,0001

Tab. 210. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana HOMA-IR, U.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-1,3	11,57	119	2,61	11,97	122	-3,91 (-6,88; -0,94) p=0,0105
120 mg/d	PEARL 2	-0,28	7,72	118	2,61	11,97	122	-2,89 (-5,43; -0,35) p=0,0267

4.4.1.2.8.3 Zdarzenia związane z bólem

Tab. 211. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: ból głowy.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	26	119	21,8	17	122	13,9	0,13	1,73 (0,88; 3,38) p=0,1111	0,08 (-0,02; 0,18) p=0,1075
120 mg/d	PEARL 2	21	118	17,8	17	122	13,9	0,481	1,34 (0,67; 2,68) p=0,4136	0,04 (-0,05; 0,13) p=0,4127

Tab. 212. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: ból pleców.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	6	119	5,0	7	122	5,7	1	0,87 (0,28; 2,68) p=0,8112	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,8109
120 mg/d	PEARL 2	6	118	5,1	7	122	5,7	1	0,88 (0,29; 2,70) p=0,8233	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,8230

Tab. 213. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: ból zębów.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	4	119	3,4	12	122	9,8	0,068	0,32 (0,10; 1,02) p=0,0537	-0,06 (-0,13; 0,00) p=0,0406
120 mg/d	PEARL 2	3	118	2,5	12	122	9,8	0,03	0,24 (0,07; 0,87) p=0,0300	-0,07 (-0,13; 0,01) p=0,0172

4.4.1.2.8.4 Zdarzenia związane z układem pokarmowym

Tab. 214. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkotermi-
nych: dyspepsja.

Dawkowanie	Badanie	lurazydon	olanzapina 15 mg/d	p-	OR (95% CI),	RD (95% CI),
------------	---------	-----------	--------------------	----	--------------	--------------

lurazydonu		n	N	%	n	N	%	value	p-value	p-value
40 mg/d	PEARL 2	9	119	7,6	6	122	4,9	0,435	1,58 (0,55; 4,59) p=0,3989	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,3959
120 mg/d	PEARL 2	9	118	7,6	6	122	4,9	0,433	1,60 (0,55; 4,63) p=0,3896	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,3869

Tab. 215. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: nadmierne wydzielanie śliny.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	1	122	0,8	0,619	2,07 (0,19; 23,12) p=0,5551	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5481
120 mg/d	PEARL 2	8	118	6,8	1	122	0,8	0,018	8,80 (1,08; 71,49) p=0,0419	0,06 (0,01; 0,11) p=0,0152

Tab. 216. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: nudności.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	13	119	10,9	6	122	4,9	0,098	2,37 (0,87; 6,46) p=0,0914	0,06 (-0,01; 0,13) p=0,0831
120 mg/d	PEARL 2	9	118	7,6	6	122	4,9	0,433	1,60 (0,55; 4,63) p=0,3896	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,3869

Tab. 217. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: suchość w ustach.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	12	122	9,8	0,011	0,16 (0,03; 0,72) p=0,0168	-0,08 (-0,14; -0,02) p=0,0056
120 mg/d	PEARL 2	3	118	2,5	12	122	9,8	0,03	0,24 (0,07; 0,87) p=0,0300	-0,07 (-0,13; -0,01) p=0,0172

Tab. 218. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: wymioty.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	5	119	4,2	3	122	2,5	0,496	1,74 (0,41; 7,45) p=0,4555	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,4511
120 mg/d	PEARL 2	10	118	8,5	3	122	2,5	0,048	3,67 (0,98; 13,70) p=0,0527	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0395

Tab. 219. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: wzmożony apetyt.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	1	119	0,8	7	122	5,7	0,066	0,14 (0,02; 1,15) p=0,0672	-0,05 (-0,09; 0,00) p=0,0307
120 mg/d	PEARL 2	3	118	2,5	7	122	5,7	0,334	0,43 (0,11; 1,70) p=0,2278	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2112

Tab. 220. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zaparcia.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	6	119	5,0	8	122	6,6	0,784	0,76 (0,25; 2,25) p=0,6161	-0,02 (-0,07; 0,04) p=0,6144
120 mg/d	PEARL 2	9	118	7,6	8	122	6,6	0,805	1,18 (0,44; 3,16) p=0,7470	0,01 (-0,05; 0,08) p=0,7470

Tab. 221. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmniejszony apetyt.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	6	119	5,0	2	122	1,6	0,168	3,19 (0,63; 16,11) p=0,1612	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,1411
120 mg/d	PEARL 2	1	118	0,8	2	122	1,6	1	0,51 (0,05; 5,73) p=0,5877	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,5787

4.4.1.2.8.5 Pozostałe

Tab. 222. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	7	119	5,9	4	122	3,3	0,372	1,84 (0,53; 6,47) p=0,3395	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3336
120 mg/d	PEARL 2	11	118	9,3	4	122	3,3	0,064	3,03 (0,94; 9,81) p=0,0640	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0531

Tab. 223. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśniowo-szkieletowa.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			

40 mg/d	PEARL 2	3	119	2,5	3	122	2,5	1	1,03 (0,20; 5,19) p=0,9754	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9754
120 mg/d	PEARL 2	6	118	5,1	3	122	2,5	0,327	2,13 (0,52; 8,70) p=0,2946	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,2860

Tab. 224. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychiatryczne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	PEARL 2	2	119	1,7	4	122	3,3	0,684	0,50 (0,09; 2,81) p=0,4344	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,4236
120 mg/d	PEARL 2	4	118	3,4	4	122	3,3	1	1,04 (0,25; 4,24) p=0,9618	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,9618

4.4.1.3 Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie)

4.4.1.3.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu w dawkach 80 mg/d i 160 mg/d z kwetiapiną XR 600 mg/d nie wykazało istotnej różnicy w szansie wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego dla żadnej ze wspomnianych grup (Tab. 225). Wraz ze zwiększeniem dawki lurazydonu wzrósł odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Tab. 225. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	72	125	57,6	71	119	59,7	0,795	0,92 (0,55; 1,53) p=0,7436	-0,02 (-0,14; 0,10) p=0,7434
160 mg/d	PEARL 3	76	121	62,8	71	119	59,7	0,691	1,14 (0,68; 1,92) p=0,6170	0,03 (-0,09; 0,15) p=0,6168

4.4.1.3.2 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych miało taką samą szansę wystąpić w grupach lurazydonu i kwetiapiny - nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w szansie osiągnięcia omawianego punktu końcowego dla żadnej z analizowanych grup (Tab. 226).

Tab. 226. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon	kwetiapina XR 600 mg/d	p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
-----------------------	---------	-----------	------------------------	---------	----------------------	----------------------

		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	5	125	4,0	4	120	3,3	1	1,21 (0,32; 4,61) p=0,78	0,67 (-4,04; 5,37) p=0,78
160 mg/d	PEARL 3	4	121	3,3	4	120	3,3	1	0,99 (0,24; 4,06) p=0,99	-0,03 (-4,55; 4,50) p=0,99

Również analiza szansy na zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych (Tab. 227), a także z powodu akatyzi (Tab. 228), nie wykazały istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną pod kątem omawianych punktów końcowych.

Tab. 227. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapiła XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	1	119	0,8	1	0,95 (0,06; 15,39) p=0,9721	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9722
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	1	119	0,8	1	0,98 (0,06; 15,91) p=0,9906	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9906

Tab. 228. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu akatyzi.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapiła XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	0	119	0,0	0,498	4,84 (0,23; 101,83) p=0,3105	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2444
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	119	0,0	1	2,98 (0,12; 73,77) p=0,5057	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4755

4.4.1.3.3 Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyza

Szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia pozapiramidowego nie była różna dla lurazydonu w dawkach 80 mg/d i 160 mg/d w porównaniu z kwetiapiną 600 mg/d (Tab. 229). Ponownie, obserwowany jest wzrost odsetka pacjentów z wystąpieniem omawianego punktu końcowego wraz ze wzrostem stosowanej dawki lurazydonu.

Tab. 229. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: przynajmniej jedno zdarzenie pozapiramidowe.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapiła XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	14	125	11,2	7	119	5,9	0,173	2,02 (0,78; 5,19) p=0,1451	0,05 (-0,02; 0,12) p=0,1342
160 mg/d	PEARL 3	16	121	13,2	7	119	5,9	0,078	2,44 (0,96; 6,16) p=0,0596	0,07 (0,00; 0,15) p=0,0509

Odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne nieznacznie różnił się między dawkami 80 mg/d i 160 mg/d lurazydonu, a szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego nie różniła się istotnie między wspomnianymi grupami a kwetiapiną (Tab. 230).

Tab. 230. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	20	125	16,0	11	119	9,0	0,127	1,87 (0,85; 4,09) p=0,1172	0,07 (-0,02; 0,15) p=0,1093
160 mg/d	PEARL 3	21	121	17,0	11	119	9,0	0,087	2,06 (0,95; 4,49) p=0,0685	0,08 (0,00; 0,17) p=0,0621

Szansa na wystąpienie akatyzy była znacząco większa w grupach leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 231). Dla lurazydonu w dawce 80 mg/d wykazano szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego na poziomie OR=5,09 (95% CI: 1,09; 23,73), p=0,0384, natomiast dla lurazydonu w dawce 160 mg/d: OR=4,70 (95% CI: 0,99; 22,24), p=0,0509 w porównaniu z kwetiapiną. Szansa na wystąpienie akatyzy nie rosła zatem wraz ze wzrostem dawki lurazydonu.

Tab. 231. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: akatyza.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	10	125	8,0	2	119	1,7	0,035	5,09 (1,09; 23,73) p=0,0384	0,06 (0,01; 0,12) p=0,0191
160 mg/d	PEARL 3	9	121	7,4	2	119	1,7	0,06	4,70 (0,99; 22,24) p=0,0509	0,06 (0,01; 0,11) p=0,0305

Drżenie, jeden z objawów pozapiramidowych, nie miało istotnie większej szansy wystąpienia u żadnej z analizowanych w bieżącym porównaniu grup (Tab. 232), a częstość występowania tego punktu końcowego była bardzo zbliżona między analizowanymi dawkami lurazydonu.

Również szanse wystąpienia dystonii (Tab. 233) i parkinsonizmu (Tab. 234) nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami pacjentów.

Tab. 232. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: drżenie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	4	125	3,2	1	119	0,8	0,371	3,90 (0,43; 35,42) p=0,2265	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1856
160 mg/d	PEARL 3	4	121	3,3	1	119	0,8	0,37	4,03 (0,44; 36,64) p=0,2153	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1775

Tab. 233. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: dystonia.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	3	125	2,4	1	119	0,8	0,622	2,90 (0,30; 28,29) p=0,3592	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,3310
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	1	119	0,8	1	1,98 (0,18; 22,17) p=0,5782	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5698

Tab. 234. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: parkinsonizm.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	7	125	5,6	4	119	3,4	0,541	1,71 (0,49; 5,98) p=0,4044	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,3961
160 mg/d	PEARL 3	8	121	6,6	4	119	3,4	0,375	2,04 (0,60; 6,95) p=0,2567	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2455

Średnia różnica oceny objawów pozapiramidowych w skali BAS nie różniła się istotnie między lurazydonem w dawce 80 mg/d a kwetiapiną, jednak dla lurazydonu w dawce 160 mg/d wykazano znaczące pogorszenie wyniku BAS w porównaniu z wynikiem, który uzyskała grupa leczona kwetiapiną (MD=0,30 (95% CI: 0,02; 0,58), p=0,0349; Tab. 235).

Tab. 235. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana objawów pozapiramidowych w BAS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-0,1	1,1	125	-0,2	1,1	119	0,10 (-0,18; 0,38) p=0,4802
160 mg/d	PEARL 3	0,1	1,1	121	-0,2	1,1	119	0,30 (0,02; 0,58) p=0,0349

Analiza średniej różnicy zmiany oceny objawów pozapiramidowych w skali SAS wykazała przewagę kwetiapiny nad obiema analizowanymi grupami lurazydonu (Tab. 236). Dla lurazydonu nie wykazano wpływu na wynik w skali SAS, natomiast w grupie kwetiapiny wykazano zmniejszenie wyniku (poprawę) w ocenianym punkcie końcowym. Dla dawki 80 mg/d lurazydonu wykazano MD=0,04 (95% CI: 0,01; 0,07), p=0,0051 w porównaniu z kwetiapiną, natomiast dla dawki 160 mg/d: MD=0,05 (95% CI: 0,02; 0,08), p=0,0005 (Tab. 236).

Tab. 236. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana objawów pozapiramidowych w SAS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	0,0	0,1	125	-0,1	0,1	119	0,04 (0,01; 0,07) p=0,0051

160 mg/d	PEARL 3	0,0	0,1	121	-0,1	0,1	119	0,05 (0,02; 0,08) p=0,0005
----------	---------	-----	-----	-----	------	-----	-----	-------------------------------

4.4.1.3.4 Masa ciała, BMI, obwód w talii

Szansa na osiągnięcie istotnego klinicznie ($\geq 7\%$) wzrostu wagi była znacząco niższa dla obu analizowanych dawek lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 237). Dla dawki lurazydonu 80 mg/d wykazano OR=0,25 (95% CI: 0,09; 0,70), p=0,0084 w porównaniu z kwetiapiną 600 mg/d, natomiast dla dawki lurazydonu 160 mg/d: OR=0,26 (95% CI: 0,09; 0,72), p=0,0099. Uzyskane wyniki nie różniły się znacząco między dawkami 80 i 160 mg/d lurazydonu.

Tab. 237. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	5	116	4,3	17	111	15,3	0,006	0,25 (0,09; 0,70) p=0,0084	-0,11 (-0,19; -0,03) p=0,0048
160 mg/d	PEARL 3	5	113	4,4	17	111	15,3	0,007	0,26 (0,09; 0,72) p=0,0099	-0,11 (-0,19; -0,03) p=0,0056

Wzrost wagi jako punkt końcowy miał większą szansę wystąpić w grupie kwetiapiny w porównaniu z lurazydonem 80 mg/d (OR=0,11 (95% CI: 0,01; 0,91), p=0,0404; Tab. 238), natomiast w porównaniu lurazydonu 160 mg/d i kwetiapiny, dla lurazydonu wykazano tendencję w kierunku mniejszej szansy wzrostu wagi (OR=0,23 (95% CI: 0,05; 1,12), p=0,0693; Tab. 238).

Tab. 238. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapią w badaniach krótkotermiowych: wzrost wagi.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	8	119	6,7	0,017	0,11 (0,01; 0,91) p=0,0404	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,0148
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	8	119	6,7	0,058	0,23 (0,05; 1,12) p=0,0693	-0,05 (-0,10; 0,00) p=0,0487

W ciągłym punkcie końcowym dotyczącym zmiany masy ciała pacjenta, średnia różnica uzyskanej zmiany wagi wskazuje na istotną przewagę lurazydonu nad kwetiapią (Tab. 239). Dla lurazydonu w dawce 80 mg/d wykazano MD=-1,50 (95% CI: -2,28; -0,72), p=0,0002 w porównaniu z kwetiapią XR 600 mg/d, natomiast dla dawki 160 mg/d: MD=-1,50 (95% CI: -2,34; -0,66), p=0,0006.

Tab. 239. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapią w badaniach krótkotermiowych: zmiana masy ciała, kg.

Dawkowanie	Badanie	lurazydon	kwetiapina XR 600 mg/d	MD (95% CI).
------------	---------	-----------	------------------------	--------------

lurazydonu		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,6	2,6	116	2,1	3,3	111	-1,50 (-2,28; -0,72) p=0,0002
160 mg/d	PEARL 3	0,6	3,1	113	2,1	3,3	111	-1,50 (-2,34; -0,66) p=0,0006

Porównanie zmiany BMI między lurazydonem a kwetiapiną wykazało istotną przewagę lurazydonu w obu analizowanych dawkach (Tab. 240). Wynikowa średnia różnica między grupą lurazydonu w dawce 80 mg/d a grupą kwetiapiny wyniosła MD=-0,50 (95% CI: -0,76; -0,24), p=0,0002, natomiast między grupą lurazydonu w dawce 160 mg/d a grupą kwetiapiny: MD=-0,50 (95% CI: -0,78; -0,22), p=0,0005. Wyniki te nie wskazują na zależność uzyskanego efektu od zastosowanej dawki lurazydonu (w analizowanym zakresie 80 - 160 mg/d).

Tab. 240. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana BMI, kg/m².

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,2	0,9	116	0,7	1,1	111	-0,50 (-0,76; -0,24) p=0,0002
160 mg/d	PEARL 3	0,2	1,0	113	0,7	1,1	111	-0,50 (-0,78; -0,22) p=0,0005

Analiza średniej różnicy zmiany obwodu w talii nie wykazała przewagi żadnej z analizowanych grup (Tab. 241). Widoczny jest jednak wzrost zmiany obwodu w talii wraz ze wzrostem dawki lurazydonu z 80 mg/d do 160 mg/d.

Tab. 241. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,9	3,0	115	1,8	5,2	111	-0,90 (-2,01; 0,21) p=0,1141
160 mg/d	PEARL 3	1,3	3,8	110	1,8	5,2	111	-0,50 (-1,70; 0,70) p=0,415

4.4.1.3.5 Prolaktyna

Szansa na zmianę poziomu prolaktyny na wysoki, zdefiniowany jako > 17,7 ng/mL u mężczyzn oraz >29,2 ng/mL u kobiet, nie różniła się istotnie między lurazydonem w dawce 80 mg/d a kwetiapiną XR 600 mg/d, ale była istotnie wyższa dla lurazydonu w dawce 160 mg/d w porównaniu z kwetiapiną (OR=3,72, 95 CI: (1,67; 8,29), p=0,0013; Tab. 242). Porównanie to wskazuje również na wzrost odsetka pacjentów, którzy osiągnęli omawiany punkt końcowy, wraz ze wzrostem stosowanej dawki lurazydonu (Tab. 242).

Porównanie zmiany poziomu prolaktyny nie pozwala jednoznacznie stwierdzić istotności statystycznej różnic między lurazydonem a kwetiapiną, jednak wyraźnie widoczne jest podwyższenie poziomu prolaktyny wskutek stosowania lurazydonu oraz obniżenie tego poziomu przy stosowaniu leczenia kwetiapiną (Tab. 243).

Tab. 242. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL ; u kobiet >29,2 ng/mL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	14	111	12,6	9	107	8,4	0,38	1,57 (0,65; 3,80) p=0,3157	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,3100
160 mg/d	PEARL 3	29	114	25,4	9	107	8,4	0,001	3,72 (1,67; 8,29) p=0,0013	0,17 (0,07; 0,27) p=0,0005

Tab. 243. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	0,8	-	111	-0,3	-	107	-
160 mg/d	PEARL 3	3	-	114	-0,3	-	107	-

4.4.1.3.6 EKG

Wśród parametrów bezpieczeństwa wyznaczanych z EKG i ocenianych w porównaniu lurazydonu i kwetiapiny znalazły się wystąpienie długości skorygowanego odstępu QT (QTc) >500ms oraz zmiana QTc. Spośród analizowanych grup żaden pacjent nie osiągnął pierwszego z wymienionych punktów końcowych (QTc >500ms) (Tab. 244). Z uwzględnionych badań nie uzyskano danych pozwalających na jednoznaczne porównanie różnicy i jej istotności statystycznej między grupami w zakresie oceny zmiany długości odcinka QTc, jednak uzyskane dane wskazują na brak znaczącej różnicy w omawianym punkcie końcowym dla obu analizowanych dawek lurazydonu i kwetiapiny (Tab. 245).

Tab. 244. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: odstęp QTc >500ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	119	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	0	119	0,0	-	-	-

Tab. 245. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana QTc, ms.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	3,1	-	125	3,0	-	119	-
160 mg/d	PEARL 3	2,8	-	121	3,0	-	119	-

4.4.1.3.7 Inne

4.4.1.3.7.1 Zdarzenia związane z układem nerwowym

Tab. 246. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: agitacja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	4	125	3,2	3	119	2,5	1	1,28 (0,28; 5,84) p=0,7514	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,7501
160 mg/d	PEARL 3	6	121	5,0	3	119	2,5	0,5	2,02 (0,49; 8,26) p=0,3292	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3180

Tab. 247. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: bezsenność.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	14	125	11,2	5	119	4,2	0,055	2,88 (1,00; 8,25) p=0,0495	0,07 (0,00; 0,14) p=0,0377
160 mg/d	PEARL 3	8	121	6,6	5	119	4,2	0,57	1,61 (0,51; 5,08) p=0,4134	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,4081

Tab. 248. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: bradykineza.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	0	119	0,0	1	2,88 (0,12; 71,39) p=0,5185	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4794
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	0	119	0,0	-	-	-

Tab. 249. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: hipokineza.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	119	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	119	0,0	1	2,98 (0,12; 73,77) p=0,5057	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4755

Tab. 250. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: napadowe przymusowe patrzenie w górę w pozapalnym parkinsonizmie.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon	kwetiapina XR 600 mg/d	p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
-----------------------	---------	-----------	------------------------	---------	----------------------	----------------------

		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	1	125	0,8	0	119	0,0	1	2,88 (0,12; 71,39)	0,01 (-0,01; 0,03)
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	0	119	0,0	-	p=0,5185	p=0,4794

Tab. 251. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: niepokój.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	9	125	7,2	1	119	0,8	0,019	9,16 (1,14; 73,42) p=0,0371	0,06 (0,02; 0,11) p=0,0097
160 mg/d	PEARL 3	4	121	3,3	1	119	0,8	0,37	4,03 (0,44; 36,64) p=0,2153	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,1775

Tab. 252. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: objaw koła zębatego.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	1	119	0,8	0,488	0,31 (0,01; 7,80) p=0,4804	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4683
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	1	119	0,8	0,496	0,33 (0,01; 8,06) p=0,4928	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4717

Tab. 253. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: senność.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	5	125	4,0	16	119	13,4	0,011	0,27 (0,09; 0,76) p=0,0130	-0,09 (-0,16; -0,02) p=0,0084
160 mg/d	PEARL 3	8	121	6,6	16	119	13,4	0,088	0,46 (0,19; 1,11) p=0,0834	-0,07 (-0,14; 0,01) p=0,0765

Tab. 254. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku ESS (senność w ciągu dnia).

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-1,1	3,3	119	0,6	3,2	112	-1,70 (-2,53; -0,87) p=0,0001
160 mg/d	PEARL 3	-0,7	3,2	116	0,6	3,2	112	-1,30 (-2,13; -0,47) p=0,0024

Tab. 255. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zawroty głowy.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	6	125	4,8	16	119	13,4	0,024	0,32 (0,12; 0,86) p=0,0236	-0,09 (-0,16; -0,01) p=0,0183
160 mg/d	PEARL 3	7	121	5,8	16	119	13,4	0,05	0,40 (0,16; 1,00) p=0,0498	-0,08 (-0,15; 0,00) p=0,0427

4.4.1.3.7.2 Parametry metaboliczne

Tab. 256. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	8	111	7,2	17	107	15,9	0,056	0,41 (0,17; 1,00) p=0,0495	-0,09 (-0,17; 0,00) p=0,0437
160 mg/d	PEARL 3	6	114	5,3	17	107	15,9	0,014	0,29 (0,11; 0,78) p=0,0136	-0,11 (-0,19; -0,03) p=0,0097

Tab. 257. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-4	-	111	6,0	-	107	-
160 mg/d	PEARL 3	-7,5	-	114	6,0	-	107	-

Tab. 258. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 100 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	17	111	15,3	28	107	26,2	0,065	0,51 (0,26; 1,00) p=0,0500	-0,11 (-0,22; 0,00) p=0,0466
160 mg/d	PEARL 3	23	112	20,5	28	107	26,2	0,342	0,73 (0,39; 1,37) p=0,3252	-0,06 (-0,17; 0,06) p=0,3241

Tab. 259. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermi-
nych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-1	-	111	3	-	107	-

160 mg/d	PEARL 3	0	-	112	3	-	107	-
----------	---------	---	---	-----	---	---	-----	---

Tab. 260. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	-0,4	-	106	-0,3	-	109	-
160 mg/d	PEARL 3	0,5	-	114	-0,3	-	109	-

Tab. 261. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	4	109	3,7	3	104	2,9	1	1,28 (0,28; 5,87) p=0,7486	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7473
160 mg/d	PEARL 3	6	111	5,4	3	104	2,9	0,501	1,92 (0,47; 7,90) p=0,3640	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3508

Tab. 262. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana HbA1c, %.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,1	0,4	109	0,0	0,3	104	0,07 (-0,03; 0,17) p=0,1538
160 mg/d	PEARL 3	0,0	0,3	111	0,0	0,3	104	-0,02 (-0,10; 0,06) p=0,6209

Tab. 263. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	6	111	5,4	10	107	9,3	0,307	0,55 (0,19; 1,58) p=0,2703	-0,04 (-0,11; 0,03) p=0,2655
160 mg/d	PEARL 3	16	114	14,0	10	107	9,3	0,304	1,58 (0,68; 3,66) p=0,2825	0,05 (-0,04; 0,13) p=0,2756

Tab. 264. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0	-	111	0	-	107	-
160 mg/d	PEARL 3	0	-	114	0	-	107	-

Tab. 265. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	8	111	7,2	16	107	15,0	0,084	0,44 (0,18; 1,08) p=0,0734	-0,08 (-0,16; 0,01) p=0,0672
160 mg/d	PEARL 3	7	114	6,1	16	107	15,0	0,046	0,37 (0,15; 0,94) p=0,0374	-0,09 (-0,17; -0,01) p=0,0323

Tab. 266. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-3	-	111	4	-	107	-
160 mg/d	PEARL 3	-4	-	114	4	-	107	-

Tab. 267. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	3	111	2,7	11	106	10,4	0,027	0,24 (0,06; 0,89) p=0,0322	-0,08 (-0,14; -0,01) p=0,0215
160 mg/d	PEARL 3	6	114	5,3	11	106	10,4	0,207	0,48 (0,17; 1,35) p=0,1632	-0,05 (-0,12; 0,02) p=0,1584

Tab. 268. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		mediana	SD	N	mediana	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-2	-	111	8	-	106	-
160 mg/d	PEARL 3	-9	-	114	8	-	106	-

4.4.1.3.7.3 Zdarzenia związane z bólem

Tab. 269. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkotermiowych: artalgia.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	7	119	5,9	0,096	0,26 (0,05; 1,28) p=0,0974	-0,04 (-0,09; 0,00) p=0,0782
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	7	119	5,9	0,035	0,13 (0,02; 1,10)	-0,05 (-0,10; -0,01)

										p=0,0614	p=0,0285
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------	----------

Tab. 270. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: ból głowy.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	12	125	9,6	13	119	10,9	0,834	0,87 (0,38; 1,98) p=0,7333	-0,01 (-0,09; 0,06) p=0,7334
160 mg/d	PEARL 3	12	121	9,9	13	119	10,9	0,835	0,90 (0,39; 2,06) p=0,7985	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,7985

4.4.1.3.7.4 Zdarzenia związane z układem pokarmowym

Tab. 271. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: dyspepsja.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	3	125	2,4	3	119	2,5	1	0,95 (0,19; 4,81) p=0,9514	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9514
160 mg/d	PEARL 3	7	121	5,8	3	119	2,5	0,333	2,37 (0,60; 9,41) p=0,2184	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,2028

Tab. 272. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: nudności.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	10	125	8,0	4	119	3,4	0,169	2,50 (0,76; 8,20) p=0,1306	0,05 (-0,01; 0,10) p=0,1141
160 mg/d	PEARL 3	8	121	6,6	4	119	3,4	0,375	2,04 (0,60; 6,95) p=0,2567	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,2455

Tab. 273. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: suchość w ustach.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	9	119	7,6	0,031	0,20 (0,04; 0,94) p=0,0415	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,0256
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	9	119	7,6	0,033	0,21 (0,04; 0,97) p=0,0459	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,0278

Tab. 274. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: ślinotok.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	119	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	119	0,0	1	2,98 (0,12; 73,77) p=0,5057	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4755

Tab. 275. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: wymioty.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	8	125	6,4	6	119	5,0	0,785	1,29 (0,43; 3,83) p=0,6492	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6474
160 mg/d	PEARL 3	9	121	7,4	6	119	5,0	0,595	1,51 (0,52; 4,39) p=0,4460	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,4420

Tab. 276. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zaparcia.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	3	125	2,4	8	119	6,7	0,129	0,34 (0,09; 1,32) p=0,1189	-0,04 (-0,10; 0,01) p=0,1058
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	8	119	6,7	0,019	0,12 (0,01; 0,94) p=0,0435	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,0156

4.4.1.3.7.5 Pozostałe

Tab. 277. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: hipotensja ortostatyczna.

Badanie	lurazydon 80 i 160 mg/d			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
PEARL 3	3	246	1,2	4	117	3,4	0,218	0,35 (0,08; 1,58) p=0,1725	-0,02 (-0,06; 0,01) p=0,2269

Tab. 278. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: tachykardia ortostatyczna.

Badanie	lurazydon 80 i 160 mg/d			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
PEARL 3	7	246	2,8	11	117	9,4	0,017	0,28 (0,11; 0,75) p=0,0110	-0,07 (-0,12; -0,01) p=0,0237

Tab. 279. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśni.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	119	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	0	119	0,0	1	2,98 (0,12; 73,77) p=0,5057	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4755

Tab. 280. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: kręczy szyi.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	0	119	0,0	-	-	-
160 mg/d	PEARL 3	2	121	1,7	0	119	0,0	0,498	5,00 (0,24; 105,26) p=0,3005	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,2414

Tab. 281. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychotyczne

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	0	125	0,0	3	119	2,5	0,114	0,13 (0,01; 2,60) p=0,1830	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1231
160 mg/d	PEARL 3	0	121	0,0	3	119	2,5	0,12	0,14 (0,01; 2,68) p=0,1902	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1246

Tab. 282. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakażenia górnych dróg oddechowych.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
80 mg/d	PEARL 3	2	125	1,6	6	119	5,0	0,163	0,31 (0,06; 1,55) p=0,1524	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,1343
160 mg/d	PEARL 3	1	121	0,8	6	119	5,0	0,065	0,16 (0,02; 1,32) p=0,0888	-0,04 (-0,08; 0,00) p=0,0519

4.4.2 Badania długoterminowe

4.4.2.1 Lurazydon vs placebo (porównanie bezpośrednie) - 28 tygodni

Porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa lurazydonu i placebo zostało opracowane na podstawie badania Tandon 2016. Wszystkie parametry bezpieczeństwa oceniane były dla 28-tygodniowego odcinka czasowego (czas trwania badania). Zdarzenia niepożądane

w badaniu Tandon 2016 raportowano jako zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (TEAEs) i występujące u 5% pacjentów.

4.4.2.1.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Szansa na wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie między badaną grupą lurazydonu a grupą przyjmującą placebo (Tab. 283).

Tab. 283. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	77	144	53,5	77	141	54,6	0,906	0,96 (0,60; 1,52) p=0,8472	-1,14 (-12,71; 10,43) p=0,8472

4.4.2.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Również wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnie różnej szansy wystąpienia w porównywanych grupach lurazydonu i placebo - OR=0,51 (95% CI: 0,18; 1,43), p=0,2021 (Tab. 284).

Tab. 284. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	6	144	4,2	11	141	7,8	0,22	0,51 (0,18; 1,43) p=0,2021	-3,63 (-9,13; 1,87) p=0,1952

4.4.2.1.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończyły podobne odsetki pacjentów: w grupie lurazydonu 13,9%, a w grupie placebo - 15,6%. Wyniki porównania wskazują na brak istotnej przewagi którejś z analizowanych grup w szansie wystąpienia omawianego punktu końcowego (OR=0,87 (95% CI: 0,45; 1,68), p=0,6833; Tab. 285).

Tab. 285. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu AEs.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	20	144	13,9	22	141	15,6	0,74	0,87 (0,45; 1,68) p=0,6833	-0,02 (-0,10; 0,07) p=0,6833

4.4.2.1.4 Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzia

Porównanie odsetka pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w szansie na osiągnięcie omawianego punktu końcowego między badanymi grupami lurazydonu i placebo (Tab. 286).

Również w przypadku akatyzy żadna z analizowanych grup nie wykazała istotnie różnej szansy osiągnięcia tego punktu końcowego (Tab. 287).

Tab. 286. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	15	144	10,4	6	141	4,2	0,068	2,62 (0,98; 6,95) p=0,0537	6,16 (0,16; 12,16) p=0,0441

Tab. 287. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: akatyzya.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	3	144	2,1	4	141	2,8	0,721	0,73 (0,16; 3,32) p=0,6823	-0,75 (-4,35; 2,85) p=0,6815

4.4.2.1.5 Masa ciała, BMI, obwód w talii

W badaniu Tandon 2016 dla istotnego klinicznie ($\geq 7\%$) wzrostu masy ciała przedstawiono wyniki tylko dla grupy lurazydonu, co uniemożliwia porównanie bezpieczeństwa lurazydonu i placebo w omawianym punkcie końcowym. Wyniki dla grupy przyjmującej lurazydon zawarto w Tab. 288.

Tab. 288. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	25	144	17,4	-	-	-	-	-	-

Szansa na osiągnięcie wzrostu wagi była zbliżona w obu badanych grupach, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między lurazydonem a placebo (Tab. 289).

Tab. 289. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: wzrost wagi.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	5	144	3,5	4	141	2,8	1	1,23 (0,32; 4,69) p=0,7595	0,64 (-3,42; 4,69) p=0,7588

4.4.2.1.6 Sedacja

W badaniu Tandon 2016 sedacja wystąpiła tylko u jednego pacjenta, należał on do grupy przyjmującej lurazydon. Szansa wystąpienia sedacji u pacjentów z grupy lurazydonu

w porównaniu z placebo nie różniła się zatem istotnie: OR=2,96 (95% CI: 0,12; 73,23), p=0,5077 (Tab. 290).

Tab. 290. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: sekcja.

Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Tandon 2016	1	144	0,7	0	141	0,0	1	2,96 (0,12; 73,23) p=0,5077	0,69 (-1,22; 2,61) p=0,4769

4.4.2.1.7Inne

Pozostałe zdarzenia niepożądane i parametry bezpieczeństwa zamieszczono w poniższych tabelach (Tab. 291, Tab. 292), uszeregowano je zgodnie z częstością występowania w grupie lurazydonu.

Tab. 291. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: inne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Schizofrenia	Tandon 2016	11	144	7,6	13	141	9,2	0,674	0,81 (0,35; 1,88) p=0,6313	-1,58 (-8,03; 4,87) p=0,631
Bezsennaść	Tandon 2016	9	144	6,3	10	141	7,1	0,816	0,87 (0,34; 2,22) p=0,7758	-0,84 (-6,64; 4,95) p=0,7758
Niepokój	Tandon 2016	6	144	4,2	4	141	2,8	0,75	1,49 (0,41; 5,39) p=0,5443	0,01 (-0,03; 0,06) p=0,5408
Ból pleców	Tandon 2016	6	144	4,2	3	141	2,1	0,501	2,00 (0,49; 8,16) p=0,3339	2,04 (-2,00; 6,08) p=0,3226
Ból głowy	Tandon 2016	5	144	3,5	5	141	3,5	1	0,98 (0,28; 3,46) p=0,973	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,973
Ból zębów	Tandon 2016	4	144	2,8	2	141	1,4	0,684	1,99 (0,36; 11,02) p=0,4327	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4221
Nudności	Tandon 2016	3	144	2,1	1	141	0,7	0,622	2,98 (0,31; 28,98) p=0,3471	1,37 (-1,34; 4,09) p=0,3209
Biegunka	Tandon 2016	3	144	2,1	2	141	1,4	1	1,48 (0,24; 8,99) p=0,6709	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,6683
Zapalenie nosogardła	Tandon 2016	2	144	1,4	2	141	1,4	1	0,98 (0,14; 7,05) p=0,9831	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9831
Wymioty	Tandon 2016	1	144	0,7	0	141	0,0	1	2,96 (0,12; 73,23) p=0,5077	0,69 (-1,22; 2,61) p=0,4769
Senność	Tandon 2016	0	144	0,0	0	141	0,0	-	-	-

Tab. 292. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: inne parametry bezpieczeństwa.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	lurazydon 40-80 mg/d			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Odsetek pacjentów otrzymujących leki nasenne, którzy spełnili dowolne kryterium nawrotu	Tandon 2016	43	144	29,9	58	141	41,1	0,049	0,61 (0,37; 0,99) p=0,0474	-11,27 (-22,31; -0,24) p=0,0453
Odsetek pacjentów otrzymujących leki przeciwlękowe	Tandon 2016	38	144	26,4	36	141	25,5	0,893	1,05 (0,62; 1,78) p=0,869	0,86 (-9,32; 11,04) p=0,8689
Odsetek pacjentów otrzymujących leki antydepresyjne	Tandon 2016	34	144	23,6	39	141	27,7	0,498	0,81 (0,47; 1,38) p=0,4341	-4,05 (-14,18; 6,08) p=0,4335
Odsetek pacjentów otrzymujących leki nasenne, którzy spełnili jedno kryterium nawrotu	Tandon 2016	27	144	18,8	32	141	22,7	0,466	0,79 (0,44; 1,40) p=0,4117	-0,04 (-0,13; 0,05) p=0,411
Odsetek pacjentów otrzymujących leki nasenne	Tandon 2016	19	144	13,2	33	141	23,4	0,032	0,50 (0,27; 0,93) p=0,0274	-0,10 (-0,19; 0,01) p=0,0247
Odsetek pacjentów otrzymujących leki nasenne, którzy spełnili dwa kryteria nawrotu	Tandon 2016	14	144	9,7	18	141	12,8	0,457	0,74 (0,35; 1,54) p=0,4171	-3,04 (-10,38; 4,29) p=0,4158
Odsetek pacjentów otrzymujących leki nasenne, którzy spełnili cztery lub więcej kryteriów nawrotu	Tandon 2016	1	144	0,7	25	141	17,7	0	0,03 (0,00; 0,24) p=0,0008	-0,17 (-0,23; 0,11) p<0,0001
Odsetek pacjentów otrzymujących leki nasenne, którzy spełnili trzy kryteria nawrotu	Tandon 2016	1	144	0,7	4	141	2,8	0,211	0,24 (0,03; 2,17) p=0,2037	-2,14 (-5,20; 0,92) p=0,1697

4.4.2.2 Lurazydon vs kwetiapina (porównanie bezpośrednie) - 12 miesięcy

Porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa lurazydonu i kwetiapiny zostało wykonane w oparciu o badanie PEARL 3 Ext. Zgodnie z publikacją, zdarzenia niepożądane oceniano dla 12 miesięcy (czas trwania badania), a niektóre parametry bezpieczeństwa dodatkowo również dla 6 miesięcy. Zdarzenia niepożądane w badaniu PEARL 3 Ext opisano w publikacji, jeśli wystąpiły one u ≥5% pacjentów.

Analizę bezpieczeństwa, podobnie jak skuteczności, przeprowadzono uwzględniając podział na grupy:

- LUR-LUR - populacja, która w obu częściach badania przyjmowała lurazydon,
- PBO-LUR - pacjenci, którzy w części krótkoterminowej otrzymywali placebo, a w części długoterminowej lurazydon.

Dodatkowo, gdzie było to możliwe przeprowadzono łączenie grup i wyznaczono wspólny wynik.

4.4.2.2.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Szansa wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie między obiema analizowanymi grupami lurazydonu a kwetiapiną, również połączone grupy lurazydonu nie wykazały istotnej różnicy w szansie osiągnięcia omawianego punktu końcowego w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 293).

Tab. 293. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapiła XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	97	151	64,2	61	85	71,8	0,252	0,71 (0,40; 1,26) p=0,239	-7,53 (-19,77; 4,72) p=0,2284
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	35	56	62,5	61	85	71,8	0,272	0,66 (0,32; 1,34) p=0,2494	-9,26 (-25,15; 6,62) p=0,253
Połączone grupy lurazydonu		132	207	63,8	61	85	71,8	0,221	0,69 (0,40; 1,20) p=0,1909	-0,08 (-0,20; 0,04) p=0,1765

4.4.2.2.2 Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzyja

Szansa na wystąpienie zdarzenia pozapiramidowego u pacjentów przyjmujących lurazydon była istotnie wyższa dla obu analizowanych grup w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 294). W omawianym punkcie końcowym połączone grupy pacjentów przyjmujących lurazydon (LUR-LUR + PBO-LUR) uzyskały szansę OR=4,63 (95% CI: 1,37; 15,62), p=0,0134 w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 294).

Tab. 294. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: przynajmniej jedno zdarzenie pozapiramidowe.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapiła XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	18	151	11,9	3	85	3,5	0,032	3,70 (1,06; 12,95) p=0,0407	8,39 (1,90; 14,88) p=0,0113
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	12	56	21,4	3	85	3,5	0,001	7,45 (2,00; 27,83) p=0,0028	17,90 (6,46; 29,34) p=0,0022
Połączone grupy lurazydonu		30	207	14,5	3	85	3,5	0,007	4,63 (1,37; 15,62) p=0,0134	0,11 (0,05; 0,17) p=0,0005

Stosowanie u pacjentów leków antycholinergicznycy miało większą szansę wystąpienia we wszystkich analizowanych grupach lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (Tab. 295). Połączone grupy lurazydonu uzyskały istotnie większą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego niż kwetiapiła: OR=3,95 (95% CI: 1,50; 10,38), p=0,0053.

Tab. 295. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	29	151	19,2	5	85	5,9	0,006	3,80 (1,41; 10,24) p=0,0082	13,32 (5,29; 21,35) p=0,0011
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	12	56	21,4	5	85	5,9	0,008	4,36 (1,44; 13,19) p=0,009	15,55 (3,69; 27,40) p=0,0102
Połączone grupy lurazydonu		41	207	19,8	5	85	5,9	0,002	3,95 (1,50; 10,38) p=0,0053	0,14 (0,07; 0,21) p=0,0002

Szansa na wystąpienie akatyzy u pacjentów w grupie LUR-LUR była istotnie większa niż w grupie kwetiapiny (OR=5,97 (95% CI: 1,36; 26,31), p=0,0181; Tab. 296), natomiast w grupie PBO-LUR nie różniła się istotnie. Jednak po połączeniu grup lurazydonu uzyskana szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego pozostała istotnie wyższa dla lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną: OR=5,70 (95% CI: 1,32; 24,63), p=0,0198 (Tab. 296).

Tab. 296. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: akatyza.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	19	151	12,6	2	85	2,4	0,008	5,97 (1,36; 26,31) p=0,0181	10,23 (4,04; 16,42) p=0,0012
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	6	56	10,7	2	85	2,4	0,058	4,98 (0,97; 25,63) p=0,0548	8,36 (-0,36; 17,08) p=0,0601
Połączone grupy lurazydonu		25	207	12,1	2	85	2,4	0,007	5,70 (1,32; 24,63) p=0,0198	0,10 (0,04; 0,15) p=0,0005

Parkinsonizm, jako istotny objaw pozapiramidowy, nie wystąpił ani razu w grupie leczonej kwetiapiną, jednak statystycznie istotnie większą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z kwetiapiną, spośród analizowanych grup, wykazano tylko w grupie PBO-LUR: OR=34,20 (95% CI: 1,95; 600,72), p=0,0157 (Tab. 297).

Tab. 297. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: parkinsonizm.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	9	151	6	0	85	0	0,028	11,40 (0,66; 198,36) p=0,0949	5,96 (1,79; 10,13) p=0,0051
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	9	56	16,1	0	85	0	0	34,20 (1,95; 600,72) p=0,0157	16,07 (6,26; 25,88) p=0,0013

Połączone grupy lurazydonu	18	207	8,7	0	85	0	0,002	16,69 (0,99; 280,25) p=0,0505	0,09 (0,05; 0,13) p=0
----------------------------	----	-----	-----	---	----	---	-------	---	---------------------------------

Wśród analizowanych w badaniu PEARL 3 Ext kategoriycznych zmian ocen objawów pozapiramidowych w skalach AIMS, BAS i SAS żadna z uwzględnionych w analizie grup lurazydonu ani grupa połączona nie uzyskała istotnie różnej szansy na wystąpienie omawianych punktów końcowych w porównaniu z kwetiapiną (AIMS: Tab. 298, Tab. 299, Tab. 300; BAS: Tab. 301, Tab. 302, Tab. 303; SAS: Tab. 304, Tab. 305).

Tab. 298. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie AIMS - bez zmian.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	119	132	90,2	69	72	95,8	0,181	0,40 (0,11; 1,45) p=0,1615	-5,68 (-12,55; 1,18) p=0,1048
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	48	52	92,3	69	72	95,8	0,455	0,52 (0,11; 2,44) p=0,4082	-3,53 (-12,11; 5,06) p=0,4211
Połączone grupy lurazydonu		167	184	90,8	69	72	95,8	0,206	0,43 (0,12; 1,50) p=0,1854	-0,05 (-0,11; 0,01) p=0,1105

Tab. 299. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie AIMS - pogorszenie.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	3	132	2,3	3	72	4,2	0,668	0,53 (0,11; 2,72) p=0,4509	-1,89 (-7,16; 3,38) p=0,4812
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	2	52	3,8	3	72	4,2	1	0,92 (0,15; 5,71) p=0,9287	-0,32 (-7,29; 6,65) p=0,9282
Połączone grupy lurazydonu		5	184	2,7	3	72	4,2	0,69	0,64 (0,15; 2,76) p=0,552	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,5834

Tab. 300. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie AIMS - poprawa.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	10	132	7,6	0	72	0	0,016	12,43 (0,72; 215,27) p=0,0833	7,58 (2,62; 12,53) p=0,0027
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	2	52	3,8	0	72	0	0,174	7,18 (0,34; 152,73) p=0,2064	3,85 (-2,17; 9,86) p=0,21
Połączone grupy lurazydonu		12	184	6,5	0	72	0	0,022	10,51 (0,61; 179,85) p=0,1045	0,07 (0,02; 0,11) p=0,0017

Tab. 301. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie BAS - bez zmian.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	112	132	84,8	63	72	87,5	0,679	0,80 (0,34; 1,86) p=0,6048	-2,65 (-12,44; 7,13) p=0,5954
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	41	52	78,8	63	72	87,5	0,223	0,53 (0,20; 1,40) p=0,2004	-8,65 (-22,13; 4,82) p=0,2081
Połączone grupy lurazydonu		153	184	83,2	63	72	87,5	0,448	0,71 (0,32; 1,57) p=0,3907	-0,04 (-0,14; 0,05) p=0,3626

Tab. 302. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie BAS - pogorszenie.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	10	132	7,6	4	72	5,6	0,774	1,39 (0,42; 4,61) p=0,5869	2,02 (-4,93; 8,98) p=0,5691
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	8	52	15,4	4	72	5,6	0,121	3,09 (0,88; 10,88) p=0,0789	9,83 (-1,31; 20,97) p=0,0838
Połączone grupy lurazydonu		18	184	9,8	4	72	5,6	0,331	1,84 (0,60; 5,65) p=0,2843	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,224

Tab. 303. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie BAS - poprawa.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	10	132	7,6	5	72	6,9	1	1,10 (0,36; 3,35) p=0,8689	0,63 (-6,78; 8,04) p=0,8673
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	3	52	5,8	5	72	6,9	1	0,82 (0,19; 3,60) p=0,7929	-1,18 (-9,81; 7,46) p=0,7898
Połączone grupy lurazydonu		13	184	7,1	5	72	6,9	1	1,02 (0,35; 2,97) p=0,9729	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,9728

Tab. 304. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie SAS - normalizacja nieprawidłowego wyniku.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	1	132	0,8	3	72	4,2	0,127	0,18 (0,02; 1,72) p=0,1351	-3,41 (-8,26; 1,44) p=0,168
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	0	52	0	3	72	4,2	0,264	0,19 (0,01; 3,74) p=0,2741	-4,17 (-9,72; 1,38) p=0,1411

Połączone grupy lurazydonu	1	184	0,5	3	72	4,2	0,069	0,13 (0,01; 1,23) p=0,0746	-0,04 (-0,08; 0,01) p=0,1338
----------------------------	---	-----	-----	---	----	-----	-------	--------------------------------------	--

Tab. 305. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie SAS - pogorszenie prawidłowego wyniku.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	9	132	6,8	1	72	1,4	0,102	5,20 (0,64; 41,86) p=0,1217	5,43 (0,35; 10,51) p=0,0362
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	2	52	3,8	1	72	1,4	0,571	2,84 (0,25; 32,18) p=0,3994	2,46 (-3,43; 8,34) p=0,4131
Połączone grupy lurazydonu		11	184	6	1	72	1,4	0,188	4,51 (0,57; 35,62) p=0,1527	0,05 (0,00; 0,09) p=0,0393

4.4.2.2.3 Masa ciała, BMI, obwód w talii

Szansa na istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi w ciągu 6 miesięcy u pacjentów z grupy LUR-LUR była istotnie niższa niż w grupie kwetiapiny (OR=0,42 (95% CI: 0,18; 0,96), p=0,0392; Tab. 306). Również połączone grupy lurazydonu uzyskały istotnie niższą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego (OR=0,38 (95% CI: 0,17; 0,84), p=0,0173; Tab. 306), pomimo, że grupa PBO-LUR nie wykazała istotnej różnicy w porównaniu z kwetiapiną.

Analiza dla 12 miesięcy leczenia nie wykazała istotnej statystycznie różnicy szansy wystąpienia istotnego klinicznie ($\geq 7\%$) wzrostu masy ciała w żadnej z porównywanych grup (Tab. 307).

Tab. 306. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi po 6 miesiącach.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	14	103	13,6	14	51	27,5	0,046	0,42 (0,18; 0,96) p=0,0392	-13,86 (-27,78; 0,06) p=0,051
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	4	39	10,3	14	51	27,5	0,062	0,30 (0,09; 1,01) p=0,0512	-17,19 (-32,71; -1,68) p=0,0298
Połączone grupy lurazydonu		18	142	12,7	14	51	27,5	0,026	0,38 (0,17; 0,84) p=0,0173	-0,15 (-0,28; -0,01) p=0,0309

Tab. 307. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi po 12 miesiącach.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			

PEARL 3 Ext	LUR-LUR	9	78	11,5	5	33	15,2	0,755	0,73 (0,22; 2,37) p=0,6013	-3,61 (-17,75; 10,53) p=0,6165
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	4	29	13,8	5	33	15,2	1	0,90 (0,22; 3,71) p=0,8796	-1,36 (-18,88; 16,17) p=0,8793
Połączone grupy lurazydonu		13	107	12,1	5	33	15,2	0,766	0,77 (0,25; 2,36) p=0,6531	-0,03 (-0,17; 0,11) p=0,6678

Analiza występowania wzrostu masy ciała wśród pacjentów wszystkich uwzględnionych grup nie wykazała istotnie różnej szansy wystąpienia tego zdarzenia w żadnym z wykonanych porównań (Tab. 308). Nie wykazano zatem istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną w omawianym punkcie końcowym.

Tab. 308. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: wzrost masy ciała.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	9	151	6	7	85	8,2	0,592	0,71 (0,25; 1,97) p=0,5063	-2,28 (-9,23; 4,68) p=0,5216
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	1	56	1,8	7	85	8,2	0,146	0,20 (0,02; 1,69) p=0,1406	-6,45 (-13,25; 0,35) p=0,0629
Połączone grupy lurazydonu		10	207	4,8	7	85	8,2	0,277	0,57 (0,21; 1,54) p=0,2645	-0,03 (-0,10; 0,03) p=0,3071

Średnia różnica w zmianie masy ciała między analizowanymi grupami lurazydonu a kwetiapiny nie była istotna statystycznie dla żadnego z punktów czasowych (6 miesięcy, 12 miesięcy), nie wykazano zatem istotnej różnicy między analizowanymi lekami w omawianym punkcie końcowym (Tab. 309).

Tab. 309. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana masy ciała, kg.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	1,3	4,0	103	2,4	6,3	51	-1,10 (-2,99; 0,79) p=0,2567
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	0,4	4,6	39	2,4	6,3	51	-2,00 (-4,25; 0,25) p=0,0853
Połączone grupy		lurazydon	1,1	4,2	139	2,4	6,3	51	-1,35 (-3,21; 0,52) p=0,1583
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,7	3,4	78	1,2	4,6	33	-0,50 (-2,24; 1,24) p=0,5748
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	0,3	4,9	29	1,2	4,6	33	-0,90 (-3,28; 1,48) p=0,4607
Połączone grupy		lurazydon	0,6	3,9	107	1,2	4,6	33	-0,61 (-2,34; 1,12) p=0,4923

Również średnia różnica zmian BMI nie wskazuje różnic między lurazydonem a kwetiapiną (Tab. 310). Żadna z analizowanych grup w obu uwzględnionych okresach (6 miesięcy, 12 miesięcy) nie wykazała istotnej różnicy w zmianie wskaźnika masy ciała.

Tab. 310. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana BMI, kg/m².

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	0,5	1,4	103	0,8	2,1	51	-0,30 (-0,94; 0,34) p=0,3571
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	0,1	1,6	39	0,8	2,1	51	-0,70 (-1,46; 0,06) p=0,0761
Połączone grupy		lurazydon	0,4	1,5	142	0,8	2,1	51	-0,40 (-1,03; 0,23) p=0,2126
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,3	1,2	78	0,5	1,6	33	-0,20 (-0,81; 0,41) p=0,52
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	0,1	1,7	29	0,5	1,6	33	-0,40 (-1,23; 0,43) p=0,3458
Połączone grupy		lurazydon	0,2	1,4	107	0,5	1,6	33	-0,25 (-0,86; 0,35) p=0,4104

Zmiana obwodu w talii nieznacznie różniła się liczbowo między grupami lurazydonu a kwetiapiny, jednak nie wykazano istotnej statystycznie średniej różnicy w żadnym z porównań lurazydon vs placebo dla omawianego punktu końcowego w żadnym z analizowanych punktów czasowych (Tab. 311).

Tab. 311. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	1,4	5,0	103	1,2	8,4	51	0,20 (-2,30; 2,70) p=0,8756
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	0,2	6,7	39	1,2	8,4	51	-1,00 (-4,12; 2,12) p=0,5315
Połączone grupy		lurazydon	1,1	5,5	142	1,2	8,4	51	-0,13 (-2,61; 2,35) p=0,9185
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,9	3,8	78	0,6	4,3	33	0,30 (-1,39; 1,99) p=0,7289
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	1,6	5,7	29	0,6	4,3	33	1,00 (-1,54; 3,54) p=0,4435
Połączone grupy		lurazydon	1,1	4,4	107	0,6	4,3	33	0,50 (-1,19; 2,19) p=0,5624

4.4.2.2.4 Prolaktyna

Poziom prolaktyny u pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych uległ zmniejszeniu, natomiast u pacjentów leczonych lurazydonem nie

uległ on zmianie (grupa LUR-LUR, 6 miesięcy) lub wzrósł (pozostałe przypadki) (Tab. 312). Wzrost poziomu prolaktyny jest zjawiskiem niepożądanym, dlatego grupy leczone lurazydonem doświadczyły niekorzystnego skutku leczenia. Uzyskane dane nie pozwalają jednak na jednoznaczne statystycznie porównanie bezpieczeństwa analizowanych leków w omawianym punkcie końcowym.

Tab. 312. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d	
			mediana	N	mediana	N
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	0,0	102	-1,3	51
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	1,0	39	-1,3	51
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,6	77	-0,7	33
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	1,0	28	-0,7	33

4.4.2.2.5EKG

U żadnego z pacjentów w badaniu PEARL 3 Ext nie wykazano długości skorygowanego odcinka QTc >500ms (Tab. 313) ani wydłużenia tego odcinka o ≥ 60 ms (Tab. 314).

Średnia zmiana odcinka QTc była znacznie wyższa w grupach lurazydonu (LUR-LUR: 5,8 ms, PBO-LUR: 8,7 ms, połączone grupy lurazydonu: 6,6 ms) niż w grupie kwetiapiny (0,8 ms) (Tab. 315). Jednak ze względu na różnice w liczebności grup i brak danych o rozkładzie uzyskanych w badaniu wyników nie dokonano jednoznacznej oceny różnic między analizowanymi lekami w omawianym punkcie końcowym.

Tab. 313. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odstęp QTcF >500ms.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	0	151	0	0	85	0	-	-	-
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	0	56	0	0	85	0	-	-	-
Połączone grupy lurazydonu		0	207	0	0	85	0	-	-	-

Tab. 314. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: wzrost odstępu QTcF ≥ 60 ms.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	0	151	0	0	85	0	-	-	-
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	0	56	0	0	85	0	-	-	-
Połączone grupy lurazydonu		0	207	0	0	85	0	-	-	-

Tab. 315. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana QTcF, ms.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI),
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	5,8	-	76	0,8	-	31	-
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	8,7	-	29	0,8	-	31	-
Połączone grupy		lurazydon	6,6	-	105	0,8	-	31	-

4.4.2.2.6 Inne

4.4.2.2.6.1 Zdarzenia związane z układem nerwowym

Tab. 316. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: agitacja.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	6	151	4	5	85	5,9	0,531	0,66 (0,20; 2,24) p=0,5069	-1,91 (-7,80; 3,98) p=0,5255
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	0	56	0	5	85	5,9	0,157	0,13 (0,01; 2,39) p=0,1694	-5,88 (-11,59; -0,17) p=0,0435
Połączone grupy lurazydonu		6	207	2,9	5	85	5,9	0,308	0,48 (0,14; 1,61) p=0,2332	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,2876

Tab. 317. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: bezsenność.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	12	151	7,9	8	85	9,4	0,808	0,83 (0,33; 2,12) p=0,6984	-1,46 (-9,02; 6,09) p=0,7041
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	4	56	7,1	8	85	9,4	0,763	0,74 (0,21; 2,59) p=0,6376	-2,27 (-11,44; 6,90) p=0,6276
Połączone grupy lurazydonu		16	207	7,7	8	85	9,4	0,643	0,81 (0,33; 1,96) p=0,635	-0,02 (-0,09; 0,06) p=0,6468

Tab. 318. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: niepokój.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	9	151	6	3	85	3,5	0,545	1,73 (0,46; 6,58) p=0,4197	2,43 (-3,01; 7,88) p=0,3816

PEARL 3 Ext	PBO-LUR	2	56	3,6	3	85	3,5	1	1,01 (0,16; 6,26) p=0,9895	0,04 (-6,20; 6,29) p=0,9895
Połączone grupy lurazydonu		11	207	5,3	3	85	3,5	0,764	1,53 (0,42; 5,64) p=0,5196	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,4818

4.4.2.2.6.2 Parametry metaboliczne

Tab. 319. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana HbA1c, %.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapią XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value	
			średnia	SD	N	średnia	SD	N		
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	0,1	-	98	0,0	-	46		
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	0,1	-	36	0,0	-	46		
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,2	-	76	0,0	-	33		
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	0,1	-	29	0,0	-	33		

Tab. 320. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana HOMA-IR, U.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapią XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value	
			średnia	SD	N	średnia	SD	N		
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	-1,8	-	95	-1,4	-	48		
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-0,6	-	39	-1,4	-	48		
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	-1,8	-	75	0,2	-	32		
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	-1,3	-	28	0,2	-	32		

Tab. 321. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapią XR 200-800 mg/d	
			mediana	N	mediana	N
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	-7,0	102	6,0	51
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-17,0	39	6,0	51
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,0	77	4,0	33
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	-11,5	28	4,0	33

Tab. 322. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapią XR 200-800 mg/d	
			mediana	N	mediana	N
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	0,0	102	0,0	51
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-4,0	39	0,0	51
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	0,0	77	4,0	33
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	-4,0	28	4,0	33

Tab. 323. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d	
			mediana	N	mediana	N
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	-1,5	102	4,0	51
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-8,0	39	4,0	51
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	-3,0	77	0,0	33
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	-5,0	28	0,0	33

Tab. 324. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d	
			mediana	N	mediana	N
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	-0,5	100	2,0	50
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-4,0	39	2,0	50
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	1,0	76	1,0	33
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	-2,5	28	1,0	33

Tab. 325. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d		kwetiapina XR 200-800 mg/d	
			mediana	N	mediana	N
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	-1,8	98	-2,0	49
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-2,8	39	-2,0	49
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	-0,9	76	1,2	32
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	0,6	28	1,2	32

Tab. 326. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d		
			mediana	N		mediana	N	
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	LUR-LUR	0,0	102		6,0	51	
PEARL 3 Ext	6 miesięcy	PBO-LUR	-15,0	39		6,0	51	
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	LUR-LUR	-18,0	77		-7,0	33	
PEARL 3 Ext	12 miesięcy	PBO-LUR	-17,5	28		-7,0	33	

4.4.2.2.6.3 Zdarzenia związane z bólem

Tab. 327. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: ból głowy.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			

PEARL 3 Ext	LUR-LUR	16	151	10,6	8	85	9,4	0,827	1,14 (0,47; 2,79) p=0,7727	1,18 (-6,73; 9,10) p=0,7693
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	3	56	5,4	8	85	9,4	0,526	0,54 (0,14; 2,15) p=0,3857	-4,05 (-12,62; 4,51) p=0,3533
Połączone grupy lurazydonu		19	207	9,2	8	85	9,4	1	0,97 (0,41; 2,32) p=0,9502	0,00 (-0,08; 0,07) p=0,9504

4.4.2.2.6.4 Zdarzenia związane z układem pokarmowym

Tab. 328. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: biegunka.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapią XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	4	151	2,6	4	85	4,7	0,463	0,55 (0,13; 2,26) p=0,4081	-2,06 (-7,24; 3,12) p=0,4364
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	4	56	7,1	4	85	4,7	0,713	1,56 (0,37; 6,50) p=0,5433	2,44 (-5,67; 10,55) p=0,5559
Połączone grupy lurazydonu		8	207	3,9	4	85	4,7	0,75	0,81 (0,24; 2,78) p=0,7426	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,7518

Tab. 329. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: nudności.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapią XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	7	151	4,6	2	85	2,4	0,495	2,02 (0,41; 9,94) p=0,3883	2,28 (-2,37; 6,93) p=0,336
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	6	56	10,7	2	85	2,4	0,058	4,98 (0,97; 25,63) p=0,0548	8,36 (-0,36; 17,08) p=0,0601
Połączone grupy lurazydonu		13	207	6,3	2	85	2,4	0,245	2,78 (0,61; 12,60) p=0,1845	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,0954

Tab. 330. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: wymioty.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapią XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	6	151	4	4	85	4,7	0,75	0,84 (0,23; 3,06) p=0,7888	-0,73 (-6,21; 4,74) p=0,7932
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	3	56	5,4	4	85	4,7	1	1,15 (0,25; 5,33) p=0,8618	0,65 (-6,77; 8,07) p=0,8634
Połączone grupy lurazydonu		9	207	4,3	4	85	4,7	1	0,92 (0,28; 3,07) p=0,8928	0,00 (-0,06; 0,05) p=0,8945

4.4.2.2.6.5 Pozostałe

Tab. 331. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	7	151	4,6	5	85	5,9	0,76	0,78 (0,24; 2,53) p=0,6763	-1,25 (-7,27; 4,78) p=0,685
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	3	56	5,4	5	85	5,9	1	0,91 (0,21; 3,95) p=0,8951	-0,53 (-8,26; 7,21) p=0,8941
Połączone grupy lurazydonu		10	207	4,8	5	85	5,9	0,772	0,81 (0,27; 2,45) p=0,712	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,722

Tab. 332. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: hipotensja ortostatyczna.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	lurazydon - połączona grupa	3	203	1,5	3	81	3,7	0,358	0,39 (0,08; 1,97) p=0,2551	-2,23 (-6,66; 2,21) p=0,3253

during the overall course of the initial 6 week and 12 month follow-on studies'

Tab. 333. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: schizofrenia.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	7	151	4,6	13	85	15,3	0,007	0,27 (0,10; 0,70) p=0,0075	-10,66 (-19,01; -2,30) p=0,0124
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	2	56	3,6	13	85	15,3	0,028	0,21 (0,04; 0,95) p=0,0424	-11,72 (-20,79; -2,66) p=0,0113
Połączone grupy lurazydonu		9	207	4,3	13	85	15,3	0,003	0,25 (0,10; 0,61) p=0,0024	-0,11 (-0,19; -0,03) p=0,0084

Tab. 334. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: tachykardia ortostatyczna.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	lurazydon - połączona grupa	3	203	1,5	6	81	7,4	0,018	0,19 (0,05; 0,77) p=0,0201	-5,93 (-11,87; 0,01) p=0,0504

during the overall course of the initial 6 week and 12 month follow-on studies'

Tab. 335. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zaburzenia psychiatryczne.

Badanie	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapią XR 200-800 mg/d			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
PEARL 3 Ext	LUR-LUR	6	151	4	7	85	8,2	0,234	0,46 (0,15; 1,42) p=0,1773	-4,26 (-10,88; 2,36) p=0,2072
PEARL 3 Ext	PBO-LUR	0	56	0	7	85	8,2	0,042	0,09 (0,01; 1,66) p=0,1058	-8,24 (-14,67; -1,80) p=0,0121
Połączone grupy lurazydonu		6	207	2,9	7	85	8,2	0,06	0,33 (0,11; 1,02) p=0,0544	-0,05 (-0,12; 0,01) p=0,0955

4.5 Wyniki metaanalizy sieciowej

4.5.1 Badania krótkoterminowe

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia przedstawiono w tabelach poniżej. Jednostkowe dane wejściowe wykorzystane w analizie przedstawiono w aneksie 8.21.

Wyniki analizy wskazują na brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS lub BPRS oraz na przewagę olanzapiny nad lurazydonem pod względem tego punktu końcowego [LUR vs OLA: SMD=-0,22 (95% CrI: -0,4; -0,03)]. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem zmiany wyniku PANSS podskali pozytywnej, negatywnej i ogólnej, zmiany wyniku CGI-S i CGI-I oraz odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie.

Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono natomiast istotnie większą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną.

Analizowano 3 punkty końcowe dotyczące zmian masy ciała: wystąpienie zwiększenia masy ciała, klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała (>7%) oraz zmianę masy ciała. Analiza wskazała na istotnie mniejszą szansę zwiększenia masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,21; 95% CrI: 0,04; 0,52), olanzapiną (OR=0,1; 95% CrI: 0,04; 0,18) i aripiprazolem (OR=0,29; 95% CrI: 0,05; 0,8) oraz znacznie mniejszą szansę wystąpienia klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,28; 95% CrI: 0,15; 0,43) i olanzapiną (OR=0,18; 95% CrI: 0,11; 0,26). Ponadto wykazano, iż zmiana masy ciała była

istotnie mniejsza wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (SMD=0,52; 95% CrI: 0,15; 0,88) i aripiprazolem (SMD=0,6; 95% CrI: 0,27; 0,95).

Analiza bezpieczeństwa wskazała na znamienne większą szansę przyjmowania leków antycholinergicznymi (miara występowania objawów pozapiramidowych) wśród pacjentów z grupy lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (OR=2,45; 95% CrI: 1,44; 3,84) i olanzapiną (OR=2,2; 95% CrI: 1,46; 3,15) oraz na istotnie większą zmianę poziomu prolaktyny wśród chorych przyjmujących lurazydon w porównaniu z kwetiapiną i aripiprazolem.

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem.

Tab. 336. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne ciągłe) – badania krótkoterminowe.

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	random	-0,15 (-0,35; 0,07)	-0,22 (-0,4; -0,03)	-0,04 (-0,26; 0,19)	0,34 (0,18; 0,5)
zmiana PANSS podskali pozytywnej	random	-0,01 (-0,22; 0,19)	-0,11 (-0,32; 0,08)	0,03 (-0,21; 0,28)	0,39 (0,22; 0,56)
zmiana PANSS podskali negatywnej	random	0,02 (-0,2; 0,25)	-0,09 (-0,28; 0,12)	-0,01 (-0,25; 0,25)	0,33 (0,15; 0,5)
zmiana PANSS podskali ogólnej	random	-0,09 (-0,37; 0,21)	-0,11 (-0,39; 0,18)	-0,24 (-0,7; 0,23)	0,35 (0,12; 0,56)
zmiana CGI-5	random	-0,01 (-0,23; 0,2)	-0,04 (-0,23; 0,16)	0,04 (-0,17; 0,29)	0,34 (0,17; 0,49)
zmiana CGI-I	fixed	0,21 (-0,19; 0,58)	0,16 (-0,22; 0,53)	0,28 (-0,07; 0,64)	0,61 (0,27; 0,94)

Tab. 337. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania krótkoterminowe.

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie	random	1 (0,46; 1,77)	0,88 (0,42; 1,55)	1,34 (0,54; 2,41)	2,31 (1,2; 3,71)
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	fixed	1,14 (0,88; 1,43)	1,55 (1,21; 1,91)	1,12 (0,83; 1,46)	0,76 (0,63; 0,91)
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	fixed	1,04 (0,73; 1,39)	1,71 (1,25; 2,28)	1,08 (0,67; 1,57)	0,54 (0,42; 0,67)
zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	fixed	1,42 (0,81; 2,25)	1,66 (1,03; 2,48)	1,13 (0,61; 1,82)	1,34 (0,91; 1,88)

Tab. 338. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne binarne) – badania krótkoterminowe.

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zdarzenia niepożądane	fixed	0,95 (0,71; 1,23)	0,97 (0,75; 1,23)	1,09 (0,73; 1,5)	1,25 (1,02; 1,5)

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
ciężkie zdarzenia niepożądane	fixed	0,71 (0,17; 1,63)	0,85 (0,27; 1,85)	0,69 (0,16; 1,6)	0,74 (0,28; 1,47)
wzrost masy ciała	fixed	0,21 (0,04; 0,52)	0,1 (0,04; 0,18)	0,29 (0,05; 0,8)	1,01 (0,44; 1,83)
klinicznie istotny wzrost masy ciała	fixed	0,28 (0,15; 0,43)	0,18 (0,11; 0,26)	0,71 (0,29; 1,32)	1,14 (0,74; 1,62)
występowanie zdarzeń EPS	random	2,77 (0,15; 9,15)	3,61 (0,05; 17,17)	1,68 (0,01; 6,68)	3,38 (0,25; 11,16)
stosowanie leków antycholinergicznyc	fixed	2,45 (1,44; 3,84)	2,2 (1,46; 3,15)	1,99 (0,88; 3,59)	2,73 (2,03; 3,54)
akatyzyja	random	7,05 (0,41; 26,06)	4,53 (0,93; 10,87)	2,59 (0,23; 7,92)	5,49 (2,05; 11,48)
parkinsonizm	random	9,76 (0; 762,66)	2,92 (0; 273,13)	66,36 (0; 93658,3)	51,52 (0,03; 3974,33)
drżenie	fixed	26,46 (0,69; 397,79)	1,09 (0,4; 2,12)	1,52 (0,01; 9,96)	1,84 (0,8; 3,45)
dystonia	fixed	7,49 (0,21; 75,28)	9,65 (0,56; 126,23)	b. d.	7,14 (1,41; 26,28)
sedacja	fixed	1,04 (0,48; 1,78)	0,71 (0,39; 1,13)	0 (0; 0)	2,22 (1,4; 3,25)

Tab. 339 Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne ciągłe) – badania krótkoterminowe.

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zmiana masy ciała	random	0,52 (0,15; 0,88)	0,6 (0,27; 0,95)	0,07 (-0,42; 0,57)	-0,1 (-0,38; 0,18)
zmiana poziomu prolaktyny	random	-0,33 (-0,66; -0,01)	0,07 (-0,21; 0,37)	-0,36 (-0,73; -0,01)	-0,25 (-0,52; 0,03)

4.5.2 Badania długoterminowe

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem przedstawiono w tabelach poniżej. Jednostkowe dane wejściowe wykorzystane w analizie przedstawiono w aneksie 8.22.

Metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi terapiami pod względem szansy wystąpienia nawrotu choroby. Odnotowano natomiast istotnie mniejszą szansę wystąpienia hospitalizacji wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,37; 95% CrI: 0,15; 0,73) oraz brak istotnych różnic pod względem tego punktu końcowego pomiędzy pacjentami leczonymi lurazydonem, olanzapiną i aripiprazolem.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie większe zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (SMD=0,43; 95% CrI: 0,15; 0,73) i aripiprazolem (SMD=0,38; 95% CrI: 0,04; 0,71) oraz brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a olanzapiną pod względem tego punktu końcowego. Wykazano istotną przewagę lurazydonu nad kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem zmiany wyniku PANSS podskali pozytywnej oraz przewagę lurazydonu nad kwetiapiną pod względem zmiany CGI-S. Stwierdzono natomiast istotną przewagę olanzapiny i aripiprazolu nad lurazydonem pod względem zmiany PANSS podskali negatywnej.

Odnotowano brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a olanzapiną i aripiprazolem pod względem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny oraz z powodu braku skuteczności leczenia. Stwierdzono natomiast istotnie mniejszą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną. Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wykazano brak znamienych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, klinicznie istotnej zmiany masy ciała, zmiany masy ciała, akatyzi, zmiany BMI i zmiany poziomu prolaktyny. Stwierdzono istotnie mniejszą szansę stosowania leków antycholinergicznym wśród chorych leczonych kwetiapiną w porównaniu z lurazydonem i brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a olanzapiną i aripiprazolem. Odnotowano także istotnie większe wydłużenie odstępu QTC wśród chorych leczonych lurazydonem w porównaniu z aripiprazolem i brak różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i olanzapiną.

Tab. 340. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne ciągłe) – badania długoterminowe.

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	fixed	0,43 (0,15; 0,73)	0,23 (-0,07; 0,57)	0,38 (0,04; 0,71)	b. d.
zmiana PANSS podskali pozytywnej	fixed	0,46 (0,19; 0,76)	1,45 (0,94; 1,97)	1,58 (1,04; 2,1)	b. d.
zmiana PANSS podskali negatywnej	fixed	0,13 (-0,17; 0,42)	-0,68 (-1,18; -0,15)	-0,58 (-1,13; -0,07)	b. d.
zmiana CGI-5	fixed	0,28 (0,02; 0,54)	-0,02 (-0,33; 0,27)	0,01 (-0,34; 0,32)	b. d.

Tab. 341. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania długoterminowe.

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
nawrót	fixed	0,6 (0,29; 1,03)	3,02 (0,34; 10,23)	1,84 (0,81; 3,3)	0,7 (0,42; 1,08)
hospitalizacja	fixed	0,37 (0,15; 0,73)	0,74 (0,25; 1,59)	b. d.	0,17 (0,01; 0,67)
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	fixed	0,58 (0,29; 0,94)	1,62 (0,74; 2,83)	1,11 (0,49; 1,98)	0,66 (0,38; 1,01)
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	fixed	0,47 (0,19; 0,84)	1,15 (0,48; 2,2)	0,62 (0,23; 1,24)	0,55 (0,32; 0,84)
zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	random	0,94 (0; 4,85)	1,32 (0; 8,85)	0,98 (0; 7,32)	1,22 (0; 8,04)

Tab. 342. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne binarne) – badania długoterminowe.

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)
---------------	-------	--------------

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zdarzenia niepożądane	fixed	0,7 (0,35; 1,16)	1,17 (0,48; 2,18)	0,82 (0,34; 1,54)	0,96 (0,56; 1,46)
klinicznie istotny wzrost masy ciała	random	0,78 (0; 13,88)	0,36 (0; 19,25)	0,73 (0; 49,91)	b. d.
stosowanie leków antycholinergicznyc	fixed	3,98 (1,09; 10,47)	1,94 (0,39; 5,71)	1,72 (0,34; 5,12)	2,68 (0,71; 6,69)
akatyzyja	fixed	7,45 (0,81; 42,09)	5,16 (0,07; 55,64)	3,24 (0,05; 35,13)	0,71 (0,03; 2,67)

Tab. 343 Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmiennie ciągłe) – badania długoterminowe.

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zmiana masy ciała	random	0,13 (-1,21; 1,55)	1,45 (-0,13; 3,06)	0,96 (-0,77; 2,68)	b. d.
zmiana poziomu prolaktyny	random	-0,08 (-2,84; 2,39)	0,96 (-2,24; 4,12)	0,74 (-2,88; 4,17)	b. d.
zmiana BWT	fixed	0,15 (-0,3; 0,59)	1,64 (1,14; 2,16)	1,07 (0,54; 1,61)	b. d.
zmiana QTC	fixed	-0,14 (-0,55; 0,27)	-0,28 (-0,71; 0,16)	-0,65 (-1,15; -0,14)	b. d.

4.5.3 Analiza wrażliwości

4.5.3.1 Badania krótkoterminowe

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wykluczenia badań zakończonych niepowodzeniem (*failed studies*) na wyniki dotyczące skuteczności leczenia. W analizie wykluczono następujące badania: NAA104606 part A (olanzapina, SB-773812), Bugarski-Kirala 2014 (olanzapina, bitopertin), Cutler 2010 (kwetiapina), Kinon 2011 (olanzapina, LY05, LY20, LY40, LY80) i Potkin 2015 (lurazydon, haloperidol).

Wyniki analizy wrażliwości z wykluczeniem badań zakończonych niepowodzeniem były zgodne z wynikami przedstawionymi w analizie podstawowej (Tab. 344, Tab. 345).

Tab. 344. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmiennie ciągłe) – badania krótkoterminowe, z wyłączeniem badań zakończonych niepowodzeniem (*failed studies*).

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	fixed	-0,11 (-0,24; 0,01)	-0,2 (-0,31; -0,08)	0 (-0,14; 0,13)	0,4 (0,3; 0,5)
zmiana PANSS podskali pozytywnej	random	-0,06 (-0,26; 0,15)	-0,14 (-0,33; 0,05)	0,03 (-0,19; 0,25)	0,4 (0,24; 0,55)
zmiana PANSS podskali negatywnej	random	-0,03 (-0,26; 0,19)	-0,12 (-0,33; 0,08)	0 (-0,24; 0,24)	0,34 (0,16; 0,5)
zmiana PANSS podskali ogólnej	random	-0,14 (-0,45; 0,14)	-0,17 (-0,45; 0,13)	-0,24 (-0,71; 0,2)	0,36 (0,14; 0,57)

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
zmiana CGI-S	random	0,01 (-0,19; 0,21)	0 (-0,19; 0,2)	0,1 (-0,11; 0,33)	0,41 (0,25; 0,56)

Tab. 345. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienné binarne) – badania krótkoterminowe, z wyłączeniem badań zakończonych niepowodzeniem (*failed studies*).

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie	random	0,88 (0,43; 1,47)	0,82 (0,4; 1,35)	1,3 (0,62; 2,24)	2,33 (1,33; 3,58)

4.5.3.2 Badania długoterminowe

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia badania Tandon 2016 na wyniki dotyczące nasilenia objawów schizofrenii (patrz rozdział 4.2.3.2.2). Wyniki analizy wrażliwości dla punktów końcowych zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) i zmiana CGI-S były zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ włączenia badania Pigott 2003 i wykluczenia badania Chrzanowski 2006 na wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa (patrz rozdział 4.2.3.2.2).

Dla punktów końcowych zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) i zmiana CGI-S przeprowadzono analizę, w której uwzględniono zarówno badanie Pigott 2003, jak i Tandon 2016, ze względu na możliwość porównania lurazydonu z aripiprazolem przez placebo. Wyniki analizy wrażliwości były zgodne z wynikami analizy podstawowej, z wyjątkiem porównania lurazydonu i aripiprazolu dla punktu końcowego zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS), dla którego odnotowano brak istotnej różnicy pomiędzy lekami.

Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania Pigott 2003 dla punktów końcowych zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, akatyzya i stosowanie leków antycholinergiczných były zgodne z wynikami analizy podstawowej. W analizie dla punktu końcowego zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny odnotowano istotnie większą szansę wystąpienia tego zdarzenia wśród grupy chorych leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną, natomiast dla punktu końcowego zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną.

Tab. 346. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienné ciągłe) – badania długoterminowe.

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
Analiza wrażliwości z uwzględnieniem badania Tandon 2016					
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	fixed	0,42 (0,12; 0,72)	0,22 (-0,1; 0,56)	0,36 (0,01; 0,71)	0,26 (0,03; 0,5)
zmiana CGI-S	fixed	0,28 (0,03; 0,55)	-0,02 (-0,31; 0,29)	0 (-0,32; 0,34)	0,29 (0,06; 0,52)
Analiza wrażliwości z uwzględnieniem badania Tandon 2016 i Pigott 2003					

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)			
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	fixed	0,26 (0,02; 0,49)	0,02 (-0,22; 0,25)	0,16 (-0,07; 0,41)	0,36 (0,16; 0,57)
zmiana CGI-5	fixed	0,29 (0,07; 0,51)	-0,02 (-0,24; 0,23)	0,06 (-0,19; 0,29)	0,29 (0,09; 0,49)

Tab. 347. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania długoterminowe, z uwzględnieniem badania Pigott 2003.

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	fixed	0,62 (0,39; 0,94)	1,79 (1,07; 2,74)	1,24 (0,72; 1,89)	0,63 (0,4; 0,91)
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	fixed	0,65 (0,35; 1,08)	1,72 (0,95; 2,84)	1,02 (0,55; 1,64)	0,48 (0,3; 0,72)
zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	fixed	1,04 (0,39; 2,06)	1,03 (0,4; 2)	0,81 (0,32; 1,58)	0,96 (0,47; 1,6)

Tab. 348. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne binarne) – badania długoterminowe, z uwzględnieniem badania Pigott 2003.

Punkt końcowy	Model	OR (95% CrI)			
		LUR vs QUET	LUR vs OLA	LUR vs ARI	LUR vs PLB
stosowanie leków antycholinergicznyc	fixed	4,54 (1,63; 9,52)	2,29 (0,81; 4,92)	1,89 (0,69; 4,04)	2,38 (0,88; 4,91)
akatyza	fixed	4,79 (0,8; 15,18)	1,7 (0,08; 5,91)	0,97 (0,05; 3,32)	1,06 (0,07; 3,32)

4.6 Jednoramienne badania otwarte - przedłużenia badań krótkoterminowych

W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo 2 jednoramienne, otwarte badania lurazydonu, będące długoterminowymi przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych PEARL 1 i PEARL 2: Correll 2016a i Stahl 2013. Badania te nie spełniły kryteriów włączenia, jednak zdecydowano się opisać ich wyniki dla uzyskania szerszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lurazydonem u pacjentów chorych na schizofrenię, którzy ukończyli badania krótkoterminowe.

4.6.1 Metodologia

Jednoramienne badania otwarte Correll 2016a i Stahl 2013 były przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych, odpowiednio PEARL 1 i PEARL 2. Ich głównym celem było zbadanie bezpieczeństwa działania lurazydonu u pacjentów cierpiących na schizofrenię, u których ostre nasilenie objawów leczono w badaniach krótkoterminowych. Populacje badań stanowiłi zatem pacjenci, którzy ukończyli badania krótkoterminowe, w czasie których byli leczeni w badaniu Correll 2016a lurazydonem lub placebo, a w badaniu Stahl 2013 lurazydonem, olanzapiną lub placebo. W fazie przedłużonej wszyscy pacjenci otrzymywali lurazydon w zmiennej dawce dostosowywanej w zakresie 40-120 mg/d. Łącznie w badaniach

wzięto udział 505 pacjentów. Badania zachowały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy.

W badaniu Correll 2016a pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki 80 mg/d. Po pierwszych 7 dniach i w kolejnych tygodniowych odstępach możliwa była zmiana dziennej dawki w zakresie 40-120 mg/d, o czym decydował badacz. W ciągu całego okresu badania (22 miesiące) dzienna dawka mogła być zmieniana maksymalnie czterokrotnie. Pierwsza wizyta kontrolująca stan zdrowia pacjenta odbywała się po 8. tygodniu leczenia (licząc z uwzględnieniem 6-tygodniowej fazy randomizowanej uprzedniego badania PEARL 1), a kolejne co miesiąc, aż do 24. miesiąca badania.

W badaniu Stahl 2013 przez pierwsze 3 dni pacjenci poddani zostali okresowi wyplukiwania, w czasie którego otrzymywali placebo. Następnie przez 7 dni pacjenci otrzymywali lurazydon w dawce 80 mg/d, po których odbywała się pierwsza wizyta kontrolna (10. dzień badania). Kolejne wizyty odbywały się w odstępie miesięcznym. Badacz w czasie trwania badania mógł czterokrotnie zmienić dzienną dawkę lurazydonu przypisaną danemu pacjentowi w zakresie 40-120 mg/d (podwyższenie lub zmniejszenie dawki o 40 mg/d).

Kryteriami włączenia pacjentów do badań było ukończenie poprzedzających badań krótkoterminowych.

Charakterystykę badań fazy przedłużonej włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 349. i Tab. 350.

Tab. 349. Charakterystyka jednoramiennych badań fazy przedłużonej włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba-ność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
Correll 2016a (rozszerzenie PEARL 1)	wielośrodkowe (48), międzynarodowe (7 - Francja, Indie, Malezja, Rumunia, Rosja, Ukraina, USA)	251	22 miesiące	pacjenci ze schizofrenią, którzy ukończyli badanie PEARL 1	lurazydon zmienna dawka 40-120 mg/d (250)	-	184 (73,3%)	badanie otwarte, jednoramienne
Stahl 2013 (rozszerzenie PEARL 2)	wielośrodkowe (49), międzynarodowe (5 - USA, Indie, Kolumbia, Litwa, Filipiny)	254	6 miesięcy	pacjenci ze schizofrenią, którzy ukończyli badanie PEARL 2	lurazydon zmienna dawka 40-120 mg/d (254)	-	141 (55,5%)	badanie otwarte, jednoramienne

Tab. 350. Charakterystyka jednoramiennych badań fazy przedłużonej włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Correll 2016a (rozszerzenie PEARL 1)	IID	opisane	liczebność wyników z badania PEARL 1	nie dotyczy	nie dotyczy	Sunovion Pharmaceuticals
Stahl 2013 (rozszerzenie PEARL 2)	IID	opisane	liczebność wyników z badania PEARL 2	nie dotyczy	nie dotyczy	Sunovion Pharmaceuticals

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.6.2 Opis populacji

Populację otwartych badań faz przedłużonych Correll 2016a oraz Stahl 2013 determinowały grupy pacjentów, którzy ukończyli badania PEARL 1 i PEARL 2. Średni wiek pacjentów w badaniach przedłużonych wyniósł od 36,3 do 38,8 lat i podobnie jak w badaniach randomizowanych mężczyźni stanowili większość badanej populacji. Do obu badań włączono pacjentów różnych ras: w Correll 2016a około połowę populacji stanowiła rasa biała, 25-30% stanowiła rasa czarna; natomiast w badaniu Stahl 2013 proporcje między rasą białą, czarną i azjatycką były bardzo zbliżone (ok. 30% populacji).

Wcześniejsze hospitalizacje w liczbie ≥ 4 notowane były u ok. 40% pacjentów w badaniu Stahl 2013 i ok. 56-64% pacjentów w badaniu Correll 2016a.

Stan zdrowia pacjentów pod kątem oceny zaburzeń psychiatrycznych wskazywał na umiarkowane objawy psychiatryczne w badanej populacji (średni wynik PANSS w zakresie 66,6-69,8; CGI-S: 3,3-3,5). Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w Tab. 351.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli faz przedłużonych badań wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono odpowiednio w Tab. 352.

Tab. 351. Porównanie charakterystyki pacjentów z otwartych badań jednoramiennych fazy przedłużonej włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata (SD)	Płeć męska, N(%)	Rasa, N(%)				Wcześniejsze hospitalizacje ≥ 4 , N(%)	Wiek w chwili rozpoczęcia choroby, lata (SD)	Wynik PANSS całkowity (SD) ¹	Wynik CGI-S (SD) ¹	Wynik MADRS (SD) ¹
					biała	czarna	azjatycka	inna					
Correll 2016 a	lurazydon - lurazydon 40-120 mg/d (LUR-LUR)	191	38,3 (10,7)	119 (62,3)	95 (49,7)	56 (29,3)	38 (19,9)	2 (1)	107 (56)	25,1 (8,6)	69,8 (16,2)	3,4 (0,8)	6,1 (5,3)
	placebo - lurazydon 40-120 mg/d (PBO-LUR)	59	38,8 (10,0)	43 (72,9)	34 (57,6)	15 (25,4)	9 (15,3)	1 (1,7)	38 (64,4)	24,2 (8,5)	68,8 (17,4)	3,5 (0,9)	6,2 (5,0)
Stahl 2013	lurazydon 40-120 mg/d	246	36,3 (10,9)	189 (76,8)	77 (31,3)	75 (30,5)	77 (31,3)	17 (6,9)	98 (39,8)	23,4 (7,8)	66,6 (16,9)	3,3 (0,9)	b.d.

¹ w chwili rozpoczęcia badania długoterminowego

Tab. 352. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w otwartych jednoramiennych badaniach fazy przedłużonej zakwalifikowanych do analizy.

Kod badania	Grupa badana	Przerwanie leczenia, N(%)	Niewystarczająca skuteczność, N(%)	Zdarzenia niepożądane, N(%)	Utrata z obserwacji, N(%)	Wycofanie zgody, N(%)	Pozostałe powody, N(%)			
							Ogółem	Powody administracyjne	Naruszenie protokołu	Inne
Correll 2016 a	lurazydon 40-120 mg/d	184 (73,3)	40 (15,9)	37 (14,7)	28 (11,2)	60 (23,9)	19 (7,6)	-	-	19 (7,6)
Stahl 2013	lurazydon 40-120 mg/d	141 (55,5)	17 (6,7)	32 (12,6)	29 (11,4)	41 (16,1)	22 (8,7)	-	12 (4,7)	10 (3,9)

4.6.3 Opis punktów końcowych

Badania otwarte Correll 2016a oraz Stahl 2013 w swoim założeniu skupiały się na analizie bezpieczeństwa, dlatego pierwszorzędowymi punktami końcowymi w tych badaniach były zdarzenia niepożądane i inne parametry oceny bezpieczeństwa, które występowały również w badaniach randomizowanych w roli drugorzędowych punktów końcowych (parametry życiowe, objawy pozapiramidowe (oceniane w skalach SAS, BAS, AIMS), badania laboratoryjne, badanie lekarskie, EKG). Skuteczność działania lurazydonu oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy, posługując się zmianą wyników pacjentów w skalach PANSS, CGI-S czy MADRS. Szczegółowe zestawienie punktów końcowych dla omawianych badań przedstawiono w Tab. 353.

Tab. 353. Zestawienie punktów końcowych otwartych badań jednoramiennych fazy przedłużonej włączonych do analizy.

Badanie	Pie wszorzędowe punkty końcowe	Drugo rzędowe punkty końcowe
Correll 2016a*	<p>Ocena bezpieczeństwa (baseline; tydzień 8; miesiące 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • parametry życiowe, • objawy pozapiramidowe (SAS, BAS, AIMS), • badania laboratoryjne, • badanie lekarskie (baseline, tydzień 8, miesiące 6, 12, 18, 24), • EKG (baseline, tydzień 8, miesiące 6, 12, 18, 24). 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku PANSS, • zmiana oceny CGI-S, • MADRS.
Stahl 2013	<p>Ocena bezpieczeństwa (w czasie każdej wizyty: początek badania; 10 dni; 1, 2, 3, 4, 5 i 6 miesięcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • objawy pozapiramidowe (SAS, BAS, AIMS), • badania laboratoryjne, • EKG, • parametry życiowe. 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego wyniku PANSS, • zmiana oceny CGI-S, • podskale PANSS.

* Punkty czasowe podano w badaniu z uwzględnieniem czasu trwania badania krótkoterminowego (baseline - odniesienie do rozpoczęcia badania krótkoterminowego).

4.6.4 Analiza skuteczności

Przeprowadzono analizę skuteczności stosowania lurazydonu w schizofrenii w dodatkowo uwzględnionych otwartych badaniach jednoramiennych Correll 2016a i Stahl 2013, będących przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych odpowiednio PEARL 1 i PEARL 2.

Badanie Correll 2016a trwało 22 miesiące, jednak część wyników przedstawiano w dwóch wersjach uzależnionych od wyboru punktu rozpoczęcia obserwacji (Baseline) danego punktu końcowego:

- ST - początek badania krótkoterminowego (czas obserwacji: 22 miesiące + 6 tygodni ≈ 24 miesiące),
- LT - początek badania długoterminowego (czas obserwacji: 22 miesiące).

W zawartych poniżej zestawieniach wyników uwzględniono te podziały stosując podane powyżej nazwy skrótowe lub podając uwzględniony w danym punkcie przedział czasowy.

W obu uwzględnionych w tej części analizy badaniach niektóre wyniki podawano oddzielnie dla grup pacjentów podzielonych ze względu na lek przyjmowany w krótkoterminowym badaniu randomizowanym poprzedzającym fazę przedłużoną. Można wyróżnić grupy:

- LUR-LUR - w badaniu krótkoterminowym pacjenci przyjmowali lurazydon,
- PBO-LUR - w badaniu krótkoterminowym pacjenci przyjmowali placebo,
- OLA-LUR - w badaniu krótkoterminowym pacjenci przyjmowali olanzapinę.

Grupa oznaczona nazwą leku - lurazydon, oznacza wszystkich pacjentów leczonych lurazydonem w fazie przedłużonej.

4.6.4.1 Remisja

W badaniu Correll 2016a oceniano wystąpienie u pacjentów remisji w schizofrenii po 6 i po 12 miesiącach leczenia lurazydonem. Procent pacjentów, którzy osiągnęli remisję w obu wspomnianych punktach czasowych był zbliżony: odpowiednio 33% i 28% w badanej populacji (Tab. 354).

Tab. 354. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pełnej remisji wg Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG).

Badanie	Punkt czasowy	lurazydon 40-120 mg/d		
		n	N	%
Correll 2016 a	6 miesięcy	83	251	33
Correll 2016 a	12 miesięcy	70	251	28

4.6.4.2 PANSS

4.6.4.2.1 PANSS - wynik całkowity

Zmianę całkowitego wyniku PANSS u pacjentów leczonych lurazydonem oceniano w obu analizowanych jednoramiennych badaniach otwartych (Tab. 355). Omawiany punkt końcowy po 6 miesiącach nie różnił się znacząco między grupami analizowanymi w badaniu Stahl 2013 (podział ze względu na lek przyjmowany w krótkoterminowym badaniu randomizowanym). Największą zmianę całkowitego wyniku PANSS uzyskała grupa PBO-LUR, jednak była to grupa, której spadek całkowitego wyniku PANSS w czasie badania krótkoterminowego był znacznie mniejszy niż w pozostałych grupach.

Tab. 355. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS po 6 miesiącach.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-120 mg/d		
			średnia	SD	N
Stahl 2013	LT	lurazydon - połączone grupy	-8,7	-	246
Stahl 2013	LT	PBO-LUR	-12,0	-	62
Stahl 2013	LT	LUR-LUR	-8,6	-	115
Stahl 2013	LT	OLA-LUR	-5,8	-	69

*N założono jako populację bezpieczeństwa

Analiza omawianego punktu końcowego w dłuższym czasie obserwacji wskazuje, że zasadnicza część zmiany wyniku w skali PANSS ma miejsce w czasie leczenia krótkoterminowego: wynik od początku do końca fazy przedłużonej nieznacznie się zmienia, dlatego można stwierdzić, że podtrzymujące przyjmowanie lurazydonu utrzymuje wynik uzyskany przez pacjentów po ostrej fazie leczenia w obu analizowanych grupach (LUR-LUR, PBO-LUR) (Tab. 356).

Tab. 356. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS po 22 lub 24 miesiącach.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-120 mg/d		
			średnia	SD	N
Correll 2016 a	ST	LUR-LUR	-28,4	20,5	179
Correll 2016 a	LT	LUR-LUR	-0,9	20,0	179
Correll 2016 a	ST	PBO-LUR	-26,4	18,6	56
Correll 2016 a	LT	PBO-LUR	0,7	19,3	56

4.6.4.2.2 PANSS - podskala negatywna

Zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS nie różniła się znacząco między grupami LUR-LUR i PBO-LUR w tych samych okresach analizy (Tab. 357). Istotne znaczenie ma jednak uwzględnienie w analizie zmiany wyniku w podskali negatywnej PANSS okresu badania krótkoterminowego (Baseline ST): podobnie jak w przypadku całkowitego wyniku PANSS, zdecydowanie większa część osiągniętej przez pacjentów zmiany miała miejsce w czasie badania krótkoterminowego. Badanie długoterminowe wykazało utrzymanie wyniku, z jakim pacjenci rozpoczęli tę fazę badania, z tendencją do niewielkiej poprawy.

Tab. 357. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS po 22 lub 24 miesiącach.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-120 mg/d		
			średnia	SD	N
Correll 2016 a	ST	LUR-LUR	-5,9	5,5	179
Correll 2016 a	LT	LUR-LUR	-0,6	5,4	179
Correll 2016 a	ST	PBO-LUR	-6,0	5,0	56
Correll 2016 a	LT	PBO-LUR	-0,5	4,4	56

4.6.4.2.3 PANSS - podskala pozytywna

W zmianie wyniku w podskali pozytywnej PANSS ponownie widoczna jest zaobserwowana w opisanych powyżej punktach końcowych tendencja do znacznej poprawy wyniku w badaniu krótkoterminowym oraz utrzymania wyniku na leczeniu podtrzymującym w fazie przedłużonej badania (Tab. 358). Również w omawianym punkcie końcowym wyniki między grupami LUR-LUR i PBO-LUR nie różnią się znacząco.

Tab. 358. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS 22 lub 24 miesiącach.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-120 mg/d		
			średnia	SD	N
Correll 2016 a	ST	LUR-LUR	-9,8	7,6	179
Correll 2016 a	LT	LUR-LUR	-0,1	6,4	179
Correll 2016 a	ST	PBO-LUR	-8,4	6,3	56
Correll 2016 a	LT	PBO-LUR	0,0	6,0	56

4.6.4.3 CGI-S

Zmiana wyniku CGI-S znacząco zmieniła się w czasie badania krótkoterminowego, natomiast faza przedłużona badania wykazała utrzymanie uzyskanego wyniku w omawianym punkcie końcowym (Tab. 359). Wyniki nie różniły się znacząco między grupami przyjmującymi w fazie ostrej lurazydon a placebo.

Tab. 359. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku CGI-S po 22 lub 24 miesiącach.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-120 mg/d		
			średnia	SD	N
Correll 2016 a	ST	LUR-LUR	-1,5	1,2	179
Correll 2016 a	LT	LUR-LUR	0,1	1,1	179
Correll 2016 a	ST	PBO-LUR	-1,5	1,0	56
Correll 2016 a	LT	PBO-LUR	0,0	1,0	56

4.6.4.4 MADRS

Zmiana nasilenia depresji oceniana jako zmiana wyniku w skali MADRS w obu analizowanych grupach (LUR-LUR i PBO-LUR) była korzystna (spadek) w okresie od początku badania krótkoterminowego i niekorzystna (wzrost) w okresie tylko przedłużonej fazy badania (Tab. 360). Grupa LUR-LUR uzyskała większą korzystną zmianę wyniku MADRS w ciągu 24 miesięcy niż grupa PBO-LUR oraz mniejszą niekorzystną zmianę wyniku w ciągu 22 miesięcy. Wartości odchyłeń standardowych znacznie przewyższające wszystkie zaobserwowane zmiany wskazują jednak na duży rozrzut wyników we wszystkich analizowanych grupach i punktach czasowych.

Tab. 360. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku MADRS po 22 lub 24 miesiącach.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-120 mg/d		
			średnia	SD	N
Correll 2016 a	ST	LUR-LUR	-3,5	7,9	179
Correll 2016 a	LT	LUR-LUR	0,8	7,0	179
Correll 2016 a	ST	PBO-LUR	-2,7	9,2	56
Correll 2016 a	LT	PBO-LUR	2,5	8,8	56

4.6.4.5 Zakończenie leczenia

Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w ciągu 6 miesięcy w badaniu Stahl 2013 zanotowano u 55,5% pacjentów, natomiast w badaniu Correll 2016a w ciągu 22 miesięcy leczenia (od początku fazy przedłużonej) leczenie zakończyło 73,3% pacjentów (Tab. 361).

Tab. 361. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.

Badanie	Punkt czasowy	lurazydon 40-120 mg/d		
		n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	141	254	55,5
Correll 2016a	22 miesiące	184	251	73,3

W ciągu 6 miesięcy z powodu braku skuteczności leczenie zakończyło 6,7% pacjentów stosujących lurazydon, natomiast w ciągu 22 miesięcy (badanie Correll 2016a) 15,9% pacjentów (Tab. 362).

Tab. 362. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.

Badanie	Punkt czasowy	lurazydon 40-120 mg/d		
		n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	17	254	6,7
Correll 2016a	22 miesiące	40	251	15,9

4.6.5 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w poprzednim rozdziale dotyczącym analizy skuteczności (rozdział 4.6.4).

W badaniu Correll 2016a większość parametrów bezpieczeństwa dotyczących zmiany masy ciała, BMI, obwodu w talii i parametrów zgrupowanych w podrozdziale „parametry metaboliczne” oceniano w dwóch okresach czasowych: 12 i 24 miesiące leczenia, w które włączono fazę ostrą (badanie krótkoterminowe), dlatego punktem odniesienia do wyznaczenia zmiany uzyskanych wyników był początek badania krótkoterminowego (Baseline ST). Ze względu na fakt, że w badaniu Stahl 2013 dla analogicznych punktów końcowych nie uwzględniono okresu leczenia badania krótkoterminowego, wyników nie można porównywać między badaniami ani bezpośrednio wnioskować na temat tendencji zmian w czasie.

4.6.5.1 Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w czasie 6 miesięcy leczenia w badaniu Stahl 2013 zaobserwowano u 65,9% pacjentów. Wyniki nie różniły się znacznie między analizowanymi grupami podzielonymi ze względu na lek przyjmowany w badaniu krótkoterminowym. W badaniu Correll 2016, w ciągu 22 miesięcy leczenia przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 68,8% pacjentów, oddzielna analiza grupy LUR-LUR wykazała zbliżoną wartość w omawianym punkcie końcowym. Szczegółowe wyniki zawiera Tab. 363.

Tab. 363. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	162	246	65,9
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	71	115	61,7
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	47	69	68,1
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	44	62	71,0
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	172	250	68,8
Correll 2016a	22 miesiące	LUR-LUR	125	191	65,4

4.6.5.2 Ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane

Wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniu Correll 2016a zanotowano u 9,8% pacjentów (Tab. 364).

Tab. 364. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	25	250	9,8

Przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w ciągu 22 miesięcy w badaniu Correll 2016a wystąpiło u 19,6% pacjentów (Tab. 365). Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu Stahl 2013 w czasie 6 miesięcy wystąpiły u 11,4% pacjentów, a wartości w poszczególnych grupach (LUR-LUR, OLA-LUR, PBO-LUR) były zbliżone do tego wyniku (Tab. 365).

Tab. 365. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	28	246	11,4
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	12	115	10,4
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	7	69	10,1
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	9	62	14,5
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	49	250	19,6

4.6.5.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W ciągu 6 miesięcy z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie zakończyło 12,2% pacjentów, natomiast w ciągu 22 miesięcy - 14,7% pacjentów (Tab. 366). Niewielka różnica pomiędzy uzyskanymi w badaniach odsetkami pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, przy znacznej różnicy w czasie trwania badań, może wskazywać na niezależność prawdopodobieństwa wystąpienia omawianego punktu końcowego od czasu trwania leczenia.

Tab. 366. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	30	246	12,2
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	37	251	14,7

4.6.5.4 Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzya

Występowanie pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych zostało odnotowane u 26,4% pacjentów w ciągu 6 miesięcy leczenia w badaniu Stahl 2013, natomiast w ciągu 22 miesięcy (Correll 2016a) ten sam punkt końcowy osiągnęło 19,2% wszystkich pacjentów (grupa LUR-LUR: 20,4%) (Tab. 367). Wyniki te są dość zbliżone, nie wskazują na istotną zależność występowania u pacjenta co najmniej jednego pozapiramidowego zdarzenia niepożądanego od czasu leczenia.

Tab. 367. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: co najmniej jedno pozapiramidowe zdarzenie niepożądane.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	65	246*	26,4
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	48	250	19,2
Correll 2016a	22 miesiące	LUR-LUR	39	191	20,4

*N założono jako populację bezpieczeństwa

W badaniu Correll 2016a podano również odsetek pacjentów, którzy w ciągu 22-miesięcznego leczenia otrzymywali leki antycholinergiczne - odsetek ten wyniósł 21,6% wszystkich pacjentów leczonych lurazydonem (Tab. 368).

Tab. 368. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.

Parametr bezpieczeństwa	Punkt czasowy	Badanie	lurazydon 40-80 mg/d		
			n	N	%
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	54	250	21,6

Akatyzja w 6-miesięcznym badaniu Stahl 2013 wystąpiła u 13% pacjentów, a w 22-miesięcznym okresie leczenia w badaniu Correll 2016 u 10,8% pacjentów (Tab. 369). Analiza w podgrupach w zależności od leku przyjmowanego w badaniu krótkoterminowym nie wykazała znaczących różnic w wynikach w omawianym punkcie końcowym.

Tab. 369. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: akatyzya.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	32	246	13,0
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	12	115	10,4
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	11	69	15,9

Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	9	62	14,5
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	27	250	10,8
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	22	191	11,5

Występowanie drżenia u pacjentów w obu analizowanych okresach leczenia podtrzymującego odnotowano u 2,4% pacjentów (Tab. 370), co może wskazywać na niezależność występowania tego zdarzenia niepożądanego od czasu leczenia pacjentów.

Tab. 370. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: drżenie.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	6	246*	2,4
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	6	250	2,4

*N założono jako populację bezpieczeństwa

Dystonia występowała częściej u pacjentów w badaniu Stahl 2013 (3,7%) niż w badaniu Correll 2016a (1,6%) (Tab. 371), jednak różnica ta nie jest znacząca, a odsetek pacjentów, którzy doświadczyli tego zdarzenia niepożądanego jest niski.

Tab. 371. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: dystonia.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	9	246*	3,7
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	4	250	1,6

*N założono jako populację bezpieczeństwa

Parkinsonizm wystąpił u 9,3% pacjentów w badaniu 6-miesięcznym oraz u 6,4% pacjentów w badaniu 22-miesięcznym (Tab. 372). Wartości te są dość zbliżone, a różnice między grupami w poszczególnych badaniach były nieznaczne.

Tab. 372. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: parkinsonizm.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	23	246	9,3
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	11	115	9,6
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	6	69	8,7
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	6	62	9,7
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	16	250	6,4
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	14	191	7,3

Zdecydowana większość pacjentów w badaniu Correll 2016a w czasie 22-miesięcznej terapii podtrzymującej z zastosowaniem lurazydonu nie uzyskała katerycznej zmiany (pogorszenia lub poprawy) w wynikach skal SAS, BAS lub AIMS (Tab. 373). Jest to wskaźnikiem utrzymania wyniku wejściowego pacjentów w ocenie objawów pozapiramidowych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali kateryczną zmianę wyniku we wspomnianych skalach: SAS - więcej pacjentów uzyskało pogorszenie niż poprawę wyniku, BAS - bardzo zbliżone odsetki

pacjentów uzyskały poprawę i pogorszenie wyniku, AIMS - zbliżone odsetki pacjentów uzyskały poprawę i pogorszenie (Tab. 373).

Tab. 373. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana ocen objawów pozapiramidowych w skalach AIMS, BAS i SAS po 22 miesiącach.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	lurazydon 40-80 mg/d		
			n	N	%
Brak zmiany w wyniku AIMS	Correll 2016a	22 miesiące	229	250	91,5
Brak zmiany w wyniku BAS	Correll 2016a	22 miesiące	200	250	80,0
Brak zmiany w wyniku SAS	Correll 2016a	22 miesiące	209	250	83,4
Znaczne pogorszenie w wyniku AIMS	Correll 2016a	22 miesiące	11	250	4,3
Znaczna poprawa w wyniku AIMS	Correll 2016a	22 miesiące	11	250	4,3
Znaczne pogorszenie w wyniku BAS	Correll 2016a	22 miesiące	26	250	10,2
Znaczna poprawa w wyniku BAS	Correll 2016a	22 miesiące	25	250	9,8
Znaczne pogorszenie w wyniku SAS	Correll 2016a	22 miesiące	36	250	14,5
Znaczna poprawa w wyniku SAS	Correll 2016a	22 miesiące	5	250	2,1

Wynik uzyskany w skalach SAS, BAS i AIMS w czasie trwania 6-miesięcznego badania Stahl 2013 nie różnił się znacząco od wyniku wejściowego pacjentów, co wskazuje na skuteczność leczenia podtrzymującego lurazydonem (Tab. 374).

Tab. 374. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana oceny objawów pozapiramidowych w skalach SAS, BAS i AIMS.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
objawy pozapiramidowe w SAS	Stahl 2013	6 miesięcy	0	-	246
objawy pozapiramidowe w BAS	Stahl 2013	6 miesięcy	0,1	-	246
objawy pozapiramidowe w AIMS	Stahl 2013	6 miesięcy	0	-	246

4.6.5.5 Masa ciała, BMI, obwód w talii

W badaniu 6-miesięcznym istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost masy ciała odnotowano u 5,3% pacjentów (Tab. 375). Spośród analizowanych w badaniu podgrup pacjentów największy odsetek z istotnym klinicznie wzrostem wagi wykazała grupa PBO-LUR.

W badaniu Correll 2016a, w 12-miesięcznym okresie obserwacji omawiany punkt końcowy osiągnęło 14,1% pacjentów, natomiast w 24-miesięcznym okresie leczenia - 22,4% pacjentów.

Tab. 375. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) masy ciała.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	12	227	5,3
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	5	107	4,7
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	1	65	1,5
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	6	55	10,9
Correll 2016a	12 miesięcy	lurazydon	14	99	14,1
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	15	67	22,4

Istotny klinicznie ($\geq 7\%$) spadek masy ciała wystąpił u 9,7% pacjentów w badaniu 6-miesięcznym Stahl 2013 (Tab. 376), a wynik ten przewyższa odsetek pacjentów, którzy w tym samym badaniu wykazali istotny klinicznie wzrost masy ciała.

W badaniu Correll 2016a omawiany punkt końcowy po 12 miesiącach leczenia osiągnęło 12,1% pacjentów, natomiast po 24 miesiącach: 11,9% pacjentów, wyniki te są zatem bardzo zbliżone wskazując na niezależność występowania istotnego klinicznie spadku wagi od czasu leczenia (Tab. 376).

Tab. 376. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) spadek masy ciała.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	22	227	9,7
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	7	107	6,5
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	12	65	18,5
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	3	55	5,5
Correll 2016a	12 miesięcy	lurazydon	12	99	12,1
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	8	67	11,9

W badaniu 6-miesięcznym wzrost wagi wystąpił u 5,3% pacjentów, a wartości w podgrupach były zbliżone (Tab. 377). W 22-miesięcznym leczeniu podtrzymującym w badaniu Correll 2016a omawiany punkt końcowy osiągnęło 6% pacjentów, a w oddzielnie analizowanej grupie LUR-LUR analogiczny odsetek pacjentów wyniósł 5,2%, był zatem bardzo zbliżony do wyniku uśrednionego. Porównanie wyników z dwóch analizowanych badań sugeruje brak znaczącej zależności uzyskanych wyników od czasu leczenia (6-22 miesiące) w omawianym punkcie końcowym.

Tab. 377. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: wzrost wagi.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	13	246	5,3
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	7	115	6,1
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	2	69	2,9
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	4	62	6,5

Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	15	250	6,0
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	10	191	5,2

Zmiana masy ciała w badaniu Stahl 2013 wskazuje na przewagę lurazydonu: średnia zmiana masy ciała była ujemna, co oznacza spadek wagi, największa różnica zaobserwowana została w grupie OLA-LUR, co wytłumaczyć można tendencją do przybierania na wadze wśród pacjentów leczonych olanzapiną w pierwszej części badania, czemu lurazydon skutecznie przeciwdziałał w fazie przedłużonej (Tab. 378).

W badaniu Correll 2016a po 12 miesiącach leczenia (faza ostra + przedłużona) zmiana masy ciała była nieznaczna (0,4 kg), również w grupie LUR-LUR (0,7 kg) (Tab. 378). Po 24 miesiącach leczenia wartość średniej zmiany wagi w obu analizowanych grupach (lurazydon i LUR-LUR) wzrosła, jednak wzrost ten nie był duży w całej analizowanej populacji.

Tab. 378. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana masy ciała, kg.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-0,3	4,1	227
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	0,1	3,5	115
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-1,8	4,9	69
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	0,9	3,6	62
Correll 2016 a	12 miesięcy	lurazydon	0,4	6,3	99
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	0,7	8	67
Correll 2016 a	12 miesięcy	LUR-LUR	0,7	5	77
Correll 2016 a	24 miesiące	LUR-LUR	1,4	5,9	51

Znacząca korzystna i niekorzystna zmiana współczynnika masy ciała oceniana była w badaniu Correll 2016a po 24 miesiącach leczenia lurazydonem wystąpiła u podobnego odsetka pacjentów: zmiana BMI z nadwagi/otyłości do normy wystąpiła u 4,7% pacjentów (Tab. 379), natomiast zmiana BMI z niedowagi/normy do nadwagi u 6,4% pacjentów (Tab. 380).

Tab. 379. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana BMI z nadwagi/otyłości do normy.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	3	67*	4,7

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 380. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana BMI z niedowagi/normy do nadwagi.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	4	67*	6,4

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Średnia zmiana BMI w badaniu Stahl 2013 była nieznaczna, największą wartość osiągnęła w grupie OLA-LUR, co zgadza się z przytoczonym wcześniej uzasadnieniem w kwestii zmiany masy ciała.

W dłuższym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem czasu trwania badania krótkoterminowego, zmiana BMI po 12 miesiącach leczenia była niska: 0,2 kg/m², a po 24 miesiącach leczenia była nieznacznie wyższa: 0,3 kg/m² (Tab. 381). Grupa LUR-LUR badaniu Correll 2016a uzyskała bardzo zbliżone wyniki do grupy lurazydonu.

Tab. 381. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana BMI, kg/m².

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-0,1	1,4	227
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	0,1	1,2	107
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-0,6	1,6	65
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	0,3	1,3	55
Correll 2016 a	12 miesięcy	lurazydon	0,2	2,3	99
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	0,3	2,9	67
Correll 2016 a	12 miesięcy	LUR-LUR	0,3	1,9	77
Correll 2016 a	24 miesiące	LUR-LUR	0,5	2,3	51

Zmiana obwodu w talii w badaniu Stahl 2013 (6 miesięcy) była ujemna: -1,2 cm, co wskazuje na korzystny wpływ lurazydonu na kolejny parametr związany z wagą pacjenta (Tab. 382). Wśród podgrup analizowanych w badaniu od wyniku średniego najbardziej odbiegała grupa PBO-LUR, która uzyskała zmianę obwodu w talii na poziomie 0,1 cm.

Dane z badania Correll 2016a wskazują na nieznaczny wzrost obwodu w talii po 12 miesiącach leczenia: 0,4 cm, i bardzo niewielką różnicę tej wartości po uwzględnieniu kolejnych 12 miesięcy leczenia: 0,6 cm (Tab. 382). Wyniki przedstawiają się bardzo podobnie w obu analizowanych grupach.

Tab. 382. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana obwodu w talii, cm.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-1,2	9,5	173
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-1,4	12	84
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-1,8	7,1	47
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	0,1	5,2	42
Correll 2016 a	12 miesięcy	lurazydon	0,4	5,5	99
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	0,6	5,7	67
Correll 2016 a	12 miesięcy	LUR-LUR	0,3	4,6	77
Correll 2016 a	24 miesiące	LUR-LUR	0,6	4,7	51

4.6.5.6 Prolaktyna

Zmianę poziomu prolaktyny na wysoki, zdefiniowany jako $>17,7$ ng/mL u mężczyzn oraz $>29,2$ ng/mL u kobiet, uzyskało 11,8% pacjentów po 6 miesiącach leczenia podtrzymującego w badaniu Stahl 2013 oraz 9,1% pacjentów w czasie 24 miesięcy leczenia ostrej i podtrzymującej fazy badania Correll 2016a (Tab. 383).

Tab. 383. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn $> 17,7$ ng/mL; u kobiet $>29,2$ ng/mL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	27	228*	11,8
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	20	219**	9,1

* N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

** N wyznaczono na podstawie n i odsetków podanych w publikacji

Średnia zmiana poziomu prolaktyny po 6 miesiącach fazy przedłużonej leczenia była bardzo niska dla uogólnionej grupy lurazydonu, jednak znacznie różniła się ona w podgrupach (Tab. 384): grupa LUR-LUR wykazała stosunkowo niewielki spadek poziomu prolaktyny: $-1,1$ ng/mL; grupa OLA-LUR uzyskała większy spadek poziomu prolaktyny: $-4,8$ ng/mL; grupa PBO-LUR wykazała natomiast wzrost poziomu prolaktyny o $7,3$ ng/mL.

W badaniu Correll 2016a średnia zmiana poziomu prolaktyny dla całej populacji była dodatnia po 12 miesiącach leczenia ($1,3$ ng/mL), natomiast dla grupy LUR-LUR była ujemna ($-1,4$ ng/mL) (Tab. 384). Po 24 miesiącach obie analizowane grupy wykazały spadek poziomu prolaktyny: grupa lurazydonu o $-2,3$ ng/mL, natomiast grupa LUR-LUR o $-2,3$ ng/mL.

Tab. 384. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-0,2	25,6	228
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-1,1	32	107
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-4,8	13,1	66
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	7,3	21,2	55
Correll 2016a	12 miesięcy	lurazydon	1,3	24,6	98
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	-2,3	19	66
Correll 2016a	12 miesięcy	LUR-LUR	-1,4	18,8	76
Correll 2016a	24 miesiące	LUR-LUR	-2,3	17,3	50

4.6.5.7 EKG

Żaden z pacjentów leczonych lurazydonem nie wykazał skorygowanego odstępu QT dłuższego niż 500 ms w obu analizowanych badaniach (Tab. 385).

Tab. 385. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: odstęp QTc >500ms.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	0	246*	0,0
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	0	222**	0,0

* N założono jako populację bezpieczeństwa

** nie podano N, wyznaczono na podstawie wyników (n i %) dla podobnego punktu końcowego

Wzrost odstępu QTc ≥ 60 ms po 6 miesiącach leczenia w badaniu Stahl 2013 wystąpił u 1 pacjenta (0,4% populacji), natomiast po 24 miesiącach leczenia w badaniu Correll 2016a wystąpił u 2 pacjentów (0,9%) (Tab. 386). Są to zatem bardzo niskie odsetki, na podstawie których nie można jednoznacznie wnioskować o wpływie leczenia lurazydonem na omawiany punkt końcowy.

Tab. 386. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: wzrost odstępu QTc ≥ 60 ms.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	1	246*	0,4
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	2	222**	0,9

* N założono jako populację bezpieczeństwa

** nie podano N, wyznaczono na podstawie wyników (n i %)

Średnia zmiana długości odcinka QTc w badaniu Correll 2016a analizowana była po 24 miesiącach leczenia, czyli po okresie leczenia fazy ostrej i przedłużonej, i wyniosła ona 4,7 ms (Tab. 387).

Tab. 387. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana QTc, ms.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	4,7	17,8*	250*

* N założono jako populację bezpieczeństwa

4.6.5.8 Inne

4.6.5.8.1 Zdarzenia związane z układem nerwowym

Tab. 388. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: bezsenność.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	27	246	11,0
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	9	115	7,8
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	10	69	14,5
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	8	62	12,9

Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	20	250	8,0
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	16	191	8,4

Tab. 389. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: nerwowość.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	8	246	3,3

Tab. 390. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: niepokój.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	15	246	6,1
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	9	115	7,8
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	2	69	2,9
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	4	62	6,5
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	19	250	7,6
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	9	191	4,7

Tab. 391. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: senność.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	24	246	9,8
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	12	115	10,4
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	5	69	7,2
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	7	62	11,3
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	27	250	10,8
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	20	191	10,5

4.6.5.8.2 Parametry metaboliczne

Tab. 392. Bezpieczeństwo lurazydonu w je dno ramie nnych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu cholesterolu całkowitego.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
				n	N	%
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL	Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	20	209*	9,8
	Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	4	58*	6,9
	Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	12	100*	12,0
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego z niskiego/normalnego na wysoki: > 200 mg/dL	Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	15	219	6,8
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego z wysokiego do normy: ≤ 200 mg/dL	Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	35	219	16,0

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 393. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-7,1	30,9	209
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-2,5	29,4	100
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-20,3	30,6	58
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	-1	30,1	51
Correll 2016 a	12 miesięcy	lurazydon	0,1	30,6	99
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	-3,8	32,4	64
Correll 2016 a	12 miesięcy	LUR-LUR	-0,8	29,5	77
Correll 2016 a	24 miesiące	LUR-LUR	-4,6	28,5	48

Tab. 394. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	3	51*	5,9
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	3	58*	5,2
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	19	100*	19,0

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 395. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-0,9	9,6	209
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-2,4	8,6	100
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	0,3	11,1	58
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	0,5	9,4	51
Correll 2016 a	12 miesięcy	lurazydon	-2,1	9,9	99
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	-2,4	10,6	64
Correll 2016 a	12 miesięcy	LUR-LUR	-2,2	10	77
Correll 2016 a	24 miesiące	LUR-LUR	-2,4	10,8	48

Tab. 396. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu LDL.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
				n	N	%
Zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL	Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	16	209*	7,8
	Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	5	58*	8,6
	Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	14	100*	14,0
Zmiana poziomu LDL z niskiego/normalnego na wysoki: > 129 mg/dL	Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	15	219	6,8

Zmiana poziomu LDL z wysokiego do normy: ≤ 129 mg/dL	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	21	219	9,6
---	---------------	-------------	-----------	----	-----	-----

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 397. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-2,6	27	209
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	1,2	28,9	100
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-9,6	23	58
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	-2,3	26,5	51
Correll 2016a	12 miesięcy	lurazydon	1,4	23,2	99
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	-2,7	22,5	64
Correll 2016a	12 miesięcy	LUR-LUR	1,9	22,9	77
Correll 2016a	24 miesiące	LUR-LUR	-2,8	21,5	48

Tab. 398. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu glukozy.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
				n	N	%
Zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 99 mg/dL	Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	38	226*	16,8
Zmiana poziomu glukozy z niskiego/normalnego na wysoki: > 100 mg/dL	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	52	217	24,1
Zmiana poziomu glukozy z wysokiego do normy: ≤ 100 mg/dL	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	28	217	12,9

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 399. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	0,9	28,8	226
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	6,2	26,3	106
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-7,8	35,2	66
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	1,2	22,1	54
Correll 2016a	12 miesięcy	lurazydon	4	18,7	98
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	1,6	18,4	65
Correll 2016a	12 miesięcy	LUR-LUR	5	19,2	76
Correll 2016a	24 miesiące	LUR-LUR	3,3	17,3	49

Tab. 400. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu HbA1c.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
				n	N	%

Zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6%	Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	4	226*	1,9
Zmiana poziomu HbA1c z niskiego/normalnego na wysoki: > 6%	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	13	214	6,1
Zmiana poziomu HbA1c z wysokiego do normy: ≤ 6%	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	10	214	4,7

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 401. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana HbA1c, %.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-0,06	0,41	205
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-0,05	0,26	99
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-0,15	0,64	56
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	0,03	0,28	50
Correll 2016a	12 miesięcy	lurazydon	-0,04	0,4	96
Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	0,13	0,4	61
Correll 2016a	12 miesięcy	LUR-LUR	-0,02	0,3	74
Correll 2016a	24 miesiące	LUR-LUR	0,16	0,31	46

Tab. 402. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu insuliny na wysoki: > 28mU/L.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
				n	N	%
Zmiana poziomu insuliny na wysoki: > 28mU/L	Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	16	226*	7,0

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 403. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-2,4	28,9	228
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-1,4	27,9	107
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-5,7	37,4	66
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	-0,5	16,8	55

Tab. 404. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu trójglicerydów.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
				n	N	%
Zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL	Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	4	209*	2
	Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	2	58*	3,4
	Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	8	100*	8
Zmiana poziomu trójglicerydów z niskiego/normalnego na wysoki: > 203 mg/dL	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	18	219	8,2

Zmiana poziomu trójglicerydów z wysokiego do normy: ≤ 203 mg/dL	Correll 2016a	24 miesiące	lurazydon	20	219	9,1
--	---------------	-------------	-----------	----	-----	-----

*N założono jako odpowiadającą LOCF liczbę pacjentów dla danego parametru

Tab. 405. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			zmiana	SD	N
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	-18,3	95,3	209
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	-5,6	79,5	100
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	-57,2	129	58
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	1	61,7	51
Correll 2016 a	12 miesięcy	lurazydon	1,3	118,1	99
Correll 2016 a	24 miesiące	lurazydon	-2	126,5	64
Correll 2016 a	12 miesięcy	LUR-LUR	-7,9	87,7	77
Correll 2016 a	24 miesiące	LUR-LUR	-15,1	117,1	48

4.6.5.8.3 Zdarzenia związane z bólem

Tab. 406. Bezpieczeństwo lurazydonu w jedno ramiennej badaniach otwartych: ból głowy.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	18	246	7,3
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	9	115	7,8
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	2	69	2,9
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	7	62	11,3
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	15	250	6,0
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	12	191	6,3

4.6.5.8.4 Zdarzenia związane z układem pokarmowym

Tab. 407. Bezpieczeństwo lurazydonu w jedno ramiennej badaniach otwartych: nudności.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	24	246	9,8
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	7	115	6,1
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	5	69	7,2
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	12	62	19,4
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	21	250	8,4
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	10	191	5,2

Tab. 408. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: wymioty.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	16	246	6,5
Stahl 2013	6 miesięcy	LUR-LUR	7	115	6,1
Stahl 2013	6 miesięcy	OLA-LUR	5	69	7,2
Stahl 2013	6 miesięcy	PBO-LUR	4	62	6,5
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	22	250	8,8
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	12	191	6,3

Tab. 409. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząco odbiegające od normy wyniki prób wątrobowych po 24 miesiącach.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	lurazydon 40-120 mg/d		
		n	N	%
Znacząco odbiegający od normy wynik ALT (aminotransferaza alaninowa)	Correll 2016 a	4	235**	1,7
Znacząco odbiegający od normy wynik AST (aminotransferaza asparaginianowa)	Correll 2016 a	3	231**	1,3

4.6.5.8.5 Pozostałe

Tab. 410. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: myśli samobójcze.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	1	246	0,4

Tab. 411. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: pogorszenie schizofrenii.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	9	246	3,7

Tab. 412. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: schizofrenia.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Correll 2016 a	22 miesiące	lurazydon	31	250	12,4
Correll 2016 a	22 miesiące	LUR-LUR	23	191	12,0

Tab. 413. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zaburzenia psychiatryczne lub ostra psychoza.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%

Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	7	246	2,8
------------	------------	-----------	---	-----	-----

Tab. 414. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: próba samobójcza.

Badanie	Punkt czasowy	Grupa	lurazydon 40-120 mg/d		
			n	N	%
Stahl 2013	6 miesięcy	lurazydon	1	246	0,4
Correll 2016a	22 miesiące	lurazydon	1	250	0,4

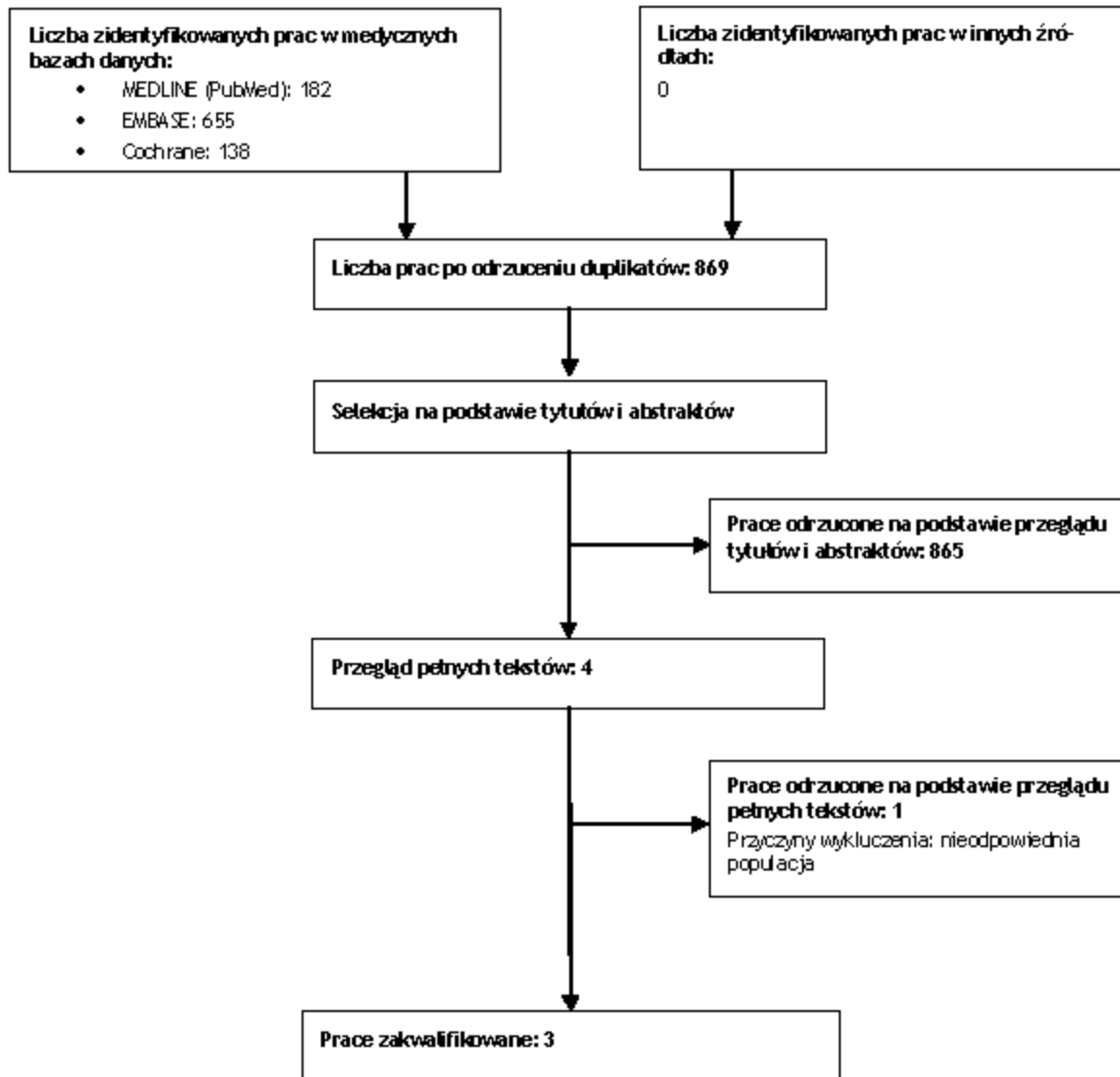
Tab. 415. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: przyjmowanie innych leków.

Parametr bezpieczeństwa	Badanie	lurazydon 40-80 mg/d		
		n	N	%
Odsetek pacjentów otrzymujących leki przeciwłękowe (anksjolityczne)	Correll 2016a	92	250	36,8
Odsetek pacjentów otrzymujących leki uspokajająco-nasenne	Correll 2016a	56	250	22,4
Odsetek pacjentów otrzymujących niesteroidowe leki przeciwzapalne	Correll 2016a	28	250	11,2

4.7 Analiza efektywności praktycznej

W wyniku przeglądu systematycznego badań rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego dnia 21.05.2018 r. zidentyfikowano 3 publikacje pełnotekstowe dotyczące stosowania lurazydonu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią: Newcomer 2018, Rajagopalan 2017, Osborne 2018 (schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 54).

Ryc. 54. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania (PRISMA) - przegląd systematyczny na dzień 21.05.2018.



4.7.1 Badanie Newcomer 2018

Publikacja Newcomer 2018 opisuje retrospektywne badanie kohortowe porównujące liczbę hospitalizacji pomiędzy dorosłymi pacjentami ze schizofrenią, którzy zmienili wcześniejszą terapię lekami przeciwpsychotycznymi na monoterapię lurazydonem lub kwetiapiną.

Jakość badania oceniono na wysoką wg skali NOS dla badań kohortowych (patrz Aneks 8.10.1).

W badaniu wykorzystano dane z dwóch amerykańskich rejestrów - Truven Health MarketScan® Medicaid Multi-State Database obejmującego dane od 1 kwietnia 2010 roku do 31 grudnia 2012 roku i dotyczącego pacjentów leczonych w ramach Medicaid oraz MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database obejmującego dane pacjentów posiadających ubezpieczenie komercyjne od 1 kwietnia 2010 roku do 31 października 2013 rok. Wyniki pacjentów analizowane były w okresie 6 miesięcy przed zmianą terapii oraz 6 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki lurazydonu lub kwetiapiny. W badaniu po-

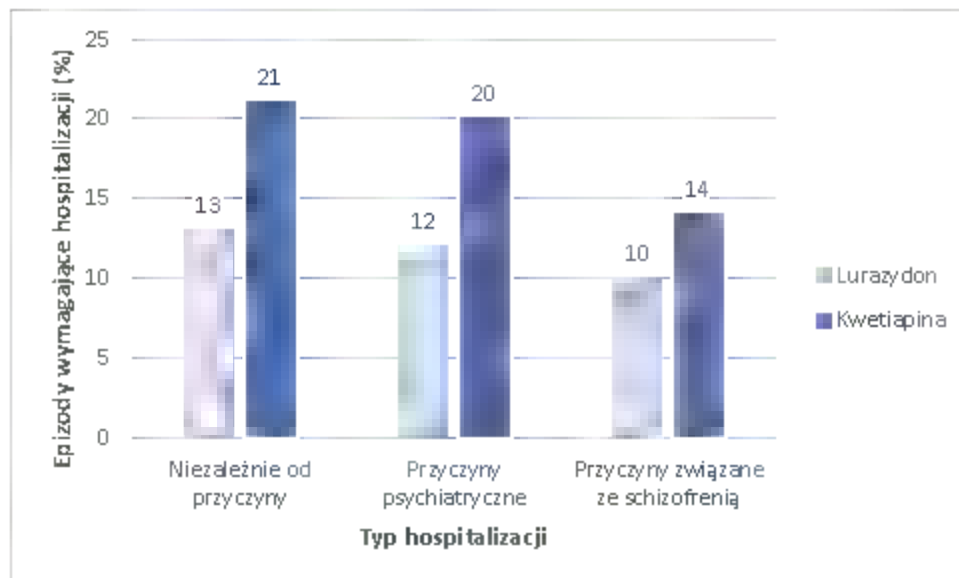
równywano liczbę hospitalizacji pacjentów w trzech grupach: niezależnie od przyczyny, z przyczyn psychiatrycznych oraz z przyczyn związanych ze schizofrenią. Stratyfikacja wyników została przeprowadzona na podstawie ubezpieczenia posiadanego przez pacjenta (grupa Medicaid oraz grupa pacjentów z ubezpieczeniem komercyjnym).

Do grupy stosującej lurazydon zakwalifikowano 238 pacjentów (średnia wieku 37,1 roku, 61% stanowiły kobiety). W grupie przyjmującej kwetiapinę znalazło się 435 pacjentów (średnia wieku 37,6 roku, 52% stanowiły kobiety). U pacjentów stosujących lurazydon istotnie rzadziej występowała konieczność hospitalizacji niezależnie od przyczyny - 13% w porównaniu do 21% w grupie stosującej kwetiapinę (OR=1,64; 95% CI: 1,05; 2,57; $p<0,05$). Niższa liczba hospitalizacji wystąpiła również z powodów psychiatrycznych - 12% w grupie lurazydonu w porównaniu z 20% w grupie kwetiapiny (OR=1,74; 95% CI: 1,11; 2,75; $p<0,05$). Procent epizodów związanych ze schizofrenią, który wymagał hospitalizacji był podobny w obu grupach (10% w grupie lurazydonu i 14% w grupie kwetiapiny). Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami może być spowodowany niewielką liczbą hospitalizacji z przyczyn związanych ze schizofrenią. Niekoniecznie brak istotnej różnicy musi być jednoznaczny z brakiem różnicy klinicznej (Ryc. 55).

Pacjenci z grupy lurazydonu przyjmowali terapię istotnie dłużej niż pacjenci z grupy kwetiapiny. Średnia długość tego okresu wyniosła 123,1 dnia w grupie lurazydonu oraz 115,4 dnia w grupie kwetiapiny ($p<0,05$). Może to wynikać z różnic w skuteczności i tolerancji leku przez pacjentów pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną.

Opisane badanie potwierdza wcześniejsze wyniki wskazujące na możliwe powiązanie lurazydonu ze zmniejszonym ryzykiem hospitalizacji u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci z grupy lurazydonu dłużej stosowali terapię, co w zestawieniu z danymi o hospitalizacji może sugerować, że dłuższy czas stosowania lurazydonu bez przerw mógł wpłynąć na niższą liczbę epizodów wymagających hospitalizacji.

Ryc. 55. Procent hospitalizacji niezależnie od przyczyny, z przyczyn psychiatrycznych oraz z przyczyn związanych ze schizofrenią w grupach pacjentów stosujących lurazydon lub kwetiapinę.



4.7.2 Badanie Rajagopalan 2017

W retrospektywnym badaniu Rajagopalan 2017 wykorzystano dane z rejestrów Truven Health MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database (baza pacjentów z ubezpieczeniem komercyjnym) i Truven Medicaid Multi-State Database (baza pacjentów objętych ubezpieczeniem w ramach Medicaid).

Jakość badania oceniono na wysoką wg skali NOS dla badań kohortowych (patrz Aneks 8.10.1).

Do badania włączono 1989 dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którym w terminie od 1 października 2010 roku do 30 września 2011 roku zalecono monoterapię lurazydonem, aripiprazolem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem lub zyprazydonem. Lurazydon zaproponowano 209 pacjentom. W publikacji porównano długość stosowania terapii w grupie pacjentów stosujących lurazydon z wynikami pacjentów z innych grup. Analizowano wyniki pacjentów w okresie 12 miesięcy przed przepisaniem terapii oraz 6 miesięcy po przepisaniu terapii. Oceniano stosunek liczby dni, w których pacjent stosował lek do sumarycznej liczby dni w ciągu 6 analizowanych miesięcy (ang. *Medication Possession Ratio, MPR*), współczynnik przerywania zalecanej terapii oraz średni czas do przerwania terapii. Pacjentów stratyfikowano ze względu na rodzaj posiadanego ubezpieczenia (grupa Medicaid oraz grupa pacjentów z ubezpieczeniem komercyjnym).

W grupie Medicaid 146 pacjentów przyjmowało lurazydon (średnia wieku 43,5 roku, 47,9% kobiet), 123 pacjentów aripiprazol, 159 pacjentów olanzapinę, 278 pacjentów kwetiapinę, 568 pacjentów stosowało rysperydon, a 139 pacjentów zyprazydon. Średnia wieku w grupach wyniosła od 40,8 lat do 43,5 lat (Tab. 416).

W grupie ubezpieczonych komercyjnie 63 pacjentów stosowało lurazydon (średnia wieku 40 lat, 42,9% kobiet), 111 pacjentów aripiprazol, 100 pacjentów olanzapinę, 66 pacjentów kwetiapinę, 196 pacjentów przyjmowało rysperydon, a 40 pacjentów zyprazydon. Średnia wieku w grupach wyniosła od 38 lat do 40,4 lat (Tab. 417).

W grupie Medicaid średni wynik MPR dla pacjentów stosujących lurazydon był istotnie wyższy (0,60) w porównaniu z pacjentami stosującymi inne leki przeciwpsychotyczne (wyniki od 0,41 do 0,48, $p < 0,05$). Adherencja w grupie pacjentów stosujących lurazydon również była wyższa w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Procent pacjentów przerywających leczenie na ponad 45 dni w grupie lurazydonu był istotnie niższy niż w grupach stosujących inne leki przeciwpsychotyczne (49,5% w porównaniu do wyników od 62,3% do 68,3%; $p < 0,05$ dla każdego porównania). Średnia liczba dni ciągłego stosowania leku w grupie lurazydonu wyniosła 107 dni w porównaniu do 74 - 87 dni w innych grupach ($p < 0,05$ dla wszystkich porównań) (Tab. 416).

Tab. 416. Adherencja pacjentów z grupy Medicaid w ciągu 6 miesięcy badania.

	Lurazydon	Aripiprazol	Olanzapina	Kwetiapina	Rysperydon	Zyprazydon
Liczba pacjentów	146	123	159	278	568	139
Średnia wieku (lata)	43,5	40,8	41,5	42,3	42,0	41,6
Kobiety (%)	47,9	42,3	37,1	44,6	44,9	52,5
Średni wynik MPR w ciągu 6	0,60 (0,36)	0,47 (0,31)*	0,48 (0,34)*	0,46 (0,33)*	0,44 (0,33)*	0,41 (0,33)*

	Lurazydon	Arypirazol	Olanzapina	Kwetiapina	Risperidon	Zyprazydon
miesiący (SD)						
Pacjenci, którzy przegrali stosowanie terapii	49,3%	64,2%*	62,3%*	63,3%*	66,2%*	68,3%*
Średnia liczba dni nieprzerwanego stosowania terapii (SD)	107 (64)	85 (56)*	87 (62)*	82 (60)*	79 (59)*	74 (59)*

*p<0,05 w porównaniu z lurazydonem

W grupie pacjentów ubezpieczonych komercyjnie, średni wynik MPR w grupie stosującej lurazydon wyniósł 0,61 i był istotnie wyższy niż w grupie stosującej kwetiapinę (0,44) czy zyprazydon (0,43). Procent pacjentów przerywających stosowaną terapię na ponad 45 dni w grupie lurazydonu był istotnie niższy (44,4%) niż u pacjentów stosujących arypirazol (63,1%), olanzapinę (62,0%), kwetiapinę (72,7%) oraz zyprazydon (70,0%). Średnia liczba dni stosowania terapii była najwyższa w grupie pacjentów stosujących lurazydon (110 dni) - wystąpiła istotna różnica w porównaniu do grupy pacjentów przyjmującej kwetiapinę (79 dni) i zyprazydon (78 dni) (Tab. 417).

Tab. 417. Adherencja pacjentów z ubezpieczeniem komercyjnym w ciągu 6 miesięcy badania.

	Lurazydon	Arypirazol	Olanzapina	Kwetiapina	Risperidon	Zyprazydon
Liczba pacjentów	63	111	100	66	196	40
Średnia wieku (lata)	40,0	38,2	40,4	40,1	38,0	38,2
Kobiety (%)	42,9	49,5	33,0	30,3	36,2	45,0
Średni wynik MPR w ciągu 6 miesięcy (SD)	0,61 (0,33)	0,51 (0,33)	0,54 (0,33)	0,44 (0,31)*	0,60 (0,34)	0,43 (0,34)*
Pacjenci, którzy przegrali stosowanie terapii	44,4%	61,3%*	62,0%*	72,7%*	54,1%	70,0%*
Średnia liczba dni nieprzerwanego stosowania terapii (SD)	110 (59)	92 (60)	96 (60)	79 (55)*	107 (61)	78 (61)*

*p<0,05 w porównaniu z lurazydonem

Pacjenci, którzy stosowali lurazydon wykazywali wyższą adherencję i niższy współczynnik przerywania terapii w porównaniu do pacjentów stosujących inne leki przeciwpsychotyczne. Według badania Weiden 2004 u pacjentów ze schizofrenią niestosujących leków przeciwpsychotycznych regularnie występuje dwukrotnie wyższe ryzyko hospitalizacji w porównaniu do pacjentów stosujących terapię regularnie. Zwiększona adherencja pacjentów w grupie stosującej lurazydon w porównaniu do grupy stosującej kwetiapinę może wpływać na obniżenie konieczności hospitalizacji takich pacjentów.

4.7.3 Badanie Osborne 2018

Celem prospektywnego obserwacyjnego badania Osborne 2018 było określenie wpływu różnych czynników na decyzję pacjenta o przerwaniu terapii lurazydonem przed zakończeniem badania trwającego rok. Analizowano wyniki 69 pacjentów stosujących lurazydon pomiędzy sierpniem 2014 roku a sierpniem 2015 roku. Oceniano czas do przerwania udziału w badaniu.

Jakość badania Osborne 2018 oceniono wg skali NICE dla badań jednoramiennych. Badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów wg skali NICE (patrz Aneks 8.11).

U 34 pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano schizofrenię (49%), u 12 (17%) zaburzenia schizoafektywne, 18 pacjentów (26%) cierpiało na chorobę afektywną dwubiegunową, a 5 pacjentów (7%) otrzymało inną diagnozę. Największy odsetek pacjentów (51%) chorował od maksymalnie 4 lat, 22% pacjentów od 5-9 lat, a u 28% chorobę zdiagnozowano ponad 10 lat przed rozpoczęciem badania. U 33 pacjentów (48%) wykazano oporność na leczenie stosowane w badaniu (Tab. 418).

Tab. 418. Charakterystyka populacji.

Dawka lurazydonu	Liczba pacjentów w badaniu, n (%)	Liczba pacjentów kontynuujących leczenie, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie, n (%)
	69 pacjentów	24 pacjentów	45 pacjentów
Płeć			
Kobiety	35 (51)	13 (37)	22 (63)
Mężczyźni	34 (49)	11 (32)	23 (68)
Średnia wieku (lata)			
16-35	21 (30)	5 (24)	16 (76)
26-49	32 (46)	8 (31)	18 (69)
≥ 50	16 (23)	5 (31)	11 (69)
Diagnoza			
Schizofrenia	34 (49)	11 (32)	23 (68)
Zaburzenia schizoafektywne	12 (17)	2 (17)	10 (83)
Choroba afektywna dwubiegunowa	18 (26)	7 (39)	11 (61)
Inna	5 (7)	4 (80)	1 (20)
Czas trwania choroby (lata)			
0-4	35 (51)	12 (34)	23 (66)
5-9	15 (22)	4 (27)	11 (73)
≥ 10	19 (28)	8 (42)	11 (58)

Pacjentów podzielono na grupy ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne. W grupie, w której nie stosowano wcześniej leczenia lekami przeciwpsychotycznymi lub zastosowano mniej niż 3 różne leki znalazło się 25 pacjentów (36%), natomiast minimum 3 różne leki przeciwpsychotyczne stosowało 44 pacjentów (64%). Przyczynami zmiany poprzedniego leczenia na lurazydon były niewielka efektywność poprzedniego leku

(34 pacjentów, 49%), nietolerancja leku (25 pacjentów, 36%) oraz inne przyczyny, w tym decyzja pacjenta (10 pacjentów, 14%).

Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania lurazydonu były ostre zaburzenia ruchu u 6 pacjentów, które odnotowano średnio 111 dni po rozpoczęciu stosowania lurazydonu o średniej dawce 34 mg, a także akatyzja u 4 pacjentów 65 dni po rozpoczęciu badania (dawka 44 mg) oraz bezsenność u 3 pacjentów po 49 dniach (dawka 31 mg).

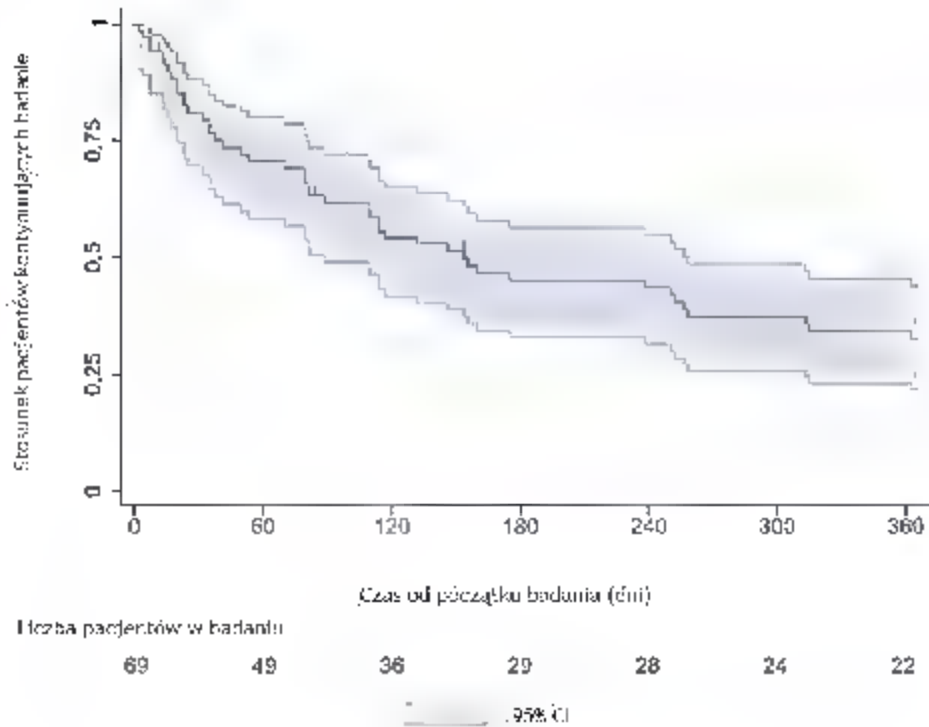
Liczba pacjentów przerywających terapię była powiązana ze stosowaną dawką lurazydonu (Tab. 419). W grupach pacjentów stosujących średnie i wysokie dawki leku wykazano odpowiednio o 75% i 86% niższe ryzyko przerwania terapii w porównaniu do grupy stosującej niskie dawki lurazydonu (odpowiednio $p < 0,001$, $p = 0,001$).

Tab. 419. Stosowane dawki lurazydonu.

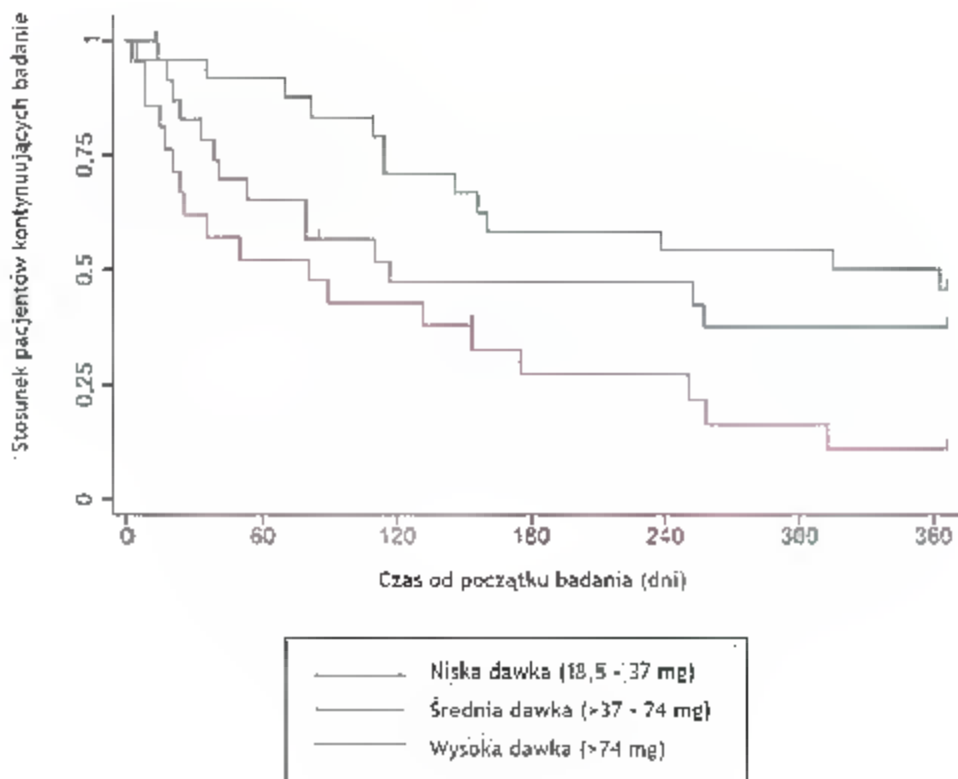
Dawka lurazydonu	Liczba pacjentów w badaniu, n (%)	Liczba pacjentów kontynuujących leczenie, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie, n (%)
	69 pacjentów	24 pacjentów	45 pacjentów
Niska (18,5 - 37 mg)	21 (30)	3 (14)	18 (86)
Średnia (>37 - 74 mg)	23 (33)	9 (39)	14 (61)
Wysoka (>74 - 148 mg)	25 (36)	12 (48)	13 (52)

Przed upływem 1. roku badania 65% pacjentów przerwało leczenie lurazydonem. (Ryc. 56) W większości powodem przerwania leczenia było odczuwanie braku efektywności leczenia, co może być wytłumaczone wysokim odsetkiem pacjentów opornych na leczenie. Pacjenci otrzymujący wyższe dawki lurazydonu rzadziej rezygnowali ze stosowania tego leku przed upływem 1 roku. (Ryc. 57) Około 80% pacjentów, którzy nie wykazywali oporności na leczenie i dobrze tolerowali wcześniejsze leki przeciwpsychotyczne, stosowało lurazydon przez cały rok obserwacji.

Ryc. 56. Stosunek pacjentów kontynuujących leczenie lurazydonem do pacjentów, którzy przerywali terapię w ciągu roku obserwacji.



Ryc. 57. Stosunek pacjentów kontynuujących terapię lurazydonem do pacjentów, którzy przerywali terapię w ciągu roku obserwacji w zależności od stosowanej dawki leku.



Przerwanie leczenia ze względu na działania niepożądane lurazydonu występowało częściej w grupie stosującej niższe dawki leku (9 z 18 pacjentów) niż w grupie o średniej dawce (6 z 14 pacjentów) czy wysokiej dawce (1 z 13 pacjentów).

Liczba pacjentów rezygnujących ze stosowania lurazydonu może zostać zmniejszona dzięki lepszemu dostosowywaniu dawki do pacjenta. Większe korzyści występują u pacjentów, u których nie wystąpiła wcześniej oporność na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi

4.8 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 28.05.2018 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa lurazydonu.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie lurazydonu.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczące leku Latuda® zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Latuda®. (EPAR Latuda)

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Latuda® (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to akatyzja (przymus bycia w ciągłym ruchu) i senność.

Leku Latuda® nie należy stosować łącznie z lekami znanymi jako silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub silne aktywatory cytochromu CYP3A4, które mogą wpłynąć na stężenie lurazydonu we krwi.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Latuda® znaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa. (ChPL Latuda)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lurazydonu oceniano dla dawek 18,5-148 mg w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią leczonych przez okres do 52 tygodni oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęstsze ($\geq 10\%$) działania niepożądane to akatyzja i senność, których nasilenie było zależne od wielkości dawki przy dawkowaniu do 111 mg na dobę.

Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli

Działania niepożądane leku uzyskane ze zbiorczych danych i pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej i zalecanego terminu wymieniono poniżej. (Tab. 420) Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości.

Zastosowana klasyfikacja częstości to:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 420. Działania niepożądane lurazydonu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Eozynofilia	Leukopenia**** Neutropenia**** Niedokrwistość****
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała	Ostabienie taknienia Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna noc Pobudzenie Lęk Niepokój psychoruchowy	Koszmary senne Katatonia		Zachowania samobójcze**** Napady paniki**** Zaburzenia snu****
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja Senność*	Parkinsonizm** Zawroty głowy Dystonia*** Dyskinezy	Ospatość Dyzartria Późne dyskinezy	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)	Drgawki****
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika					Zawroty głowy****
Zaburzenia serca			Częstoskurcz		Dusznicza bolesna**** Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia**** Rzadkoskurcz****
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Niedociśnienie ortostatyczne Uderzenia gorąca		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
			Podwyższenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Wymioty Niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny Suchość w ustach Ból w nadbrzuszu Dyskomfort w żołądku	Wzdęcia		Biegunka**** Dysfagia**** Zapalenie żołądka****
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Nadmierna potliwość	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztwywność mięśniowo-szkieletowa Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Sztwywność stawów Ból mięśni Ból szyi Ból pleców	Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Dyzuria		Niewydolność nerek****
Ciąża, poród i okres okołoporodowy					Zespół odstawienia leku u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi		Powiększenie piersi**** Ból piersi**** Mlekokot**** Zaburzenia erekcji**** Brak miesiączkowania**** Bolesne miesiączkowanie****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Zaburzenia chodu		Nagły zgon przypisywany zasadniczej chorobie układu krążenia zaobserwowany w czasie badań klinicznych początkowej fazy****

*Senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność.

**Parkinsonizm obejmuje następujące objawy: bradykinezja -spowolnienie ruchowe, sztywność o charakterze koła zębatego, ślinienie się, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja -zmniejszenie aktywności ruchowej, sztywność mięśni, parkinsonizm, zahamowanie psychoruchowe oraz drżenie mięśni.

***Dystonia obejmuje następujące objawy: dystonia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-zuchwowa, skurcz języka, kręcz szyi oraz szczykościsk.

***Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach fazy II i III prowadzonych z kontrolą i bez kontroli, jednakże występowały one zbyt rzadko, by możliwe było oszacowanie częstości występowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano klinicznie ciężkie przypadki reakcji skórnych i innych reakcji nadwrażliwości w powiązaniu z leczeniem lurazydonem, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Szczególne zdarzenia dotyczące grupy farmakoterapeutycznej

Objawy pozapiramidowe (EPS): W krótkookresowych badaniach z kontrolą placebo częstość występowania zgłoszonych zdarzeń związanych z EPS, z wyjątkiem akatyzy i niepokoju psychoruchowego, wynosiła 13,5% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 5,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzy wynosiła 12,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 3,0% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dystonia: Objawy dystonii, przedłużonego patologicznego skurczu różnych grup mięśniowych, mogą wystąpić u wrażliwych osób podczas pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcz mięśni szyi, niekiedy postępujący do uczucia ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) wysunięciem języka. Choć objawy te mogą wystąpić po małych dawkach, jednak występują częściej i z większą ciężkością i nasileniem po większych dawkach leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Zwiększone ryzyko ostrej dystonii obserwuje się u mężczyzn i pacjentów z młodszych grup wiekowych.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: Obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płuc i przypadki zakrzepicy żył głębokich, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - częstość nieznana.

W dokumencie podsumowującym pracę CDER (ang. *Center for Drug Evaluation and Research*) nad lurazydonem, na stronie internetowej FDA, wymieniono działania niepożądane powiązane ze stosowaniem leku Latuda®. Do działań najczęściej obserwowanych u pacjentów należą niepokój, akatyzya, mdłości i senność. Odnotowano związek wysokości dawki z występowaniem akatyzy oraz senności. Odnotowano również jeden przypadek nadwrażliwości na lek w postaci obrzęku naczynioruchowego. (FDA CDER Latuda)

5 Ograniczenia

5.1 Porównanie bezpośrednie

Do analizy klinicznej badań krótkoterminowych włączono 7 randomizowanych, 6-tygodniowych badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.

We wszystkich włączonych badaniach komparatorem dla lurazydonu było placebo, a w trzech badaniach zastosowano również aktywny komparator: w badaniu PEARL 2 - olanzapinę, w badaniu PEARL 3 - kwetiapinę, a w badaniu Potkin 2015 - haloperidol (substancja nie należy do grupy analizowanych w niniejszej analizie komparatorów). Zatem dane dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu vs olanzapina oraz lurazydonu vs kwetiapina pochodziły z pojedynczych badań. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie danych dla lurazydonu i arypiprazolu.

Zakwalifikowane badania różniły się pod względem stosowanych dawek lurazydonu. Dawkowanie lurazydonu w większości badań mieściło się w zakresie zalecanym w ChPL produktu Latuda® (40 - 160 mg/d, ChPL Latuda). W badaniach Loebel 2016 i Potkin 2015 zastosowano również dawkę 20 mg/d, która zalecana jest jako dawka początkowa dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz przy stosowaniu w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Ze względu na wąskie i czasowo ograniczone zastosowanie tak niskiej dawki tych grup pacjentów nie włączono do analizy. Ze względu na zróżnicowanie stosowanych dawek w poszczególnych badaniach, w niektórych punktach końcowych dane dla określonych dawek pochodziły z pojedynczych badań.

Jedno z zakwalifikowanych badań, Potkin 2015, zostało określone badaniem zakończonym niepowodzeniem (ang. *failed study*), ponieważ zarówno żadna z zastosowanych dawek lurazydonu, jak i haloperidolu, nie wykazały skuteczności istotnie wyższej niż placebo. W związku z powyższym bazową analizę skuteczności przeprowadzono bez badania Potkin 2015, a dla porównania zamieszczono również wyniki z uwzględnieniem tego badania.

Badanie Loebel 2016, ze względu na nietypową konstrukcję badania i wynikającą z niej zmianę przypisania pacjentów do różnych dawek lurazydonu, co uniemożliwiło połączenie wyników z pozostałymi badaniami, wyłączone z większości ocenianych analizie skuteczności punktów końcowych (szczegółowy opis w rozdziale dotyczącym metodologii badań, 4.2.1.1.1). Wyniki tego badania uwzględniono jedynie w punktach końcowych związanych z zakończeniem badania.

Heterogeniczność badań włączonych do analizy była niska - kryteria włączenia, wyłączenia, charakterystyka populacji oraz punkty końcowe były bardzo zbliżone między badaniami. Badania różniły się jednak pod względem hipotezy zerowej - większość badań zakładało hipotezę zerową superiority, natomiast badania PEARL 2 oraz PEARL 3 non-inferiority.

Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia w badaniach.

Wyniki części metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych, która mogła wynikać z opisanych powyżej różnic, w związku z czym należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Do analizy klinicznej badań długoterminowych włączono 2 randomizowane badania kliniczne lurazydonu w leczeniu schizofrenii przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu PEARL 3 Ext pacjenci przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę, natomiast w badaniu Tandon 2016 lurazydon lub placebo. Liczba włączonych do analizy badań długoterminowych była zatem bardzo niska, zapewniła ona tylko po jednym badaniu umożliwiającym bezpośrednie porównanie skuteczności lurazydonu z placebo lub z kwetiapiną. Nie uzyskano żadnego badania umożliwiającego bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną lub aripiprazolem w zakresie długoterminowym.

Badanie PEARL 3 Ext było przedłużeniem badania PEARL 3, populację badaną stanowili pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu krótkoterminowym. Badanie Tandon 2016 miało na celu sprawdzenie skuteczności kontynuowania leczenia lurazydonem w porównaniu z przejściem na placebo u pacjentów, którzy uzyskali wcześniej stabilność kliniczną wskutek leczenia lurazydonem.

Czas trwania badań istotnie się różnił: w badaniu PEARL 3 Ext było to 12 miesięcy, natomiast w badaniu Tandon 2016 - 28 tygodni.

W obu zakwalifikowanych badaniach stosowano zmienne, dostosowywane dawki leków (ang. *flexible dose*): w badaniu PEARL 3 Ext pacjentom podawano lurazydon w dawce 40-160 mg/d i kwetiapinę 200-800 mg/d; natomiast w badaniu Tandon 2016 pacjenci randomizowani do grupy lurazydonu zaczęli drugą fazę badania od dawki, którą przyjmowali na koniec pierwszej części badania, ale dawka ta mogła ulec zmianie w zakresie 40-80 mg/d. Zakres stosowanych dawek lurazydonu w badaniu PEARL 3 Ext był zatem większy niż w badaniu Tandon 2016.

Heterogeniczność analizowanych badań długoterminowych była niska. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były zbliżone, choć nie były zdefiniowane dokładnie tak samo: kluczowym kryterium włączenia w badaniu PEARL 3 Ext było ukończenie badania krótkoterminowego i spełnienie kryteriów uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie, natomiast w badaniu Tandon 2016 było to uzyskanie 12-tygodniowej stabilności klinicznej podczas leczenia lurazydonem w pierwszej fazie badania. Ogólna charakterystyka populacji w obu badaniach była zbliżona (wiek, płeć, rasa), jednak w badaniu Tandon 2016 nie podano średniej wartości parametrów takich jak PANSS, CGI-S, MADRS w chwili rozpoczęcia części randomizowanej badania w grupach, dlatego porównanie populacji pod tym względem nie jest możliwe. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był czas do nawrotu (zdefiniowany różnie dla poszczególnych badań, zob. 4.2.1.5). Pod względem drugorzędowych punktów końcowych wiele parametrów pokrywało się między badaniami: wynik CGI-S, wyniki podskal PANSS, wynik MADRS. W badaniach oceniano również bezpieczeństwo stosowania leku.

Badania różniły się także pod względem założonej hipotezy zerowej: w badaniu Tandon 2016 była to hipoteza typu superiority, natomiast w badaniu PEARL 3 Ext non-inferiority.

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest także kwestia brakujących danych tj. brak informacji o wartości SD lub SE. W przypadku braku tego typu danych wartość SD obliczano, zgodnie z metodyką Cochrane, na podstawie przedziałów ufności lub wartości p-value.

5.2 Metaanaliza sieciowa

Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu z aripiprazolem w badaniach krótkoterminowych oraz z olanzapiną i aripiprazolem w badaniach długoterminowych wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody. W metodzie tej zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. Przed przystąpieniem do metaanalizy sieciowej przeanalizowano heterogeniczność zidentyfikowanych badań (patrz rozdział 4.2.3.2).

Do analizy klinicznej badań krótkoterminowych zakwalifikowano 40 badań skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny w populacji pacjentów ze schizofrenią. Wszystkie badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, z czego większość została wykonana metodą podwójnie ślepej próby. Pięć spośród zidentyfikowanych badań zostały określone jako badania zakończone niepowodzeniem (ang. „*failed study*”): NAA104606 part A, Bugarski-Kirola 2014, Cutler 2010 Kinon 2011 i Potkin 2015. Badania zakończone niepowodzeniem zdefiniowano jako próby kliniczne, w których nie udało się uzyskać istotnej przewagi leku stanowiącego aktywną kontrolę (lek o udowodnionej i znanej skuteczności) nad placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyniki tego typu badań należy interpretować z odpowiednią ostrożnością. W związku z powyższym przeprowadzono analizę wrażliwości dot. skuteczności, w której wykluczono wymienione badania.

Zidentyfikowane badania różniły się pomiędzy sobą długością czasu obserwacji. W miarę dostępności danych do analizy badań krótkoterminowych włączano wyniki raportowane po 6 tygodniach trwania badania. W przypadku braku wyników po 6 tygodniach, analizowano dane dostępne dla okresu czasu najbliższego 6. tygodniom, przy czym jako minimalną długość terapii przyjęto 4 tygodnie, a maksymalną 12 tygodni. W badaniach klinicznych leków antypsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią stosowane są zarówno stałe dawki leku (ang. *fixed dose*) oraz zmienne dawki leku (ang. *flexible dose*). Do analizy klinicznej zakwalifikowano badania, w których dawkowanie leków było zgodne z opisanym w ChPL Latuda. W przypadku, gdy w jednym badaniu raportowano wyniki dla dwóch lub więcej różnych dawek leku w porównaniu z jedną grupą placebo wyniki.

Do analiz badań długoterminowych zakwalifikowano 12 badań skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny w populacji pacjentów ze schizofrenią. Wszystkie badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, z czego większość została wykonana metodą podwójnie ślepej próby (8 badań), 3 badania metodą próby otwartej, a jedno badanie było pojedynczo zaślepiene.

Zidentyfikowane badania różniły się pomiędzy sobą długością czasu obserwacji, który wynosił od 24 do 78 tygodni. Badania zakwalifikowane do metaanalizy sieciowej zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią. We wszystkich badaniach długoterminowych stosowano dawkowanie typu *flexible dose*, a zakres dawek mieścił się w granicach zdefiniowanych w ChPL Latuda i przyjętych w niniejszej analizie.

Zidentyfikowane badania długoterminowe różniły się pomiędzy sobą pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego. Jako pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano między innymi: występowanie nawrotów schizofrenii, ocena nasilenia objawów choroby (w skali

PANSS), przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, istotny klinicznie wzrost masy ciała, czy występowanie zespołu metabolicznego.

Pomimo wymienionych powyżej różnic zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego, a heterogeniczność odnalezionych badań zaadresowano wykonując analizy wrażliwości.

Ograniczeniem metaanalizy sieciowej jest brak danych dla zdefiniowanych punktów końcowych we wszystkich badaniach zakwalifikowanych do analizy. Dostępność danych dla poszczególnych badań przedstawiono w rozdziale 4.2.3.1.

Jedno z ograniczeń analizy związane jest także z brakującymi danymi tj. brakiem informacji o wartości SD lub SE. W przypadku braku tego typu danych wartość SD obliczano, zgodnie z metodyką Cochrane, na podstawie przedziałów ufności, wartości p-value lub średniej wartości SD z innych badań klinicznych uwzględnionych w sieci. Jeżeli obliczenie SD nie było możliwe, wykluczano dane badanie z sieci dowodów dla analizowanego punktu końcowego.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w porównaniu z wybranymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi i refundowanymi w Polsce (olanzapiną, kwetiapiną i aripiprazolem).

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 7 krótkoterminowych badań lurazydonu przeprowadzonych wśród pacjentów z ostrym nasileniem objawów schizofrenii (okres obserwacji wynosił 6 tygodni) oraz 2 długoterminowe badania lurazydonu (okres obserwacji wynosił 28 i 52 tygodnie). Wszystkie badania krótkoterminowe obejmowały porównanie lurazydonu z placebo, ponadto w jednym badaniu komparatorem dla lurazydonu była olanzapina, a w jednym kwetiapina. W badaniach długoterminowych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu z kwetiapiną i placebo.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego do analizy dodatkowo zakwalifikowano 2 krótkoterminowe randomizowane badania kliniczne lurazydonu w porównaniu z placebo, których ze względu na brak publikacji dokładniej opisujących założenia, metodykę i populację nie metaanalizowano z wynikami badań w części głównej analizy.

Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu z aripiprazolem w badaniach krótkoterminowych oraz z olanzapiną i aripiprazolem w badaniach długoterminowych wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego.

W wyniku przeglądu systematycznego do metaanalizy sieciowej zakwalifikowano 33 badania krótkoterminowe oraz 11 badań długoterminowych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny. Ze względu na czas trwania badań metaanalizy podzielono na dwie części: badań krótkoterminowych (czas obserwacji 6 tygodni) oraz badań długoterminowych (czas obserwacji >24 tygodnie). Do metaanalizy badań krótkoterminowych zakwalifikowano łącznie 40 badań, a do metaanalizy badań długoterminowych 12 badań lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny. Jako miarę efektu dla punktów ciągłych wybrano standaryzowana średnia różnic (SMD), a dla punktów binarnych iloraz szans (OR). W ramach porównania pośredniego oceniano następujące punkty końcowe:

- dla badań krótkoterminowych i długoterminowych
 - a. zmiana nasilenia objawów schizofrenii (zmiana PANSS/BPRS),
 - b. zmiana PANSS/BPRS podskali negatywnej,

- c. zmiana PANSS/BPRS podskali pozytywnej,
 - d. zmiana PANSS podskali ogólnej,
 - e. zmiana CGI-S,
 - f. zmiana CGI-I,
 - g. odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie,
 - h. zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
 - i. zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,
 - j. zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - k. zdarzenia niepożądane,
 - l. ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - m. zmiana masy ciała,
 - n. wzrost masy ciała,
 - o. istotny klinicznie wzrost masy ciała (>7%),
 - p. występowanie objawów pozapiramidowych (aktyzja, parkinsonizm, drżenie, dystonia),
 - q. stosowanie leków antycholinergicznym (jako miara występowania objawów pozapiramidowych),
 - r. zmiana poziomu prolaktyny,
 - s. długość odstępu QTC > 400-500 ms/zmiana QTC,
 - t. sedacja.
- dla badań długoterminowych
 - a. występowanie nawrotów
 - b. występowanie hospitalizacji.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Wyniki porównań bezpośrednich

6.2.1.1 Badania krótkoterminowe

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na przewagę lurazydonu nad placebo pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS. W tym samym punkcie końcowym nie wykazano istotnej różnicy skuteczności między lurazydonem a olanzapiną oraz lurazydonem 160 mg/d a kwetiapiną, jednak wykazano przewagę kwetiapiny nad lurazydonem w dawce 80 mg/d [LUR 80 mg/d vs QUET: MD=5,60 (95% CI: 0,61; 10,59)].

Porównanie skuteczności leków w podskali negatywnej PANSS wskazuje na uzyskanie podobnej skuteczności lurazydonu i olanzapiny oraz kwetiapiny, a w zestawieniu z placebo

grupy lurazydonu wykazały istotną przewagę w dwóch z analizowanych dawek: 80 mg/d [MD=-1,39 (95% CI: -2,84; 0,07)] oraz 160 mg/d [MD=-3,30 (95% CI: -4,56; -2,04)]. W zmianie wyniku podskali pozytywnej PANSS wykazano przewagę lurazydonu nad placebo, nie wykazano różnicy między lurazydonem a olanzapiną, a także między lurazydonem 160 mg/d a kwetiapiną, jednak dla kwetiapiny wykazano istotną przewagę nad lurazydonem 80 mg/d [MD=2,00 (95% CI: 0,34; 3,66)]. W zmianie nasilenia objawów w podskali ogólnej PANSS lurazydon nie różnił się istotnie od olanzapiny, dla dawki 160 mg/d lurazydonu wykazano wynik zbliżony do kwetiapiny, natomiast dla dawki 40 mg/d nie wykazano przewagi nad placebo. Dla lurazydonu w pozostałych dawkach (80, 120, 160 mg/d) wykazano przewagę nad placebo w omawianym punkcie końcowym, natomiast dla dawki 80 mg/d wykazano wynik istotnie niższy niż dla kwetiapiny [MD=2,90 (95% CI: 0,68; 5,12)].

Zmiany wyniku CGI-S wskazują na przewagę lurazydonu nad placebo oraz brak istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną. Porównanie z olanzapiną wskazało natomiast istotną przewagę olanzapiny nad lurazydonem 120 mg/d [MD=0,30 (95% CI: 0,02; 0,58)] oraz brak istotnej różnicy między olanzapiną a lurazydonem 40 mg/d. Wynik w skali CGI-I oceniany był tylko w porównaniu lurazydonu 40 i 120 mg/d z placebo, obie dawki wykazały istotną przewagę nad grupą kontrolną.

Metaanaliza wyników dla odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie wykazała istotną przewagę lurazydonu w dawkach 80, 120 i 160 mg/d nad placebo, brak istotnej różnicy między dawką 40 mg/d a placebo i 160 mg/d a kwetiapiną oraz istotnie większą szansę na wystąpienie omawianego punktu końcowego na korzyść kwetiapiny w porównaniu z lurazydonem 80 mg/d [OR=0,48 (95% CI: 0,27; 0,86)].

Szansa na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny nie była istotnie różna między lurazydonem 40 mg/d i 120 mg/d a placebo, 40 mg/d a olanzapiną oraz dowolną analizowaną dawką lurazydonu a kwetiapiną. Mniejszą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu z placebo wykazano dla dawek 80 i 160 mg/d lurazydonu. Dla olanzapiny natomiast wykazano istotnie mniejszą szansę na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu z lurazydonem 120 mg/d [OR=1,73 (95% CI: 1,02; 2,92)]. Mniejszą szansę na zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności wykazano dla wszystkich analizowanych dawek lurazydonu w porównaniu z placebo. Brak różnicy w szansie na osiągnięcie omawianego punktu końcowego wykazano między lurazydonem a olanzapiną oraz lurazydonem 160 mg/d a kwetiapiną, jednak dla lurazydonu 80 mg/d wykazano większą szansę wystąpienia tego punktu niż dla kwetiapiny [OR=2,79 (95% CI: 1,05; 7,39)].

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie między lurazydonem a olanzapiną i kwetiapiną, wśród analizowanych 4 dawek lurazydonu dla dwóch (40 i 120 mg/d) wykazano wyższą szansę na osiągnięcie tego punktu w porównaniu z placebo. Dane dla ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych pozwoliły stwierdzić brak istotnej różnicy w szansie wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu lurazydonu i placebo.

Analiza zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (zdefiniowanych ogólnie, jak i zawiązując do pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych) nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a placebo, olanzapiną i kwetiapiną.

Analiza występowania akatyzji wykazała większą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego wśród pacjentów przyjmujących lurazydon w dowolnej dawce niż placebo, lurazydon w dawce 120 mg/d niż olanzapiną oraz lurazydon w dawce 80 i 160 mg/d niż kwetiapiną.

Analiza stosowania u pacjentów leków antycholinergicznymi wykazała istotnie większą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego w grupie lurazydonu niż placebo, dawki 120 mg/d lurazydonu niż olanzapiny, natomiast brak istotnej różnicy w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną. Dla dawki 40 mg/d lurazydonu nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z olanzapiną pod względem bezpieczeństwa związanego z EPS.

Najważniejsze analizowane punkty końcowe związane ze zmianą masy ciała obejmowały wystąpienie zwiększenia masy ciała, istotnego klinicznie zwiększenia masy ciała (>7%), zmianę masy ciała, zmianę BMI oraz zmianę obwodu w talii. Porównanie lurazydonu i placebo nie wykazało istotnej różnicy w większości wymienionych punktów końcowych, placebo wykazało przewagę nad lurazydonem jedynie w zmianie masy ciała dla dawki 80 mg/d lurazydonu, zmianie BMI dla dawek 80 i 120 mg/d oraz w zmianie obwodu w talii dla dawki 160 mg/d. We wszystkich analizowanych punktach związanych ze zmianą masy ciała wykazano istotną przewagę lurazydonu nad olanzapiną, natomiast w przypadku porównania z kwetiapiną wykazano przewagę lurazydonu dla omawianych punktów oprócz wzrostu masy ciała (dla dawki 160 mg/d) i zmiany obwodu w talii (dla dawek 80 i 160 mg/d), w których nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z kwetiapiną.

Sedacja była punktem końcowym ocenionym w porównaniu bezpieczeństwa lurazydonu z placebo i olanzapiną. Dla dawek 40, 80 i 120 mg/d lurazydonu wykazano istotnie wyższą szansę wystąpienia sedacji w porównaniu z placebo, natomiast porównanie lurazydonu z olanzapiną oraz lurazydonu 160 mg/d z placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic między lekami w omawianym punkcie końcowym.

Wystąpienie wysokiego poziomu prolaktyny różniło się istotnie między dawkami 80, 120 i 160 mg/d lurazydonu a placebo oraz 160 mg/d lurazydonu a kwetiapiną [OR=3,72, 95 CI: (1,67; 8,29)]. Natomiast dla dawki lurazydonu 40 mg/d w porównaniu z placebo, dawek 40 i 120 mg/d w porównaniu z olanzapiną oraz 80 mg/d w porównaniu z kwetiapiną nie wykazano istotnej różnicy szansy osiągnięcia wysokiego poziomu prolaktyny u pacjentów.

U żadnego z pacjentów analizowanych w zakwalifikowanych badaniach krótkoterminowych nie zaobserwowano długości odstępu QTc>500 ms. Wydłużenia odcinka QTc≥60 ms nie zaobserwowano także w porównaniu lurazydonu z olanzapiną, a dla dawek lurazydonu 40, 80 i 120 mg/d w porównaniu z placebo szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego nie była istotnie różna. Analiza zmiany długości odcinka QTc we wszystkich porównaniach lurazydonu z placebo, olanzapiną i kwetiapiną nie wykazała istotnych różnic między lekami.

Wyniki badań zakwalifikowanych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego potwierdzają podane powyżej wyniki (Aneks 8.5). Lurazydon w dawkach 40 i 80 mg/d (dawki uwzględnione w badaniach) wykazał skuteczność wyższą niż placebo i podobny profil bezpieczeństwa.

6.2.1.2 Badania długoterminowe

Zawarte w analizie porównania skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu z placebo odnoszą się do 28-tygodniowego okresu leczenia, natomiast porównania lurazydonu z kwetiapiną - 22 miesięcy leczenia, chyba, że w opisie wyników zaznaczono inaczej.

Wyniki badań długoterminowych wskazują na istotnie niższe ryzyko wystąpienia nawrotu u pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z placebo [HR=0,663 (95% CI: 0,447; 0,983)]. Wyniki porównania między grupami lurazydonu i kwetiapiny nie wykazały

istotnej statystycznie różnicy ryzyka osiągnięcia omawianego punktu końcowego. W porównaniu skuteczności lurazydonu i kwetiapiny oceniano również ryzyko hospitalizacji: grupa lurazydonu wykazała istotnie niższe ryzyko osiągnięcia omawianego punktu końcowego [HR=0,433 (95% CI: 0,188; 0,995)].

Szansa na wystąpienie pełnej remisji (według Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG)) była istotnie większa dla grupy lurazydonu w porównaniu z grupą placebo [OR=1,84 (95% CI: 1,05; 3,22)].

Zmiana całkowitego wyniku PANSS w grupie lurazydonu była istotnie większa w porównaniu z kwetiapiną [LUR-LUR: MD=-6,70 (95% CI: -11,65; -1,75)], PBO-LUR: MD=-14,80 (95% CI: -21,35; -8,25)]. Porównanie zmiany wyniku w podskali negatywnej PANSS nie wykazało istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną. Natomiast zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS wykazała przewagę lurazydonu nad kwetiapiną [LUR-LUR: MD=-2,20 (95% CI: -3,61; -0,79), PBO-LUR: MD=-4,10 (95% CI: -6,06; -2,14)].

Analiza zmiany wyniku CGI-S w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną nie wykazała istotnej różnicy między grupą LUR-LUR a kwetiapiną, jednak grupa PBO-LUR uzyskała znacznie większą zmianę w omawianym punkcie końcowym [MD=-0,90 (95% CI: -1,18; -0,62)].

Szansa na zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny między grupami lurazydonu a placebo była zbliżona, jednak wykazano tendencję w kierunku przewagi lurazydonu [OR=0,66 (95% CI: 0,41; 1,06)]. W porównaniu lurazydonu i kwetiapiny w omawianym punkcie końcowym nie wykazano istotnej różnicy między lekami. Dla lurazydonu wykazano istotnie mniejszą szansę na zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w porównaniu z placebo [OR=0,61 (95% CI: 0,37; 0,99)]. Szansa na osiągnięcie tego punktu końcowego była również istotnie mniejsza na korzyść lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną w grupie LUR-LUR [OR=0,38, 95% CI:(0,18; 0,81)], w grupie PBO-LUR wykazano jedynie tendencję w kierunku przewagi lurazydonu.

Szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w badaniach długoterminowych nie różniła się istotnie między lurazydonem a placebo ani lurazydonem a kwetiapiną. Nie wykazano również istotnie większej szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu lurazydonu i placebo.

Szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia pozapiramidowego w grupie lurazydonu była istotnie wyższa w porównaniu z kwetiapiną [OR=4,63 (95% CI: 1,37; 15,62)]. Porównanie odsetka pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne nie wykazało istotnej statystycznie większej szansy na osiągnięcie tego punktu końcowego w porównaniu lurazydonu z placebo, natomiast w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną wykazano istotnie większą szansę na niekorzyść lurazydonu [OR=3,95 (95% CI: 1,50; 10,38)]. Szansa na wystąpienie akatzji nie różniła się między lurazydonem a placebo, a szansa na osiągnięcie omawianego punktu końcowego w porównaniu lurazydonu z kwetiapiną była istotnie wyższa dla lurazydonu [OR=5,70 (95% CI: 1,32; 24,63)]. Analiza występowania parkinsonizmu nie wykazała istotnie różnej szansy między lurazydonem a kwetiapiną.

Analiza szansy na istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost masy ciała w porównaniu lurazydonu i kwetiapiny w ciągu 6 miesięcy leczenia wykazała istotnie niższą szansę na osiągnięcie omawianego punktu końcowego dla lurazydonu (OR=0,38 (95% CI: 0,17; 0,84)), jednak po 12 miesiącach leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy tej szansy. W punkcie

końcowym zdefiniowanym jako wzrost masy ciała nie wykazano istotnej różnicy między lurazydonem a kwetiapiną. Średnia różnica w zmianie masy ciała, BMI i obwodzie w talii nie wykazały istotnych różnic między lurazydonem a kwetiapiną. Szansa na wystąpienie wzrostu masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem i placebo była zbliżona, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szansa wystąpienia sedacji u pacjentów z grupy lurazydonu w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie. Żaden z pacjentów z grup lurazydonu i kwetiapiny nie doświadczył długości odstępu QTc >500ms ani wydłużenia tego odcinka o ≥ 60 ms, zatem w omawianych punktach końcowych nie wykazano różnicy między lekami.

6.2.2 Wyniki metaanalizy sieciowej

6.2.2.1 Badania krótkoterminowe

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS lub BPRS oraz na przewagę olanzapiny nad lurazydonem pod względem tego punktu końcowego [LUR vs OLA: SMD=-0,22 (95% CrI: -0,4; -0,03)]. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną, olanzapiną i aripiprazolem pod względem zmiany wyniku PANSS podskali pozytywnej, negatywnej i ogólnej, zmiany wyniku CGI-S i CGI-I oraz odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie.

Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną i aripiprazolem pod względem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono natomiast istotnie większą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną.

Analizowano 3 punkty końcowe dotyczące zmian masy ciała: wystąpienie zwiększenia masy ciała, klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała (>7%) oraz zmianę masy ciała. Analiza wskazała na istotnie mniejszą szansę zwiększenia masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,21; 95% CrI: 0,04; 0,52), olanzapiną (OR=0,1; 95% CrI: 0,04; 0,18) i aripiprazolem (OR=0,29; 95% CrI: 0,05; 0,8) oraz znamienne mniejszą szansę wystąpienia klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (OR=0,28; 95% CrI: 0,15; 0,43) i olanzapiną (OR=0,18; 95% CrI: 0,11; ,26). Ponadto wykazano, iż zmiana masy ciała była istotnie mniejsza wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną (SMD=0,52; 95% CrI: 0,15; 0,88) i aripiprazolem (SMD=0,6; 95% CrI: 0,27; 0,95).

Analiza bezpieczeństwa wskazała na znamienne większą szansę przyjmowania leków antycholinergicznym (miara występowania objawów pozapiramidowych) wśród pacjentów z grupy lurazydonu w porównaniu z kwetiapiną (OR=2,45; 95% CrI: 1,44; 3,84) i olanzapiną (OR=2,2; 95% CrI: 1,46; 3,15) oraz na istotnie większą zmianę poziomu prolaktyny wśród chorych przyjmujących lurazydon w porównaniu z kwetiapiną i aripiprazolem.

6.2.2.2 Badania długoterminowe

Metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi terapiami pod względem szansy wystąpienia nawrotu choroby. Odnotowano natomiast istotnie mniejszą szansę wystąpienia hospitalizacji wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwe-

tiapina (OR=0,37; 95% CrI: 0,15; 0,73) oraz brak istotnych różnic pod względem tego punktu końcowego pomiędzy pacjentami leczonymi lurazydonem, olanzapina i aripiprazolem.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie większe zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapina (SMD=0,43; 95% CrI: 0,15; 0,73) i aripiprazolem (SMD=0,38; 95% CrI: 0,04; 0,71) oraz brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a olanzapina pod względem tego punktu końcowego. Wykazano istotną przewagę lurazydonu nad kwetiapina, olanzapina i aripiprazolem pod względem zmiany wyniku PANSS podskali pozytywnej oraz przewagę lurazydonu nad kwetiapina pod względem zmiany CGI-S. Stwierdzono natomiast istotną przewagę olanzapiny i aripiprazolu nad lurazydonem pod względem zmiany PANSS podskali negatywnej.

Odnotowano brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a olanzapina i aripiprazolem pod względem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny oraz z powodu braku skuteczności leczenia. Stwierdzono natomiast istotnie mniejszą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapina. Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapina, olanzapina i aripiprazolem pod względem wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wykazano brak znamienych różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapina, olanzapina i aripiprazolem pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, klinicznie istotnej zmiany masy ciała, zmiany masy ciała, aktywności, zmiany BMI i zmiany poziomu prolaktyny. Stwierdzono istotnie mniejszą szansę stosowania leków antycholinergicznymi wśród chorych leczonych kwetiapina w porównaniu z lurazydonem i brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a olanzapina i aripiprazolem. Odnotowano także istotnie większe wydłużenie odstępu QTc wśród chorych leczonych lurazydonem w porównaniu aripiprazolem i brak różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapina i olanzapina.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych, w tym 6 z metaanalizą, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lurazydonu oraz innych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii (Tab. 421).

Zidentyfikowane analizy potwierdzają skuteczność lurazydonu w leczeniu schizofrenii oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, szczególnie pod względem mniejszego przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc.

Badanie Leucht 2013 (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 15 leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią. Metodyka przeglądu oraz syntezy danych była zbliżona do metodyki przyjętej w niniejszej analizie. Wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z kwetiapina, olanzapina i aripiprazolem były zbliżone do wyników metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach niniejszej analizy klinicznej. Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapina i aripiprazolem pod względem skuteczności leczenia (zmiany nasilenia objawów w skali PANSS/BPRS) oraz zakończenia leczenia z dowolnej

przyczyny, stwierdzono natomiast przewagę olanzapiny nad lurazydonem pod względem tych punktów końcowych. Analiza wykazała przewagę lurazydonu nad kwetiapiną i olanzapiną oraz brak istotnych różnic pomiędzy lurazydonem a aripiprazolem pod względem zmiany masy ciała. Odnotowano natomiast istotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń pozapiramidowych (punkt końcowy zdefiniowany jako przyjmowanie leków antycholinergicznych) wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z olanzapiną, kwetiapiną i aripiprazolem.

Tab. 421. Zestawienie zidentyfikowanych badań wtórnych wraz z celem przeprowadzonych analiz.

Publikacja	Cel analizy
Leucht 2017	ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaostrzeń schizofrenii, w tym lurazydonu, oraz ocena zmian w charakterystyce badań klinicznych na przestrzeni lat
McDonagh 2017	ocena terapii stosowanych w leczeniu schizofrenii
Zhang 2017	ocena wpływu leków przeciwpsychotycznych na metabolizm glukozy
Thomas 2015	ocena ryzyka występowania akatyzi u pacjentów leczonych lurazydonem, aripiprazolem i asenapiną
Musil 2014	ocena krótko- i długoterminowego wpływu leków przeciwpsychotycznych na masę ciała
Leucht 2013	ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią
Risbood 2012	ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz charakterystyka kliniczna lurazydonu
Citrome 2011	ocena skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu chorych ze schizofrenią
Jaeschke 2016	podsumowanie wiedzy dotyczącej lurazydonu pod kątem właściwości farmakologicznych i użyteczności klinicznej

6.3.2 Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące stosowania lurazydonu w leczeniu schizofrenii: Newcomer 2018, Osborne 2018 i Rajagopalan 2017.

Badanie Newcomer 2018 było retrospektywnym badaniem kohortowym, którego celem była ocena częstości występowania hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których zamieniono dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne na terapię lurazydonem (N=238) lub kwetiapiną (N=435). Wyniki badania wskazują, iż u pacjentów leczonych lurazydonem występuje mniejsza liczba hospitalizacji z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kwetiapinę. Stwierdzono także podobne częstości hospitalizacji z powodu schizofrenii u pacjentów leczonych lurazydonem i kwetiapiną. Czas trwania terapii lurazydonem był istotnie dłuższy niż czas terapii kwetiapiną.

Badanie Osborne 2018 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena czasu do przerwania terapii lurazydonem. Do badania włączono 69 pacjentów chorych na schizofrenię, czas obserwacji w badaniu wynosił rok. Wyniki badania wskazują, iż 32% pacjentów pozostało na terapii lurazydonem do końca trwania obserwacji. Mediana czasu leczenia wynosiła 154 dni (95% CI: 33; 275). Głównymi powodami zakończenia lecze-

nia był brak skuteczności terapii (49%) oraz występowania zdarzeń niepożądanych (36%). W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono oporności na leczenie ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe niż w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie (RR=0,18; 95% CI: 0,08; 0,41). Według autorów badania długość leczenia lurazydonem można poprawić poprzez optymalizację dawkowania leku.

W retrospektywnym kohortowym badaniu Rajagopalan 2017 analizowano współczynnik długości stosowania terapii (MPR, ang. *medication possession ratio*) oraz czas do przerwania terapii u pacjentów leczonych lurazydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi (arypiprazolem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem i zyprazydonem). Badanie obejmowało łącznie 1413 pacjentów ubezpieczonych w Medicaid i 576 pacjentów ubezpieczonych komercyjnie. Badanie wykazało, iż pacjenci leczeni lurazydonem charakteryzują się wyższą adherencją w porównaniu z pacjentami leczonymi pozostałymi analizowanymi lekami przeciwpsychotycznymi. W grupie lurazydonu odnotowano istotnie niższe odsetki zakończenia terapii oraz istotnie dłuższy czas do zakończenia terapii w porównaniu z innymi analizowanymi lekami.

6.3.3 Jednoramienne badania otwarte - przedłużenia badań krótkoterminowych

Do analizy dołączono dodatkowo 2 jednoramienne, otwarte badania, będące długoterminowymi przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych PEARL 1 i PEARL 2: Correll 2016a (czas obserwacji 22 miesiące) i Stahl 2013 (czas obserwacji 6 miesięcy).

W większości punktów końcowych dotyczących skuteczności (zmiana całkowitego wyniku PANSS, zmiana podskal negatywnej i pozytywnej PANSS, zmiana CGI-S oraz MADRS), wyniki przedstawiono z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia badania krótkoterminowego, co pozwoliło zaobserwować następujące zjawisko: znacząca zmiana wyników w omawianych punktach końcowych miała miejsce w czasie badania krótkoterminowego (faza ostra), natomiast w czasie długoterminowego badania (faza przedłużona) zmiana ta była stosunkowo niewielka, co wskazuje na skutecznie utrzymanie poprawy wyników u pacjentów stosujących lurazydon jako terapię podtrzymującą. W zakresie remisji, analizowanych w badaniu Correll 2016a dla dwóch punktów czasowych, zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach fazy przedłużonej, omawiany punkt końcowy uzyskało ok. 30% pacjentów, co wskazywać może na niezależność skuteczności, mierzonej jako występowanie tego punktu końcowego, od czasu leczenia podtrzymującego.

Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny i z przyczyny braku skuteczności wykazały podobną zależność. W badaniu Stahl 2013 (po 6 miesiącach) z dowolnej przyczyny leczenie zakończyło ok. 55% pacjentów, natomiast w badaniu Correll 2016a (po 22 miesiącach) - 73% pacjentów. Analogicznie - zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności po 6 miesiącach wystąpiło u 6,7% populacji badanej, a po 22 miesiącach u 15,9%. Wskazuje to na tendencję wzrostową występowania omawianych punktów końcowych wraz z wydłużaniem czasu leczenia podtrzymującego.

Analiza bezpieczeństwa lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych nie wykazała większych różnic pomiędzy badaniami, a zatem i długością czasu leczenia, w następujących punktach końcowych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, zakończenie leczenia

z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia pozapiramidowe (co najmniej jedno zdarzenie EPS, akatyzja, drżenie, dystonia, parkinsonizm).

Dla punktów końcowych dotyczących zmiany masy ciała pacjentów zaobserwowano wzrost prawdopodobieństwa występowania omawianych punktów końcowych wraz z wydłużaniem czasu leczenia. Osiągnięcie istotnej klinicznie ($\geq 7\%$) zmiany masy ciała zmieniło się następująco: 6 miesięcy: 5,3%; 12 miesięcy: 14,1%; 24 miesiące: 22,4%. Również średnie zmiany masy ciała, BMI oraz obwodu w talii wykazały podobną tendencję.

Zestawienie wyników zmiany poziomu prolaktyny na wysoki u pacjentów z badań Stahl 2013 i Correll 2016a nie wskazuje na istotną różnicę między wynikami, co może wskazywać na niezależność występowania omawianego punktu końcowego od czasu. Natomiast punkty końcowe dotyczące zmian w EKG wystąpiły u bardzo niewielu pacjentów.

7 Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż lurazydon stosowany u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią wykazuje skuteczność podobną do aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny. Długoterminowe stosowanie lurazydonu wiązało się z uzyskaniem podobnego poziomu skuteczności dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych, jakimi są nawroty i hospitalizacje, w porównaniu z aripiprazolem i olanzapiną. Ponadto lurazydon wykazał przewagę nad kwetiapiną pod względem występowania hospitalizacji, zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim. Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej również potwierdzają skuteczność lurazydonu, szczególnie w zakresie mniejszej liczby hospitalizacji w porównaniu z kwetiapiną oraz wskazują na lepszą adherencję pacjentów przyjmujących lurazydon. Analiza danych wykazała, że lurazydon w porównaniu z analizowanymi komparatorami uzyskał korzystny profil bezpieczeństwa, szczególnie pod względem zdarzeń niepożądanych związanych ze wzrostem masy ciała, choć uzyskał większą szansę występowania pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.

Lurazydon jest alternatywą dla stosowanych terapii, która może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów, w szczególności cierpiących na wzrost masy ciała wskutek stosowania innych terapii przeciwpsychotycznych. Przyrost masy ciała może być przyczyną przerwania leczenia, za czym idą liczne negatywne konsekwencje dla pacjenta i jego otoczenia. Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii przez wprowadzenie lurazydonu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb takich pacjentów.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych lurazydonu

Tab. 422. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.12.2017.

1.	Schizophrenia(Mesh)	95 979
2.	Schizophrenia(tw)	128 508
3.	Schizophrenias(tw)	440
4.	Schizophrenic Disorder (tw)	350
5.	Schizophrenic Disorders (tw)	706
6.	Disorder, Schizophrenic (tw)	19 143
7.	Disorders, Schizophrenic (tw)	24 399
8.	Dementia Praecox (tw)	519
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	131 633
10.	"Lurasidone Hydrochloride"(Mesh)	158
11.	Lurasidone (tw)	323
12.	Latuda(tw)	11
13.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide (tw)	1
14.	SM-13496(tw)	2
15.	"SM 13496"(tw)	2
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	323
17.	randomized controlled trial (pt)	449 398
18.	controlled clinical trial (pt)	536 569
19.	randomized (tiab)	428 501
20.	placebo (tiab)	189 899
21.	drug therapy (sh)	1 977 296
22.	randomly (tiab)	282 267
23.	trial (tiab)	488 371
24.	groups (tiab)	1 770 945
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4 157 986
26.	#9 AND #16 AND #25	132
27.	animals (mh) NOT humans (mh)	4 404 162
28.	#26 NOT #27	120

Tab. 423. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 18.12.2017.

1.	'schizophrenia'/exp	172 229
2.	schizophrenia:a,b,ti	129 951
3.	schizophrenias:a,b,ti	622
4.	schizophrenic AND disorder:a,b,ti	5 465
5.	schizophrenic AND disorders:a,b,ti	5 643

6.	dementia AND praecox:ab,ti	404
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	189 183
8.	lurasidone'/exp	1 132
9.	lurasidone:ab,ti	742
10.	Latuda:ab,ti	20
11.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide:ab,ti	0
12.	'sm 13496':ab,ti	3
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 156
14.	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factoria*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubt* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2 164 262
15.	#7 AND #13 AND #14	357

Tab. 424. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 18.12.2017.

1.	MeSH descriptor: (Schizophrenia) explode all trees	5 706
2.	Schizophrenia:ti,ab,kw	11 867
3.	Schizophrenias:ti,ab,kw	15
4.	Schizophrenic Disorder:ti,ab,kw	806
5.	Schizophrenic Disorders:ti,ab,kw	1 169
6.	Disorder, Schizophrenic:ti,ab,kw	787
7.	Disorders, Schizophrenic:ti,ab,kw	1 107
8.	Dementia Praecox:ti,ab,kw	14
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 963
10.	Lurasidone:ti,ab,kw	271
11.	Latuda:ti,ab,kw	6
12.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide:ti,ab,kw	0
13.	SM-13496:ti,ab,kw	0
14.	"SM 13496":ti,ab,kw	0
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	271
16.	#9 AND #15	135
	Cochrane Reviews	2
	Other Reviews	1
	Trials	124
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	5
	Economic Evaluations	3
	Cochrane Groups	0

8.2 Aktualizacja wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych lurasydolu

Tab. 425. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurasydolu w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.04.2018.

1.	Schizophrenia(Mesh)	97 236
2.	Schizophrenia(tw)	130 234
3.	Schizophrenias(tw)	440
4.	Schizophrenic Disorder (tw)	352
5.	Schizophrenic Disorders (tw)	711
6.	Disorder, Schizophrenic (tw)	19 328
7.	Disorders, Schizophrenic (tw)	24 651
8.	Dementia Praecox (tw)	521
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	133 365
10.	"Lurasidone Hydrochloride"(Mesh)	171
11.	Lurasidone (tw)	335
12.	Latuda(tw)	11
13.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tw)	1
14.	SM-13496(tw)	2
15.	"SM 13496"(tw)	2
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	335
17.	randomized controlled trial (pt)	458 320
18.	controlled clinical trial (pt)	545 795
19.	randomized (tiab)	439 923
20.	placebo (tiab)	192 961
21.	drug therapy (sh)	2 008 076
22.	randomly (tiab)	288 851
23.	trial (tiab)	501 627
24.	groups (tiab)	1 809 058
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4 236 480
26.	#9 AND #16 AND #25	139
27.	animals (mh) NOT humans (mh)	4 443 675
28.	#26 NOT #27	125
29.	#28 Filters: Publication date from 2017/01/01	16

Tab. 426. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurasydolu w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 19.04.2018.

1.	'schizophrenia'/exp	198 640
2.	schizophrenia:ab,ti	132 517
3.	schizophrenias:ab,ti	622
4.	schizophrenic AND disorder:ab,ti	5 504
5.	schizophrenic AND disorders:ab,ti	5 689
6.	dementia AND praecox:ab,ti	409
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	199 256

8.	lurasidone'/exp	1 210
9.	lurasidone:ab,ti	786
10.	Latuda:ab,ti	20
11.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide':ab,ti	0
12.	sm 13496':ab,ti	3
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 235
14.	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factoria*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubt* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volun- teer*:de,ab,ti	2 221 717
15.	#7 AND #13 AND #14	372
16.	#15 AND (2017:py OR 2018:py)	45

Tab. 427. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurasydonu w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 19.04.2018.

1.	/MeSH descriptor: (Schizophrenia) explode all trees	5 820
2.	Schizophrenia:ti,ab,kw	12 128
3.	Schizophrenias:ti,ab,kw	15
4.	Schizophrenic Disorder:ti,ab,kw	815
5.	Schizophrenic Disorders:ti,ab,kw	1 190
6.	Disorder, Schizophrenic:ti,ab,kw	796
7.	Disorders, Schizophrenic:ti,ab,kw	1 128
8.	Dementia Praecox:ti,ab,kw	14
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12 225
10.	Lurasidone:ti,ab,kw	295
11.	Latuda:ti,ab,kw	6
12.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide:ti,ab,kw	0
13.	SM-13496:ti,ab,kw	0
14.	"SM 13496":ti,ab,kw	0
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	295
16.	#9 AND #15 Publication Year from 2017	11
	Cochrane Reviews	0
	Other Reviews	0
	Trials	11
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	0
	Economic Evaluations	0
	Cochrane Groups	0

8.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych zdefiniowanych w analizie komparatorów

Tab. 428. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.01.2018.

1.	Schizophrenia(Mesh)	96 216
2.	Schizophrenia(tw)	128 692
3.	Schizophrenias(tw)	440
4.	Schizophrenic Disorder (tw)	351
5.	Schizophrenic Disorders (tw)	707
6.	Disorder, Schizophrenic (tw)	19 190
7.	Disorders, Schizophrenic (tw)	244 550
8.	Dementia Praecox (tw)	519
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	131 819
10.	olanzapine (Supplementary Concept)	5 091
11.	Olanzapine(tw)	8 295
12.	"Aripiprazole"(Mesh)	1 964
13.	Aripiprazole(tw)	3 497
14.	"Quetiapine Fumarate"(Mesh)	2 470
15.	Quetiapine(tw)	4 512
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	13 138
17.	#9 AND #16	5 595
18.	#17 Filters: Randomized Controlled Trial	799

Tab. 429. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 04.01.2018.

1.	'schizophrenia'/exp OR schizophrenia	195 882
2.	schizophrenia:ab,ti	130 446
3.	schizophrenias:ab,ti	622
4.	schizophrenic AND disorder:ab,ti	5 471
5.	schizophrenic AND disorders:ab,ti	5 653
6.	dementia AND praecox:ab,ti	405
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	496 490
8.	olanzapine'/exp	30 399
9.	olanzapine:ab,ti	11 495
10.	'aripiprazole'/exp	12 832
11.	aripiprazole:ab,ti	5 470
12.	'quetiapine'/exp	20 683
13.	quetiapine:ab,ti	7 045
14.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	43 501
15.	#7 AND #14	18 209
16.	#7 AND #14 AND (randomized controlled trial)/lim AND (humans)/lim AND (EMBASE)/lim AND ((english)/lim OR (polish)/lim)	1 298

Tab. 430. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 04.01.2018.

1.	MeSH descriptor: (Schizophrenia) explode all trees	5 749
2.	Schizophrenia:ti,ab,kw	11 888
3.	Schizophrenias:ti,ab,kw	15
4.	Schizophrenic Disorder:ti,ab,kw	805
5.	Schizophrenic Disorders:ti,ab,kw	1 181
6.	Disorder, Schizophrenic:ti,ab,kw	786
7.	Disorders, Schizophrenic:ti,ab,kw	1 119
8.	Dementia Praecox:ti,ab,kw	14
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 985
10.	olanzapine:ti,ab,kw	2 574
11.	aripiprazole:ti,ab,kw	999
12.	MeSH descriptor: (Aripiprazole) explode all trees	287
13.	MeSH descriptor: (Quetiapine Fumarate) explode all trees	396
14.	quetiapine:ti,ab,kw	1 307
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	4 112
16.	#9 AND #15	2 027
17.	#9 AND #15 in Trials	1 880

8.4 Aktualizacja wyszukiwania badań pierwotnych zdefiniowanych w analizie komparatorów

Tab. 431. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.04.2018.

1.	Schizophrenia(Mesh)	97 244
2.	Schizophrenia(tw)	130 245
3.	Schizophrenias(tw)	440
4.	Schizophrenic Disorder (tw)	352
5.	Schizophrenic Disorders (tw)	711
6.	Disorder, Schizophrenic (tw)	19 328
7.	Disorders, Schizophrenic (tw)	24 652
8.	Dementia Praecox (tw)	521
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	133 376
10.	olanzapine (Supplementary Concept)	5 161
11.	Olanzapine(tw)	8 403
12.	"Aripiprazole"(Mesh)	2 003
13.	Aripiprazole(tw)	3 593
14.	"Quetiapine Fumarate"(Mesh)	2 505
15.	Quetiapine(tw)	4 598
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	13 368
17.	#9 AND #16	5 677
18.	#17 Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2017/01/01	15

Tab. 432. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 19.04.2018.

1.	'schizophrenia'/exp OR schizophrenia	198 640
2.	schizophrenia:ab,ti	132 517
3.	schizophrenias:ab,ti	622
4.	schizophrenic AND disorder:ab,ti	5 504
5.	schizophrenic AND disorders:ab,ti	5 689
6.	dementia AND praecox:ab,ti	409
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	199 256
8.	olanzapine'/exp	30 837
9.	olanzapine:ab,ti	11 661
10.	'aripiprazole'/exp	13 129
11.	aripiprazole:ab,ti	5 604
12.	'quetiapine'/exp	21 046
13.	quetiapine:ab,ti	7 180
14.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	44 255
15.	#7 AND #14	18 459
16.	#7 AND #14 AND (randomized controlled trial)/lim AND (humans)/lim AND (EMBASE)/lim AND ((english)/lim OR (polish)/lim)	1 312
17.	#16 AND (2017:py OR 2018:py)	104

Tab. 433. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 19.04.2018.

1.	/MeSH descriptor: (Schizophrenia) explode all trees	5 820
2.	Schizophrenia:ti,ab,kw	12 128
3.	Schizophrenias:ti,ab,kw	15
4.	Schizophrenic Disorder:ti,ab,kw	815
5.	Schizophrenic Disorders:ti,ab,kw	1 190
6.	Disorder, Schizophrenic:ti,ab,kw	796
7.	Disorders, Schizophrenic:ti,ab,kw	1 128
8.	Dementia Praecox:ti,ab,kw	14
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12 225
10.	olanzapine:ti,ab,kw	2 606
11.	aripiprazole:ti,ab,kw	1 043
12.	/MeSH descriptor: (Aripiprazole) explode all trees	298
13.	/MeSH descriptor: (Quetiapine Fumarate) explode all trees	407
14.	quetiapine:ti,ab,kw	1 343
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	4 202
16.	#9 AND #15 Publication Year from 2017	109
17.	#16 in Trials	102

8.5 Aktualizacja przeglądu systematycznego badań lurazydonu z dn. 7 listopada 2018 r.

8.5.1 Metodyka

Przeprowadzono aktualizujący przegląd systematyczny dotyczący badań lurazydonu w leczeniu schizofrenii.

8.5.1.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (prze-glądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii:

- MEDLINE (PubMed): od 01.01.2018 do 07.11.2018,
- EMBASE (EMBASE.com): od 01.01.2018 do 07.11.2018,
- Cochrane Library: od 01.01.2018 do 07.11.2018.

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

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie, przedstawione w poniższych tabelach. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Tab. 434. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 07.11.2018.

1.	Schizophrenia[Mesh]	98 852
2.	Schizophrenia[tw]	133 332
3.	Schizophrenias[tw]	443
4.	Schizophrenic Disorder [tw]	357
5.	Schizophrenic Disorders [tw]	716

6.	Disorder, Schizophrenic [tw]	19 537
7.	Disorders, Schizophrenic [tw]	24 932
8.	Dementia Praecox [tw]	522
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	136 487
10.	"Lurasidone Hydrochloride"[Mesh]	186
11.	Lurasidone [tw]	375
12.	Latuda[tw]	13
13.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide [tw]	2
14.	SM-13496 [tw]	3
15.	"SM 13496"[tw]	3
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	376
17.	randomized controlled trial [pt]	471 533
18.	controlled clinical trial [pt]	559 429
19.	randomized [tiab]	459 751
20.	placebo [tiab]	198 273
21.	drug therapy [sh]	2 060 954
22.	randomly [tiab]	300 473
23.	trial [tiab]	525 040
24.	groups [tiab]	1 875 689
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4 373 338
26.	#9 AND #16 AND #25	149
27.	animals [mh] NOT humans [mh]	4 513 039
28.	#26 NOT #27	134
29.	(#26 NOT #27) Filters: Publication date from 2018/01/01	10

Tab. 435. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurasydonu w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 07.11.2018.

1.	schizophrenia'/exp	205 416
2.	schizophrenia:ab,ti	137 622
3.	schizophrenias:ab,ti	629
4.	schizophrenic AND disorder:ab,ti	5 589
5.	schizophrenic AND disorders:ab,ti	5 793
6.	dementia AND praecox:ab,ti	415
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	206 044
8.	lurasidone'/exp	1 333
9.	lurasidone:ab,ti	859
10.	Latuda:ab,ti	22
11.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide':ab,ti	0
12.	sm 13496':ab,ti	3
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 362
14.	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factoria*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2 315 010

15.	#7 AND #13 AND #14	401
16.	#15 AND 2018:py	35

Tab. 436. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 07.11.2018.

1.	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	6 624
2.	Schizophrenia:ti,ab,kw	13 055
3.	Schizophrenias:ti,ab,kw	148
4.	Schizophrenic Disorder:ti,ab,kw	805
5.	Schizophrenic Disorders:ti,ab,kw	1 179
6.	Disorder, Schizophrenic:ti,ab,kw	795
7.	Disorders, Schizophrenic:ti,ab,kw	1 151
8.	Dementia Praecox:ti,ab,kw	6
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	13 141
10.	Lurasidone:ti,ab,kw	338
11.	Latuda:ti,ab,kw	3
12.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide:ti,ab,kw	0
13.	SM-13496:ti,ab,kw	5
14.	"SM 13496":ti,ab,kw	5
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	338
16.	#9 AND #15 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present	38
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	38
	Editorials	0
	Special Collections	0
	Clinical Answers	0
	Other Reviews	0

8.5.1.2 Kryteria kwalifikacji badań

Przyjęto identyczne kryteria kwalifikacji badań, jak w części głównej przeglądu (Tab. 2).

8.5.1.3 Strategia ekstrakcji danych, oceny wiarygodności i użyteczności badań

Ze względu na fakt, że w wyniku przeglądu nie zakwalifikowano żadnej pełnej publikacji, a zakwalifikowane dwa badania opisane są jedynie na stronie <https://clinicaltrials.gov/>, uznano, że przyjęte w części głównej analizy metody nie są adekwatne dla dostępnych danych. Zdecydowano, że lepszą metodą będzie opisowa charakterystyka tych badań.

8.5.2 Wyniki

8.5.2.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku aktualizacji systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii nie zidentyfikowano kwalifikujących się do analizy badań wtórnych.

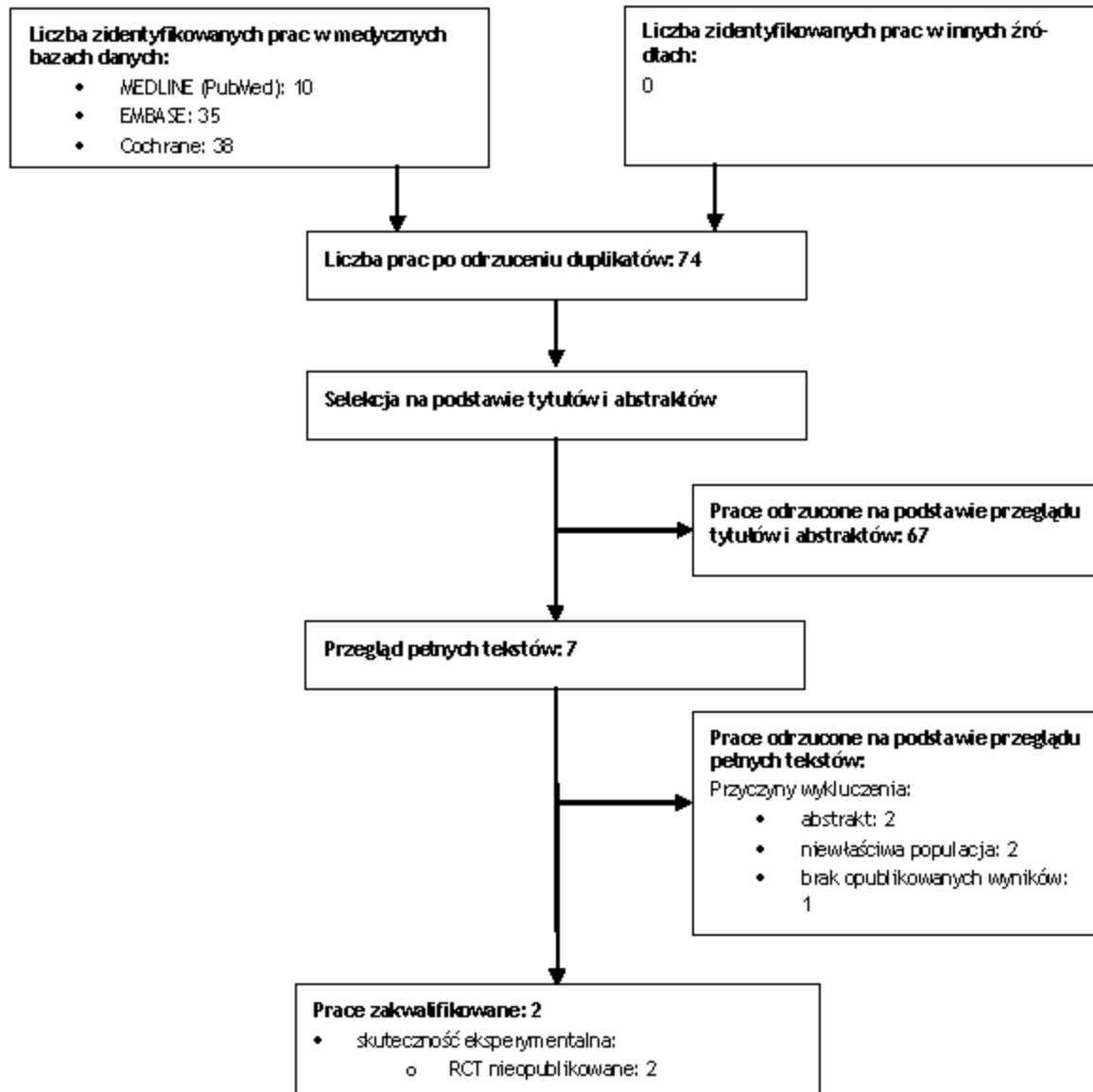
8.5.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań lurazydonu w leczeniu schizofrenii oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 58.

Ryc. 58. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 07.11.2018.



Badania pierwotne lurazydonu zakwalifikowane do analizy w ramach aktualizacji zestawiono w aneksie 8.14, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.15.

8.5.2.3 Charakterystyka badań lurazydonu włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego badań włączono 2 randomizowane, 6-tygodniowe (krótkoterminowe) badania kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii, identyfikatory badań: NCT01614899 i NCT00711269. Dla żadnego z badań nie odnaleziono publikacji opisującej jego protokół, metodykę lub wyniki. W związku z tym opis badań oparto na danych zamieszczonych na portalu <https://clinicaltrials.gov/>.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące badań nie przeprowadzono oceny wiarygodności zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

NCT01614899

Badanie NCT01614899 to randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z wykorzystaniem zaślepienia (poczwórnego), metodą grup równoległych. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku jest to badanie klasy IIa. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w dwóch dawkach w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią.

Badanie było wieloośrodkowe i międzynarodowe, przeprowadzono je w 115 ośrodkach w Japonii, Korei, Malezji i Tajwanie. Do badania włączono 457 pacjentów ze schizofrenią. Pacjenci byli włączani do trzech grup: lurazydonu 40 mg/d, lurazydonu 80 mg/d lub placebo.

NCT00711269

Badanie NCT00711269 to randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z wykorzystaniem zaślepienia (poczwórnego), metodą grup równoległych. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku jest to badanie klasy IIa. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w dwóch dawkach w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią. W badaniu tym dodatkowo uwzględniono aktywny komparator - risperidon.

Badanie miało charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy, przeprowadzono je w 92 ośrodkach w Japonii, Korei i Tajwanie. Do badania włączono 460 pacjentów ze schizofrenią. Pacjenci byli włączani do trzech grup: lurazydonu 40 mg/d, lurazydonu 80 mg/d, placebo lub risperidonu. Dla grupy risperidonu nie ekstrahowano danych i wyników, ponieważ nie został on uwzględniony jako komparator w niniejszej analizie.

Pozostałe dostępne dane charakteryzujące zakwalifikowane badania zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 437. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NCT01614899	- wiek w zakresie 18-74 lat - spełnione kryteria DSM-IV-TR dla schizofrenii	- złośliwy zespół neuroleptyczny - zatrucie wodą lub porażenna niedrożność jelit - choroba Parkinsona - historia lub powikłania choroby nowotworowej
NCT00711269	- wiek w zakresie 18-74 lat - spełnione kryteria DSM-IV-TR dla schizofrenii	- złośliwy zespół neuroleptyczny - zatrucie wodą lub porażenna niedrożność jelit - choroba Parkinsona - historia lub powikłania choroby nowotworowej

Tab. 438. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
NCT01614899	zmiana całkowitego wyniku PANSS	<ul style="list-style-type: none"> • ocena CGI-S • wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna i ogólna) • odsetek pacjentów, u których wystąpiły TEAEs • odsetek pacjentów, u których wystąpienie TEAEs prowadziło do przerwania leczenia • odsetek pacjentów z poważnymi TEAEs • parametry bezpieczeństwa
NCT00711269	zmiana całkowitego wyniku PANSS	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna i ogólna) • odsetek pacjentów, u których wystąpiły TEAEs • odsetek pacjentów, u których wystąpienie TEAEs prowadziło do przerwania leczenia • odsetek pacjentów z poważnymi TEAEs • parametry bezpieczeństwa

Tab. 439. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych włączonych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu.

Badanie	Interwencja	N	Płeć męska, n (%)	Wiek, lata (SD)
NCT01614899	lurazydon 40mg/d	145	80 (55,2)	42,0 (13,1)
	lurazydon 80mg/d	152	79 (52,0)	43,6 (13,9)
	placebo	142	84 (59,2)	42,9 (13,5)
NCT00711269	lurazydon 40mg/d	125	75 (60,0)	45,6 (14,48)
	lurazydon 80mg/d	129	82 (63,6)	45,7 (13,51)
	placebo	129	72 (55,8)	46,0 (12,85)

8.5.3 Analiza skuteczności

W ramach analizy skuteczności opartej na badaniach zakwalifikowanych w aktualizacji przeglądu, przedstawiono tabelarycznie uzyskane w badaniach wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Uzyskanych wyników nie łączono z wynikami zawartymi w podstawowej części analizy (4.3) ze względu na fakt braku opublikowanych szczegółowych danych o badaniu, które pozwoliłyby na właściwą ocenę możliwości meta-analizowania wyników (brak szczegółowej charakterystyki populacji, bardziej szczegółowych danych dotyczących wyników i wykorzystanych metod statystycznych).

Zmianę poszczególnych parametrów oceniano od początku leczenia do 6. tygodnia.

8.5.3.1 Badanie NCT01614899

Zmiana wyniku całkowitego PANSS, czyli pierwszorzędowego punktu końcowego, w grupie lurazydonu dla obu analizowanych dawek (40 i 80 mg/d) była znacząco większa niż dla placebo (odpowiednio: MD=-4,80 (95%CI: -5,20; -4,40), $p<0,0001$ oraz MD=-4,20 (95%CI: -4,59; -3,81), $p<0,0001$). Również pod względem zmiany w podskali pozytywnej, negatywnej i ogólnej PANSS, a także w zmianie oceny CGI-S, dla obu dawek lurazydonu wykazano wyższą skuteczność niż dla placebo. Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w Tab. 440.

Tab. 440. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności z badania NCT01614899.

Punkt końcowy	Dawka lurazydonu	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
zmiana wyniku całkowitego PANSS	40 mg/d	-17,9	1,72	145	-13,1	1,72	142	-4,80 (-5,20; -4,40) $p<0,0001$
	80 mg/d	-17,3	1,67	152	-13,1	1,72	142	-4,20 (-4,59; -3,81) $p<0,0001$
zmiana podskali pozytywnej PANSS	40 mg/d	-5,4	0,54	145	-4,2	0,54	142	-1,20 (-1,32; -1,08) $p<0,0001$
	80 mg/d	-6,2	0,52	152	-4,2	0,54	142	-2,00 (-2,12; -1,88) $p<0,0001$
zmiana podskali negatywnej PANSS	40 mg/d	-3,9	0,46	145	-2,9	0,46	142	-1,00 (-1,11; -0,89) $p<0,0001$
	80 mg/d	-3,4	0,45	152	-2,9	0,46	142	-0,50 (-0,60; -0,40) $p<0,0001$
zmiana podskali ogólnej PANSS	40 mg/d	-8,8	0,85	145	-6,3	0,85	142	-2,50 (-2,70; -2,30) $p<0,0001$
	80 mg/d	-7,9	0,83	152	-6,3	0,85	142	-1,60 (-1,79; -1,41) $p<0,0001$
zmiana oceny CGI-S	40 mg/d	-0,86	0,1	140	-0,79	0,101	138	-0,07 (-0,09; -0,05) $p<0,0001$
	80 mg/d	-0,97	0,097	150	-0,79	0,101	138	-0,18 (-0,20; -0,16) $p<0,0001$

8.5.3.2 Badanie NCT00711269

Zmiana wyniku całkowitego PANSS w grupie lurazydonu dla obu analizowanych dawek (40 i 80 mg/d) była znacząco większa niż dla placebo (odpowiednio: MD=-3,60 (95%CI: -4,03; -3,17), $p<0,0001$ oraz MD=-1,80 (95%CI: -2,22; -1,38), $p<0,0001$). Również pod względem zmiany w podskalach pozytywnej i negatywnej PANSS, dla obu dawek lurazydonu wykazano wyższą skuteczność niż dla placebo. W przypadku analizowania zmiany wyniku w podskali ogólnej PANSS, tylko dla dawki 40 mg/d wykazano istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z placebo (MD=-1,40 (95%CI: -1,62; -1,18), $p<0,0001$).

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w Tab. 441.

Tab. 441. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności z badania NCT00711269.

Punkt końcowy	Dawka lurazydonu	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
zmiana wyniku całkowitego PANSS	40 mg/d	-6,1	1,75	125	-2,5	1,72	129	-3,60 (-4,03; -3,17) $p<0,0001$
	80 mg/d	-4,3	1,72	129	-2,5	1,72	129	-1,80 (-2,22; -1,38) $p<0,0001$
zmiana podskali pozytywnej PANSS	40 mg/d	-2	0,55	125	-0,69	0,54	129	-1,31 (-1,44; -1,18) $p<0,0001$
	80 mg/d	-1,4	0,54	129	-0,69	0,54	129	-0,71 (-0,84; -0,58) $p<0,0001$
zmiana podskali negatywnej PANSS	40 mg/d	-1,6	0,47	125	-0,9	0,46	129	-0,70 (-0,81; -0,59) $p<0,0001$
	80 mg/d	-1,7	0,46	129	-0,9	0,46	129	-0,80 (-0,91; -0,69) $p<0,0001$
zmiana podskali ogólnej PANSS	40 mg/d	-2,4	0,9	125	-1	0,88	129	-1,40 (-1,62; -1,18) $p<0,0001$
	80 mg/d	-1,2	0,88	129	-1	0,88	129	-0,20 (-0,41; 0,01) $p=0,0691$

8.5.4 Analiza bezpieczeństwa

Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, wyników uzyskanych z badań zakwalifikowanych w ramach aktualizacji przeglądu nie łączono z wynikami analizy postawowej (4.4). Dodatkowo, ze względu na bardzo dużą szczegółowość wyników dotyczących bezpieczeństwa opublikowanych na stronie <https://clinicaltrials.gov/> zdecydowano przedstawić w analizie tylko zdarzenia niepożądane zakwalifikowane jako poważne.

8.5.4.1 Badanie NCT01614899

W ocenie bezpieczeństwa wykorzystano punkty końcowe definiujące odsetki pacjentów z określonymi typami zdarzeń niepożądanych (Tab. 442) oraz z konkretnymi poważnymi działaniami niepożądanymi (Tab. 443).

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej przewagi jednej z terapii pod względem bezpieczeństwa.

Tab. 442. Zestawienie wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa z badania NCT01614899.

Punkt końcowy	Dawka lurazydonu	lurazydon			placebo			OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%	
odsetek pacjentów z TEAEs	40 mg/d	103	150	68,7%	97	151	64,2%	1,22 (0,76; 1,97) p=0,4162
	80 mg/d	107	154	69,5%	97	151	64,2%	1,27 (0,79; 2,04) p=0,3311
odsetek pacjentów z TEAEs prowadzącymi do przerwania leczenia	40 mg/d	11	150	7,3%	16	151	10,6%	0,67 (0,30; 1,49) p=0,3244
	80 mg/d	11	154	7,1%	16	151	10,6%	0,65 (0,29; 1,45) p=0,2913
odsetek pacjentów z poważnymi AEs	40 mg/d	4	150	2,7%	3	151	2,0%	1,35 (0,30; 6,14) p=0,6966
	80 mg/d	3	154	1,9%	3	151	2,0%	0,98 (0,19; 4,93) p=0,9806

Tab. 443. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych z badania NCT01614899.

Punkt końcowy	Dawka lurazydonu	lurazydon			placebo			OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%	
złamanie szyjki kości udowej	40 mg/d	0	150	0,0%	1	151	0,7%	0,33 (0,01; 8,25) p=0,5022
	80 mg/d	0	154	0,0%	1	151	0,7%	0,32 (0,01; 8,03) p=0,4920
zmęczenie	40 mg/d	0	150	0,0%	1	151	0,7%	0,33 (0,01; 8,25) p=0,5022
	80 mg/d	0	154	0,0%	1	151	0,7%	0,32 (0,01; 8,03) p=0,4970
zaburzenia psychiatryczne	40 mg/d	1	150	0,7%	0	151	0,0%	3,04 (0,12; 75,23) p=0,4970
	80 mg/d	0	154	0,0%	0	151	0,0%	-
schizofrenia	40 mg/d	3	150	2,0%	1	151	0,7%	3,06 (0,31; 29,77) p=0,3350
	80 mg/d	3	154	1,9%	1	151	0,7%	2,98 (0,31; 28,97) p=0,3467

8.5.4.2 Badanie NCT00711269

W ocenie bezpieczeństwa wykorzystano punkty końcowe definiujące odsetki pacjentów z określonymi typami zdarzeń niepożądanych (Tab. 444) oraz z konkretnymi poważnymi działaniami niepożądanymi (Tab. 445).

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej przewagi jednej z terapii pod względem bezpieczeństwa.

Tab. 444. Zestawienie wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa z badania NCT00711269.

Punkt końcowy	Dawka lurazydonu	lurazydon			placebo			OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%	
odsetek pacjentów z TEAEs	40 mg/d	105	127	82,7%	101	132	76,5%	1,46 (0,80; 2,70) p=0,2206
	80 mg/d	103	131	78,6%	101	132	76,5%	1,13 (0,63; 2,02) p=0,6817
odsetek pacjentów z TEAEs prowadzącymi do przerwania leczenia	40 mg/d	18	127	14,2%	27	132	20,5%	0,64 (0,33; 1,23) p=0,1843
	80 mg/d	18	131	13,7%	27	132	20,5%	0,62 (0,32; 1,19) p=0,1505
odsetek pacjentów z poważnymi AEs	40 mg/d	8	127	6,3%	10	132	7,6%	0,82 (0,31; 2,15) p=0,6867
	80 mg/d	7	131	5,3%	10	132	7,6%	0,69 (0,25; 1,87) p=0,4638

Tab. 445. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych z badania NCT00711269.

Punkt końcowy	Dawka lurazydonu	lurazydon			placebo			OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%	
ból w nadbrzuszu	40 mg/d	0	127	0,0%	0	132	0,0%	-
	80 mg/d	1	131	0,8%	0	132	0,0%	3,05 (0,12; 75,46) p=0,4964
krowotok z wrzodu żołądka	40 mg/d	0	127	0,0%	1	132	0,8%	0,34 (0,01; 8,52) p=0,5144
	80 mg/d	0	131	0,0%	1	132	0,8%	0,33 (0,01; 8,26) p=0,5023
nudności	40 mg/d	0	127	0,0%	0	132	0,0%	-
	80 mg/d	1	131	0,8%	0	132	0,0%	3,05 (0,12; 75,46) p=0,4964
wymioty	40 mg/d	0	127	0,0%	0	132	0,0%	-
	80 mg/d	1	131	0,8%	0	132	0,0%	3,05 (0,12; 75,46) p=0,4964
nagła śmierć	40 mg/d	0	127	0,0%	0	132	0,0%	-
	80 mg/d	1	131	0,8%	0	132	0,0%	3,05 (0,12; 75,46) p=0,4964
zapalenie podskórnej tkanki łącznej	40 mg/d	1	127	0,8%	1	132	0,8%	1,04 (0,06; 16,80) p=0,9781
	80 mg/d	0	131	0,0%	1	132	0,8%	0,33 (0,01; 8,26) p=0,5023
uszkodzenie skóry	40 mg/d	0	127	0,0%	0	132	0,0%	-
	80 mg/d	1	131	0,8%	0	132	0,0%	3,05 (0,12; 75,46) p=0,4964

hiponatremia	40 mg/d	0	127	0,0%	1	132	0,8%	0,34 (0,01; 8,52) p=0,5144
	80 mg/d	0	131	0,0%	1	132	0,8%	0,33 (0,01; 8,26) p=0,5023
rabdomioliza	40 mg/d	0	127	0,0%	1	132	0,8%	0,34 (0,01; 8,52) p=0,5144
	80 mg/d	0	131	0,0%	1	132	0,8%	0,33 (0,01; 8,26) p=0,5023
spazm	40 mg/d	0	127	0,0%	0	132	0,0%	-
	80 mg/d	1	131	0,8%	0	132	0,0%	3,05 (0,12; 75,46) p=0,4964
schizofrenia	40 mg/d	3	127	2,4%	6	132	4,5%	0,51 (0,12; 2,08) p=0,3459
	80 mg/d	2	131	1,5%	6	132	4,5%	0,33 (0,06; 1,64) p=0,1743
zaburzenia psychiatryczne	40 mg/d	3	127	2,4%	2	132	1,5%	1,57 (0,26; 9,57) p=0,6232
	80 mg/d	1	131	0,8%	2	132	1,5%	0,50 (0,04; 5,58) p=0,5734
zapalenie płucne	40 mg/d	1	127	0,8%	0	132	0,0%	3,14 (0,13; 77,86) p=0,4845
	80 mg/d	0	131	0,0%	0	132	0,0%	-

8.6 Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej lurazydonu

Ryc. 59. Strategia wyszukiwania badań dot. stosowania lurazydonu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów ze schizofrenią w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 21.05.2018 r.

1.	Schizophrenia[Mesh]	97517
2.	Schizophrenia[tw]	130675
3.	Schizophrenias[tw]	440
4.	Schizophrenic Disorder [tw]	352
5.	Schizophrenic Disorders [tw]	711
6.	Disorder, Schizophrenic [tw]	19378
7.	Disorders, Schizophrenic [tw]	24704
8.	Dementia Praecox [tw]	521
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	133812
10.	"Lurasidone Hydrochloride"[Mesh]	174
11.	Lurasidone [tw]	344
12.	Latuda[tw]	11
13.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide [tw]	1
14.	S/W-13496 [tw]	2
15.	"S/W 13496"[tw]	2

16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	344
17.	#9 AND #16	182

Ryc. 60. Strategia wyszukiwania badań dot. stosowania lurazydonu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów ze schizofrenią w bazie EMBASE na dzień 21.05.2018 r.

1	schizophrenia'/exp	175 956
2	schizophrenia:ab,ti	134 025
3	schizophrenias:ab,ti	632
4	schizophrenic AND disorder:ab,ti	5 522
5	schizophrenic AND disorders:ab,ti	5 712
6	dementia AND praecox:ab,ti	410
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	194 054
8	lurasidone'/exp	1 235
9	lurasidone:ab,ti	803
10	Latuda:ab,ti	20
11	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide:ab,ti	0
12	sm 13496':ab,ti	3
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 261
14	#7 AND #13	655

Ryc. 61. Strategia wyszukiwania badań dot. stosowania lurazydonu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów ze schizofrenią w bazie Cochrane na dzień 21.05.2018 r.

1.	#Mesh descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	5 828
2.	Schizophrenia:ti,ab,kw	12 134
3.	Schizophrenias:ti,ab,kw	15
4.	Schizophrenic Disorder:ti,ab,kw	813
5.	Schizophrenic Disorders:ti,ab,kw	1 193
6.	Disorder, Schizophrenic:ti,ab,kw	794
7.	Disorders, Schizophrenic:ti,ab,kw	1 132
8.	Dementia Praecox:ti,ab,kw	14
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12 234
10.	Lurasidone:ti,ab,kw	302
11.	Latuda:ti,ab,kw	6
12.	N-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl)-1-cyclohexylmethyl)-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide:ti,ab,kw	0
13.	SM-13496:ti,ab,kw	0
14.	"SM 13496":ti,ab,kw	0
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	302
16.	#9 AND #15	138

8.7 Skala AMSTAR

Tab. 446. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak	Tak	Nie	Nie można odpowiedzieć	Tak	Nie	Nie można odpowiedzieć	Tak	Nie można odpowiedzieć
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak	Nie można odpowiedzieć	Nie	Tak	Nie można odpowiedzieć
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy</p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>WESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>									
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
<p>7. Czy dokonano oceny jakości i badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/ zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formu-</p>	Tak	Nie	Tak	Nie można	Tak	Nie można	Nie można	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>łowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>				odpowiedź		odpowiedź	odpowiedź		
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisać heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencji publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencji publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	10/11	7/11	9/11	4/11	9/11	3/11	5/11	11/11	1/11
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.									

8.8 Skala AMSTAR 2

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
1. <u>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). 									
<p>2. <u>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu. 	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>3. <u>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. 	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
<p>4. <u>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania 	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak
<p>5. <u>Czy selekcja badań została powtórzona?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączy- 	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
nych i osiągnięto konsensus, lub <ul style="list-style-type: none"> • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza. 									
6. <u>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza. 	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
7. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wyłączenia?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
8. <u>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, 	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
<ul style="list-style-type: none"> komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: <ul style="list-style-type: none"> szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up). 									
<p>9. <u>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</u></p> <p>Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz 	Tak	Tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
<ul style="list-style-type: none"> • błędny wybór selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 									
<p>10. <u>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</u></p> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
<p>11. <u>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</u></p> <p>Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. </p> <p>Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które </p>	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	MCDonagh 2017	Jaeschke 2016
zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nie-randomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.									
12. <u>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie prze- pro- wa- dzo- no meta ana- lizy	Nie prze- pro- wa- dzo- no meta ana- lizy	Tak	Nie prze- pro- wa- dzo- no meta ana- lizy
13. <u>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
14. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusje na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</u>	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu. 									
<p>15. <u>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</u></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie prze- pro- wa- dzo- no meta ana- lizy	Nie prze- pro- wa- dzo- no meta ana- lizy	Tak	Nie
<p>16. <u>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</u></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. 	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>Wynik - ocena ogólna przeglądu:</p>	Ni- ska	Kry- tycz	Kry- tycz	Kry- tycz	Ni- ska	Kry- tycz	Kry- tycz	Wy- soka	Kry- tycz- nie

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
		nie niska	nie niska	nie niska		nie niska	nie niska		niska
<p>Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2), • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4), • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7), • Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9), • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11), • Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (pozycja 13), • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15). <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>									

8.9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 447. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomiza- cja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekomplet- ne dane za- adresowane	Selektywne raportowa- nie	Inne źródła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami \leq 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $>$ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego

- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanne ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.10 Skala NOS

8.10.1 Badania kohortowe

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

- 1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik:
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
- 2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik:
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - nie
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwacje rozpoczęto?
- tak *
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano.

Tab. 448. Ocena jakości badań Newcomer 2018 i Rajagopalan 2017 wg skali NOS dla badań kohortowych.

Pytanie	Newcomer 2018	Rajagopalan 2017
Dobór pacjentów		
1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*
2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*
3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*
4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:	*	*
Czynniki zakłócające		
1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**

Pytanie	Newcomer 2018	Rajagoalan 2017
Ocena efektów zdrowotnych		
1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*
2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*
3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*

8.11 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 449. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Osborne 2018
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	8/8

8.12 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
McDonagh 2017	McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, Blazina I, Grusing S, Fu R, Kopelovich SL, Monroe-DeVita M, Haupt DW. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review No. 198. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-1.) AHRQ Publication No. 17(18)-EHC031-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2017.
Leucht 2017	Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., ... & Geddes, J. R. (2017). Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. <i>American journal of psychiatry</i> , <i>appi-ajp</i> .
Zhang 2017	Zhang, Y., Liu, Y., Su, Y., You, Y., Ma, Y., Yang, G., ... & Kou, C. (2017). The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. <i>BMC psychiatry</i> , <i>17</i> (1), 373.
Thomas 2015	E Thomas, J., Caballero, J., & A Harrington, C. (2015). The incidence of akathisia in the treatment of schizophrenia with aripiprazole, asenapine and lurasidone: a meta-analysis. <i>Current neuropharmacology</i> , <i>13</i> (5), 681-691.
Musil 2014	Musil, R., Obermeier, M., Russ, P., & Hamerle, M. (2015). Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. <i>Expert opinion on drug safety</i> , <i>14</i> (1), 73-96.
Leucht 2013	Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., ... &

Kod badania	Referencja
	Kissling, W. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. <i>The Lancet</i> , 382(9896), 951-962.
Risbood 2012	Risbood, V., Lee, J. R., Roche-Desilets, J., & Fuller, M. A. (2012). Lurasidone: an atypical antipsychotic for schizophrenia. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 46(7-8), 1033-1046.
Citrome 2011	Citrome, L. (2011). Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. <i>International journal of clinical practice</i> , 65(2), 189-210.
Jaeschke 2016	Jaeschke, R. R., Sowa-Kućma, M., Pańczyszyn-Trzewik, P., Misztak, P., Styczeń, K., & Datka, W. (2016). Lurasidone: the 2016 update on the pharmacology, efficacy and safety profile. <i>Pharmacological Reports</i> , 68(4), 748-755.

8.13 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Pillay 2017	Pillay, J., Boylan, K., Carrey, N., Newton, A., Vandermeer, B., Nuspl, M., ... & Hartling, L. (2017). First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update.	Niewłaściwa populacja
Takeuchi 2017a	Takeuchi, H., Kantor, N., Sanches, M., Fervaha, G., Agid, O., & Remington, G. (2017). One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: meta-analysis. <i>The British Journal of Psychiatry</i> , bjp-bp.	Brak oddzielnych wyników dla lurasydolu, wyniki jedynie dla grupy leków przeciwpsychotycznych
Takeuchi 2017b	Takeuchi, H., Thiyanavadivel, S., Fervaha, G., & Remington, G. (2017). Neurocognitive Benefits of Second-Generation Antipsychotics Versus Placebo: Insufficient Evidence Based on a Systematic Review. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> , 37(2), 274-276.	Niewłaściwa populacja (dzieci i młodzi dorośli, jedyna grupa adekwatna dla analizy: 19-24 lata)
Tonin 2015	Tonin, F. S., Piazza, T., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., & Pontarolo, R. (2015). Adverse events and treatment failure leading to discontinuation of recently approved antipsychotic drugs in schizophrenia: A network meta-analysis. <i>Schizophrenia research</i> , 169(1), 483-485.	List do redakcji
Citrome 2013	Citrome, L. (2013). A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. <i>CNS drugs</i> , 27(11), 879-911.	Częściowe wyniki
Citrome 2012b	Citrome, L. (2012). A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> , 13(11), 1545-1573.	List do redakcji
De Hert 2012	De Hert, M., Yu, W., Detraux, J., Smeets, K., van Winkel, R., & Correll, C. U. (2012). Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. <i>CNS drugs</i> , 26(9), 733-759.	Częściowe wyniki
Leucht 2012	Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet</i> , 379(9831), 2063-2071.	Brak wyników dla lurasydolu, wyniki skumulowane dla wszystkich pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi; również w analizie w podgrupach nie występuje lurasydol
Corponi 2017	Corponi, F., Semetti, A., Montgomery, S., & Fabbri, C. (2017). Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression	Brak badań lurasydolu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	of randomized-controlled trials. <i>International clinical psychopharmacology</i> , 32(6), 309-318.	
Dayabandara 2017	Dayabandara, M., Harwella, R., Ratnatunga, S., Senewiratne, S., Suraweera, C., & de Silva, V. A. (2017). Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> , 13, 2231.	Przegląd niesystematyczny, zbyt szerokie wskazanie (schizofrenia, zaburzenie schizoafektywne, psychoza)
Hagi 2016	Hagi, K., Nosaka, T., Pikalov, A., Loebel, A., & Kane, J. M. (2016). Safety of lurasidone in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of short-term trials utilizing active comparator. <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 26, 5580-5581.	Abstrakt konferencyjny
Millier 2017	Millier, A., Zineddine, O., Zhou, J., Aballéa, S., Taieb, V., & Toumi, M. (2017). A Network Meta-Analysis to Compare the Efficacy and Safety Of Antipsychotics As Maintenance Treatment For Patients With Schizophrenia. <i>Value in Health</i> , 20(9), A709.	Abstrakt

8.14 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych lurasydolu

Kod badania	Referencja
Harvey 2013	Harvey, P. D., Siu, C. O., Hsu, J., Cucchiaro, J., Maruff, P., & Loebel, A. (2013). Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo-and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 23(11), 1373-1382.
Loebel 2013a (PEARL 3)	Loebel, A., Cucchiaro, J., Sarma, K., Xu, L., Hsu, C., Kalali, A. H., ... & Potkin, S. G. (2013). Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled trial. <i>Schizophrenia research</i> , 145(1), 101-109.
Loebel 2013b (PEARL 3 Ext)	Loebel, A., Cucchiaro, J., Xu, J., Sarma, K., Pikalov, A., & Kane, J. M. (2013). Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. <i>Schizophrenia research</i> , 147(1), 95-102.
Loebel 2014	Loebel, A. D., Siu, C. O., Cucchiaro, J. B., Pikalov, A. A., & Harvey, P. D. (2014). Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. <i>CNS spectrums</i> , 19(2), 197-205.
Loebel 2016	Loebel, A., Silva, R., Goldman, R., Watabe, K., Cucchiaro, J., Citrome, L., & Kane, J. M. (2016). Lurasidone Dose Escalation in Early Nonresponding Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> , 77(12), 1672-1680.
Meltzer 2011 (PEARL 2)	Meltzer, H. Y., Cucchiaro, J., Silva, R., Ogasawa, M., Phillips, D., Xu, J., ... & Loebel, A. (2011). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-and olanzapine-controlled study. <i>American Journal of Psychiatry</i> , 168(9), 957-967.
Nakamura 2009	Nakamura, M., Ogasawa, M., Guarino, J., Phillips, D., Severs, J., Cucchiaro, J., & Loebel, A. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> , 70(6), 829.
Nasrallah 2013 (PEARL 1)	Nasrallah, H. A., Silva, R., Phillips, D., Cucchiaro, J., Hsu, J., Xu, J., & Loebel, A. (2013). Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. <i>Journal of psychiatric research</i> , 47(5), 670-677.
Ogasawa 2013	Ogasawa, M., Kimura, T., Nakamura, M., & Guarino, J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. <i>Psychopharmacology</i> , 225(3), 519-530.

Kod badania	Referencja
Potkin 2015	Potkin, S. G., Kimura, T., & Guarino, J. (2015). A 6-week, double-blind, placebo-and haloperidol-controlled, phase II study of lurasidone in patients with acute schizophrenia. <i>Therapeutic advances in psychopharmacology</i> , 5(6), 322-331.
Tandon 2016	Tandon, R., Cucchiaro, J., Phillips, D., Hernandez, D., Mao, Y., Pikalov, A., & Loebel, A. (2016). A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. <i>Journal of Psychopharmacology</i> , 30(1), 69-77.
NCT01614899	A Phase III Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With Schizophrenia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614899 [dostęp 13.11.2018]
NCT00711269	Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With Schizophrenia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00711269 [dostęp 13.11.2018]

8.15 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych lurazydonu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Citrome 2012a	Citrome, L., Cucchiaro, J., Sarma, K., Phillips, D., Silva, R., Tsuchiya, S., & Loebel, A. (2012). Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. <i>International clinical psychopharmacology</i> , 27(3), 165-176.	Niewłaściwy komparator
Citrome 2014	Citrome, L., Weiden, P. J., McEvoy, J. P., Correll, C. U., Cucchiaro, J., Hsu, J., & Loebel, A. (2014). Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study. <i>CNS spectrums</i> , 19(4), 330-339.	Niewłaściwa populacja
Correll 2016a	Correll, C. U., Cucchiaro, J., Silva, R., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2016). Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study. <i>CNS spectrums</i> , 21(5), 393-402.	Niewłaściwy typ badania
Cucchiaro 2009	Cucchiaro J, Potkin SG, Ogasa M, Loebel A. A double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. <i>Schizophr Bull</i> 2009; 35 (Suppl. 1): 342-3. Abstract. Poster also presented as Potkin SG, Cucchiaro J, Ogasa M, Loebel A. NCDEU Meeting, Hollywood, Florida, 29 June-2 July 2009, and as Potkin SG, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A. American College of Neuropsychopharmacology Meeting, Scottsdale, Arizona, 7-11 December 2008.	Niewłaściwa populacja
Cucchiaro 2010	Cucchiaro, J., Silva, R., Ogasa, M., Xu, J., Phillips, D., Simonelli, D., ... & Meltzer, H. (2010). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: results of the double-blind, placebo-controlled pearl 2 trial. <i>Schizophrenia Research</i> , 117(2), 493.	Abstrakt konferencyjny
Guarino 2009	Guarino, J., Loebel, A., Cucchiaro, J., Ogasa, M., Silva, R., & Siu, C. (2009, March). Lurasidone for schizophrenia: symptomatic remission during short-term treatment. In <i>SCHIZOPHRENIA BULLETIN</i> (Vol. 35, pp. 373-373). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS.	Abstrakt konferencyjny
Harvey 2010	Harvey, P. D., Murasaki, M., Cucchiaro, J., Ogasa, M., & Loebel, A. (2010). A three arm dose finding study of lurasidone: efficacy and tolerability data. <i>Schizophrenia Research</i> , 117(2), 374-375.	Abstrakt konferencyjny
Harvey 2011	Harvey, P. D., Ogasa, M., Cucchiaro, J., Loebel, A., & Keefe, R. S. (2011). Performance and interview-based as-	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. Schizophrenia research, 127(1), 188-194.	
Hassan 2013	Changes in Cardiometabolic Parameters and Metabolic Syndrome Status in Patients with Schizophrenia Switching from Other Antipsychotics to Lurasidone.	Niewłaściwy komparator
Kantrowitz 2016	Kantrowitz, J. T., Sharif, Z., Medalia, A., Keefe, R. S., Harvey, P., Bruder, G., ... & Lieberman, J. A. (2016). A Multicenter, Rater-Blinded, Randomized Controlled Study of Auditory Processing-Focused Cognitive Remediation Combined With Open-Label Lurasidone in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. The Journal of clinical psychiatry, 77(6), 799-806.	Niewłaściwa populacja
Loebel 2010	Loebel, A., Cucchiaro, J., Silva, R., Ogasa, M., Severs, J., & Marder, S. R. (2010). Efficacy of lurasidone in schizophrenia: results of a pooled analysis based on a 5-factor model of schizophrenia. Schizophrenia Research, 117(2), 267.	Abstrakt konferencyjny
Loebel 2015	Loebel, A., Citrome, L., Cornell, C. U., Xu, J., Cucchiaro, J., & Kane, J. M. (2015). Treatment of early non-response in patients with schizophrenia: assessing the efficacy of antipsychotic dose escalation. BMC psychiatry, 15(1), 271.	Badanie nie uwzględnia oddzielnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu, a jedynie jako część terapii (brak oddzielnych wyników)
McEvoy 2013	McEvoy, J. P., Citrome, L., Hernandez, D., Cucchiaro, J., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2013). Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. J Clin Psychiatry, 74(2), 170-179.	Plakat
Nasrallah 2014	Nasrallah, H. A., Cucchiaro, J. B., Mao, Y., Pikalov, A. A., & Loebel, A. D. (2015). Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. CNS spectrums, 20(2), 140-147.	Projekt badania RCT
Ogasa 2005	Ogasa M, Boylan M, Phillips D, Srivastava A, Tamura N, Guarino J. Efficacy of lurasidone (SM-13496) in the treatment of schizophrenia: results of two, phase 2, placebo-controlled studies. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15: 5522-3. Abstract.	Niewłaściwa populacja
Ogasa 2007	Ogasa M, Severs J, Phillips D, Guarino J, Tamura N, Nakamura M. Safety of lurasidone in schizophrenia: results of a phase 2, placebo-controlled, study. Schizophr Bull 2007; 33: 571. Abstract.	Analiza post-hoc
Ogasa 2009	Ogasa, M., Loebel, A., Cucchiaro, J., Phillips, D. A., Severs, J., Nakamura, M., & Guarino, J. (2009, March). Effect of lurasidone on depressive symptoms in patients with schizophrenia. In SCHIZOPHRENIA BULLETIN (Vol. 35, pp. 344-345). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS.	Abstrakt konferencyjny
Phillips 2007	Phillips D, Ogasa M, Severs J, Nakamura M, Guarino J, Tamura N. Efficacy of lurasidone in schizophrenia: results of a phase 2, placebo-controlled, study. Schizophr Bull 2007; 33: 572-3. Abstract.	Abstrakt konferencyjny
Potkin 2011	Potkin, S. G., Ogasa, M., Cucchiaro, J., & Loebel, A. (2011). Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Schizophrenia research, 132(2), 101-107.	Abstrakt konferencyjny
Stahl 2013	Stahl, S. M., Cucchiaro, J., Simonelli, D., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2013). Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute	Niewłaściwy typ badania

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> , 74(5), 507-515.	
Meyer 2017	Meyer, J. M., Ng-Mak, D. S., Chuang, C.-C., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2017). Weight changes before and after lurasidone treatment: a real-world analysis using electronic health records. <i>Annals of General Psychiatry</i> , 16, 36. http://doi.org/10.1186/s12991-017-0159-x	Niewłaściwy typ badania
Perkins 2016	Perkins, D., Tocco, M., Pikalov, A., Hsu, J., Cucchiara, J., & Loebel, A. (2016). Efficacy and safety of lurasidone in male and female patients with schizophrenia: a pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies. <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 26, 5569.	Abstrakt, analiza post-hoc
NCT03465787	A 6-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lurasidone HCL in Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465787	Brak opublikowanych wyników
Pikalov 2018	Pikalov, A., Miller, B., Siu, C., Tocco, M., Tsai, J., Harvey, P., & Loebel, A. (2018). F60. INFLAMMATORY MARKERS AND COGNITIVE PERFORMANCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA TREATED WITH LURASIDONE. <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 44(Suppl 1), S242.	Abstrakt
Pompili 2018	Pompili, M., Verzura, C., Trovini, G., Buscasoni, A., Falcone, G., Naim, S., ... & Girardi, P. (2018). Lurasidone: efficacy and safety in the treatment of psychotic and mood disorders. <i>Expert opinion on drug safety</i> , 17(2), 197-205.	Niewłaściwa populacja (nastolatki i dorośli, wskazanie obejmujące również chorobę dwubiegunową)
Xu 2018	A Model Based Meta-Analysis of Second Generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia.	Abstrakt
Zheng 2018	Zheng, W., Cai, D. B., Yang, X. H., Li, L., Zhang, Q. E., Ng, C. H., ... & Xiang, Y. T. (2018). Short-term efficacy and tolerability of lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of psychiatric research</i> .	Niewłaściwa populacja (nastolatki i dorośli)

8.16 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów

Kod badania	Referencja
Arvanitis 1997	Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. <i>Biol Psychiatry</i> 1997;42:233-246.
Beasley 1996a	Beasley GM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. <i>Psychopharmacology</i> 1996; 124: 159-167.
Beasley 1996b	Beasley GM, Jr., Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. <i>Neuropsychopharmacology</i> 1996;14: 111-123.
Borison 1996	Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: Efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 1996; 16:158-169.
Bugarski-Kirola 2014 (Candelyte)	Boter H, Peuskens J, Libiger J et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). <i>Schizophr Res</i> 2009;115:97-103.
Chrzanowski 2006 (extension of Pigott 2003)	Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nylas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2006; 189:259-266.
Correll 2016b	Correll, C. U., Skuban, A., Hobart, M., Ouyang, J., Weiller, E., Weiss, C., & Kane, J. M. (2016). Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Schizophrenia research</i> , 174(1), 82-92.

Kod badania	Referencja
Corrigan 2004	Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nylas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2006; 189:259-266.
Cutler 2006	Cutler AJ, Marcus RN, Hardy SA, O'Donnell A, Carson WH, McQuade RD. The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. <i>CNS Spectr</i> 2006; 11:691-702.
Cutler 2010	Cutler AJ, Tran-Johnson T, Kalali A, Astrom M, Brecher M, Meulien D. A failed 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with acute schizophrenia: lessons learned. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2010; 43:37-69.
Davidson 2007	Davidson M, Emsley R, Kramer M et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. <i>Schizophr Res</i> 2007; 93:117-130.
Dellva 1997 (study 1)	Dellva MA, Tran P, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM, Jr. Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. <i>Psychiatr Serv</i> 1997; 48: 1571-1577.
Durgam 2015	Durgam S, Cutler AJ, Lu K et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015; 76:e1574-e1582.
Egan 2013	Egan MF, Zhao X, Smith A et al. Randomized controlled study of the T-type calcium channel antagonist MK-8998 for the treatment of acute psychosis in patients with schizophrenia. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2013; 28: 124-133.
Fleischhacker 2009	Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swainink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. <i>Biol Psychiatry</i> 2009; 65: 510-517.
Harvey 2013 (PEARL 3+ PEARL 3 ext)	Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2013; 23: 1373-1382.
Jindal 2013	Jindal KC, Singh GP, Munjal V. Aripiprazole versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: a clinical study from India. <i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 2013; 17:21-29.
Kahn 2007	Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2007; 68:832-842.
Kane 2007	Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2002; 63: 763-771.
Kane 2009	Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. <i>J Clin Psychiatry</i> 2009; 70: 572-581.
Kinon 2011	Kinon BJ, Zhang L, Millen BA et al. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2011; 31:349-355.
Landbloom 2016	Landbloom R, Mackle M, Wu X et al. Asenapine for the treatment of adults with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled trial with olanzapine as an active control. <i>CNS spectrums</i> 2016; 1-9.
Lieberman 2005 (CATIE)	Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. <i>N Engl J Med</i> 2005; 353:1209-1223.
Lindenmayer 2008	Lindenmayer JP, Brown D, Liu S, Brecher M, Meulien D. The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2008; 41: 11-35.
Litman 2014	Lindenmayer JP, Brown D, Liu S, Brecher M, Meulien D. The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2008; 41: 11-35.
Loebel 2013a (PEARL 3)	Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. <i>Schizophr Res</i> 2013; 145: 101-109.
Loebel 2013b (PEARL 3 Ext)	Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. <i>Schizophr Res</i> 2013; 147:95-102.
Loebel 2014 (PEARL 3)	Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. <i>CNS Spectr</i> 2014; 19:197-205.
Marder 2007	Marder SR, Kramer M, Ford L et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. <i>Biol Psychiatry</i> 2007; 62: 1363-1370.
McEvoy 2007a	McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH, Jr., McQuade RD, Marcus RN. A randomized, double-blind, pla-

Kod badania	Referencja
	cebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. <i>J Psychiatr Res</i> 2007;41:895-905.
McQuade 2004	McQuade RD, Stock E, Marcus R et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2004;65 Suppl 18:47-56.
Meltzer 2011 (PEARL 2)	Meltzer HY, Quochiaro J, Silva R et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. <i>Am J Psychiatry</i> 2011;168:957-967.
Mori 2004	Mori K, Nagao M, Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S. Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 2004;28:659-665.
NAA 104606	Mosolov SN, Smulevich AB, Neznanov NG et al. mGlu2/3 agonists - A new approach to the treatment of schizophrenia: results of a randomized double-blind trial. <i>Neuroscience and behavioral physiology</i> 2011;41:559-566.
Newcomer 2009	Newcomer JW, Ratner RE, Eriksson JW et al. A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine, or risperidone. <i>J Clin Psychiatry</i> 2009;70:487-499.
Parabiagli 2016 (G5AS)	Parabiagli A, Tettamanti M, D'Avanzo B, Barbato A. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2016;133:63-75.
Patil 2007	Parabiagli A, Tettamanti M, D'Avanzo B, Barbato A. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2016;133:63-75.
Pigott 2003	Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2003;64:1048-1056.
Riedel 2007	Riedel M, Müller N, Spellmann I et al. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> 2007;257:402-412.
Sacchetti 2008 (QUERISOLA)	Sacchetti E, Val seccchi P, Parrinello G. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial. <i>Schizophr Res</i> 2008;98:55-65.
Schmidt 2012	San L, Arranz B, Perez V et al. One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naïve patients with a first-episode psychosis. <i>Psychiatry Res</i> 2012;200:693-701.
Shen 2014	Shen JH, Zhao Y, Rosenzweig-Lipson S et al. A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. <i>J Psychiatr Res</i> 2014;53:14-22.
Small 1997	Small JG, Hirsch SR, A vanitis LA, Miller BG, Link OGG. Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. <i>Archives of general psychiatry</i> 1997;54:549-557.
Voruganti 2007	Voruganti LP, Awad AG, Parker G et al. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. <i>Schizophr Res</i> 2007;96:146-155.
Wang 2017	Wang C, Shi W, Huang C, Zhu J, Huang W, Chen G. The efficacy, acceptability, and safety of five atypical antipsychotics in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: A randomized comparative trial. <i>Annals of General Psychiatry</i> 2017;16.

8.17 Zestawienie odrzuconych badań komparatorów

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Alphs 2018	Alphs, L., Bossie, C., Mao, L., Lee, E., & Starr, H. L. (2015). Treatment effect with paliperidone palmitate compared with oral antipsychotics in patients with recent-onset versus more chronic schizophrenia and a history of criminal justice system involvement. <i>Early intervention in psychiatry</i> .	wyniki uwspólnione dla wszystkich doustnych leków przeciwpsychotycznych
Arango 2009	Arango C, Robles O, Parellada M et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first	niewłaściwa populacja - młodzież

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	psychotic episode. <i>European Child and Adolescent Psychiatry</i> 2009; 18:418-428.	
Awad 2016	Awad G, Ng MD, Rajagopal K, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Long-term health-related quality of life improvements among patients treated with lurasidone: results from the open-label extension of a switch trial in schizophrenia. <i>BMC Psychiatry</i> 2016;16: 176.	badanie OL, rozszerzenie LUR - jedno ramię
Beasley 1997	Beasley J, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. <i>Journal of clinical psychiatry</i> 1997; 58: 13-17.	przeгляд
Beasley 2003	Beasley CM, Jr., Sutton MK, Hamilton SH et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2003; 23: 582-594.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Boter 2009	Boter H, Peuskens J, Libiger J et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (ELFEST). <i>Schizophr Res</i> 2009; 115:97-103.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Buckley 2004	Buckley PF. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2004;19: 121-124.	badanie OL, rozszerzenie - jedno ramię
Cantillon 2017	Cantillon M, Prakash A, Alexander A, Ings R, Sweitzer D, Bhat L. Dopamine serotonin stabilizer RP5063: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of safety and efficacy in exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder. <i>Schizophrenia research</i> , 2017 2017;Date of Publication: August 14.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Canuso 2009	Canuso CM, Diks B, Carothers J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i> 2009;166:691-701.	niewłaściwy czas obserwacji - 2-tygodniowa faza monoterapii
Caroff 2011	Caroff SN, Davis VG, Miller DD et al. Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011;72:295-303.	analiza post-hoc badania CATIE
CHEN 2017	CHEN, J., PAN, X., QIAN, M., & YANG, S. (2017). Efficacy and metabolic influence on blood-glucose and serum lipid of ziprasidone in the treatment of elderly patients with first-episode schizophrenia. <i>Shanghai archives of psychiatry</i> , 29(2), 104.	niewłaściwa populacja
Crawford 1997	Crawford AM, Beasley CM, Jr., Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. <i>Schizophr Res</i> 1997;26:41-54.	niewłaściwe punkty końcowe - stężenie prolaktyny w osoczu, analiza badania Beasley 1996b
Crespo-Facorro 2013a	Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz, Mata I et al. Aripiprazole, Ziprasidone and Quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis: a 12-week randomized, flexible-dose, open-label trial. <i>Schizophr Res</i> 2013;147:375-382.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Crespo-Facorro 2013b	Crespo FB, Pérez IR, Mata I et al. Aripiprazole, ziprasidone, and quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis: results of a 6-week, randomized, flexible-dose, open-label comparison. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2013;33:215-220.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Crespo-Facorro 2014	Crespo FB, Foz VO, Mata I et al. Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. <i>Psychopharmacology</i> 2014;231:357-366.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Crespo-Facorro 2017	Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz, Suarez-Pinilla P et al. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1 year study. <i>Schizophrenia Research</i> 2017; 189: 134-141.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Daumit 2008	Daumit GL, Goff DC, Meyer JM et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. <i>Schizophr Res</i> 2008; 105: 175-187.	niewłaściwe punkty końcowe - ryzyko CHD
Davidson 2009	Davidson M, Galderisi S, Weiser M et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). <i>Am J Psychiatry</i> 2009; 166:675-682.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Deberdt 2008	Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN et al. Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. <i>Therapeutics and clinical risk management</i> 2008;4:713-720.	niewłaściwa populacja - pacjenci z nadwagą i otyli
Deng 2000	Deng HH, Zhen HB, He ZG, Zhou L. A comparative trial of olanzapine versus clozapine in the treatment of schizophrenia. <i>Journal of shanghai psychological medicine</i> 2000;12: 143-145.	brak dostępu do pełnotekstowej publikacji, język publikacji (https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/update/cg155-update-1/documents/addendum)
Durgam 2017	Durgam, S., Landbloom, R. P., Mackle, M., Wu, X., Mathews, M., & Nasrallah, H. A. (2017). Exploring the long-term safety of aripiprazole in adults with schizophrenia in a double-blind, fixed-dose, extension study. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> , 13, 2021.	niewłaściwy komparator
Fabre 1995	Fabre J, Arvanitis L, Pultz J, Jones WM, Malick JB, Slotnick VB. ICI 2044,636, a novel, atypical antipsychotic: Early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. <i>Clinical therapeutics</i> 1995; 17:366-378.	niewłaściwy czas obserwacji - 3 tygodnie
Fan 2013	Fan X, Borba CP, Copeland P et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2013;127:217-226.	niewłaściwa interwencja - kłozapina + aripiprazol
Fervaha 2014	Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Effect of antipsychotic medication on overall life satisfaction among individuals with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2014;24: 1078-1085.	niewłaściwa populacja, niewłaściwe punkty końcowe
Fleischhacker 2005	Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. <i>Schizophr Res</i> 2005;78: 147-156.	uzasadnienie, projekt badania
Fleischhacker 2010	Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2010; 13:1115-1125.	niewłaściwa interwencja - kłozapina + aripiprazol
Gobbi 2014	Gobbi G, Comai S, Debonnel G. Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: a pilot randomized, open-label, comparative study. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 2014; 10:757-765.	niewłaściwa populacja - brutalni pacjenci ze schizofrenią, hospitalizowani w warunkach psychiatrycznego szpitala o maksymalnym bezpieczeństwie
Grunder 2016	Grunder G, Heinze M, Cordes J et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomized study.	niewłaściwa randomizacja - pacjenci zostali losowo przydzieleni do strategii leczenia FGA lub strategii leczenia SGA

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Lancet Psychiatry 2016;3:717-729.	
Hagi 2016	Hagi, K., Nosaka, T., Pikalov, A., Loebel, A., & Kane, J. M. (2016). Safety of lurasidone in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of short-term trials utilizing active comparator. <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 26, S580-S581.	abstrakt konferencyjny
Hamilton 1998	Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CW, Jr. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. <i>Neuropsychopharmacology</i> 1998; 18:41-49.	niewłaściwa populacja - subpopulacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w badaniu Beasley 1999b (78 pacjentów)
Han 2014	Han X, Yuan YB, Yu X et al. The Chinese First-Episode Schizophrenia Trial: background and study design. <i>East Asian Arch Psychiatry</i> 2014;24: 169-173.	projekt badania
Hatta 2009	Hatta K, Sato K, Hamakawa H et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. <i>Schizophr Res</i> 2009;113:49-55.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Hattori 2018	Hattori, S., Kishida, I., Suda, A., Miyauchi, M., Shiraishi, Y., Fujibayashi, M., ... & Taguri, M. (2018). Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. <i>Schizophrenia research</i> , 193, 134-138.	niewłaściwe punkty końcowe
Honer 2012	Honer WG, MacEwan GW, Gendron A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerability of high-dose quetiapine in patients with persistent symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2012;73: 13-20.	niewłaściwy komparator
Hough 2011	Hough DW, Natarajan J, Vandebosch A, Rossenu S, Kramer M, Eerdeken M. Evaluation of the effect of paliperidone extended release and quetiapine on corrected QT intervals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2011;26:25-34.	niewłaściwe punkty końcowe - zmiany QT
Huang 2018	Huang, M., Yu, L., Pan, F., Lu, S., Hu, S., Hu, J., ... & Xu, Y. (2018). A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients. <i>Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry</i> , 81, 122-130.	niewłaściwy komparator
Hui 2013	Hui CL, Wong GH, Tang JY et al. Predicting 1-year risk for relapse in patients who have discontinued or continued quetiapine after remission from first-episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2013; 150:297-302.	przeizwanie i kontynuowanie leczenia podtrzymującego
Hui 2016	Hui CL, Li YK, Li AW et al. Visual working memory deterioration preceding relapse in psychosis. <i>Psychol Med</i> 2016;46:2435-2444.	niewłaściwa populacja - pacjenci z i bez nawrotu
Jiang 2018	Jiang, X. J., Wu, F. X., Zhang, J. P., Shi, L., Hu, J. Q., Zhu, H. Z., ... & Shang, D. W. (2018). Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. <i>Drug research</i> .	niewłaściwy typ badania, niewłaściwa populacja (wyłącznie kobiety)
Johnsen 2010	Johnsen E, Kroken RA, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Effectiveness of second-generation antipsychotics: a naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. <i>BMC Psychiatry</i> . 2010 Mar 24; 10:26.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Johnsen 2013	Johnsen E, Sinkeviciute I, Loberg EM, Kroken RA,	wyniki dla subpopulacji pacjentów z omamami z Johnsen

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Huggahl K, Jorgensen HA. Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study. <i>BMC Psychiatry</i> 2013; 13:241.	2010
Kahn 2008	Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. <i>Lancet</i> 2008;371:1085-1097.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Kane 2002	Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2002;63:763-771.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Katsuki 2017	Katsuki, A., Hori, H., Atake, K., Igata, R., Konishi, Y., & Yoshimura, R. (2017). A 52-week, randomized, open-label study of aripiprazole versus blonanserin in the treatment of Japanese schizophrenia patients. <i>Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics</i> , 8, 16-24.	niewłaściwy komparator
Keefe 2007a	Keefe RS, Sweeney JA, Gu H et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. <i>Am J Psychiatry</i> 2007; 164:1061-1071.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Keefe 2007b	Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2007;64:633-647.	niewłaściwa populacja, niewłaściwe punkty końcowe
Kern 2006	Kern RS, Green MF, Comblatt BA et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2006; 187:312-320.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Kinon 2006	Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H, Gulliver AH, Ascher-Svanum H, Kollack-Walker S. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2006;26:453-461.	niewłaściwa populacja - wyraźne objawy negatywne i złe funkcjonowanie
Kinon 2008	Kinon BJ, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Chen L, Sniadecki J. Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2008;28:601-607.	niewłaściwy czas obserwacji - 5 dni
Kjelby 2011	Kjelby E, Jorgensen HA, Kroken RA, Loberg EM, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. <i>BMC Psychiatry</i> 2011;11:145.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Kudlek Mikulic 2017	Kudlek Mikulic, S., Mihaljevic-Peles, A., Sagud, M., Bajsić Janovic, M., Ganoci, L., Grubisin, J., ... & Božina, N. (2017). Brain-derived neurotrophic factor serum and plasma levels in the treatment of acute schizophrenia with olanzapine or risperidone: 6-week prospective study. <i>Nordic journal of psychiatry</i> , 71(7), 513-520.	niewłaściwy typ badania
Kumar 2017	Kumar, M., Chavan, B. S., Sidana, A., & Das, S. (2017). Efficacy and tolerability of clozapine versus quetiapine in treatment-resistant schizophrenia. <i>Indian journal of psychological medicine</i> , 39(6), 770.	niewłaściwy komparator
Landbloom 2017	Landbloom R, Mackle M, Wu X et al. Aripiprazole for the treatment of adults with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized,	ta sama publikacja, co Landbloom 2016 (włączona)

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	double-blind, fixed-dose, placebo-controlled trial with olanzapine as an active control. CNS Spectr 2017;22:333-341.	
Leclubier 2006	Leclubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrénéon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. Acta Psychiatr Scand 2006;114:319-327.	niewłaściwa populacja - głównie objawy negatywne
Levine 2011	Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: evidence from the CATIE study. Schizophr Res 2011;133:42-46.	niewłaściwa populacja, niewłaściwe punkty końcowe
Li 2018	Li H., Shen, Y., Wang, G., Shi, J., Ma, C., Xie, S., ... & Gu, N. (2018). A 6-week, multicenter, double-blind, double-dummy, chlorpromazine-controlled non-inferiority randomized phase III trial to evaluate the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL) extended-release (XR) in the treatment of patients with schizophrenia and acute episodes. Psychiatry research, 259, 117-124.	niewłaściwy komparator
Lieberman 2013	Lieberman JA, Outler AJ, Lu K, Laszlovszky I, Migliore R, Durgam S. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose phase III, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled trial. CNS spectrum s 2013; 18:368.	abstrakt konferencyjny
Liemburg 2017	Liemburg, E. J., van Es, F., Kneegtering, H., & Aleman, A. (2017). Effects of aripiprazole versus risperidone on brain activation during planning and social-emotional evaluation in schizophrenia: A single-blind randomized exploratory study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 79, 112-119.	niewłaściwa populacja
Lin 2017	Lin, C. H., Wang, F. C., Lin, S. C., Huang, Y. H., & Chen, C. C. (2017). A randomized, double-blind, comparison of the efficacy and safety of low-dose olanzapine plus low-dose trifluoperazine versus full-dose olanzapine in the acute treatment of schizophrenia. Schizophrenia research, 185, 80-87.	niewłaściwy komparator
Lublin 2009	Lublin H, Haug HJ, Koponen H, Sigmundsson T, Kolb SA. Ziprasidone versus olanzapine, risperidone or quetiapine in patients with chronic schizophrenia: a 12-week open-label, multicentre clinical trial. World J Biol Psychiatry 2009; 10:710-718.	niewłaściwa metodologia - randomizacja do zyprazydonu lub grupy porównawczej - wyboru komparatora dokonał badacz
Mattila 2017	Mattila, T., Koeter, M., Wohlfarth, T., Storosum, J., van den Brink, W., Derks, E., ... & Denys, D. (2017). The impact of second generation antipsychotics on insight in schizophrenia: Results from 14 randomized, placebo controlled trials. European Neuropsychopharmacology, 27(1), 82-86.	badanie wtórne, bez przeglądu systematycznego
McQue 2006	McQue RE, Waheed R, Urcuyo L et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. Br J Psychiatry 2006;189:433-440.	niewłaściwy czas obserwacji - 3 tygodnie
McEvoy 2006	McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006;163:600-610.	niewłaściwa populacja - subpopulacja pacjentów z badania CATIE
McEvoy	McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO et al. Effi-	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
2007b	cacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. <i>Am J Psychiatry</i> 2007; 164:1050-1060.	psychotyczne
McGlashan 2003	McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. I. Study rationale and design. <i>Schizophr Res</i> 2003;61:7-18.	niewłaściwa populacja -pacjenci z objawami psychozy
McGlashan 2006	McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. <i>Am J Psychiatry</i> 2006;163:790-799.	niewłaściwa populacja -pacjenci z objawami psychozy
Morlan-Corasa 2016	Morlan-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-Garcia de la Foz et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2016;233:3947-3952.	niewłaściwe punkty końcowe
Murphy 2009	Murphy A, McKie S, Deakin JFW. Aripiprazole and risperidone improve working memory in healthy volunteers; an fMRI study. <i>European neuropsychopharmacology</i> 2009; 19:S188-S189.	niewłaściwa populacja - zdrowi ochotnicy
Mosolov 2011	Mosolov SN, Smulevich AB, Neznanov NG et al. MGl α 2/3 agonists - A new approach to the treatment of schizophrenia: results of a randomized double-blind trial. <i>Neuroscience and behavioral physiology</i> 2011;41:559-566.	badanie przedstawia te same wyniki co Patil 2007
Nakajima 2015	Nakajima S, Takeuchi H, Fawaha G et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE phase 2E data. <i>Schizophr Res</i> 2015;161:429-433.	niewłaściwa populacja - subpopulacja pacjentów z badania CATIE (faza 2E)
NCT00580125	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00580125	brak wyników w clinical trials
Newcomer 2008	Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. <i>J Clin Psychiatry</i> 2008;69:1046-1056.	niewłaściwa populacja - pacjenci z nadwagą
Newcomer 2016	Newcomer, J., Tocco, M., Pikalov, A., Zheng, H., Cucchiaro, J., & Loebel, A. (2016). Metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving long-term treatment with lurasidone, quetiapine XR, or risperidone. <i>European Psychiatry</i> , 33, S107.	niewłaściwy typ badania
Noordsy 2017	Noordsy, D. L., Glynn, S. M., Sugar, C. A., O'Keefe, C. D., & Marder, S. R. (2017). Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: Eighteen-month outcomes. <i>Journal of psychiatric research</i> , 95, 299-307.	niewłaściwa populacja
Ozguven 2011	Ozguven HD, Baskak B, Ciner O, Atbasoglu C. Metabolic effects of olanzapine and quetiapine: A six-week randomized, single blind, controlled study. <i>Open Neuropsychopharmacology Journal</i> 2011;4:10-17.	niewłaściwa populacja - tylko kobiety
Parabiaghi 2011	Parabiaghi A, D'Avanzo B, Tettamanti M, Barbato A. The GiSAS study: rationale and design of a pragmatic randomized controlled trial on aripiprazole, olanzapine and haloperidol in the long-term treatment of schizophrenia. <i>Contemp Clin Trials</i> 2011;32:675-684.	uzasadnienie, projekt badania
Perez-Iglesias	Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia de la Foz, Martínez	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
2014	Go O et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. <i>Schizophrenia Research</i> 2014;159:90-94.	psychotyczne
Perkins 2008	Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2008;69:106-113.	niewłaściwa populacja - subpopulacja z badania Lieberman 2005, wyniki dla grupy interwencji, wyniki dla czynników związanych z właściwym przyjmowaniem leków
Perry 2001	Perry PJ, Lund BC, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2001;21:14-20.	analiza subpopulacji pacjentów z badania Beasley 1996b, odpowiadających na leczenie lub nie
Pijnenborg 2015	Pijnenborg GH, Timmerman ME, Deeks EM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Aleman A. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: Data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2015;25:808-816.	analiza subpopulacji z badania EUFEST, niewłaściwe punkty końcowe, analiza post-hoc
Potkin 2003	Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2003;60:681-690.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne
Potkin 2006	Potkin SG, Gharabawi GM, Greenspan AJ et al. A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. <i>Schizophr Res</i> 2006;85:254-265.	niewłaściwy czas obserwacji - 2-tygodniowa faza monoterapii
Rhindress 2017	Rhindress, K., Robinson, D. G., Gallego, J. A., Wellington, R., Malhotra, A. K., & Szaszko, P. R. (2017). Hippocampal subregion volume changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. <i>Psychological medicine</i> , 47(10), 1706-1718.	niewłaściwa populacja
Robles 2011	Robles O, Zabala A, Bombin I et al. Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first-episode psychosis. <i>Schizophr Bull</i> 2011;37:405-415.	niewłaściwa populacja - młodzież
Rybakowski 2012	Rybakowski JK, Vansteelandt K, Szafrański T et al. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: results from EUFEST. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2012;22:875-882.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne
Rybakowski 2014	Rybakowski JK, Vansteelandt K, Remlinger MA, Fleischhacker WW, Kahn RS, Peuskens J. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: results from EUFEST. <i>European neuropsychopharmacology</i> 2014;24:1500-1505.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne
San 2012	San L, Arranz B, Perez V et al. One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naïve patients with a first-episode psychosis. <i>Psychiatry Res</i> 2012;200:693-701.	niewłaściwa populacja: schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne
Shafti 2016	Shafti SS, Kaviani H. A comparison between quetiapine and aripiprazole for treatment of schizophrenia: a double blind contrast. <i>Current psychopharmacology</i> 2016;5: 13-19.	niewłaściwa populacja - tylko kobiety
Shim 2007	Shim JC, Shin JG, Kelly DL et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyper-	niewłaściwa interwencja - aripiprazol + haloperidol

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	prolactinemia: a placebo-controlled trial. <i>Am J Psychiatry</i> 2007; 164:1404-1410.	
Shoja 2015	Shoja SS, Kaviani H. Quetiapine versus aripiprazole in the management of schizophrenia. <i>Therapeutic advances in psychopharmacology</i> 2015;5:166-171.	niewłaściwa populacja - tylko kobiety
Sirota 2006	Sirota P, Pannet I, Koren A, Tchermichovsky E. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2006;21:227-234.	niewłaściwa populacja - objawy negatywne
Stahl 2013	Stahl SM, Cucchiaro J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. <i>Journal of clinical psychiatry</i> 2013;74:507-515.	OL rozszerzenie badania LUR - jedno ramię
Stroup 2003	Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. <i>Schizophr Bull</i> 2003;29:15-31.	uzasadnienie, projekt badania, protokół
Stroup 2006	Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. <i>Am J Psychiatry</i> 2006;163:611-622.	niewłaściwa populacja - subpopulacja pacjentów z badania CATIE (faza 2)
Stroup 2007	Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. <i>Am J Psychiatry</i> 2007; 164:415-427.	niewłaściwa populacja - subpopulacja pacjentów z badania CATIE (faza 2)
Study 93202	2002 S. Center for drug evaluation and research. Application number 21-436. Medical przegląd(s). http://www.fda.gov 2002	nie odnaleziono opublikowanych wyników badania
Study 94202	94202 S. Center for drug evaluation and research. Application number 21-436. Medical przegląd(s). www.fda.gov 2002.	nie odnaleziono opublikowanych wyników badania
Swartz 2007	Swartz MS, Perkins DC, Stroup TS et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. <i>Am J Psychiatry</i> 2007;164:428-436.	niewłaściwa populacja, niewłaściwe punkty końcowe
Tollefson 1997	Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. <i>Am J Psychiatry</i> 1997; 154:466-474.	analiza pacjentów z Beasley 1996b, niewłaściwe punkty końcowe
Tollefson 1998	Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. <i>Biol Psychiatry</i> 1998;43:803-810.	niewłaściwe punkty końcowe
Wang 2017b	Wang, H. H., Cai, M., Wang, H. N., Chen, Y. C., Zhang, R. G., Wang, Y., ... & Zhang, Y. H. (2017). An assessor-blinded, randomized comparison of efficacy and tolerability of switching from olanzapine to ziprasidone and the combination of both in schizophrenia spectrum disorders. <i>Journal of psychiatric research</i> , 85, 59-65.	niewłaściwa populacja
Weickert 2003	Weickert TW, Goldberg TE, Marenco S, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Comparison of cognitive performances during a placebo period and an atypical antipsychotic treatment period in schizophrenia: critical examination of confounds.	wyniki dla grupy nietypowych leków przeciwpsychotycznych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Neuropsychopharmacology 2003;28:1491-1500.	
Weiser 2000	Weiser M, Schneider BM, Nakash N et al. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? Schizophrenia research 2000;46:81-89.	nieodpowiedni komparator dla OLA (HAL, RIS)
Woods 2003	Woods SW, Breier A, Zipursky RB et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. Biol Psychiatry 2003;54:453-464.	niewłaściwa populacja - zespół prodromalny
Yamashita 2004	Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. J Clin Psychiatry 2004;65:1525-1530.	niewłaściwe punkty końcowe
Yamashita 2005	Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:377-384.	wyniki dla grupy nietypowych leków przeciwpsychotycznych
Zhang 2017	Zhang, J & Han, X.-L & Xin, L.-M & Wang, Y & Bian, Y. (2017). Efficacies of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia patients with chronic hepatitis B virus infection and influences on glucolipid metabolism. 26. 66-69.	artykuł w języku chińskim, niewłaściwa populacja
Zheng 2017	Zheng, W., Yang, X. H., Cai, D. B., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Wang, N., ... & Xiang, Y. T. (2017). Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Psychopharmacology, 31(5), 625-631.	uwzględnione w SR badania nie kwalifikują się do niniejszej analizy

8.18 Analiza skuteczności - dodatkowe wyniki

W poniższej części przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności lurazydonu w leczeniu schizofrenii, których nie przedstawiono w części głównej analizy. Wyniki te dotyczyły następujących punktów końcowych:

1. zmiana wyniku BPRS/BPRSd,
2. zmiana wyniku MADRS,
3. zmiana wyniku NSA-16,
4. zmiana wyniku CogState,
5. zmiana wyniku QWB-S,
6. zmiana wyniku MSQ,
7. zmiana wyniku w podskali kognitywnej PANSS,
8. zmiana wyniku UPSA-B,
9. odsetek pacjentów z wynikiem CGI-I 1 lub 2,
10. czas ekspozycji na badane leczenie,
11. zmiana wyniku zdolności funkcjonalnej ocenianej według UPSA-B.

8.18.1 Badania krótkoterminowe

8.18.1.1 Lurazydon vs placebo

Tab. 450. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku BPRS/BPRSd.

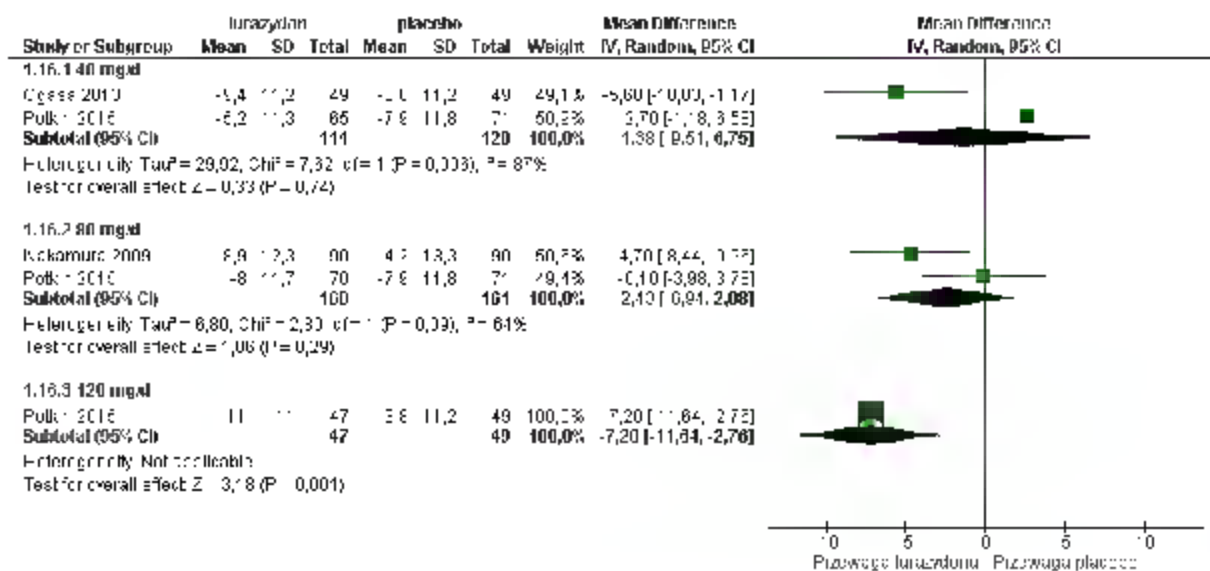
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-9,4	11,2	49	-3,8	11,2	49	-5,60 (-10,03, -1,17) p=0,01
80 mg/d	Nakamura 2009	-8,9	12,3	90	-4,2	13,3	90	-4,70 (-8,44, -0,96) p=0,01
120 mg/d	Ogasa 2013	-11,0	11,0	47	-3,8	11,2	49	-7,20 (-11,64, -2,76) p=0,001

Tab. 451. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku BPRS/BPRSd, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	-9,4	11,2	49	-3,8	11,2	49	-5,60 (-10,03, -1,17)
	Potkin 2015	-5,2	11,3	65	-7,9	11,8	71	2,70 (-1,18, 6,58)
Metaanaliza (random effect model)								-1,38 (-9,51, 6,75) p=0,74
80 mg/d	Nakamura 2009	-8,9	12,3	90	-4,2	13,3	90	-4,70 (-8,44, -0,96)
	Potkin 2015	-8,0	11,7	70	-7,9	11,8	71	-0,10 (-3,98, 3,78)

Metaanaliza (fixed/random effect model)								-2,43 (-6,94, 2,08) p=0,29
120 mg/d	Ogasa 2013	-11,0	11,0	47	-3,8	11,2	49	-7,20 (-11,64, -2,76) p=0,001

Ryc. 62. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku BPRS/BPRSd, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.

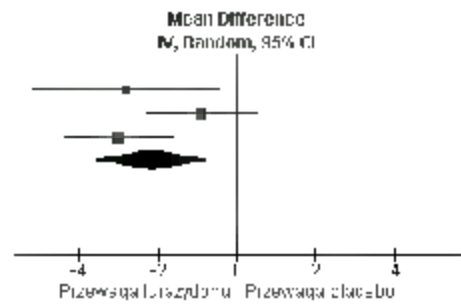


Tab. 452. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS.

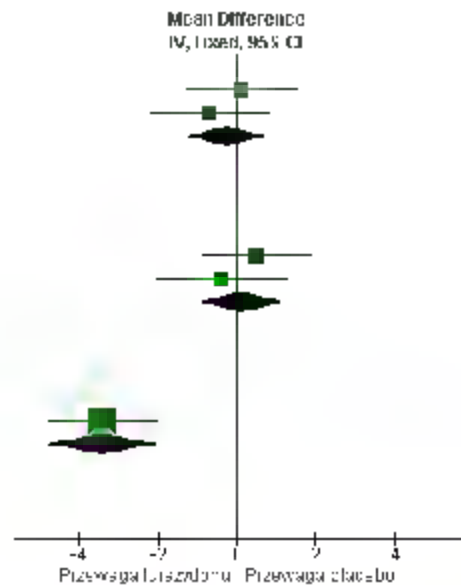
Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 1	-3,3	5,5	121	-3,4	5,6	124	0,10 [-1,29, 1,49]
	PEARL 2	-3,5	5,4	118	-2,8	6,4	114	-0,70 [-2,23, 0,83]
Metaanaliza (fixed effect model)								-0,26 [-1,29, 0,76] p=0,62
80 mg/d	Nakamura 2009	-2,9	7,4	86	-0,1	8,2	83	-2,80 [-5,16, -0,44]
	PEARL 1	-4,3	5,4	118	-3,4	5,6	124	-0,90 [-2,29, 0,49]
	PEARL 3	-4,0	5,6	125	-1,0	5,5	120	-3,00 [-4,39, -1,61]
Metaanaliza (fixed effect model)								-2,15 [-3,63, -0,67] p=0,004
120 mg/d	PEARL 1	-2,9	5,5	123	-3,4	5,6	124	0,50 (-0,88, 1,88)
	PEARL 2	-3,2	6,5	118	-2,8	6,4	114	-0,40 (-2,06, 1,26)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,13 (-0,93, 1,19) p=0,81
160 mg/d	PEARL 3	-4,4	5,5	121	-1,0	5,5	120	-3,40 (-4,79, -2,01) p<0,00001

Ryc. 63. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku MADRS.

Study or Subgroup	lurazydon			placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
2.13.2 100 mg/d								
Nakamura 2009	2,9	7,4	86	0,1	8,2	83	25,4%	2,80 [-1,16, 0,44]
PEARL 1	-4,3	5,4	118	-3,4	5,6	124	37,0%	-0,90 [-2,29, 0,49]
PEARL 3	-4,0	5,6	125	-1,0	5,5	120	31,0%	-3,00 [-4,39, -1,61]
Subtotal (95% CI)			329			327	100,0%	-2,15 [-3,63, -0,67]
Heterogeneity: Tau ² = 0,98; Chi ² = 4,53, df = 2 (P = 0,09); I ² = 63%								
Test for overall effect: Z = 3,85 (P = 0,0001)								



Study or Subgroup	lurazydon			placebo			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
2.15.1 40 mg/d								
PEARL 1	3,3	5,5	121	3,4	5,6	124	54,7%	0,10 [-1,29, 1,49]
PEARL 2	-3,5	5,4	118	-2,8	6,4	114	45,3%	-0,70 [-2,23, 0,83]
Subtotal (95% CI)			239			238	100,0%	-0,29 [-1,29, 0,78]
Heterogeneity: Chi ² = 0,58, df = 1 (P = 0,42); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0,50 (P = 0,62)								
2.15.3 120 mg/d								
PEARL 1	-2,9	5,5	123	-3,4	5,6	124	50,0%	0,50 [-0,88, 1,88]
PEARL 2	-3,2	6,5	118	-2,8	6,4	114	49,0%	-0,40 [-2,06, 1,26]
Subtotal (95% CI)			241			238	100,0%	0,13 [-0,93, 1,19]
Heterogeneity: Chi ² = 0,67, df = 1 (P = 0,41); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0,24 (P = 0,81)								
2.15.4 160 mg/d								
PEARL 1	-4,4	5,5	121	-1,9	8,2	120	100,0%	-3,40 [-4,79, -2,01]
Subtotal (95% CI)			121			120	100,0%	-3,40 [-4,79, -2,01]
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 4,80 (P = 0,0000)								

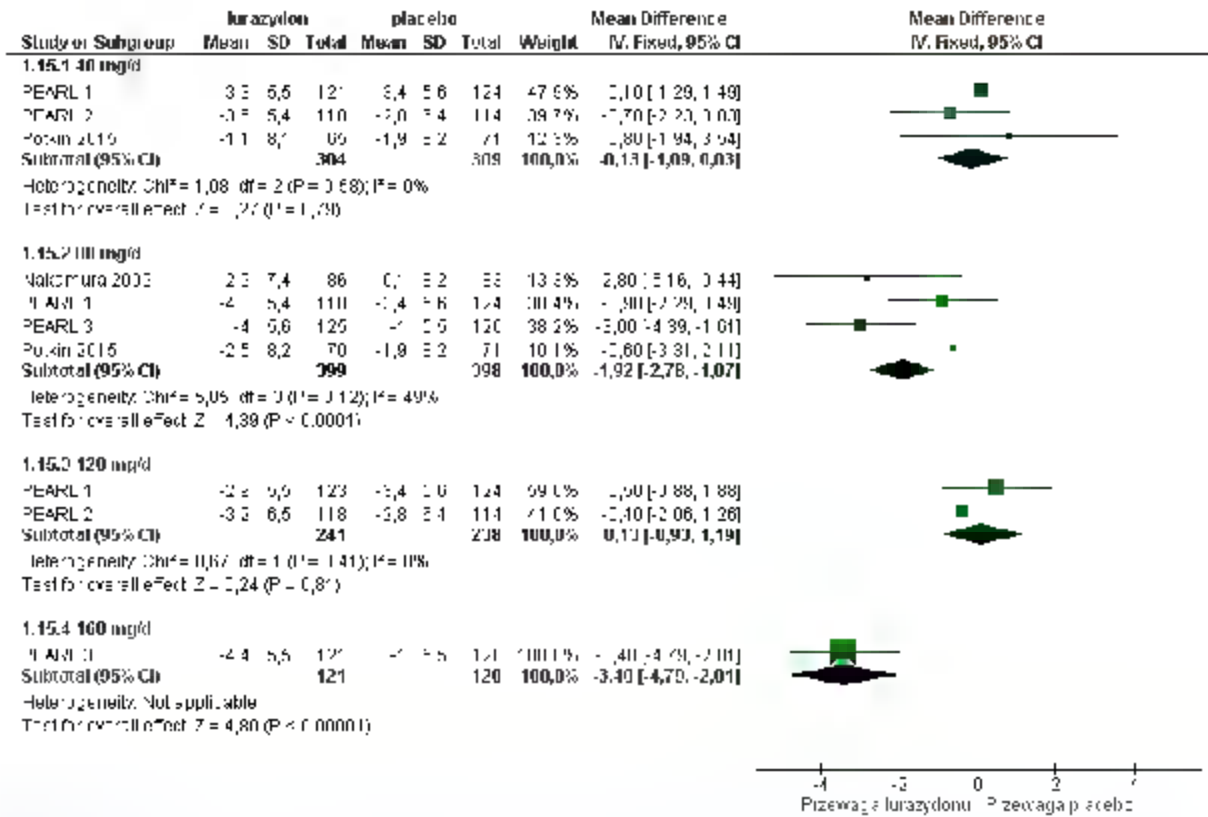


Tab. 453. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
40 mg/d	PEARL 1	-3,3	5,5	121	-3,4	5,6	124	0,10 (-1,29, 1,49)
	PEARL 2	-3,5	5,4	118	-2,8	6,4	114	-0,70 (-2,23, 0,83)
	Potkin 2015	-1,1	8,1	65	-1,9	8,2	71	0,80 (-1,94, 3,54)
Metaanaliza (fixed effect model)								-0,13 (-1,09, 0,83) p=0,79
80 mg/d	Nakamura 2009	-2,9	7,4	86	-0,1	8,2	83	-2,80 (-5,16, -0,44)
	PEARL 1	-4,3	5,4	118	-3,4	5,6	124	-0,90 (-2,29, 0,49)
	PEARL 3	-4,0	5,6	125	-1,0	5,5	120	-3,00 (-4,39, -1,61)
	Potkin 2015	-2,5	8,2	70	-1,9	8,2	71	-0,60 (-3,31, 2,11)
Metaanaliza (fixed effect model)								-1,92 (-2,78, -1,07) p<0,0001
120 mg/d	PEARL 1	-2,9	5,5	123	-3,4	5,6	124	0,50 (-0,88, 1,88)
	PEARL 2	-3,2	6,5	118	-2,8	6,4	114	-0,40 (-2,06, 1,26)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,13 (-0,93, 1,19) p=0,81

160 mg/d	PEARL 3	-4,4	5,5	121	-1,0	5,5	120	-3,40 (-4,79, -2,01) p<0,00001
----------	---------	------	-----	-----	------	-----	-----	--

Ryc. 64. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku MADRS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.



Tab. 454. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku NSA-16.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-7,8	8,9	125	-3,4	8,8	120	-4,40 (-6,62; -2,18) p<0,001
160 mg/d	PEARL 3	-8,9	8,8	121	-3,4	8,8	120	-5,50 (-7,72; -3,28) p<0,00001

Tab. 455. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa FAS (Full analysis sample).

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	0,19	2,57	115	0,05	2,53	111	0,14 (-0,53; 0,81) p=0,68
160 mg/d	PEARL 3	0,27	2,65	112	0,05	2,53	111	0,22 (-0,46; 0,90) p=0,53

Tab. 456. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa EAS (Evaluable analysis sample).

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	-0,05	2,09	90	-0,16	2,19	91	0,11 (-0,51; 0,73) p=0,73
160 mg/d	PEARL 3	0,50	2,23	86	-0,16	2,19	91	0,66 (0,01; 1,31) p=0,05

Tab. 457. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku QWB-S.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,67	0,22	125	0,63	0,22	120	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,16
160 mg/d	PEARL 3	0,71	0,22	121	0,63	0,22	120	0,08 (0,02; 0,14) p=0,005

Tab. 458. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MSQ.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	1,5	1,1	125	0,7	2,2	120	0,80 (0,36; 1,24) p<0,001
160 mg/d	PEARL 3	1,6	2,2	121	0,7	2,2	120	0,90 (0,35; 1,45) p=0,002

Tab. 459. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku po dskałki kognitywnej PANSS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	Nakamura 2009	-2,1	3,8	90	-0,5	3,8	90	-1,60 (-2,71; -0,49) p=0,005

Tab. 460. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku UPSA-B.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	6,5	12,9	115	4,3	13,7	111	2,20 (-1,27; 5,67) p=0,21
160 mg/d	PEARL 3	7,3	12,7	112	4,3	13,7	111	3,00 (-0,47; 6,47) p=0,091

Tab. 461. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów z oceną CGI-I 1 lub 2.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
40 mg/d	Ogasa 2013	18	49	36,7	6	49	12,2	0,009	4,16 (1,48; 11,69) p=0,0068	0,24 (0,08; 0,41) p=0,0033
120 mg/d	Ogasa 2013	14	47	30,4	6	49	12,2	0,045	3,04 (1,05; 8,76) p=0,0395	0,18 (0,02; 0,34) p=0,0314

Tab. 462. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: czas ekspozycji na badane leczenie, dni.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			placebo			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	Ogasa 2013	23,4	15,9	49	22,2	15,8	49	1,20 (-5,08; 7,48) p=0,7
80 mg/d	Nakamura 2009	30,1	15,3	90	32,3	12,9	90	-2,20 (-6,33; 1,93) p=0,3
120 mg/d	Ogasa 2013	23,0	16,7	47	22,2	15,8	49	0,80 (-5,71; 7,31) p=0,8

8.18.1.2 Lurazydon vs olanzapina

Tab. 463. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			olanzapina 15 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
40 mg/d	PEARL 2	-3,5	5,4	118	-5,0	5,5	121	1,50 (0,11; 2,89) p=0,035
120 mg/d	PEARL 2	-3,2	6,5	118	-5,0	5,5	121	1,80 (0,27; 3,33) p=0,022

8.18.1.3 Lurazydon vs kwetiapina

Tab. 464. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI), p-value
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	
80 mg/d	PEARL 3	-4,0	5,6	125	-4,3	5,4	116	0,30 (-1,09; 1,69) p=0,67
160 mg/d	PEARL 3	-4,4	5,5	121	-4,3	5,4	116	-0,10 (-1,49; 1,29) p=0,89

Tab. 465. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku NSA-16.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	-7,8	8,9	125	-8,6	8,6	116	0,80 (-1,42; 3,02) p=0,48
160 mg/d	PEARL 3	-8,9	8,8	121	-8,6	8,6	116	-0,30 (-2,52; 1,92) p=0,79

Tab. 466. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa FAS (Full analysis sample).

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,19	2,57	115	0,20	2,51	109	-0,01 (-0,68; 0,66) p=0,98
160 mg/d	PEARL 3	0,27	2,65	112	0,20	2,51	109	0,07 (-0,61; 0,75) p=0,84

Tab. 467. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa EAS (Evaluable analysis sample).

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	-0,05	2,09	90	-0,24	2,11	84	0,19 (-0,43; 0,81) p=0,55
160 mg/d	PEARL 3	0,50	2,23	86	-0,24	2,11	84	0,74 (0,09; 1,39) p=0,027

Tab. 468. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku QWB-S.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	0,67	0,22	125	0,71	0,22	116	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,159
160 mg/d	PEARL 3	0,71	0,22	121	0,71	0,22	116	0,00 (-0,06; 0,06) p=1

Tab. 469. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MSQ.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	1,5	1,1	125	1,8	2,2	116	-0,30 (-0,74; 0,14) p=0,18
160 mg/d	PEARL 3	1,6	2,2	121	1,8	2,2	116	-0,20 (-0,75; 0,35) p=0,48

Tab. 470. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku UPSA-B.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
80 mg/d	PEARL 3	6,5	12,9	115	7,2	12,5	109	-0,70 (-4,03; 2,63) p=0,68
160 mg/d	PEARL 3	7,3	12,7	112	7,2	12,5	109	0,10 (-3,23; 3,43) p=0,95

Tab. 471. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana zdolności funkcjonalnej ocenianej wg UPSA-B.

Dawkowanie lurazydonu	Badanie	lurazydon			kwetiapina XR 600 mg/d			MD (95% CI),
		średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
połączone grupy 80 i 160 mg/d	PEARL 3	7,6	16,1	227	6,8	16,4	111	0,80 (-2,90; 4,50) p=0,67

8.18.2 Badania długoterminowe

8.18.2.1 Lurazydon vs kwetiapina

Tab. 472. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 19 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI),
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR*	0,92	2,28	113	0,31	2,04	53	0,61 (-0,08; 1,30) p=0,0858
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR**	0,71	2,04	97	0,11	1,81	41	0,60 (-0,09; 1,29) p=0,0892

*FAS

**EAS

Tab. 473. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 19 tygodniach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI),
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	p-value
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR*	0,50	2,03	41	0,31	2,04	53	0,19 (-0,64; 1,02) p=0,6545
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR**	0,14	1,81	34	0,11	1,81	41	0,03 (-0,79; 0,85) p=0,9432

*FAS – Full analysis sample

**EAS – Evaluable analysis sample

Tab. 474. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR*	1,42	2,33	92	0,46	2,12	43	0,96 (0,17; 1,75) p=0,019
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR**	1,19	2,12	81	0,12	1,96	37	1,07 (0,29; 1,85) p=0,0084

*FAS – Full analysis sample

**EAS – Evaluable analysis sample

Tab. 475. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR*	0,84	2,09	32	0,46	2,12	43	0,38 (-0,58; 1,34) p=0,4414
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR**	0,77	1,91	28	0,12	1,96	37	0,65 (-0,30; 1,60) p=0,184

*FAS – Full analysis sample

**EAS – Evaluable analysis sample

Tab. 476. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku MADRS po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	-6,0	6,9	132	-3,8	7,6	72	-2,20 (-4,32; - 0,08) p=0,0433
PEARL 3 Ext	LT	LUR-LUR	0,1	6,9	132	1,3	6,8	72	-1,20 (-3,16; 0,76) p=0,2315

Tab. 477. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku MADRS po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	PBO-LUR	-5,3	7,2	52	-3,8	7,6	72	-1,50 (-4,14; 1,14) p=0,2671
PEARL 3 Ext	LT	PBO-LUR	-1,3	5,8	52	1,3	6,8	72	-2,60 (-4,82; - 0,38) p=0,0233

Tab. 478. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku NSA-16 po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa	lurazydon 40-160 mg/d	kwetiapina XR 200-800	MD (95% CI),
---------	----------	-------	-----------------------	-----------------------	--------------

		LUR				mg/d			p-value
			średnia	SD	N	średnia	SD	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	-14,7	9,2	132	-15,0	9,3	72	0,30 (-2,37; 2,97) p=0,8257
PEARL 3 Ext	LT	LUR-LUR	-3,7	9,2	132	-4,3	9,3	72	0,60 (-2,07; 3,27) p=0,6596

Tab. 479. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana zdolności funkcjonalnej wg UPSA-B po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.

Badanie	Baseline	Grupa LUR	lurazydon 40-160 mg/d			kwetiapina XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p-value
			średnia	95%CI	N	średnia	95%CI	N	
PEARL 3 Ext	ST	LUR-LUR	10,3	(8,0; 12,7)	137*	12,4	(9,1; 15,7)	80*	-2,10 (-6,15; 1,95) p=0,3108

*N założono jako FAS (Full Analysis Sample)

8.19 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.19.1 Kryteria Diagnostyczne DSM-III, DSM-IV i DSM-IV-TR

DSM (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) w wersji trzeciej i czwartej (DSM-III i DSM-IV) oraz DSM-IV-TR (ang. *DSM-IV text revision*) to klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Jest narzędziem wspierającym diagnostykę zaburzeń psychicznych na podstawie oceny 5 wymiarów klasyfikacji. Najnowsza wersja kryteriów to DSM-5.

8.19.2 Skala PANSS

Skala objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale) służy do oceny zaburzeń psychotycznych w schizofrenii. Skala pozwala na ocenę objawów w trzech podstawowych podskalach: pozytywnej, negatywnej i ogólnej. (Kay 1987)

Ocena poszczególnych wymiarów psychopatologicznych odbywa się przez określenie nasilenia określonych objawów. Podskale objawów pozytywnych i negatywnych podzielone są na 7 domen, natomiast podskala ogólna na 16 domen, których nasilenie ocenia się w skali od 1 do 7 (1 - brak, norma; 7 - skrajnie silne). Poszczególne domeny podskal wraz z oznaczeniami przedstawia poniższa tabela.

Tab. 480. Skala PANSS z podziałem na podskale i poszczególne elementy oceniane przez klinicystę.

Domeny podskali objawów pozytywnych (P)	Domeny podskali objawów negatywnych (N)
1. (P1) urojenia	8. (N1) błędy afekt
2. (P2) formalne zaburzenia myślenia	9. (N2) emocjonalne wycofanie się
3. (P3) omamy	10. (N3) utrudniony kontakt/porozumienie
4. (P4) pobudzenie	11. (N4) bierność/apatia społeczne wycofanie

Domeny podskali objawów pozytywnych (P)	Domeny podskali objawów negatywnych (N)
5. (P5) postawa wielkościowa	12. (N5) zaburzenia myślenia abstrakcyjnego
6. (P6) podejrzliwość/ prześladowanie	13. (N6) mowa asportaniczna /urywana
7. (P7) wrogość	14. (N7) myślenie stereotypowe
Domeny podskali objawów ogólnych (G)	
15. (G1) troska o zdrowie fizyczne	23. (G9) niezwykle treści myślowe
16. (G2) lęk	24. (G10) dezorientacja
17. (G3) poczucie winy	25. (G11) zaburzenia uwagi
18. (G4) napięcie	26. (G12) brak krytycyzmu
19. (G5) manieryzmy i pozerstwa	27. (G13) zaburzenia w sferze woli
20. (G6) depresja	28. (G14) drażliwość
21. (G7) zahamowanie ruchowe	29. (G15) zaabsorbowanie własnymi myślami
22. (G8) brak współpracy	30. (G16) czynne unikanie kontaktów społecznych

Poprzez sumowanie ocen w poszczególnych domenach wyznacza się zarówno wyniki w poszczególnych podskalach (możliwe zakresy: P 7-49, N 7-49, G 16-112), jak i wynik łączny w skali PANSS (zakres: 30 - 210). Istnieje również możliwość wyznaczenia złożonego wyniku PANSS, w którym wyznacza się różnicę między wynikiem w podskali pozytywnej a podskali negatywnej (zakres wartości: -42 do 42).

Interpretację całkowitego wyniku w skali PANSS można przedstawić następująco (wartości progowe):

- 58 - łagodnie chory,
- 75 - umiarkowanie chory,
- 95 - znacznie chory,
- 116 - ciężko chory. (Bull 2017)

Na podstawie PANSS wyznacza się także wartości współczynników Mardera pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii. Stanowią one sumy odpowiednich elementów PANSS:

- współczynnik Mardera pozytywnych objawów: 1, 3, 5-6, 14-15, 23 i 26,
- współczynnik Mardera negatywnych objawów: 8-11 oraz 13. (Marder 1997)

Poniżej zamieszczono kwestionariusz PANSS w wersji oryginalnej, nie odnaleziono wersji polskiej. W załączonym kwestionariuszu punktacja poszczególnych domen jest przesunięta do zakresu 0-6.

Psychiatric University Hospital Zurich, Division of Clinical Psychiatry

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

P A N S S

S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler

STUDY	[____]	1-4
GROUP	[__]	5-6
PATIENT	[____]	7-9
RATING DAY	[____]	13-17
CARD NUMBER	[__]	13-14
Sex (1=male, 2=female)	[_]	15
Birthday (dd.mm.yy)	[__ : __ : __]	15-22
Date of hospitalization (dd mm yy)	[__ : __ : __]	23-27
First diagnosis	[____ . ____]	28-32
Second diagnosis	[____ . ____]	33-37
Diagnostic system (1=ICD9, 2=ICD10, 3=DSM3 R, 4=DSM4)	[_]	38
Age at onset	[__]	39-40
Course (1=first manifestation, 2=intermittent, 3=progressive, 4=chronic)	[_]	41
Duration of Current Episode Prior to Hospitalization (days)	[____]	42-44
Medication Prior to Hospitalization (0=none, 1=antidepress., 2=neuroleptics, 3=other)	[_]	45
Current Medication (cf. list of codes)	[____]	46-49
Educational level (1=remedial, 2=junior high, 3=high, 4=college)	[_]	50
DATE (dd.mm.yy)	[__ : __ : __]	51-55
INTERVIEWER	[____]	56-58
HOSPITAL	[__]	59-60

0–Absent	1–Minimal	2–Mild	3–Moderate	4–Moderate severe	5–Severe	6–Extreme
----------	-----------	--------	------------	-------------------	----------	-----------

1-12 dupl

CARD NUMBER	[_]	13-14
POSITIVE SCALE (P)		
P1 Delusions Beliefs which are unfounded, unrealistic, and idiosyncratic. Basis for rating: Thought content expressed in the interview and its influence on social relations and behavior.	[_]	15
P2 Conceptual disorganization Disorganized process of thinking characterized by disruption of goal-directed sequencing, e.g., circumstantiality, tangentiality, loose associations, non sequiturs, gross illogicality, or thought block. Basis for rating: Cognitive-verbal processes observed during the course of interview.	[_]	16
P3 Hallucinatory behavior Verbal report or behavior indicating perceptions which are not generated by external stimuli. These may occur in the auditory, visual, olfactory, or somatic realms. Basis for rating: Verbal report and physical manifestations during the course of interview as well as reports of behavior by primary care workers or family.	[_]	17
P4 Excitement Hyperactivity as reflected in accelerated motor behavior, heightened responsiveness to stimuli, hypervigilance, or excessive mood lability. Basis for rating: Behavioral manifestations during the course of interview as well as reports of behavior by primary care workers or family.	[_]	18
P5 Grandiosity Exaggerated self-opinion and unrealistic convictions of superiority, including delusions of extraordinary abilities, wealth, knowledge, fame, power, and moral righteousness. Basis for rating: Thought content expressed in the interview and its influence on behavior.	[_]	19
P6 Suspiciousness/persecution Unrealistic and exaggerated ideas of persecution, as reflected in guardedness, a distrustful attitude, suspicious hypervigilance, or frank delusions that others mean one harm. Basis for rating: Thought content expressed in the interview and its influence on behavior.	[_]	20
P7 Hostility Verbal and nonverbal expressions of anger and resentment, including sarcasm, passive-aggressive behavior, verbal abuse, and assaultiveness. Basis for rating: Interpersonal behavior observed during the interview and reports by primary care workers or family.	[_]	21
NEGATIVE SCALE (N)		
N1 Blunted affect Diminished emotional responsiveness as characterized by a reduction in facial expression, modulation of feelings, and communicative gestures. Basis for rating: Observation of physical manifestations of affective tone and emotional responsiveness during the course of interview.	[_]	22
N2 Emotional withdrawal Lack of interest in, involvement with, and affective commitment to life's events. Basis for rating: Reports of functioning from primary care workers or family and observation of interpersonal behavior during the course of interview.	[_]	23
N3 Poor rapport Lack of interpersonal empathy, openness in conversation, and sense of closeness, interest, or involvement with the interviewer. This is evidenced by interpersonal distancing and reduced verbal and nonverbal communication. Basis for rating: Interpersonal behavior during the course of interview.	[_]	24

0=Absent 1=Minimal 2=Mild 3=Moderate 4=Moderate severe 5=Severe 6=Extreme

N4	Passive/apathetic social withdrawal Diminished interest and initiative in social interactions due to passivity, apathy, anergy, or avolition. This leads to reduced interpersonal involvements and neglect of daily activities.	[_] 25
N5	Difficulty in abstract thinking Impairment in the use of the abstract-symbolic mode of thinking, as evidenced by difficulty in classification, forming generalizations, and proceeding beyond concrete or egocentric thinking in problem-solving tasks. Basis for rating: Responses to questions on similarities and proverb interpretation, and use of concrete vs. abstract mode during the course of interview.	[_] 26
N6	Lack of spontaneity and flow of conversation Reduction in the normal flow of communication associated with apathy, avolition, defensiveness, or cognitive deficit. This is manifested by diminished fluidity and productivity of the verbal-interactive process. Basis for rating: Cognitive-verbal processes observed during the course of interview.	[_] 27
N7	Stereotyped thinking Decreased fluidity, spontaneity, and flexibility of thinking, as evidenced in rigid, repetitive, or barrier thought content. Basis for rating: Cognitive-verbal processes during the course of interview.	[_] 28

GENERAL PSYCHOPATHOLOGY SCALE (G)

G1	Somatic concern Physical complaints or beliefs about bodily illness or malfunctions. This may range from a vague sense of ill being to clear-cut delusions of catastrophic physical disease. Basis for rating: Thought content expressed in the interview.	[_] 29
G2	Anxiety Subjective experience of nervousness, worry, apprehension, or restlessness, ranging from excessive concern about the present or future to feelings of panic. Basis for rating: Verbal report during the course of interview and corresponding physical manifestations.	[_] 30
G3	Guilt feelings Sense of remorse or self-blame for real or imagined misdeeds in the past. Basis for rating: Verbal report of guilt feelings during the course of interview and the influence on attitudes and thoughts.	[_] 31
G4	Tension Overt physical manifestations of fear, anxiety, and agitation, such as stiffness, tremor, profuse sweating, and restlessness. Basis for rating: Verbal report attesting to anxiety and, thereupon, the severity of physical manifestations of tension observed during the interview.	[_] 32
G5	Mannerisms and posturing Unnatural movements or posture as characterized by an awkward, stilted, disorganized, or bizarre appearance. Basis for rating: Observation of physical manifestations during the course of interview as well as reports from primary care workers or family.	[_] 33
G6	Depression Feelings of sadness, discouragement, helplessness, and pessimism. Basis for rating: Verbal report of depressed mood during the course of interview and its observed influence on attitude and behavior.	[_] 34
G7	Motor retardation Reduction in motor activity as reflected in slowing or lessening of movements and speech, diminished responsiveness to stimuli, and reduced body tone. Basis for rating: Manifestations during the course of interview as well as reports by primary care workers or family.	[_] 35

G8 Uncooperativeness	[_] 36
Active refusal to comply with the will of significant others, including the interviewer, hospital staff, or family, which may be associated with distrust, defensiveness, stubbornness, negativism, rejection of authority, hostility, or belligerence. Basis for rating: Interpersonal behavior observed during the course of interview as well as reports by primary care workers or family.	
G9 Unusual thought content	[_] 37
Thinking characterized by strange, fantastic, or bizarre ideas, ranging from those which are remote or atypical to those which are distorted, illogical, and patently absurd. Basis for rating: Thought content expressed during the course of interview.	
G10 Disorientation	[_] 38
Lack of awareness of one's relationship to the milieu, including persons, place, and time, which may be due to confusion or withdrawal. Basis for rating: Responses to interview questions on orientation.	
G11 Poor attention	[_] 39
Failure in focused alertness manifested by poor concentration, distractibility from internal and external stimuli, and difficulty in harnessing, sustaining, or shifting focus to new stimuli. Basis for rating: Manifestations during the course of interview.	
G12 Lack of judgment and insight	[_] 40
Impaired awareness or understanding of one's own psychiatric condition and life situation. This is evidenced by failure to recognize past or present psychiatric illness or symptoms, denial of need for psychiatric hospitalization or treatment, decisions characterized by poor anticipation of consequences, and unrealistic short-term and long-range planning. Basis for rating: Thought content expressed during the interview.	
G13 Disturbance of volition	[_] 41
Disturbance in the willful initiation, sustenance, and control of one's thoughts, behavior, movements, and speech. Basis for rating: thought content and behavior manifested in the course of interview.	
G14 Poor impulse control	[_] 42
Disordered regulation and control of action on inner urges, resulting in sudden, unmodulated, arbitrary, or misdirected discharge of tension and emotions without concern about consequences. Basis for rating: Behavior during the course of interview and reported by primary care workers or family	
G15 Preoccupation	[_] 43
Absorption with internally generated thoughts and feelings and with autistic experiences to the detriment of reality orientation and adaptive behavior. Basis for rating: Interpersonal behavior observed during the course of interview.	
G16 Active social avoidance	[_] 44
Diminished social involvement associated with unwarranted fear, hostility, or distrust. Basis for rating: Reports of social functioning by primary care workers or family.	

FORMALE DENKSTÖRUNGEN

Z1 Verschwommenes Denken	[_] 45
Die Begriffe sind unscharf und vage, die Äusserungen sind in grösseren Zusammenhängen nicht verständlich. Ein vager thematischer Zusammenhang bleibt erkennbar, Themenwechsel vollziehen sich durch allmähliches Entgleiten des bisherigen Themas. Typisch finden sich auch Vorbeireden, Konnotationen, Verschiebungen und Substitutionen sowie Neologismen.	
Z1 Sprunghaftes Denken	[_] 46
Das Denken ist assoziativ gelockert, es treten zahlreiche, den Sinnzusammenhang durch brechende Gedankensprünge auf, so dass der Eindruck einer bei jedem Einfall wechselnden Denkrichtung entsteht.	

8.19.3 Skala CGI-S oraz CGI-I

CGI-S (Clinical Global Impression Severity of Illness) jest jednym z dwóch komponentów skali CGI (skala ogólnego wrażenia klinicznego). CGI-S służy do określenia stopnia nasilenia

choroby w skali 7-punktowej: od 1 - „prawidłowy, w ogóle nie jest chory” do 7 - „pośród najbardziej chorych pacjentów”. (Busner 2007)

Oceny pacjenta dokonuje lekarz, który odpowiadając na pytanie: „Biorąc pod uwagę całe swoje doświadczenie kliniczne w określonej populacji, jak chory psychicznie jest pacjent w danym momencie?” przydziela ocenę w skali 7-punktowej (Tab. 481).

Ocena ta opiera się na zaobserwowanych i zgłoszonych objawach, zachowaniu i funkcjonowaniu w ciągu ostatnich siedmiu dni. Oczywiście objawy i zachowanie mogą się zmieniać w ciągu tygodnia; wynik powinien zatem odzwierciedlać średni poziom ich nasilenia.

Tab. 481. Skala punktacji CGI-S wraz z definicjami.

Ocena w skali CGI-S	Definicja
1	prawidłowy, w ogóle nie jest chory
2	na granicy choroby psychicznej
3	łagodnie chory
4	umiarkowanie chory
5	znacznie chory
6	ciężko chory
7	wśród najbardziej chorych pacjentów

CGI-I (Clinical Global Impression Improvement) to skala poprawy ogólnego wrażenia klinicznego. Podobnie jak w skali CGI-S, lekarz ocenia poprawę u pacjenta względem stanu w chwili rozpoczęcia leczenia/przyjęcia do badania. Skala CGI-I ma zakres od 1 („bardzo znacząca poprawa”) do 7 („bardzo znaczące pogorszenie”).

Tab. 482. Skala punktacji CGI-I wraz z definicjami.

Ocena w skali CGI-I	Definicja
1	bardzo znacząca poprawa
2	znacząca poprawa
3	minimalna poprawa
4	brak zmiany
5	minimalne pogorszenie
6	znaczące pogorszenie
7	bardzo znaczące pogorszenie

8.19.4 Skala MADRS

MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) - skala oceny depresji Montgomery-Asberg. Została ona opracowana dla uzyskania jak największej czułości na zmiany objawów depresyjnych u pacjentów lekami antydepresyjnymi. Skala składa się z 10 elementów ocenianych przez klinicystę w skali 0-6 (stopień nasilenia):

1. smutek obserwowany przez badającego (apparent sadness),
2. skargi na smutek (reported sadness),
3. poczucie napięcia wewnętrznego (inner tension),
4. skrócenie snu (reduced sleep),

5. zmniejszenie apetytu (reduced appetite),
6. trudności w koncentracji (concentration difficulties),
7. znużenie, męczliwość (lassitude),
8. niemożność przeżywania uczuć (inability to feel),
9. pesymistyczne myśli (pessimistic thoughts),
10. myśli samobójcze (suicidal thoughts). (Montgomery 1979)

Zsumowane oceny poszczególnych punktów dają wynik MADRS (zakres 0-60). Interpretacja wyników przedstawiona została w Tab. 483. (Snaithe 1986)

Tab. 483. Zakresy wyników MADRS i ich interpretacja.

Zakres wyniku	Nasilenie depresji
0 - 6	Norma
7 - 19	Łagodna
20 - 34	Umiarkowana
35 - 60	Ciężka

8.19.5 Skala NSA-16

NSA - 16 (16-Item Negative Symptom Assessment) jest skalą kliniczną do oceny nasilenia objawów negatywnych schizofrenii. NSA-16 obejmuje 5 czynników: komunikację, emocje/afekty, zaangażowanie społeczne, motywację oraz spowolnienie. Struktura kwestionariusza obejmuje 16 elementów:

1. dłuższy czas odpowiedzi,
2. ograniczona ilość mowy,
3. zubożała treść mowy,
4. mowa niezrozumiała,
5. emocje: zmniejszony zakres,
6. afekt: zmniejszona modulacja,
7. afekt: zmniejszona demonstracja,
8. zredukowana potrzeba relacji społecznych,
9. słaby kontakt z prowadzącym wywiad,
10. zmniejszone zainteresowanie seksualne,
11. słaby wygląd i higiena,
12. zmniejszone poczucie celu,
13. zredukowane zainteresowania,
14. zmniejszona aktywność codzienna,
15. zredukowane gesty ekspresyjne,
16. powolne ruchy.

Elementy oceniane są w skali 1-6 (nasilenie rosnąco) lub przypisuje się mu wartość 9, jeżeli element nie może zostać oceniony. (Axelrod 1993)

8.19.6 Skala SAS

SAS (Rating Scale for Extrapiramidal Side Effects, Simpson-Angus Extrapiramidal Symptom Rating Scale) jest skalą służącą do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych. Następujące parametry ocenia się w skali 0-4 pod względem nasilenia:

1. chód,
2. opadanie ramienia,
3. wstrząsanie barkami,
4. sztywność łokcia,
5. sztywność nadgarstka,
6. zwisanie nóg,
7. opadanie głowy,
8. odruch gładziznowy,
9. drżenie,
10. ślinotok. (Simpson 1970)

Łączny wynik w skali SAS jest sumą punktów przyznanych wszystkim elementom podzieloną przez 10 (liczba ocenianych elementów), mieści się on zatem w zakresie 0 - 4, gdzie 0 oznacza brak objawów pozapiramidowych, a 4 ciężkie objawy pozapiramidowe. (Bull 2017)

8.19.7 Skala BAS (BARS)

BAS/BARS (Barnes Akathisia Rating Scale) - Skala Akatyzji Barnesesa jest skalą służącą do oceny akatyzji indukowanej farmakologicznie. Klinicysta dokonuje oceny 4 elementów:

1. obiektywna ocena (0-3),
2. subiektywna ocena: świadomość niepokoju ruchowego (0-3),
3. subiektywna ocena: ból/cierpienie związane z niepokojem ruchowym (0-3),
4. globalna ocena kliniczna akatyzji (0-5).

Im wyższy wynik, tym większe nasilenie akatyzji u pacjenta. (Barnes 1989)

8.19.8 Skala AIMS

AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) - skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych. Ocena obejmuje odpowiedź na 12 pytań podzielonych na 5 sekcji. W pierwszych trzech sekcjach (ruchy w obrębie twarzy i ust, ruchy kończyn, ruchy tułowia) dokonywana jest ocena nasilenia ruchów (0-4), w sekcji czwartej związanej z oceną ogólną określa się ogólne nasilenie objawów, wynikające z niego ubezwłasnowolnienie pacjenta i jego świadomość (0-4). Ostatnią sekcję tworzą dwa pytania dotyczące problemów z zębami i protezą, które ocenia się w skali 0-1. (Guy 1976)

Całkowity wynik stanowi suma punktów ze wszystkich pytań. Im wyższy wynik, tym gorszy jest stan pacjenta.

8.19.9 Skala BPRS

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) - krótka skala oceny stanu psychicznego. Klinicysta ocenia w zależności od wersji 18 do 24 objawów przypisując im wartość w zakresie 1-7 odpowiadającą nasileniu objawu. (Ventura 2000)

Oceniane są następujące objawy:

1. niepokój somatyczny (obawy dotyczące zdrowia fizycznego),
2. niepokój,
3. depresja,
4. myśli lub próby samobójcze,
5. poczucie winy,
6. wrogość,
7. podniecony nastrój,
8. wielkoduszność,
9. podejrzliwość,
10. halucynacje,
11. niezwykła treść myśli,
12. dziwaczne zachowanie,
13. samozaniedbania,
14. dezorientacja,
15. konceptualna dezorganizacja,
16. afekt błady,
17. wycofanie emocjonalne,
18. spowolnienie ruchowe,
19. napięcie,
20. niewspółpracujący,
21. podniecenie,
22. rozpraszanie uwagi,
23. nadpobudliwość ruchowa,
24. manieryzm i pozerstwo.

Wynik BPRS wyznacza się jako sumę ocen nasilenia poszczególnych objawów, wyższy wynik wskazuje na cięższy stan choroby.

W związku z tym, że elementy oceniane w BPRS ocenia się również w skali PANSS, wynik BPRS można wyznaczyć na podstawie PANSS - jest to tak zwany BPRSd (Brief Psychiatric Rating Scale - derived) pochodna krótka skala oceny stanu psychicznego. (Ogasa 2013)

8.19.10 Skala ESS

ESS (ang. *Epworth Sleepiness Scale*) - skala senności Epworth stosowana rutynowo do oceny senności. Jest to skala oceny własnej - pacjent ocenia w skali 0-3 prawdopodobieństwo zaśnięcia w ośmiu określonych sytuacjach z życia codziennego, wśród których uwzględniono sytuacje czynne jak i bieme. Skala senności Epworth pozwala wstępnie różnicować senność prawidłową i zwiększoną. Wynik ESS jest sumą przyznanych przez pacjenta punktów dla każdej z ocenianych sytuacji, zawiera się zatem w zakresie 0-24. Wynik poniżej 10 świadczy o braku nadmiernej senności, a wynik powyżej 14 punktów wskazuje na senność patologiczną. (SEN)

8.19.11 Skala Cog-State Schizophrenia Battery

CogState Schizophrenia Battery to skala pozwalająca na ocenę funkcji poznawczych u osób ze schizofrenią zarówno w stadium ostrym, jak i przewlekłym. Badanie składa się z zestawu szybkich, prostych i czułych testów, które mierzą zdolności w domenach poznawczych dotkniętych schizofrenią: szybkość przetwarzania, uwagę, werbalne i wizualne uczenie się, pamięć roboczą, wzrokową funkcję motoryczną, funkcje wykonawcze i poznawanie społeczne. (CogState)

8.19.12 Skala UPSA-B

UPSA-B (ang. *the University of California-San Diego (UCSD) Performance-Based Skills Assessment—Brief Version*) - skrócona skala oceny zdolności funkcjonalnej w wybranych dziedzinach podstawowych umiejętności życiowych. Obejmuje obszary umiejętności finansowych oraz komunikacyjnych. Wynik UPSA-B mieści się w zakresie 0-100, a wyższy wynik wskazuje na lepsze umiejętności. (NeuroCog)

8.20 Przegląd systematyczny badań klinicznych aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny

8.20.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu schizofrenii:

- MEDLINE (PubMed): do 19.04.2018,
- EMBASE (EMBASE.com): do 19.04.2018,
- Cochrane Library: do 19.04.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.3, 8.4). Strategie

zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.20.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu schizofrenii oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

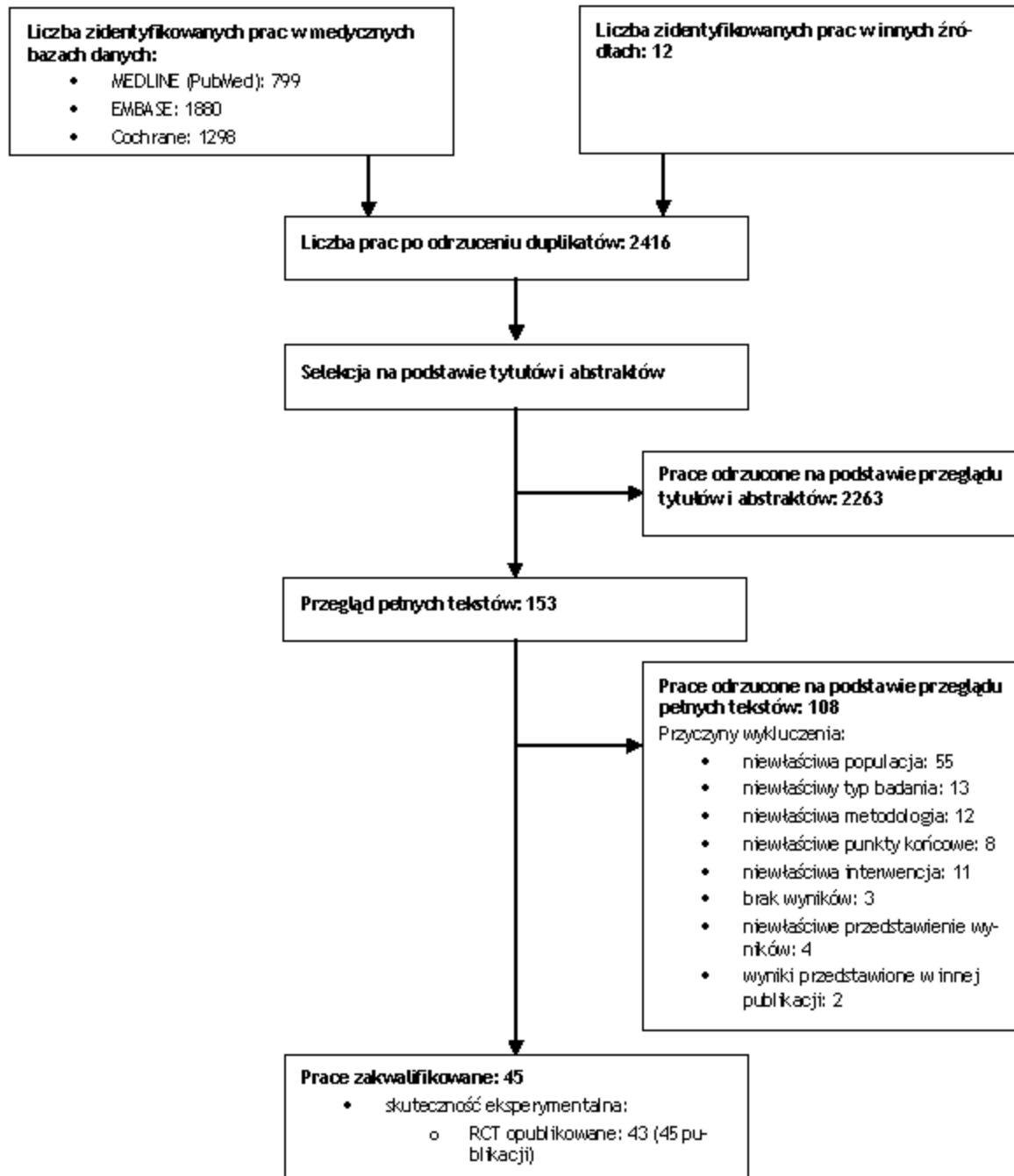
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 65. i Ryc. 66.

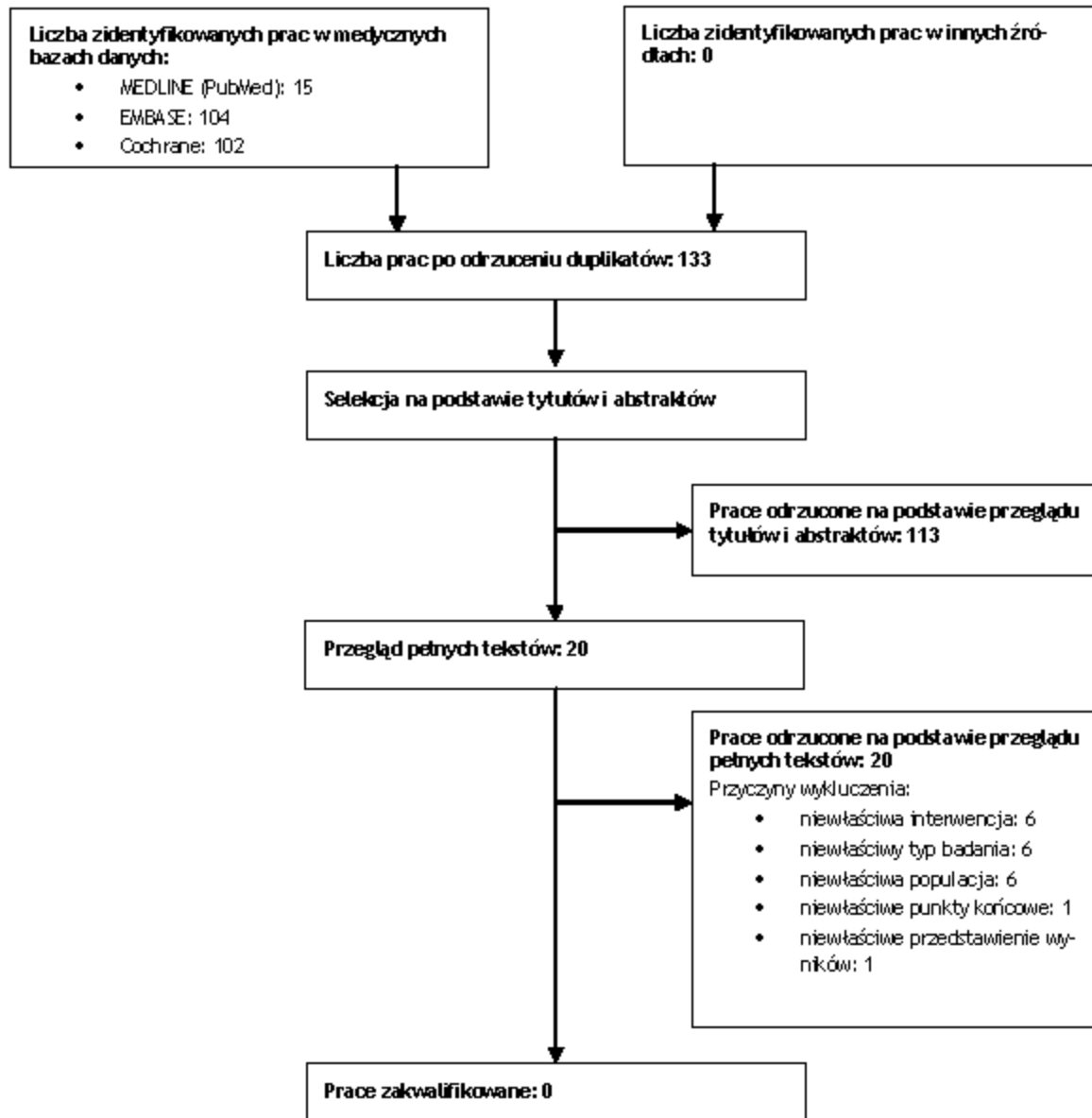
Do dnia 19.04.2018 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 45 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu schizofrenii.

Badania pierwotne komparatorów zakwalifikowane do analizy zestawiono w Aneksie 8.16, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w Aneksie 8.17.

Ryc. 65. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatorów włączonych do opracowania (PRISMA) – przegląd systematyczny na dzień 04.01.2018.



Ryc. 66. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatorów włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 19.04.2018.



8.20.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 43 randomizowane badania kliniczne, opisane w 45 publikacjach, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu schizofrenii.

Badania podzielono ze względu na czas obserwacji na krótkoterminowe i długoterminowe.

W opisach badań i tabelach zestawiających kluczowe dane uwzględniono wyłącznie interesujące nas grupy pacjentów - przyjmujących aripiprazol, olanzapinę, kwetiapinę lub placebo. Badania, które zakwalifikowano zarówno w przeglądzie badań dotyczących lurazydonu, jak i komparatorów (PEARL 2, PEARL 3, PEARL 3 Ext oraz dwie publikacje dotyczące dodatkowych wyników z badań PEARL 3 i PEARL 3 Ext: Harvey 2013 i Loebel 2014), pomi-

nięto w poniższych zestawieniach - ich szczegółowy opis i wyniki zostały uwzględnione w części głównej analizy.

8.20.2.1.1 Badania krótkoterminowe

Zidentyfikowano 32 randomizowane badania krótkoterminowe, spośród których 2 zostały opisane w części analizy dotyczącej lurazydonu (Meltzer 2011 (PEARL 2), Loebel 2013a (PEARL 3)). Jedno z badań, oznaczone NAA104606, składało się z dwóch randomizowanych części - A oraz B, które analizowano oddzielnie (NAA104606 part A, NAA104606 part B). Dodatkowo do analizy krótkoterminowej włączono 2 badania długoterminowe: Fleischhacker 2009 i Kane 2009, które raportowały wyniki dla czasu odpowiadającego badaniom krótkoterminowym (szczegółowy opis badań znajduje się w części dotyczącej badań długoterminowych). Wszystkie zakwalifikowane badania były randomizowanymi próbami klinicznymi. Czas obserwacji zawierał się w zakresie 4-12 tygodni.

Istotnym czynnikiem w analizie badań krótkoterminowych jest fakt, że badania NAA104606 part A, Bugarski-Kiroła 2014, Cutler 2010 i Kinon 2011 określono jako badania zakończone niepowodzeniem (failed studies).

Pełna charakterystyka badań krótkoterminowych została przedstawiona w Tab. 484 i Tab. 485.

8.20.2.1.2 Badania długoterminowe

Do analizy badań długoterminowych zakwalifikowano 11 badań, spośród których jedno zostało opisane w części analizy dotyczącej lurazydonu (Loebel 2013b (PEARL 3 Ext)). Wszystkie zakwalifikowane badania były randomizowanymi próbami klinicznymi, większość została zrealizowana z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby. Czas obserwacji pacjentów zawierał się w zakresie od 24 tygodni do 18 miesięcy.

Wśród zakwalifikowanych badań, dwa raportowały wyniki również dla przedziału czasu odpowiadającego badaniom krótkoterminowym (oba zakresy czasowe zawarto w jednym badaniu): Fleischhacker 2009 i Kane 2009. Były to randomizowane próby kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Oba badania porównywały skuteczność i bezpieczeństwo aripiprazolu i olanzapiny. Czas trwania badania Fleischhacker 2009 wynosił 6 + 46 tygodni, natomiast badania Kane 2009: 28 tygodni z uwzględnieniem wyników dla 8. tygodnia. W badaniach wzięło udział łącznie 1269 pacjentów.

Pełne zestawienie metodologii badań długoterminowych zawarto w Tab. 486 i Tab. 487.

Tab. 484. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
Arvanis 1997	wieloośrodkowe (26), międzynarodowe	361	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-III-R) z ostrym nasileniem objawów	kwetiapina 75 mg/d (53) kwetiapina 150 mg/d (48) kwetiapina 300 mg/d (52) kwetiapina 600 mg/d (51) kwetiapina 750 mg/d (54)	haloperidol 12 mg/d (52) placebo (51)	36 (67,9%) z gr. kwetiapiny 75 mg/d 27 (56,3%) z gr. kwetiapiny 150 mg/d 28 (53,8%) z gr. kwetiapiny 300 mg/d 24 (47,1%) z gr. kwetiapiny 600 mg/d 28 (51,9%) z gr. kwetiapiny 750 mg/d 35 (68,6%) z gr. placebo	RCT, DB
Beasley 1996a	wieloośrodkowe (12), USA	152	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-III-R)	olanzapina 1 mg/d (52) olanzapina 10 mg/d (50)	placebo (50)	40 (76,9) z gr. olanzapiny 1 mg/d 31 (62%) z gr. olanzapiny 10 mg/d 40 (80%) z gr. placebo	RCT, DB
Beasley 1996b	wieloośrodkowe (22), międzynarodowe	335	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-III-R) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 2,5-7,5 mg/d (65) olanzapina 7,5-12,5 mg/d (64) olanzapina 12,5-17,5 mg/d (69)	haloperidol 10-20 mg/d (69) placebo (68)	38 (58,5%) z gr. olanzapiny 2,5-7,5 mg/d 38 (59,4%) z gr. olanzapiny 7,5-12,5 mg/d 35 (50,7%) z gr. olanzapiny 12,5-17,5 mg/d 46 (67,6%) z gr. placebo	RCT, DB
Borison 1996	wieloośrodkowe (12)	109	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-III-R) z ostrym nasileniem objawów	kwetiapina 25-750 mg/d (54)	placebo (55)	26 (48,1%) z gr. kwetiapiny 25-750 mg/d 33 (60,0%) z gr. placebo	RCT, DB
Bugarski-Kitrola 2014	wieloośrodkowe (36), międzynarodowe	301	4 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 15 mg/d (62)	bitopertin 10 mg/d (80) bitopertin 30 mg/d (79) placebo (80)	18 (29,0%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 22 (27,5%) z gr. placebo	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
Correll 2016b	wieloośrodkowe (73), międzynarodowe	459	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	arypiprazol 15 ± 5 mg/d (50)	brekspiprazol 0,25 mg/d (42) brekspiprazol 1 ± 0.5 mg/d (89) brekspiprazol 2.5 ± 0.5 mg/d (90) brekspiprazol 5 ± 1 mg/d (93) placebo (95)	42 (44,2%) z gr. placebo, w tym 15 przeszło na OL 16 (32%) z gr. arypiprazolu, w tym 4 przeszło na OL	RCT, DB
Corrigan 2004	wieloośrodkowe (53), międzynarodowe	467	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	olanzapina 15 mg/d (93)	sonepiprazol 1,5 mg/d (96) sonepiprazol 10 mg/d (99) sonepiprazol 60 mg/d (91) placebo (87)	24 (25,8%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 22 (25,3%) z gr. placebo	RCT, DB
Cutler 2006	wieloośrodkowe (36), USA	367	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	arypiprazol 2 mg/d (93) arypiprazol 5 mg/d (92) arypiprazol 10 mg/d (94)	placebo (88)	42 (45,2%) z gr. arypiprazolu 2 mg/d 45 (48,9%) z gr. arypiprazolu 5 mg/d 41 (43,6%) z gr. arypiprazolu 10 mg/d 44 (50%) z gr. placebo	RCT, DB
Cutler 2010	wieloośrodkowe (40), USA	565	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	kwetiapina XR 400 mg/d (114) kwetiapina XR 600 mg/d (105) kwetiapina XR 800 mg/d (113) kwetiapina R 800 mg/d (116)	placebo (117)	40 (35,1%) z gr. kwetiapiny XR 400 mg/d 44 (41,9%) z gr. kwetiapiny XR 600 mg/d 45 (39,8%) z gr. kwetiapiny XR 800 mg/d 54 (46,6%) z gr. kwetiapiny R 800 mg/d 49 (41,9%) z gr. placebo	RCT, DB
Davidson 2007	wieloośrodkowe (74), międzynarodowe	618	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 10 mg/d (128)	paliperidon ER 3 mg/d (127) paliperidon ER 9 mg/d (125) paliperidon ER 15 mg/d (115)	40 (31,3%) z gr. olanzapiny 10 mg/d 76 (61,8%) z gr. placebo	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
						placebo (123)		
Durgam 2015	wieloośrodkowe (57), międzynarodowe	617	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	arypiprazol 10 mg/d (152)	kariprazyna 3 mg/d (155) kariprazyna 6 mg/d (157) placebo (153)	38 (25%) z gr. arypiprazolu 10 mg/d 58 (37,9%) z gr. placebo	RCT, DB
Egan 2013	wieloośrodkowe (21), międzynarodowe	216	4 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 10-15 mg/d (47)	MK-8998 12-16 mg/d (86) placebo (83)	9 (19,1%) z gr. olanzapiny 10-15 mg/d 21 (25,3%) z gr. placebo	RCT, DB
Jindal 2013	jednośrodkowe, Indie	60	6 tygodni	hospitalizowani pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (zgodnie z def. ICD-10)	arypiprazol 10-20 mg/d (30)	olanzapina 10-20 mg/d (30)	4 (13,3%) z gr. arypiprazolu 10-20 mg/d 3 (10%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	RCT, DB
Kahn 2007	wieloośrodkowe (39), międzynarodowe	588	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	kwetiapina XR 400 mg/d (113) kwetiapina XR 600 mg/d (113) kwetiapina XR 800 mg/d (121) kwetiapina R 400 mg/d (123)	placebo (118)	30 (26,5%) z gr. kwetiapiny XR 400 mg/d 21 (18,6%) z gr. kwetiapiny XR 600 mg/d 31 (25,6%) z gr. kwetiapiny XR 800 mg/d 27 (22,0%) z gr. kwetiapiny R 400 mg/d 33 (28,0%) z gr. placebo	RCT, DB
Kane 2007	wieloośrodkowe (53), międzynarodowe	630	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 10 mg/d (128)	paliperidon ER 6 mg/d (123) paliperidon ER 9 mg/d (122) paliperidon ER 12 mg/d (130) placebo (127)	38 (29,7%) z gr. olanzapiny 10 mg/d 69 (54,3%) z gr. placebo	RCT, DB
Kinon 2011	wieloośrodkowe (55), międzynarodowe	669	4 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	olanzapina 15 mg/d (62)	LY05 5 mg/BID (121) LY20 20 mg/BID (122) LY40 40 mg/BID (120) LY80 80 mg/BID (122) placebo (122)	21 (33,9%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 49 (40,2%) z gr. placebo	RCT, DB
Landbloom 2016	wieloośrodkowe	360	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią	olanzapina 15 mg/d	asenapina 2,5 mg/d BID	11 (23,9%) z gr. olanza-	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
	(65), międzynarodowe			waną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR)	(46)	(97) asenapina 5 mg/d BD (113) placebo (101)	piny 15 mg/d 41 (39,8%) z gr. placebo	
Lindenmayer 2008	wieloośrodkowe (49), międzynarodowe	532	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	kwetiapina XR 300 mg/d (91) kwetiapina XR 600 mg/d (92) kwetiapina XR 800 mg/d (89) kwetiapina R 300 mg/d (90) kwetiapina R 600 mg/d (86)	placebo (84)	56 (61,5%) z gr. kwetiapiny XR 300 mg/d 52 (56,5%) z gr. kwetiapiny XR 600 mg/d 45 (50,6%) z gr. kwetiapiny XR 800 mg/d 49 (54,4%) z gr. kwetiapiny R 300 mg/d 53 (61,6%) z gr. kwetiapiny R 600 mg/d 55 (65,5%) z gr. placebo	RCT, DB
Litman 2014	wieloośrodkowe (2), USA	106	4 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM)	olanzapina 15 mg/d (22)	AZD2624 40 mg/d (43) placebo (41)	4 (18,2%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 8 (19,5%) z gr. placebo	RCT, DB
Marder 2007	wieloośrodkowe (74), USA	444	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 10 mg/d (110)	paliperidon ER 6 mg/d (112) paliperidon ER 12 mg/d (112) placebo (110)	60 (54,5%) z gr. olanzapiny 10 mg/d 73 (66,4%) z gr. placebo	RCT, DB
McEvoy 2007a	wieloośrodkowe, USA	420	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	arypiprazol 10 mg/d (106) arypiprazol 15 mg/d (106) arypiprazol 20 mg/d (100)	placebo (108)	63 (59,4%) z gr. arypiprazolu 10 mg/d 74 (69,8%) z gr. arypiprazolu 15 mg/d 63 (63%) z gr. arypiprazolu 20 mg/d 78 (72,2%) z gr. placebo	RCT, DB
Mori 2004	jednoośrodkowe, Japonia	77	8 tygodni	pacjenci ze schizofrenią (wg DSM-IV), którzy byli leczeni typowymi i lekami przeciwpsychotycznymi i przeciwparkinsonowskim i lekami antycholinergicznymi	olanzapina 2,5-20 mg/d (20) kwetiapina 50-750 mg/d (20)	perospiron 4-48 mg/d (18) risperidon 1-12 mg/d (19)	b.d.	RCT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
NAA 104606 part A	wieloośrodkowe (19), międzynarodowe	101	12 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 15 mg/d (21)	SB-773812 60 mg/d (41) placebo (39)	11 (52,4%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 31 (79,5%) z gr. placebo	RCT, DB
NAA 104606 part B	wieloośrodkowe (34), międzynarodowe	217	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 15 mg/d (57)	SB-773812 60 mg/d (54) SB-773812 120 mg/d (54) placebo (52)	14 (24,6%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 27 (51,9%) z gr. placebo	RCT, DB
Patil 2007	wieloośrodkowe (10), Rosja	196	4 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR)	olanzapina 15 mg/d (34)	LY2140023 40 mg BID (98) placebo (63)	7 (20,6%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 37 (58,7%) z gr. placebo	RCT, DB
Riedel 2007	b.d.	52	8 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 10-20 mg/d (17*)	kwetiapina 400-800 mg/d (16*)	17 z gr. kwetiapiny 400-800 mg/d 15 z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	RCT, DB
Sacchetti 2008	wieloośrodkowe (3), Włochy	75	8 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR)	olanzapina max. 20 mg/d (25) kwetiapina max. 800 mg/d (25)	risperidon max 8 mg/d (25)	5 (20,0%) z gr. olanzapiny max 20 mg/d 4 (16,0%) z gr. kwetiapiny max 800 mg/d	RCT, zaśpienie badaczy oceniających wyniki
Schmidt 2012	wieloośrodkowe (59), międzynarodowe	498	12 tygodni (wyniki dla 6. tygodnia)	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 15 mg/d (93)	JNU-37822681 10 mg bid (100) JNU-37822681 20 mg bid (104) JNU-37822681 30 mg bid (100) placebo (101)	22 (23,7%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 52 (51,5%) z gr. placebo	RCT, DB
Shen 2014	wieloośrodkowe (32), międzynarodowe	289	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 15 mg/d (77)	vabicaserin 200 mg/d (82) vabicaserin 400 mg/d (77) placebo (77)	40 (51,9%) z gr. olanzapiny 15 mg/d 54 (70,1%) z gr. placebo	RCT, DB
Small 1997	wieloośrodkowe (37), międzynarodowe	286	6 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg	kwetiapina wysoka dawka max. 750 mg/d	placebo (96)	48 (50%) z gr. kwetiapiny wysoka dawka max.	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
	dowe			kryteriów DSM-III-R) z ostrym nasileniem objawów	(96) kwetiapina niska dawka max. 250 mg/d (94)		750 mg/d 54 (57,4%) z gr. kwetiapiny niska dawka max. 250 mg/d 57 (59,4%) z gr. placebo	
Wang 2017	jednoośrodkowe, Chiny	200	6-8 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) w czasie pierwszego epizodu	arypiprazol 5-30 mg/d (42) kwetiapina 50-900 mg/d (41) olanzapina 5-20 mg/d (39)	risperidon 0,5-6 mg/d (43) zyprazydon 40-160 mg/d (35)	3 (7,1%) z gr. arypiprazolu 5-30 mg/d 2 (4,9%) z gr. kwetiapiny 50-900 mg/d 4 (10,3%) z gr. olanzapiny 5-20 mg/d	RCT, OL

* populacja ITT /zmodyfikowana ITT

Tab. 485. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Arvanis 1997	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT	Zeneca Pharmaceutical
Beadley 1996a	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Eli Lilly and Company
Beadley 1996b	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Eli Lilly and Company
Borison 1996	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Zeneca Pharmaceuticals
Bugarski-Kirola 2014	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Hoffmann-La Roche
Correll 2016b	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc
Corrigan 2004	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Pharmacia Corporation
Cutler 2006	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Bristol-Myers Squibb i Otsuka Pharmaceutical
Cutler 2010	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT, per protocol	AstraZeneca
Davidson 2007	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Johnson & Johnson Pharmaceutical Services, LLC.,

Badanie	Po dtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
						Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development (J&J PRD)
Durgam 2015	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Forest Laboratories, LLC, an Allergan affiliate (Jersey City, New Jersey), and Gedeon Richter Plc (Budapest, Hungary)
Egan 2013	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT (FAS, full analysis set)	Merck
Jindal 2013	IIA	opisane	nie	equivalence	b.d.	-
Kahn 2007	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT, per protocol	AstraZeneca
Kane 2007	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development
Kinon 2011	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Eli Lilly and Company
Landbloom 2016	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT (FAS, full analysis set)	Merck Sharp & Dohme Corp.
Lindenmayer 2008	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT	AstraZeneca
Litman 2014	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	AstraZeneca
Marder 2007	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development
McEvoy 2007a	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Bristol-Myers Squibb i Otsuka Pharmaceutical
Mori 2004	IIA	opisane	nie	b.d.	ITT	-
NAA 104606 part A	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	GlaxoSmithKline
NAA 104606 part B	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	GlaxoSmithKline
Patil 2007	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Eli Lilly and Company
Riedel 2007	IIA	opisane	nie	b.d.	zmodyfikowana ITT	-
Sacchetti 2008	IIA	opisane	tak	b.d.	per protocol, per protocol + ITT (dla punktów drugorzędowych)	AstraZeneca
Schmidt 2012	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	Janssen Research & Development

Badanie	Po dtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Shen 2014	IIA	opisane	nie	superiority	zmodyfikowana ITT	Pfizer
Small 1997	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT	Zeneca Pharmaceuticals
Wang 2017	IIA	opisane	nie	b.d.	per protocol	533 Talents Project of Huaian City oraz Huaian Science and Technology Support Program

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytoczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3.)

Tab. 486. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
Chrzanowski 2006	wieloośrodkowe	214	52 tygodnie	schizofrenia	arypiprazol 15-30 mg/d (104)	olanzapina 10-20 mg/d (110)	37 (35,6%) z gr. arypiprazolu 15-30 mg/d 29 (26,4%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	RCT, OL
Dellva 1997 (study 1)	wieloośrodkowe, międzynarodowe	58	46 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-III-R) z ostrym nasileniem objawów	olanzapina 2,5-17,5 mg/d (45)	haloperidol 10-20 mg/d placebo (13)	28 (62,2%) z gr. olanzapiny 2,5-17,5 mg/d 11 (84,6%) z gr. placebo	RCT, DB
Fleischacker 2009	wieloośrodkowe (119), międzynarodowe	703	6 tygodni + 46 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nawrotem	arypiprazol 15-30 mg/d (355/231)	olanzapina 10-20 mg/d (348/257)	ST: 104 (29,3%) z gr. arypiprazolu 15-30 mg/d 77 (22,1%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d LT: 94 (40,7%) z gr. arypiprazolu 15-30 mg/d 92 (35,8%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	RCT, DB
Kane 2009	wieloośrodkowe (60), międzynarodowe	566	28 tygodni (wyniki także)	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg	arypiprazol 10-30 mg/d (281)	olanzapina 10-20 mg/d (285)	ST: - LT: 143 (50,9%) z gr.	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (tylko analizowane grupy), n(%)	Metoda badania
	dowe		dla 8 tygodni)	kryteriów DSM-IV-TR)			arypiprazolu 15-30 mg/d 120 (42,1%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	
Lieberman 2005	wieloośrodkowe (57), USA	1493	18 miesięcy	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	olanzapina 7,5-30 mg/d (336) kwetiapina 200-800 mg/d (337)	risperidon 1,5-6 mg/d (341) perfenazyna 8-32 mg/d (261) zyprazydon 40-160 mg/d (185)	210 (64%) z gr. olanzapiny 7,5-30 mg/d 269 (82%) z gr. kwetiapiny 200-800 mg/d	RCT, DB
McQuade 2004	wieloośrodkowe (56), międzynarodowe	317	26 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV) z ostrym nasileniem objawów	arypiprazol 15-30 mg/d (156)	olanzapina 10-20 mg/d (161)	117 (75%) z gr. arypiprazolu 15-30 mg/d 113 (70%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	RCT, DB
Newcomer 2009	wieloośrodkowe (58), międzynarodowe	510	24 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	olanzapina 10-20 mg/d (169) kwetiapina 400-800 mg/d (168)	risperidon 4-8 mg/d (173)	23 (13,6%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d 59 (35,1%) z gr. kwetiapiny 400-800 mg/d	RCT, OL
Parabiaghi 2016	wieloośrodkowe (43), Włochy	300	52 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	arypiprazol 10-30 mg/d (100) olanzapina 10-20 mg/d (103)	haloperidol 3-10 mg/d (97)	52 (52,0%) z gr. arypiprazolu 10-30 mg/d 34 (33,0%) z gr. olanzapiny 10-20 mg/d	RCT, OL
Pigott 2003	wieloośrodkowe (31), międzynarodowe	310	26 tygodni	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	arypiprazol 15 mg/d (155)	placebo (155)	84 (54,2%) z gr. arypiprazolu 15 mg/d 110 (71,0%) z gr. placebo	RCT, DB
Voruganti 2007	wieloośrodkowe	86	52 tygodnie	pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV)	olanzapina (42)	kwetiapina (43)	1 (1,2%) z całej grupy badanej	RCT, załączenie badaczy oceniających wyniki

Tab. 487. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Chrzanowski 2006	IIA	opisane	nie	b.d.	b.d.	Bristol-Myers Squibb Company Otsuka Pharmaceutical Company
DeIva 1997 (study 1)	IIA	opisane	nie	superiority	ITT	Eli Lilly and Company
Fleischhacker 2009	IIA	opisane	tak	non-inferiority	zmodyfikowana ITT	Bristol-Myers Squibb Otsuka Pharmaceutical Company
Kane 2009	IIA	opisane	tak	b.d.	ITT	Eli Lilly and Company
Lieberman 2005	IIA	opisane	tak	superiority	ITT	National Institute of Mental Health (NIMH)
McQuade 2004	IIA	opisane	tak	superiority	zmodyfikowana ITT	Otsuka America Pharmaceutical Inc.
Newcomer 2009	IIA	opisane	tak	b.d.	zmodyfikowana ITT (PAP) per protocol ITT	AstraZeneca Pharmaceuticals
Parabiaghi 2016	IIA	opisane	tak	superiority	ITT per protocol	Mario Negri Institute for Pharmacological Research Bristol-Myers Squibb
Pigott 2003	IIA	opisane	nie	superiority	zmodyfikowana ITT	Bristol-Myers Squibb Company Otsuka Pharmaceutical
Voruganti 2007	IIA	opisane	nie	b.d.	zmodyfikowana ITT	AstraZeneca Pharmaceuticals

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytoczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3.)

8.20.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny wiarygodności badań komparatorów przedstawiono w Tab. 488 i Tab. 489.

8.20.2.2.1 Badania krótkoterminowe

Tab. 488. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Arvanis 1997	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Beasley 1996a	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Beasley 1996b	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Borison 1996	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Bugarski-Kirola 2014	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Correll 2016b	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Corrigan 2004	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Cutler 2006	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Cutler 2010	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Davidson 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Durgam 2015	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Egan 2013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Jindal 2013	niskie	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane
Kahn 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Kane 2007	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Kinon 2011	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Landbloom 2016	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Lindenmayer 2008	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Litman 2014	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Marder 2007	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
McEvoy 2007a	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Mori 2004	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	nieznane
NAA 104606 part A	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
NAA 104606 part B	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Patil 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Riedel 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane
Sacchetti 2008	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	niskie	nieznane
Schmidt 2012	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Shen 2014	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	nieznane
Small 1997	niskie	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Wang 2017	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie

8.20.2.2.2 Badania długoterminowe

Tab. 489. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Chrzanowski 2006	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	nieznane
Dell'va 1997 (study 1)	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane
Fleischhacker 2009	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Kane 2009	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Lieberman 2005	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
McQuade 2004	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Newcomer 2009	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie
Parabiaghi 2016	niskie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie	niskie
Pigott 2003	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Voruganti 2007	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane

8.20.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

8.20.2.3.1 Badania krótkoterminowe

Tab. 490. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych krótkoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Arvantis 1997	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - hospitalizowani pacjenci z diagnozą ostrego nasilenia schizofrenii wg kryteriów DSM-III-R - wynik całkowity BPRS ≥ 27 (punktacja 0-6) - ocena ≥ 3 dla co najmniej dwóch objawów pozytywnych ocenianych w BPRS (formalne zaburzenia myślenia, podejrliwość, omamy, niezwykle treści myślowe) - wynik OGI-S ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> - współistniejące diagnozy Osi I DSM-III-R - historia napadów padaczkowych lub jakiegokolwiek klinicznie znaczącego schorzenia medycznego, które zakłócałoby ocenę skuteczności lub tolerancji - udział w innym badaniu narkotykowym w ciągu 30 dni od włączenia do badania - stosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych w ciągu jednego przedziału czasowego - ciąża
Beasley 1996a	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-III-R - minimalny wynik BPRS 24 (wyznaczany na podstawie PANSS) - wynik OGI-S ≥ 4 - odstawienie neuroleptyków przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z rozpoznaniem organicznego zaburzenia psychicznego wg DSM-III-R - zaburzenia przyjmowania substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy od włączenia do badania - pacjenci z poważnym ryzykiem samobójstwa - poważne, niestabilne choroby, choroba Parkinsona, miażdżycy, choroby będące przeciwwskazaniem do stosowania leków antycholinergicznymi - historia zaburzenia napadowego, leukopenii bez znanej etiologii - znacznie podwyższone (większe niż w przybliżeniu 3-krotność zwykłej górnej granicy normy laboratoryjnej) wyniki testu czynnościowego wątroby, aktywnego zapalenia wątroby typu B lub żółtaczkę
Beasley 1996b	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-III-R z ostrym nasileniem objawów - minimalny wynik BPRS 24 - odstawienie neuroleptyków przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza organicznych zaburzeń psychicznych (wg DSM-III-R) - zaburzenia przyjmowania substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy od włączenia do badania - pacjenci z poważnym ryzykiem samobójstwa - poważne, niestabilne choroby, choroba Parkinsona, miażdżycy, choroby będące przeciwwskazaniem do stosowania leków antycholinergicznymi - historia zaburzenia napadowego, leukopenii bez znanej etiologii - znacznie podwyższone wyniki testu czynnościowego wątroby, aktywnego zapalenia wątroby typu B lub żółtaczkę
Borison 1996	<ul style="list-style-type: none"> - 18-60 lat - spełnione kryteria schizofrenii chronicznej lub subchronicznej z ostrym nasileniem wg kryteriów DSM-III-R - wynik BPRS ≥ 45 (skala punktacji 1-7) - wynik ≥ 4 dla przynajmniej dwóch z ocenianych w BPRS w klastrze objawów pozytywnych: formalne zaburzenia myślenia, podejrliwość, omamy, niezwykle treści myślowe. - wynik OGI-S ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> - spełnienie kryteriów diagnostycznych DSM-III-R innego zaburzenia psychiatrycznego zakodowanego w osi I - myśli samobójcze w ciągu roku od rozpoczęcia badania - upośledzenie umysłowe, zaburzenia konwulsyjne, ciężkie urazy głowy lub podejrzewane organiczne choroby mózgu - ryzyko ciąży - warunki, które mogłyby zakłócać ocenę bezpieczeństwa i skuteczności (klinicznie istotne wyniki badań laboratoryjnych lub nieprawidłowe EKG) - pacjenci, którzy w ciągu 4 tygodni przyjęli leki przeciwpsychotyczne w długo działających formach do wstrzykiwań
Bugarski-Kirola 2014	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR z ostrym nasileniem objawów w ciągu ostatnich 8 tygodni - wynik całkowity PANSS w zakresie 80-120 oraz punktacja ≥ 4 dla przynajmniej 2 z następujących objawów ocenianych w PANSS: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrliwość/prześladowanie - wynik OGI-S ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie inhibitorem GlyT1 lub innym lekiem badanym - terapia elektrowstrząsami w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania - aktualne lub wcześniejsze leczenie kłozapiną - wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie olanzapiną lub zdarzenia niepożądane wynikające z tego leczenia - schizofrenia lekkooporna - pierwotne zaburzenie ruchowe, które mogłyby

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - wola hospitalizacji przez 4 tygodnie badania - stosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet 	<ul style="list-style-type: none"> - wpływać na oceny objawów pozapiramidowych (EPS) (np. choroba Parkinsona) - poziom hemoglobiny <13,0 g/dL u mężczyzn oraz <12,0 g/dL u kobiet - pacjenci doświadczający pierwszej przerwy psychotycznej
Correll 2016b	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR z ostrym nasileniem objawów, którzy skorzystali na leczeniu szpitalnym lub kontynuują leczenie szpitalne - zaostrzenie schizofrenii zdefiniowane jako wynik PANSS \geq 80 oraz OGI-S \geq 4 	<ul style="list-style-type: none"> - pierwszy epizod schizofrenii - diagnoza inna niż schizofrenia wg DSM-IV-TR oś 1 - nadużywanie lub uzależnienie od jakiegokolwiek substancji w ciągu ostatnich 180 dni - istotny klinicznie stan zdrowia
Corrigan 2004	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - wynik całkowity PANSS powyżej 60 - wola hospitalizacji przez czas trwania badania (do 7 tygodni) 	<ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotna choroba - klinicznie istotne nieprawidłowości w początkowym badaniu fizykalnym, elektrokardiogramie lub testach laboratoryjnych - historia braku odpowiedzi na standardowe leczenie przeciwpsychotyczne w dawkach terapeutycznych - historia używania narkotyków lub alkoholu lub pozytywny wynik badania moczu dla metabolitów kokainy lub kokainy, amfetamin, barbituranów lub opiatów - pacjenci wymagający jednoczesnego leczenia dowolnym lekiem, który może wchodzić w niepożądane interakcje z lub zaciemniać działanie badanego leku - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie chciały stosować rzetelnej formy kontroli urodzeń podczas badania - pacjenci, których badacz uznał za niebezpiecznych dla samych siebie, dla innych lub wyjątkowo niechętnych do współpracy - przyjmowanie doustnych neuroleptyków w ciągu 7 dni od randomizacji lub neuroleptyków długodziałających w ciągu 1 cyklu (minimum 3 tygodnie w przypadku haloperidolu i 2 tygodnie w przypadku flufenazyliny) przed randomizacją
Cutler 2006	<ul style="list-style-type: none"> - >18 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV z ostrym nasileniem objawów w ciągu ostatnich 3 miesięcy, wymagający hospitalizacji - udowodniona reakcja na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi (innymi niż klozapina) w ciągu 2 lat poprzedzających badania - zdolność pacjenta (i/lub jego prawnego reprezentanta) do świadomej zgody, zrozumienia i przestrzegania protokołu badania - gotowość do zaprzestania stosowania jakiegokolwiek wcześniejszych leków psychotropowych na czas trwania badania, a ich objawy musiały być rzetelnie oceniane w skalach psychiatrycznych stosowanych w badaniu - pacjenci przyjmujący długo działające leki przeciwpsychotyczne mogli być włączeni do badania, jeśli od ostatniego okresu leczenia minął jeden cykl plus 1 tydzień - spełnienie następujących kryteriów podczas wizyty rozpoczynającej badanie: całkowity wynik PANSS > 60 i punktacja \geq 4 w więcej niż dwóch spośród następujących ocenianych w skali elementów: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrzliwość/przeświadczenie 	<ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowane zaburzenie schizofreniczne (kryteria DSM-IV) - historia kliniczna lub aktualny stan związany z delirium, demencją, amnezją lub innymi zaburzeniami i poznawczymi lub zaburzeniem dwubiegowym - znaczne zaburzenia związane z nadużywaniem substancji w ciągu ostatnich 3 miesięcy - wystąpienie w przeszłości złośliwego zespołu neuroleptycznego, epilepsji lub napadów padaczkowych, nieprawidłowego elektroencefalogramu, ciężkiego urazu głowy lub udaru mózgu, dowodów innych niestabilnych stanów medycznych, które naraziłyby pacjenta na nadmierne ryzyko znacznego zdarzenia niepożądanego lub zakłóciły ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności podczas badania - hospitalizacja na więcej niż 14 dni przed wizytą kontrolną badania w obecnym ostrym epizodzie - podejrzewane znaczące ryzyko popełnienia samobójstwa - kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiedniej antykoncepcji - leczenie fluoksetyną w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, udział w jakimkolwiek badaniu klinicznym z badanym lekiem w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją lub terapii elektrowstrząsowej w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją
Cutler 2010	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - wynik całkowity PANSS \geq 70 	<ul style="list-style-type: none"> - inne zaburzenia psychiatryczne zakodowane w osi I DSM-IV - nadużywanie lub uzależnienie od substancji wg kryteriów DSM-IV nie w pełnej remisji

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - wynik PANSS ≥ 4 dla przynajmniej 1 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, podejrliwość/prześladowanie - wynik CGI-S ≥ 4 - pogorszenie kondycji pacjenta w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania w opinii badacza 	<ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacja z powodu schizofrenii dłużej niż 1 miesiąc bezpośrednio przed randomizacją - ryzyko samobójstwa - pacjenci, którzy przyjęli leki przeciwpsychotyczne w długo działających formach w trakcie okresu przed randomizacją - stosowanie fluoksetyny na 14 dni przed randomizacją, stosowanie leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju, leków przeciwdepresyjnych, przeciwlękowych, nasennych lub innych leków psychoaktywnych 48 godzin przed randomizacją i w czasie badania - brak reakcji na odpowiednie dawki dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych podawanych przez co najmniej 4 tygodnie, brak reakcji na poprzednie leczenie kwietypiną, wcześniej wymagana kłozapina do kontroli objawów, otrzymywanie leczenia kłozapiną w ciągu jednego miesiąca przed randomizacją
Davidson 2007	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV postawioną min. 1 rok przed rozpoczęciem badania - ostre nasilenie objawów schizofrenii (wynik całkowity PANSS w zakresie 70-120) - zgoda na hospitalizację przez min. 14 dni 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza uzależnienia od substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy - stan medyczny, który może wpływać na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie badanego leku - historia późnej dyskinezy lub złożonego zespołu neuroleptycznego - ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania - pacjentki w ciąży lub karmiące piersią - pacjenci przyjmujący leki przeciwpsychotyczne długodziałające w ciągu ostatnich 120 dni lub palmitynian paliperidonu w ramach badania klinicznego w ciągu 10 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz stosowanie leków przeciwdepresyjnych (chyba że przy stabilnej dawce przez 3 miesiące przed badaniem) lub stabilizatory nastroju w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym - nadwrażliwość na leki lub alergia, w tym nadwrażliwość na nysperidon, paliperidon lub dlanzapinę - historia braku odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne
Durgam 2015	<ul style="list-style-type: none"> - 18 - 60 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR postawioną ≥ 1 rok temu oraz z przynajmniej jednym przeżytym epizodem psychotycznym wymagającym hospitalizacji lub zmiany leków przeciwpsychotycznych w ciągu ostatniego roku - czas trwania aktualnego epizodu zaostrzenia < 2 tygodnie - wyniki: CGI-S score ≥ 4, całkowity PANSS ≥ 80 i ≤ 120 oraz punktacja ≥ 4 dla przynajmniej 2 objawów pozytywnych ocenianych w PANSS: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrliwość/prześladowanie 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza zaburzeń schizofrenicznych lub schizofrenoidalnych, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub innych zaburzeń DSM-IV-TR o dostatecznym nasileniu, aby zakłócić udział w badaniu - pierwszy epizod psychotyczny - nadużywanie/uzależnienie od narkotyków (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) - próba samobójcza (w ciągu ostatnich 2 lat), ryzyko samobójstwa - oporność na leczenie (tj. słaba odpowiedź na ≥ 2 leki przeciwpsychotyczne o odpowiedniej dawce/czasie trwania w ciągu ostatnich 2 lat) - wskaźnik masy ciała BMI < 18 lub > 40 - ciąża/kamienie piersią
Egan 2013	<ul style="list-style-type: none"> - 18-55 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR postawioną min. 1 rok przed rozpoczęciem badania - ostre nasilenie objawów schizofrenii trwające przynajmniej 3 dni, lecz nie dłużej niż 6 tygodni - całkowity wynik PANSS ≥ 70 oraz punktacja ≥ 4 dla przynajmniej 2 z następujących objawów ocenianych w PANSS: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrliwość/prześladowanie, niezwykle treści myślowe - wynik CGI-S ≥ 4 i nieprzekroczona 25-procentowa poprawa wyników do wizyty przesiewowej 	<ul style="list-style-type: none"> - wysokie ryzyko samobójstwa lub zrobienia krzywdy sobie lub innym, historia istotnej próby samobójstwa w ciągu ostatnich 12 miesięcy - epizod zaostrzenia depresji w ciągu ostatnich 6 miesięcy - inne istotne zaburzenia, które mogą stwarzać ryzyko dla pacjenta lub wprowadzać w błąd wyniki badania - historia nietolerancji lub złej reakcji na dlanzapinę - oporność na leczenie przeciwpsychotyczne, zdefiniowane jako brak odpowiedzi (z istotnym zmniejszeniem objawów) na ≥ 2 leki przeciwpsychotyczne z dwóch różnych klas, podawane w odpowiedniej dawce przez ≥ 8 tygodni w ciągu ostatniego roku - historia uzależnienia od alkoholu/narkotyków w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub nadużywanie alkoholu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jindal 2013	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci hospitalizowani ze zdiagnozowaną schizofrenią zgodnie z klasyfikacją ICD-10 	<ul style="list-style-type: none"> lu/narkotyków w ciągu 1 miesiąca od badania przesiewowego opartego na kryteriach DSM-IV-TR - współwystępujące zaburzenia medyczne/psychiatryczne - historia napadów padaczkowych, nadużywania/uzależnienia od jakichś substancji - upośledzenie umysłowe - otrzymywanie jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego lub ECT w ciągu 1 miesiąca przed badaniem - ciąża/planowanie ciąży
Kahn 2007	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą ostrej schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - wynik całkowity PANSS ≥ 70 - wynik PANSS ≥ 4 dla przynajmniej 1 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, podejrliwość/prześladowanie - wynik CGI-S ≥ 4 - pogorszenie kondycji pacjenta w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania w opinii badacza 	<ul style="list-style-type: none"> - inne zaburzenia psychiatryczne zakodowanego w osi I DSM-IV - nadużywanie lub uzależnienie od substancji wg kryteriów DSM-IV - hospitalizacja z powodu schizofrenii dłużej niż 1 miesiąc bezpośrednio przed randomizacją - ryzyko samobójstwa - pacjenci, którzy przyjęli leki przeciwpsychotyczne w długo działających formach w trakcie okresu przed randomizacją - istotne klinicznie inne choroby, cukrzyca - nietolerancja kwietyapiny - brak reakcji na odpowiednie dawki dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych podawanych przez co najmniej 4 tygodnie, brak reakcji na poprzednie leczenie kwietyapiną, wcześniej wymagana kłozapina do kontroli objawów, otrzymywanie leczenia kłozapiną w ciągu jednego miesiąca przed randomizacją
Kane 2007	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV postawioną min. 1 rok przed rozpoczęciem badania - ostre nasilenie objawów schizofrenii (wynik całkowity PANSS w zakresie 70-120) - zgoda na hospitalizację przez min. 14 dni 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza uzależnienia od substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy - stan medyczny, który może wpływać na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie badanego leku - historia późnej dyskinezy lub złożonego zespołu neuroleptycznego - ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania - pacjentki w ciąży lub karmiące piersią - pacjenci przyjmujący leki przeciwpsychotyczne długodziałające w ciągu ostatnich 120 dni lub palmitynian paliperidonu w ramach badania klinicznego w ciągu 10 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych (chyba że przy stabilnej dawce przez 3 miesiące przed badaniem) lub stabilizatory nastroju w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym - nadwrażliwość na leki lub alergja, w tym nadwrażliwość na nysperydon, paliperidon lub olanzapinę - historia braku odpowiedzi na leki przeciwpsychotyczne
Kinson 2011	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - umiarkowanie ciężkie lub cięższe objawy (na początku badania i w momencie randomizacji), zgodnie z następującymi 2 wymaganiami: (1) wynik BPRS 4 (wyodrębniony ze skali PANSS), punktacja co najmniej 4 (umiarkowane) w przypadku 2 z następujących elementów BPRS: zaburzenia myślenia, podejrliwość, omamy i/lub niezwykłe treści myślowe (2) minimalny wynik 4 (umiarkowanie chory) w skali CGI-S - wola do pobytu w szpitalu przez czas trwania badania - uzyskane akceptowalne wyniki badań fizykalnych, klinicznych testów laboratoryjnych i elektrokardiogramu przed randomizacją i w momencie randomizacji 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie wszelkich środków przeciwpsychotycznych długodziałających w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym - pacjenci mający kiedykolwiek czynne myśli samobójcze - względne lub absolutne kliniczne przeciwwskazanie do leczenia olanzapiną, LY2140023 lub placebo - napady drgawek w wywiadzie - stosowanie olanzapiny w ciągu 6 tygodni przed badaniem przesiewowym - kobiety musiały mieć ujemne wyniki w badaniach ciążowych, a jeśli były zdolne do zajścia w ciążę, musiały stosować medycznie akceptowane środki antykoncepcyjne

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Larbd bloom 2016	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR z ostrym nasileniem objawów w ciągu ostatnich 8 tygodni - wynik całkowity PANSS ≥70 w czasie wizyty przesiewowej i na początku leczenia oraz punktacja ≥4 dla przynajmniej 2 z pozytywnych objawów ocenianych w PANSS - wynik OGI-S ≥4 - przed rozpoczęciem badania pacjenci musieli pozytywnie reagować na leki przeciwpsychotyczne inne niż kłozapina i zmniejszać stosowanie wszystkich zakazanych leków psychotropowych (leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i stabilizatory nastroju) 	<ul style="list-style-type: none"> - niekontrolowane, niestabilne, istotne klinicznie schorzenia, które mogą zakłócać ocenę - BMI <18,5 lub >40,0 kg/m² - dowody klinicznie istotnych zaburzeń czynności wątroby - istotne klinicznie badanie laboratoryjne, badanie czynności życiowych, badanie fizykalne lub elektrokardiograficzne podczas badań przesiewowych wykluczające udział w badaniu - historia jaskry z wąskim kątem - epilepsja lub jakiegokolwiek napady padaczkowe wykraczające poza rozpoznanie napadu drgawkowego u dzieci - dowód serologiczny wirusa ludzkiego niedoboru odporności - zespół złożonego zespołu neuroleptycznego lub dyskinezy późnej - diagnoza zaburzenia schizofrenii, schizofrenii katatonicznej lub podtypu rezydualnego lub resztkowego - diagnoza pierwotna (Oś I) inna niż schizofrenia, współwystępujące zaburzenie (Oś I) odpowiedzialne za obecne objawy i upośledzenie czynnościowe - rozpoznanie zaburzeń granicznych osobowości - upośledzenie umysłowe, historia urazowego uszkodzenia mózgu, powodująca ciągłe problemy poznawcze, chorobę Alzheimera lub inną formę demencji lub jakąkolwiek chorobę przewlekłą narządu centralnego układu nerwowego - spełnienie kryteriów DSM-IV-TR dotyczących nadużywania/uzależnienia od substancji (z wyjątkiem nikotyny) w ciągu ostatnich 6 miesięcy - pozytywny wynik przesiewowy leku/alkoholu w moczu - diagnoza zaburzeń psychicznych lub zaburzeń uważanych za wywołane substancją >20% spadek całkowitego wyniku PANSS z badania przesiewowego do rozpoczęcia leczenia - bezpośrednie zagrożenie samookaleczenia lub szkody dla innych - areszt, zwolnienie warunkowe lub zachowania agresywne w ciągu ostatnich 2 lat lub przymusowa hospitalizacja z powodu bycia zagrożeniem dla siebie lub innych osób - wcześniejsze leczenie asenapiną w obecnym epizodzie - brak reakcji lub reakcja alergiczna na asenapinę lub leczenie w poprzednim badaniu asenapiną - przyjmowanie kłozapiny w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia schizofrenii opomej na leczenie
Lindenmayer 2008	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - wynik całkowity PANSS ≥60 - wynik PANSS ≥4 dla przynajmniej 1 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, podejrzliwość/prześladowanie - wynik OGI-S ≥4 - pogorszenie kondycji pacjenta w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania w opinii badacza 	<ul style="list-style-type: none"> - upośledzenie umysłowe - nadużywanie lub uzależnienie od substancji wg kryteriów DSM-IV nie w pełnej remisji - hospitalizacja z powodu schizofrenii dłużej niż 1 miesiąc bezpośrednio przed randomizacją - inne istotne klinicznie choroby - lekopoistość - brak/niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie kłozapiną, brak reakcji na kłozapinę, wcześniej wymagana kłozapina do kontroli objawów w ciągu miesiąca przed randomizacją - brak odpowiedzi na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi w opinii badacza
Litman 2014	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM - całkowity wynik PANSS >70 - stabilność medyczna - w przeszłości wystąpiła klinicznie istotna odpowiedź na leczenie neuroleptyczne i nie występowała nietolerancja leczenia olanzapiną 	<ul style="list-style-type: none"> - spełnienie kryteriów nadużywania substancji lub uzależnienia od substancji - pacjentki, które nie były chirurgicznie sterylne lub przed menopauzą - pacjenci z obniżonym poziomem testosteronu w surowicy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Marder 2007	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV postawioną m.in. 1 rok przed rozpoczęciem badania - ostre nasilenie objawów schizofrenii (wynik całkowity PANSS w zakresie 70-120) - zgoda na hospitalizację przez m.in. 14 dni 	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza uzależnienia od substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy - stan medyczny, który może wpływać na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie badanego leku - historia późnej dyskinezy lub złośliwego zespołu neuroleptycznego - ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania - pacjentki w ciąży lub karmiące piersią - pacjenci przyjmujący leki przeciwpowietrzne długodziałające w ciągu ostatnich 120 dni lub palmitynian paliperidonu w ramach badania klinicznego w ciągu 10 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz stosowanie leków przeciwdopaminowych w ciągu 2 tygodni przed badaniem - przesiewowym - nadwrażliwość na leki lub alergia, w tym nadwrażliwość na rysperydon, paliperidon lub olanzapinę - historia braku odpowiedzi na leki przeciwpowietrzne
McEvoy 2007a	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV z ostrym nasileniem objawów w wymagającym hospitalizacji - wynik całkowity PANSS ≥ 60 (skala 1-7) i punktacja ≥ 4 w przynajmniej dwóch spośród następujących ocenianych w skali elementów: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrzliwość/prześladowanie - wykazana wcześniej reakcja na leczenie lekami przeciwpowietrznymi - leczenie ambulatoryjnie przez przynajmniej jeden nieprzerwany 3-miesięczny okres w ciągu poprzednich 12 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia psychiczne inne niż schizofrenia - historia prób samobójczych lub zamiarów samobójczych - historia znacznego nadużywania substancji w ciągu ostatnich 3 miesięcy - złośliwy zespół neuroleptyczny - hospitalizacja przez więcej niż 14 dni przed wizytą kontrolną badania w obecnym ostrym epizodzie - przyjmowanie fluoksetyny lub leku badanego w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub benzodiazepiny w ciągu 2 tygodni przed randomizacją - kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety nie stosujące odpowiedniej antykoncepcji
Mori 2004	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, których objawy wskazują na schizofrenię zgodnie z kryteriami DSM-IV, którzy byli leczeni typowymi lekami przeciwpowietrznymi i przeciwpałeczkowymi i lekami antycholinergicznymi 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których testy laboratoryjne i obraz kliniczny sugerują poważną chorobę fizyczną; - wykazane w badaniach CT organiczne uszkodzenie mózgu - historia alkoholizmu, nadużywania leków lub zaburzeń neurologicznych - otrzymywanie długodziałających leków przeciwpowietrznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem
NAA 104606 part A	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR z ostrym nasileniem objawów wymagającym leczenia szpitalnego - wynik PANSS ≥ 70 - punktacja ≥ 4 dla przynajmniej 2 z zdefiniowanych objawów ocenianych w PANSS - wynik OGIS ≥ 4 - waga ≥ 46 kg mężczyźni i ≥ 41 kg kobiety - BMI w zakresie 18,5-33,0 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - pierwszy epizod schizofrenii - inne niż schizofrenia zaburzenia psychiczne
NAA 104606 part B	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR z ostrym nasileniem objawów wymagającym leczenia szpitalnego - wynik PANSS ≥ 70 - punktacja ≥ 4 dla przynajmniej 2 z zdefiniowanych objawów ocenianych w PANSS - wynik OGIS ≥ 4 - waga ≥ 46 kg mężczyźni i ≥ 41 kg kobiety - BMI w zakresie 18,5-33,0 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - pierwszy epizod schizofrenii - inne niż schizofrenia zaburzenia psychiczne
Patil 2007	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR - dwie opcje pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> 1) słabo kontrolowane objawy bez leczenia 2) słabo kontrolowane objawy z leczeniem - wola hospitalizacji przez czas trwania badania (8-12 tygodni) 	<ul style="list-style-type: none"> - w pełni spełnione kryteria innego zaburzenia (Oś I DSM) - stężenie prolaktyny >200 ng/ml w przypadku braku stosowania rysperydonu - rozpoznanie choroby Parkinsona, psychozy związanej z demencją lub zaburzeń porównawczych - przyjmowanie długodziałających leków przeciwpowietrznych w ciągu 4 tygodni przed badaniem

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - punktacja ≥ 4 w przynajmniej dwóch spośród objawów pozytywnych ocenianych w skali PANSS (dotyczyło to elementów: formalne zaburzenia myślenia, omamy, podejrzliwość/prześladowanie oraz niezwykle treści myślowe) - wynik OGI-S ≥ 4 - BMI ≤ 32 kg/m² - wyniki klinicznych badań laboratoryjnych w granicach normy lub uznane przez badacza za nieistotne klinicznie 	<ul style="list-style-type: none"> przesiewowym - aktualne stosowanie środków stabilizujących nastrój (lit, kwas walproinowy lub karbamazepina) lub aktywne myśli samobójcze lub mordercze (znaczące ryzyko wyrządzenia szkody sobie lub komuś innemu) - stosowanie olanzapiny w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub w przeszłości brak reakcji na leczenie olanzapiną - zdiagnozowane zaburzenia związane z uzależnieniem od substancji (w tym alkoholu, ale z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny) - pozytywny wynik badania na obecność substancji uzależniających w moczu lub innych nie przepisanych lekach - konieczność jednoczesnego leczenia aktywnym lekiem, innym niż te, które są wyraźnie dozwolone
Riedel 2007	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - hospitalizowani pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - wynik całkowity PANSS >60 - wynik OGI >4 	<ul style="list-style-type: none"> - nadużywanie substancji, uzależnienie lub zatrucie - tendencje samobójcze - istotny wywiad medyczny (uraz głowy, epilepsja, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) - nieprawidłowości w zapisie EKG lub EEG - wyniki badań laboratoryjnych (krew i mocz) $>20\%$ różne od zakresu referencyjnego - ciąża lub laktacja - leczenie klozapiną w ciągu 4 tygodni od rejestracji
Sacchetti 2008	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR - wynik całkowity PANSS ≥ 70 - brak ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne w ciągu ostatnich 6 tygodni - poziom zrozumienia i kooperatywności wystarczający do wzięcia udziału w badaniu i komunikowania się z badaczami 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia współistniejące w osi I DSM-IV-TR - historia zaburzeń związanych z uzależnieniem od substancji w poprzednich 6 miesiącach - współistniejące ciężkie, niestabilne choroby fizyczne - przeciwwskazania do leczenia risperidonem, olanzapiną lub kwetiapiną - opinia lekarza, że niewłaściwe byłoby zaprzestanie niedozwolonych leków w ciągu 4 dni
Schmidt 2012	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV postawioną min. 1 rok przed rozpoczęciem badania - ostre nasilenie objawów schizofrenii trwające max 6 miesięcy (wynik całkowity PANSS w zakresie 70-120 w czasie wizyty przesiewowej oraz 60-120 w czasie rozpoczęcia badania) - BMI <40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie inne niż schizofrenia w osi I DSM-IV - diagnoza uzależnienia od substancji w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym - historia jakiegokolwiek znaczącej lub niestabilnej choroby - złośliwy zespół neuroleptyczny, znaczne ryzyko zachowań samobójczych lub przemocy oraz leczenie elektrowstrząsami w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym - pacjenci, którzy nigdy nie byli leczeni lekami przeciwpsychotycznymi, nie uzyskali odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne w przypadku ostrej psychozy lub u których stosowano klozapinę we wskazaniu lekooporności lub zmniejszenia ryzyka samobójstwa - pacjenci, którzy stosowali inhibitory monoaminy oksydazy w ciągu 4 tygodni przed badaniem, fluoksetynę w ciągu 5 tygodni przed badaniem przesiewowym, wszelkie inne dostępne na rynku leki przeciwdepresyjne w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub stabilizatory nastroju w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania - wstrzyknięcie długodziałającego leku przeciwpsychotycznego w ciągu 120 dni przed badaniem przesiewowym - zastosowanie palmitotynianu paliperidonu w ciągu 10 miesięcy przed badaniem przesiewowym
Shen 2014	<ul style="list-style-type: none"> - dorośli - pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR - wynik całkowity PANSS ≥ 70 i ≤ 120 w czasie wizyty przesiewowej - wynik podskali pozytywnej PANSS ≥ 20 - wynik PANSS ≥ 4 dla przynajmniej 2 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia 	<ul style="list-style-type: none"> - obecna piewisza diagnoza psychiatryczna w osi I DSM inna niż schizofrenia - uznana przez badacza znaczące ryzyko samobójstwa lub wynik CDSS równy 3 w ocenie samobójstwa - aktualna diagnoza lub historia uzależnienia od substancji - stosowanie olanzapiny w ciągu ostatnich 30 dni

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, podejrzliwość/prześladowanie. - wynik CGI-S ≥ 4 na wizycie przesiewowej i na początku leczenia	- oporności na leczenie przeciwpsychotyczne
Small 1997	- 18-65 lat - spełnione kryteria schizofrenii chronicznej lub subchronicznej z ostrym nasileniem wg kryteriów DSM-III-R - wynik BPRS ≥ 27 - wynik ≥ 4 dla przynajmniej dwóch z ocenianych w BPRS w klastrze objawów pozytywnych: formalne zaburzenia myślenia, podejrzliwość, omamy, niezwykle treści myślowe. - wynik CGI-S ≥ 4	- inne zaburzenia psychiatryczne zakodowane w osi I DSM-III-R - poważne groźby lub zachowania samobójcze w ciągu roku przed włączeniem do badania - upośledzenie umysłowe - zaburzenia konwulsyjne, ciężki uraz głowy lub organiczna choroba mózgu - stosowanie długodziałających wstykiwanych leków przeciwpsychotycznych w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
Wang 2017	-pacjenci z diagnozą schizofrenii wg kryteriów DSM-IV (pierwszy epizod), którzy przed rozpoczęciem badania nie otrzymywali leków przeciwpsychotycznych, no motymicznych, przeciwdepresyjnych ani nie byli leczeni psychologicznie	- ciężkie lub niestabilne choroby fizyczne - nietolerancja leczenia przeciwpsychotycznego - wiek wystąpienia choroby ≥ 50 lat - czas trwania choroby ≥ 5 lat - kobiety w ciąży lub karmiące

8.20.2.3.2 Badania długoterminowe

Tab. 491. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych długoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Chrzanowski 2006	spełnienie jednego z poniższych warunków: (1) pacjenci ze stabilną schizofrenią, którzy ukończyli badanie poprzedzające (Pigott 2003) (2) pacjenci, którzy spełnili kryteria protokołu dotyczące nawrotu choroby i ukończyli co najmniej 2 tygodnie leczenia badania poprzedzającego	-
Dellva 1997 (study 1)	- 18-65 lat - diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-III-R z ostrym nasileniem objawów - wynik BPRS ≥ 24 (skala 0-6) - pacjenci odpowiadający na ostryą terapię, ambulatoryjni w czasie ostatniej wizyty - zmniejszenie całkowitego wyniku BPRS o co najmniej 40% względem wartości wejściowych lub 18 punktów lub mniej w ciągu do sześciu tygodni leczenia	-
Fleischacker 2009	- 18-65 lat - diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV z ostrym nawrotem - wcześniejsza odpowiedź na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi (innymi niż klopazyna) - co najmniej 3-miesięczny ciągły okres leczenia ambulatoryjnego w ciągu ostatnich 12 miesięcy - 2-dniowy okres wypłukania przed włączeniem do badania Do części 6-tygodniowej badania włączano pacjentów, którzy: posiadali całkowity wynik PANSS ≥ 60 oraz punktację ≥ 4 w przynajmniej dwóch spośród następujących ocenianych w skali PANSS elementów: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrzliwość/prześladowanie Do części 46-tygodniowej włączano pacjentów, którzy: ukończyli część 6-tygodniową i uzyskali na jej końcu wyniki CGI w zakresie 1-3 lub przynajmniej 20% redukcję wyniku całkowitego PANSS	- diagnoza dowolnego innego zaburzenia psychiatrycznego w osi I (DSM-IV) - wcześniejszy brak reakcji na leczenie olanzapiną - historia nadużywania substancji - znana nadwrażliwość na badane leki - znaczne ryzyko samobójstwa - ostatnie (jeden pełny cykl plus 1 tydzień) leczenie długodziałającym lekiem przeciwpsychotycznym - regularne stosowanie benzodiazepin w ciągu ostatnich 2 tygodni, z wyjątkiem leków o małej dawce
Kane 2009	- 18-65 lat - pacjenci hospitalizowani lub ambulatoryjni - diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV-TR - całkowity wynik PANSS ≥ 75 oraz punktacja ≥ 4 w przynajmniej jednym spośród objawów ocenianych w podskali pozytywnej PANSS (urojenia, formalne	-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>zaburzenia myślenia, omamy, pobudzenie, postawa wielkościowa, podejrliwość/prześladowanie, wrogość</p> <p>- wynik OGI-S ≥ 4 w czasie wizyty przesiewowej i randomizacyjnej, z początkowym wynikiem OGI-I ≥ 3 (w czasie drugiej wizyty)</p>	
Lieberman 2005	<p>- 18-65 lat</p> <p>- diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV</p> <p>- możliwość przyjmowania doustnych leków przeciwpsychotycznych, (zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego badanie)</p>	<p>- diagnoza zaburzeń schizofrenicznych, upośledzenia umysłowego lub innych zaburzeń poznawczych</p> <p>- występowanie w przeszłości ciężkich reakcji niepożądanych na proponowane leczenie</p> <p>- tylko jeden epizod schizofreniczny</p> <p>- oporność na leczenie określona przez utrzymywanie się ciężkich objawów pomimo podejmowania odpowiednich prób leczenia jednym z proponowanych w badaniu leków lub wcześniejszego leczenia klopazpiną</p> <p>- ciąża lub karmienie piersią</p> <p>- poważny i niestabilny stan medyczny</p>
McQuade 2004	<p>- ≥ 18 lat</p> <p>- diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV, pacjenci w ostrym nawrocie wymagający hospitalizacji</p> <p>- wcześniejsza odpowiedź na leczenie neuroleptykami innymi niż klopazpina i leczenie ambulatoryjne przez co najmniej 1 ciągły 3-miesięczny okres w czasie ostatnich 12 miesięcy</p> <p>- negatywny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego i stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym</p> <p>- całkowity wynik PANSS ≥ 60</p> <p>- punktacja ≥ 4 w przynajmniej dwóch spośród następujących ocenianych w skali PANSS elementów: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, podejrliwość/prześladowanie</p>	<p>- diagnoza zaburzeń schizofrenicznych lub zaburzeń związanych z zażywaniem substancji (wg DSM-IV)</p> <p>- pozytywny wynik badań na obecność kokainy lub alkoholu (stężenie alkoholu we krwi $\geq 0,08\%$)</p> <p>- kliniczne objawy majaczenia, ośpienia, amnezji lub zaburzenia dwubiegowego pacjenci nie mogli być hospitalizowani ≥ 14 dni bezpośrednio przed badaniem przesiewowym</p> <p>- oporność na leki neuroleptyczne, brak odpowiedzi na olanzapinę</p> <p>- pacjenci, którzy prawdopodobnie wymagaliby jednoczesnego leczenia inną terapią podczas badania</p> <p>- kobiety w ciąży lub karmiące piersią</p> <p>- znana alergia na aripiprazol, chindinony lub olanzapinę</p> <p>- myśli samobójcze lub próby samobójcze</p> <p>- prawdopodobne wymaganie dotyczące leków, które mogą zakłócać analizę lub metabolizm badanych leków</p> <p>- udział w poprzednim badaniu z aripiprazolem</p> <p>- stosowanie badanego leku w ciągu 4 tygodni przed randomizacją</p> <p>- klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas badań przesiewowych.</p>
Newcomer 2009	<p>- 18-65 lat</p> <p>- diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV</p> <p>- pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwpsychotycznie lub wykazali niewystarczającą odpowiedź albo słabą tolerancję na wcześniejsze leczenie, dlatego podjęcie zmiany w leczeniu mogłoby być korzystne</p>	<p>- wcześniejsze leczenie jednym z badanych leków (klopazpiną, olanzapiną lub risperidonem), klopazpiną lub chlorpromazyną w ciągu trzech miesięcy i (lub) kwasem walproinowym, litem lub lekami przeciwdepresyjnymi w ciągu jednego miesiąca</p> <p>- leczenie insuliną lub doustnymi lekami przeciw cukrzycowym</p> <p>- niedawne rozpoczęcie leczenia środkami, o których wiadomo, że wpływają na wrażliwość na insulinę</p> <p>- pacjenci ze stwierdzoną diagnozą cukrzycy</p> <p>- ciąża</p> <p>- historia nieprzestrzegania zaleceń</p> <p>- rozpoznanie jakiegokolwiek innej choroby osi I DSM</p> <p>- jakakolwiek klinicznie istotna choroba (np. choroby nerek lub serca)</p> <p>- poddanie leczeniu przeciwpsychotycznym lekami długodziałającymi w ciągu jednego okresu dawkowania</p>
Parabiaghi 2016	<p>- > 18 lat</p> <p>- diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV na podstawie Mini-International Neuropsychiatric Interview</p> <p>- pacjenci, którzy mogliby skorzystać na zmianie stosowanego doustnie leku przeciwpsychotycznego</p>	<p>- zespół metaboliczny (spełnienie min. 3 z 5 kryteriów ATP III)</p> <p>- cukrzyca typu II</p> <p>- szczególne przeciwwskazania do jednego z badanych leków (w tym dowody z historii medycznej pacjenta na nieskuteczność lub szkodliwość jednego z leków)</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pigott 2003	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 lat - potwierdzona diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV postawiona przynajmniej 2 lata przed włączeniem do badania i w tym czasie pacjent leczony był przeciwpsychotycznie (schizofrenia chroniczna) - stabilny stan pacjenta (brak znaczącej poprawy lub pogorszenia objawów w ciągu poprzedzających 3 miesięcy) - otrzymywanie leczenia przeciwpsychotycznego na wejściu do badania i wykazywanie odpowiedzi na to leczenie - całkowity wynik PANSS ≥60 oraz wynik ≤ 4 dla podskal wierności i braku współpracy - wynik CGI-S ≤ 4 - kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik badania ciążyowego i stosowanie wiarygodnej metody antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> - brak wcześniejszej ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne - ostry nawrót - zaburzenia psychiczne inne niż schizofrenia - pacjenci cierpiący wcześniej na delirium, demencję, amnezję lub zaburzenia poznawcze - oporność na leki przeciwpsychotyczne - otrzymywanie fluoksetyny w ciągu 4 tygodni przed randomizacją - uzależnienie od benzodiazepin lub historia nadużywania alkoholu lub innych substancji - lub otrzymywanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych, a ostatnią dawkę podano krócej niż 1 pełny cykl plus 1 tydzień przed randomizacją - znaczne ryzyko samobójstwa, złośliwego zespołu neuroleptycznego, patologii tarczycy lub nadwrażliwości na aripiprazol lub inne chinolony - uczestnictwo w badaniu klinicznym aripiprazolu lub jakimkolwiek badaniu klinicznym z udziałem badanej substancji w ciągu ostatniego miesiąca - poddanie terapii elektrowstrząsowej w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją
Voruganti 2007	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 lat - diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV - pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznym I i drugiej generacji, którzy wymagali przejścia na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji z powodu nieustępujących objawów lub niepożądanych działań 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia rozwojowe, epilepsja lub nabyte uszkodzenia mózgu i istotne współistniejące uzależnienia - osoby, które nie były kompetentne do wyrażenia zgody na badanie

8.20.2.4 Populacja

8.20.2.4.1 Badania krótkoterminowe

Tab. 492. Porównanie charakterystyki pacjentów z krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata (SD)	Płeć męska, N(%)	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania choroby/hospitalizacji, lata (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	waga, kg (SD)	Wynik PANSS całkowity (SD)	Wynik CGI-S (SD)	Wynik BPRS (SD)
					biała	czarna	azjatycka	inna						
Arwantis 1997	kwetiapina 75 mg/d	53	37 (10)	39 (73,6)	-	-	-	-	22 (6)	-	-	-	4,9 (0,9)*	45,7 (10,9)*
	kwetiapina 150 mg/d	48	38 (9)	39 (81,3)	-	-	-	-	22 (5)	-	-	-	5,0 (0,9)*	47,2 (10,1)*
	kwetiapina 300 mg/d	52	38 (9)	37 (71,2)	-	-	-	-	22 (6)	-	-	-	5,1 (0,9)*	45,3 (10,9)*
	kwetiapina 600 mg/d	51	39 (8)	38 (74,5)	-	-	-	-	24 (7)	-	-	-	4,9 (0,8)*	43,5 (11,3)*
	kwetiapina 750 mg/d	54	35 (10)	38 (70,4)	-	-	-	-	22 (7)	-	-	-	5,0 (0,8)*	45,7 (11,0)*
	placebo	51	36 (8)	41 (80,4)	-	-	-	-	22 (6)	-	-	-	4,9 (0,8)*	45,3 (9,2)*
Beasley 1996a	clanzapina 10 mg/d	50	39 (10)	37 (74)	34 (68)	11 (22)	5 (10)		21 (5)	-	-	98,3 (15,9)	4,9 (0,8)	37,4 (8,5)
	placebo	50	36 (8)	33 (66)	31 (62)	12 (24)	7 (14)		22 (6)	-	-	95,6 (13,6)	5 (0,8)	36,8 (6,9)
Beasley 1996b	clanzapina 2,5-7,5 mg/d	65	36 (10)	60 (92,3)	42 (64,6)	17 (26,2)	6 (9,2)		22 (6)	-	-	-	4,9 (0,8) ²	41,2 (11,7) ²
	clanzapina 7,5-12,5 mg/d	64	37 (10)	56 (87,5)	46 (71,9)	13 (20,3)	5 (7,8)		22 (6)	-	-	-	5,1 (0,9) ²	42,8 (10) ²
	clanzapina 12,5-17,5 mg/d	69	36 (10)	54 (78,3)	54 (78,3)	11 (15,9)	4 (5,8)		23 (7)	-	-	-	5,0 (0,8) ²	42,6 (10,9) ²
	placebo	68	35 (8)	62 (91,2)	48 (70,6)	14 (20,6)	6 (8,8)		22 (6)	-	-	-	4,9 (0,8) ²	39,7 (10,5) ²
Borison 1996	kwetiapina 25-750 mg/d	54	36 (9)	48 (88,9)	32 (59,3)	21 (38,9)	1 (1,9)		22 (6)	-	-	-	5,0 (0,9)	55,8 (8,3)

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania	BMI, kg/m ²	waga, kg (SD)	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik BPRS
	placebo	55	37 (8)	50 (90,9)	64 (116,4)	18 (32,7)	3 (5,5)		22 (5)	-	-	-	4,6 (0,8)	54,1 (7,0)
Bugarski-Kirda 2014	olanzapina 15 mg/d	62	40,3 (12,4)	46 (74,2)	39 (62,9)	22 (35,5)	1 (1,6)	0 (0,0)	-	-	-	63,0 (9,5) ²	4,9 (0,6)	-
	placebo	80	37,8 (11,5)	58 (72,5)	45 (56,3)	30 (37,5)	3 (3,8)	2 (2,5)	-	-	-	65,1 (8,7) ³	4,8 (0,6)	-
Correll 2016b	arypiprazol 15 ± 5 mg/d	50	40,8 (11,)	34 (68)	34 (68)	16 (32)			26,8 (8,4)	24,7 (4,8)	-	97,1 (10,7)	4,9 (0,7)	-
	placebo	93	38,8 (11,5)	56 (60,2)	58 (62,4)	35 (37,6)			25,6 (7,8)	26,4 (5,4)	-	97,5 (9,9)	5 (0,6)	-
Corrigan 2004	olanzapina 15 mg/d	93	36,8	59 (63,4)	33 (35,5)	13 (14,0)	28 (30,1)	19 (20,4)	-	-	-	≥60 ⁴	5	55,1
	placebo	87	37,2	63 (72,4)	25 (28,7)	17 (19,5)	26 (29,9)	19 (21,8)	-	-	-	≥60 ⁴	5,1	54,8
Cutler 2006	arypiprazol 2 mg/d	93	40,7	74 (79,6)	47 (50,5)	41 (44,1)	5 (5,4)		25,4	-	-	90,8	4,6	-
	arypiprazol 5 mg/d	92	40,9	70 (76,1)	39 (42,4)	48 (52,2)	5 (5,4)		24	-	-	92,2	4,7	-
	arypiprazol 10 mg/d	94	40	72 (76,6)	52 (55,3)	40 (42,6)	2 (2,1)		25,2	-	-	90	4,7	-
	placebo	88	42,9	72 (81,1)	39 (44,3)	43 (48,9)	6 (6,8)		24,6	-	-	90,9	4,7	-
Cutler 2010	kwetiapina XR 400 mg/d	113 *	42,1 (10,1)*	79 (69,9)*	39 (34,5)*	66 (58,4)*	8 (7,1)*		23,6 (9,7)*	-	93,0 (23,2)*	91,1 (13,4)*	4,4 (0,5)*	-
	kwetiapina XR 600 mg/d	101 *	41,2 (10,8)*	82 (81,2)*	34 (33,7)*	63 (62,4)*	4 (4)*		23,8 (8,8)*	-	91,0 (22,7)*	93,1 (14,0)*	4,5 (0,6)*	-
	kwetiapina XR 800 mg/d	110 *	40,2 (9,1)*	82 (74,5)*	39 (35,5)*	62 (56,4)*	9 (8,2)*		24,4 (9,0)*	-	93,1 (24,0)*	92,6 (13,2)*	4,5 (0,6)*	-
	kwetiapina IR 800 mg/d	109 *	40,8 (10,4)*	69 (63,3)*	29 (26,2)*	68 (62,4)*	12 (11)*		24,7 (8,6)*	-	90,2 (21,5)*	93,0 (13,5)*	4,5 (0,6)*	-
	placebo	111 *	42,5 (10,8)*	77 (69,4)*	36 (32,4)*	59 (53,2)*	16 (14,4)*		24,7 (8,4)*	-	87,8 (22,6)*	90,8 (11,9)*	4,5 (0,6)*	-
Davidson 2007	olanzapina 10 mg/d	126 *	36,5 (10,2)*	76 (60,3)*	48 (38,1)*	23 (18,3)*	24 (19,0)*	6 (4,8)*	24,6 (8,0)*	-	75,3 (20,8)*	93,3 (12,2)*	-	-
	placebo	120 *	37,3 (10,9)*	69 (57,5)*	51 (42,5)*	22 (18,3)*	23 (19,2)*	5 (4,2)*	24,5 (9,2)*	-	75,8 (19,3)*	93,9 (12,7)*	-	-

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania	BMI, kg/m ²	waga, kg (SD)	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik BPRS
Durgam 2015	arypiprazol 10 mg/d	152	39,3 (10,8)	94 (61,8)	99 (65,1)	33 (21,7)	4 (2,6)		-	-	79,5 (17,1)	95,6 (9,0)*	4,8 (0,6)*	-
	placebo	153	38,2 (11,3)	97 (63,4)	93 (60,8)	42 (27,5)	6 (3,9)		-	-	78,3 (18,4)	96,5 (9,1)*	4,8 (0,6)*	-
Egan 2013	olanzapina 10-15 mg/d	47	36,1 (10,3)	24 (51,1)	46 (97,9)	1 (2,1)			25,9 (9,4)	-	-	96,4 (11,2)*	4,9 (0,5)*	-
	placebo	83	36,4 (8,5)	53 (63,9)	83 (100)	0 (0,0)			25,7 (7,3)	-	-	96,0 (12,9)*	4,9 (0,5)*	-
Jindal 2013	arypiprazol 10-20 mg/d	30	-	19 (63,3)	-	-	-	-	-	-	-	107,96 (14,08)	-	49,73 (9,67)
	olanzapina 10-20 mg/d	30	-	15 (50)	-	-	-	-	-	-	-	99,59 (11,94)	-	43,74 (6,56)
Kahn 2007	kwetiapina XR 400 mg/d	111*	34,1 (9,6)*	78 (70,3)*	63 (56,8)*	5 (4,5)*	43 (38,7)*	0 (0)*	25,8 (7,9)*	-	-	95,8 (13,9)*	4,9 (0,7)*	-
	kwetiapina XR 600 mg/d	111*	34,2 (9,9)*	61 (55)*	66 (59,5)*	4 (3,6)*	40 (36)*	1 (0,9)*	25,8 (7,7)*	-	-	96,8 (14,1)*	4,9 (0,7)*	-
	kwetiapina XR 800 mg/d	117*	34,4 (10,3)*	70 (59,8)*	71 (60,7)*	5 (4,3)*	41 (35)*	0 (0)*	26,9 (8,4)*	-	-	97,3 (14,7)*	5,0 (0,7)*	-
	kwetiapina IR 400 mg/d	119*	34,4 (10,2)*	69 (58)*	71 (59,7)*	7 (5,9)*	41 (34,5)*	0 (0)*	26,9 (8,7)*	-	-	96,5 (16,0)*	4,9 (0,6)*	-
	placebo	115*	34,1 (12,1)*	67 (58,3)*	68 (59,1)*	5 (4,3)*	42 (36,5)*	0 (0)*	26,6 (9,2)*	-	-	96,2 (13,3)*	4,9 (0,7)*	-
Kane 2007	olanzapina 10 mg/d	128*	36,3 (11,2)*	47 (36,7)*	87 (70,0)*	-	1 (0,8)*	13 (10,2)*	26,5 (8,0)*	-	71,7 (19,5)*	93,0 (10,7)*	-	-
	placebo	126*	37,9 (10,9)*	52 (41,3)*	84 (66,7)*	-	1 (0,8)*	15 (11,9)*	28,0 (10,2)*	-	71,2 (16,3)*	94,1 (10,7)*	-	-
Kinson 2011	olanzapina 15 mg/d	62	41,7 (12,3)	34 (54,8)	-	-	-	-	-	-	73,9 (17,9)	99,6 (10,0)	4,9 (0,6)	-
	placebo	122	38,9 (11,3)	67 (54,7)	-	-	-	-	-	-	73,0 (13,4)	97,6 (12,1)	4,8 (0,6)	-
Laribdbloom 2016	olanzapina 15 mg/d	46	40,8 (11,2)	38 (60,9)	19 (63,0)	16 (34,8)	0 (0,0)	1 (2,2)	-	-	-	92,7 (10,5)	4,8 (0,7)	-
	placebo	101	41,4 (12,1)	54 (53,5)	74 (73,3)	27 (26,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	93,4 (11,2)	4,8 (0,6)	-
Lindenmayer 2008	placebo	78*	38,4 (10,1)*	60 (76,9)*	34 (43,6)*	31 (39,7)*	1 (1,3)*	12 (15,3)*	23,7 (9,4)*	-	85,5 (20,5)*	91,3 (16,4)*	4,7 (0,7)*	-

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania	BMI, kg/m ²	waga, kg (SD)	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik BPRS
	kwetiapina XR 300 mg/d	83*	39,1 (11,2)*	59 (71,1)*	45 (54,2)*	27 (32,5)*	3 (3,6)*	8 (9,6)*	22,9 (6,7)*	-	82,8 (20,7)*	91,8 (19,4)*	4,8 (0,7)*	-
	kwetiapina XR 600 mg/d	87*	38,9 (9,3)*	61 (70,1)*	44 (50,6)*	34 (39,1)*	0 (0)*	9 (10,3)*	22,8 (6,5)*	-	91,7 (26,5)*	92,5 (17,3)*	4,7 (0,8)*	-
	kwetiapina XR 800 mg/d	88*	37,8 (10,5)*	69 (81,2)*	47 (55,3)*	29 (34,1)*	0 (0)*	9 (10,6)*	22,7 (7,0)*	-	89,8 (20,9)*	89,2 (15,1)*	4,7 (0,7)*	-
	kwetiapina IR 300 mg/d	85*	39,8 (10,6)*	64 (75,3)*	42 (49,4)*	33 (38,8)*	1 (1,2)*	9 (10,6)*	23,0 (9,7)*	-	87,0 (20,4)*	89,5 (15,7)*	4,8 (0,7)*	-
	kwetiapina IR 600 mg/d	80*	40,6 (9,7)*	59 (73,8)*	36 (45)*	30 (37,5)*	2 (2,5)*	12 (15,1)*	25,9 (8,7)*	-	87,8 (20,2)*	88,6 (17,4)*	4,7 (0,7)*	-
Litman 2014	olanzapina 15 mg/d	22	35,3	22 (100)	5 (22,7)	16 (72,7)	0 (0,0)	1 (4,5)	-	28,41	-	100,6	-	-
	placebo	41	40,2	39 (91,5)	13 (31,7)	27 (65,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	-	28,48	-	102,1	-	-
Marder 2007	olanzapina 10 mg/d	105*	40,5 (11,0)*	84 (80)*	44 (42)*	56 (53)*	4 (4)*	1 (1)*	24,6 (10,2)*	-	89,7 (23,2)*	94,9 (12,4)*	-	-
	placebo	105*	42,3 (10,7)*	82 (78)*	50 (48)*	53 (50)*	0 (0)*	2 (2)*	26,3 (8,9)*	-	89,7 (20,3)*	93,6 (11,7)*	-	-
McEvoy 2007a	arypiprazol 10 mg/d	106	40 (1,1)	82 (77,4)	-	-	-	-	23,9 (0,8)	-	82,9 (2,0)	92,7 (1,9)	4,8 (0,1)	-
	arypiprazol 15 mg/d	106	40 (1,1)	79 (74,5)	-	-	-	-	23,6 (0,7)	-	81,5 (1,9)	93,2 (2,1)	4,8 (0,1)	-
	arypiprazol 20 mg/d	100	40,4 (1,1)	82 (82)	-	-	-	-	23,8 (0,7)	-	86,7 (2,4)	92,5 (2,1)	4,7 (0,1)	-
	placebo	108	41,2 (1,1)	83 (76,9)	-	-	-	-	24,5 (0,8)	-	84,1 (1,9)	92,3 (2,1)	4,6 (0,1)	-
Mori 2004	olanzapina 2,5-20 mg/d	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82,1 (12,9)	-	-
	kwetiapina 50-750 mg/d	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78,8 (15,8)	-	-
	cała populacja badana	77	59,9 (10,5)	39 (50,6)	-	-	-	-	-	-	-	78,7 (13,5)	-	-
NAA104606 part A	olanzapina 15 mg/d	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	placebo	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NAA104606	olanzapina 15	57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania	BMI, kg/m ²	waga, kg (SD)	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik BPRS
part B	mg/d													
	placebo	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Patil 2007	olanzapina 15 mg/d	34	42,3 (13,0)	49 (77,8)	34 (100)	-	0 (0,0)	-	-	25,1 (3,3)	74,8 (12,3)	94,5 (12,9)	4,8 (0,6)	-
	placebo	63	42,0 (14,1)	25 (73,5)	62 (98,4)	-	1 (1,6)	-	-	24,4 (3,3)	74,1 (12,7)	93,8 (10,5)	4,9 (0,6)	-
Riedel 2007	olanzapina 10-20 mg/d	17*	34,5 (11,6)	11 (64,7)	-	-	-	-	29,8 (9,0)	-	75,9 (9,7)	90,1 (20,8)	5,4 (0,7)	-
	kwetiapina 400-800 mg/d	16*	36,7 (11,7)	10 (62,5)	-	-	-	-	28,3 (7,1)	-	79,5 (16,0)	100,3 (13,9)	5,6 (0,6)	-
Sacchetti 2008	olanzapina max. 20 mg/d	25	35 (11)	18 (72)	-	-	-	-	-	-	68 (15)	98,5 (20)	-	-
	kwetiapina max. 800 mg/d	25	39 (9)	14 (56)	-	-	-	-	-	-	79 (16)	101,3 (20)	-	-
Schmidt 2012	olanzapina 15 mg/d	93*	38,6 (10,8)*	49 (52,7)*	76 (81,7)*	2 (2,2)*	11 (11,8)*	4 (4,3)*	27,9 (8,9)*	24,7 (4,7)*	71,3 (15,1)*	91,0 (11,2)*	-	-
	placebo	99*	38,0 (10,5)*	59 (59,6)*	82 (82,8)*	2 (2,0)*	12 (12,1)*	3 (3,0)*	27,1 (8,4)*	25,3 (4,6)*	73,3 (14,2)*	90,2 (10,4)*	-	-
Shen 2014	olanzapina 15 mg/d	71*	40,1 (10,5)*	46 (64,8)*	19 (26,8)*	47 (66,2)*	4 (5,6)*	1 (1,4)*	-	-	92,1 (27,3)*	94,5 (11,7)*	5,1 (0,6)*	51,1 (8,3)*
	placebo	71*	39,6 (10,4)*	52 (73,3)*	17 (23,9)*	48 (67,6)*	3 (4,3)*	3 (4,3)*	-	-	86,0 (21,3)*	94,7 (10,2)*	5,1 (0,7)*	50,5 (8,3)*
Small 1997	kwetiapina wysoka dawka max. 750 mg/d	96	36 (9)	66 (68,8)	66 (63,4)	19 (18,2)	11 (10,6)		22 (6)	-	-	-	5,1 (0,8)*	41,0 (9,6)*
	kwetiapina niska dawka max. 250 mg/d	94	37 (9)	73 (77,7)	63 (59,2)	20 (18,8)	11 (10,3)		23 (6)	-	-	-	5,1 (0,8)*	38,9 (9,8)*
	placebo	96	38 (10)	64 (66,7)	73 (70,1)	16 (15,4)	7 (6,7)		22 (6)	-	-	-	4,9 (0,7)*	38,4 (9,7)*
Wang 2017	arypiprazol 5-30 mg/d	39 ¹	26,3 (8,1)	21 (53,8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54,5 (10,5)
	kwetiapina 50-900 mg/d	39 ¹	18,8 (8,3)	18 (46,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56,7 (11,5)

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania	BMI, kg/m ²	waga, kg (SD)	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik BPRS
	olanzapina 5-20 mg/d	35 ¹	25,5 (6,9)	17 (48,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	57,4 (14,9)

* populacja ITT/zmodyfikowana ITT

¹ populacja pomniejszona o pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia

² liczebności grup różne od podanej w kolumnie N

³ wynik uzyskany w skali oceny 0-6 dla poszczególnych elementów

⁴ wartość pochodzi z kryteriów włączenia, wynik całkowity PANSS podany jako charakterystyka populacji jest prawdopodobnie błędnie podany (nie spełnia kryteriów włączenia do badania)

8.20.2.4.2 Badania długoterminowe

Tab. 493. Porównanie charakterystyki pacjentów z długoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata (SD)	Płeć męska, N(%)	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania choroby/pierwszej hospitalizacji, lata (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	waga, kg (SD)	Wynik PANSS całkowity (SD)	Wynik CGI-S (SD)	Wynik BPRS (SD)
					biała	czarna	azjatycka	inna						
Chrzanowski 2006	arypiprazol 15-30 mg/d	104	41,7 (1,2)	59 (56,7)	101 (97,1)	0 (0)	3 (2,9)		30,7 (1,1)	-	73,9 (1,7)	-	-	-
	olanzapina 10-20 mg/d	110	41,3 (1,3)	57 (51,8)	105 (95,5)	3 (2,7)	2 (1,8)		30,2 (1,0)	-	72,1 (1,78)	-	-	-
Dellva 1997 (study 1)	olanzapina 2,5-17,5 mg/d	45	34,8 (10,1)	36 (80)	34 (76)	5 (11)	1 (2)	5 (11)	23,9 (7,0)	-	-	-	-	14,2 (6,7)
	placebo	13	36,4 (7,7)	11 (84,6)	10 (77)	2 (15)	0 (0)	1 (7)	23,2 (5,8)	-	-	-	-	13,7 (8,4)
Fleischhacker 2009	olanzapina 10-20 mg/d	348	37,3	196 (56)	313 (90)	18 (5)	17 (5)		26,8	25,6	74,5	-	-	-
	arypiprazol 15-30 mg/d	355	35,9	203 (57)	326 (92)	13 (4)	16 (5)		26,2	25,9	75,9	-	-	-
Kane 2009	olanzapina 10-20 mg/d	281	38,3 (10,5)	194 (69,0)	-	-	-		-	23,1 (7,5)	27,9 (7,2)	80,9 (22,1)	95,7 (15,9)	4,7 (0,7)
	arypiprazol 10-30 mg/d	285	37,3 (10,4)	190 (66,7)	-	-	-		-	22,4 (7,8)	27,8 (7,3)	80,2 (20,7)	95,0 (15,4)	4,8 (0,7)
Lieberman	olanzapina	336	40,8	224 (73)	196	119	21 (6)		24,1 (9,0)	-	-	76,1 (18,2)	4,0 (1,0)	-

Badanie	Grupa badana	N	Wiek, lata	Płeć męska,	Rasa, N(%)				Wiek w chwili zdiagnozowania	BMI, kg/m ²	waga, kg (SD)	Wynik PANSS	Wynik CGI-S	Wynik BPRS
2005	7,5-30 mg/d		(10,8)		(58)	(35)								
	kwetiapina 200-800 mg/d	337	40,9 (11,2)	255 (76)	213 (63)	114 (34)	10 (3)		23,6 (8,1)	-	-	75,7 (16,9)	3,9 (0,9)	-
McQuade 2004	olanzapina 10-20 mg/d	161	38,2 (11,0) ¹	115 (71,4)	-	-	-	-	24,2 (7,9) ¹	27,7 (7,5) ¹	81,7 (21,2) ¹	-	-	-
	arypiprazol 15-30 mg/d	156	38,6 (10,6) ¹	114 (73,1)	-	-	-	-	24,9 (8,0) ¹	27,6 (6,6) ¹	81,3 (22,1) ¹	-	-	-
Newcomer 2009	kwetiapina 400-800 mg/d	115 *	39,4 (11,1) [*]	76 (66) [*]	104 (90,4) [*]	11 (9,6) [*]			-	24,6 (3,9) ^{2*}	73,6 (15,4) [*]	-	-	-
	olanzapina 10-20 mg/d	146 *	40,5 (10,4) [*]	96 (66) [*]	134 (91,8) [*]	12 (8,2) [*]			-	24,8 (4,3) ^{2*}	71,9 (14,6) [*]	-	-	-
Parabiaghi 2016	arypiprazol 10-30 mg/d	100	40,2 (12,4)	55 (55,0)	-	-	-	-	-	-	73,2 (14,3)	-	-	-
	olanzapina 10-20 mg/d	103	44,1 (12,8)	66 (64,1)	-	-	-	-	-	-	76,8 (16,0)	-	-	-
Pigott 2003	arypiprazol 15 mg/d	155	42,2	84 (54,2)	140 (90,3)	11 (7,1)	1 (0,6)	3 (1,9)	-	-	75	81,2 [*]	3,5 [*]	-
	placebo	155	41,7	90 (58,1)	141 (91,0)	9 (5,8)	1 (0,6)	4 (2,6)	-	-	75	83,1 [*]	3,6 [*]	-
Voruganti 2007	olanzapina	42	41,3 (13,6)	35 (83)	-	-	-	-	-	-	-	82,1 (15,8)	-	-
	kwetiapina	43	38,7 (14,4)	28 (65)	-	-	-	-	-	-	-	79,1 (16,8)	-	-

* populacja ITT/zmodyfikowana ITT

¹ wartości SD wyznaczone na podstawie SE² LSM - Least Squares Mean

8.20.2.5 Punkty końcowe

8.20.2.5.1 Badania krótkoterminowe

Tab. 494. Zestawienie punktów końcowych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Arvantis 1997	- wynik całkowity BPRS - wynik OGI-S	- średni wynik klastra objawów pozytywnych BPRS - wynik OGI-S - sumaryczny wynik SANS (Modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms) - wskaźnik odpowiedzi zdefiniowanej jako 30% redukcja całkowitego wyniku BPRS od początku leczenia do dowolnego momentu w czasie trwania badania randomizowanego Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, EPS (SAS), akatyzyja (AIMS), badania laboratoryjne (do oceny hematologii i funkcji wątroby, prolaktyny oraz funkcji tarczycy), badanie lekarskie, EKG, parametry życiowe, waga.
Beasley 1996a	zmiana wyniku BPRS (wyznaczonego z PANSS) od początku leczenia do 6. tygodnia	- zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia, cotygodniowe pomiary: - wynik BPRS pozytywny i negatywny (wyznaczone z PANSS) - wyniki PANSS (całkowity, pozytywny i negatywny) - wynik OGI-S - PGI (Patient Global Impression) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, objawy pozapiramidowe i akatyzyja (SAS, BAS, AIMS), analiza moczu, chemia surowicy i hematologia, stężenie prolaktyny w surowicy, EKG, parametry życiowe, waga.
Beasley 1996b	zmiana wyniku BPRS od początku leczenia do 6. tygodnia	- zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyników BPRS pozytywnego i negatywnego, - wyniku SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) - wyniki OGI-S i OGI-I - wynik PGI (Patient Global Impression) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, objawy pozapiramidowe (SAS, BAS, AIMS), badania laboratoryjne, waga i parametry życiowe.
Borison 1996	- całkowity wynik BPRS - wynik OGI-S	- pięć wskaźników z BPRS, wynik BPRS klastra pozytywnych objawów - wynik OGI-I - wynik podsumowania SANS Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, EPS (SAS, AIMS), badania laboratoryjne, analiza moczu, waga, parametry życiowe, EKG, prolaktyna, badanie lekarskie.
Bugarski-Kirola 2014	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 4. tygodnia	- zmiana od początku leczenia do 4. tygodnia: - wyników podskal PANSS - wyniku CGI-S - wyniku NOISE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation) - Odpowiedź kliniczna (poprawa wyniku PANSS o $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$) - Czas do gotowości do wypisania z jednostki szpitalnej Bezpieczeństwo: parametry życiowe, waga, testy laboratoryjne, EKG, występowanie zaburzeń ruchowych, zdarzenia niepożądane, objawy pozapiramidowe (ESRS-A), myśli/zachowania samobójcze (C-SSRS). - Osobista i społeczna efektywność
Correll 2016b	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6 tygodnia: - wyniku CGI-S - wyniku PSP (Personal and Social Performance)

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - wyników podskal pozytywnej i negatywnej PANSS - wyniku CGI-I - zmiana od początku leczenia do tygodni 1-5 w całkowitym wyniku PANSS i CGI-S - współczynnik pacjentów odpowiadających na leczenie (zdefiniowane jako zmiana od początku leczenia w wyniku całkowitym PANSS $\geq 30\%$ lub wynik CGI-I 1-2 w 6. tygodniu) - przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej skuteczności Bezpieczeństwo: TEAEs, średnia zmiana od początku leczenia do ostatniej wizyty w skalach oceny EPS, wadze, poziomie prolaktyny oraz parametrach metabolicznych.
Corrigan 2004	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - w podskalach PANSS (pozytywnej, negatywnej, poznawczej, wrogość i wskaźniki dyskomfortu emocjonalnego) - wyniku BPRS - wyniku CGI-S - wyniku skali oceny depresji w schizofrenii (Calgary Depression Scale) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, badania laboratoryjne, objawy pozapiramidowe (SAS) i akatyzyja (BAS).
Cutler 2006	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od początku badania do końca kolejnych tygodni leczenia w: - podskalach PANSS (pozytywnej, negatywnej, PEC) - wynikach CGI-S oraz CGI-I - procent pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (zdefiniowane jako redukcja wyniku całkowitego PANSS o $>30\%$ lub wyniku CGI-I o 1 (bardzo znacząca poprawa) lub 2 (znacząca poprawa) - przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej skuteczności Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, wystąpienie EPS (parkinsonizm, akatyzyja, dyskinezja) oceniane w skalach SAS, BAS, AIMS, badania laboratoryjne, EKG.
Cutler 2010	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> - współczynnik odpowiedzi na leczenie PANSS (procent pacjentów, którzy uzyskali $\geq 30\%$ redukcję wyniku całkowitego PANSS od rozpoczęcia badania do 6. tygodnia) - współczynnik odpowiedzi na leczenie CGI-I (procent pacjentów, którzy uzyskali wynik CGI-I ≤ 3 w 6. tygodniu) - zmiana na kolejnych wizytach wyników: - całkowitego PANSS, - podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna) - klastry agresji/wrogości i depresji PANSS podczas każdej wizyty - wynik CGI-S w 6. tygodniu Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, badania laboratoryjne (chemia kliniczna), analiza moczu, hematologia, EKG, parametry życiowe, waga, BMI, EPS (BARS, SAS)
Davidson 2007	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyniku CGI-S - funkcjonowania pacjenta w skali PSP - wyników współczynników PANSS Marder - Ocena początku efektu terapeutycznego (pierwszy punkt czasowy, w którym zmiana całkowitego wyniku PANSS była istotnie różna od grupy placebo) - odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku PANSS o $\geq 30\%$) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zaburzenia ruchowe (AIMS, BAS, SAS), badania laboratoryjne, EKG, parametry życiowe, badanie lekarskie,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		waga.
Durgam 2015	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	- zmiana wyniku CGI-S od początku badania do 6. tygodnia pomiar w punktach czasowych: - PANSS i CGI-S - wizyta skryningowa (-1 tydzień), początek badania, tygodnie 1-6 - NSA-16 (16-item Negative Symptom Assessment) - tygodnie 0, 2, 4, 6 - CGI-I - tygodnie 1-6 - SCLSR4 (Schizophrenia Quality of Life Scale-Revision 4) - tygodnie 0, 6 - CDR i CTT (Cognitive Drug Research Attention Battery i Color Trails Test) - tygodnie -1, 0, 6 Bezpieczeństwo: TEAEs, testy laboratoryjne, parametry życiowe, C-SSRS, badanie lekarskie, badania okulistyczne, EKG i oceny EPS (AIMS, BAS, SAS).
Egan 2013	całkowity wynik PANSS	- Wyniki CGI-S oraz MADRS Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, badanie lekarskie i laboratoryjne, EKG, parametry życiowe, EPS (BAS, AIMS, SAS)
Jindal 2013	odsetek pacjentów, którzy wykazali poprawę kliniczną, zdefiniowaną jako redukcja wyniku całkowitego BPRS o 40% w stosunku do początku badania	- całkowity wynik PANSS - wyniki podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna) Bezpieczeństwo: wynik w skali LKU Side Effect Rating Scale (Udvalg for Kliniske Undersøgelser Scale) ocena EPS (SAS), badania laboratoryjne, EKG (na początku badania po każdym tygodniu leczenia)
Kahn 2007	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	- współczynnik odpowiedzi na leczenie PANSS (procent pacjentów, którzy uzyskali $\geq 30\%$ redukcję wyniku całkowitego PANSS od rozpoczęcia badania do 6. tygodnia) zmiana wyników: - podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna) - klastry agresji/wrogości i depresji PANSS - współczynnik odpowiedzi na leczenie CGI-I (procent pacjentów, którzy uzyskali wynik CGI-I ≤ 3 w 6. tygodniu) - wynik CGI-S w 6. tygodniu Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, badania laboratoryjne, glukoza i insulina, hemoglobina, EKG, parametry życiowe, waga, EPS (BAS, SAS), stosowanie leków antycholinergiczných.
Kane 2007	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyników współczynników PANSS Marder - wyniku CGI-S - wyniku PSP (funkcjonowanie osobiste i społeczne) - odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku PANSS o $\geq 30\%$) (punkty czasowe pomiarów: początek leczenia, dni: 4, 8, 15, co tydzień do dnia 43.) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, TEAEs, zaburzenia ruchowe (AIMS, BAS, SAS), badania laboratoryjne, parametry życiowe, waga, EKG, badanie lekarskie.
Kinon 2011	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 4. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 4. tygodnia: - wyników podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej) - wyniku CGI-S Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, TEAEs, badania laboratoryjne, parametry życiowe, waga, EKG, badanie lekarskie, EPS (SAS, BAS, AIMS).
Lardbloom 2016	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyniku CGI-S - współczynnik pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (redukcja wyniku całkowitego PANSS o $\geq 50\%$) Bezpieczeństwo: zmiana wagi do 6. tygodnia,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		bezsenna, aktywność, połączone senność/uspokojenie polekowe/hipersomnia, zawroty głowy, połączone hipocestezja/dysgeusia, EPS (SAS, BAS, AIMS), zdarzenia niepożądane, TEAEs, parametry metaboliczne, badania laboratoryjne, parametry życiowe, badanie lekarskie, EKG.
Lindenmayer 2008	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	wyniki z poszczególnych wizyt: - całkowity wynik PANSS - wyniki podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna) - wynik aktywacji i wynik depresji skali PANSS - współczynnik odpowiedzi na leczenie PANSS (procent pacjentów, którzy uzyskali $\geq 30\%$ redukcję wyniku całkowitego PANSS od rozpoczęcia badania do 6. tygodnia) - wynik CGI-S oraz jego zmiana od początku leczenia - wynik CGI-I Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, waga, badania laboratoryjne, EKG, EPS (BAS, SAS).
Litman 2014	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 4. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 4. tygodnia: - wyniku CGI-S - wyniku CGI-I (zdychotomizowany) - wyników podskal PANSS (pozytywna, negatywna) Bezpieczeństwo: występowanie i ciężkość zdarzeń niepożądanych, parametry życiowe, badanie lekarskie, badania laboratoryjne, EKG, EPS (SAS, BAS, AIMS), funkcje poznawcze (CogState).
Marder 2007	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyników współczynników PANSS Marder - wyniku CGI-S (dodatkowe punkty czasowe pomiarów: dni 4, 8, 15 oraz co tydzień do końca badania) - wyniku PSP (funkcjonowanie osobiste i społeczne) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, TEAEs, zaburzenia ruchowe (AIMS, BAS, SAS), badania laboratoryjne, parametry życiowe, waga, EKG, badanie lekarskie.
McEvoy 2007a	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	- zmiana od początku leczenia - podskal PANSS (pozytywnej i negatywnej) - wynik BPRS wyznaczonego na podstawie PANSS - wynik CGI-S i CGI-I - odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako spadek o $\geq 30\%$ w wyniku całkowitym PANSS lub wyniku CGI-I o 1 (bardzo znacząca poprawa) lub 2 (znacząca poprawa)) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, EPS (SAS, BAS, AIMS), parametry życiowe, poziom prolaktyny, EKG, testy laboratoryjne
Mori 2004	wynik badania pamięci -DSDT (The Digit Span Distractibility Test)	- wynik całkowity PANSS - wyniki podskal PANSS (pozytywnej i negatywnej)
NAA 104606 part A	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyników podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej) - wyniku całkowitego BPRS i oceny psychozy - wyniku CGI-S - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie: wynik 1 lub 2 w CGI-I - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie: $\geq 20\%$ redukcja całkowitego wyniku PANSS - wyniku CDSS - analizy 5 komponentów skali PANSS (negatywny, pozytywny, kognytywny, podniecenia, depresji) Bezpieczeństwo: EPS (AIMS, BAS) - zmiana do 6. tygodnia, zdarzenia niepożądane, badanie lekarskie, parametry życiowe, badania laboratoryjne, EKG, ocena mikroskopowa obwodowych limfocy-

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		tów jako marker fosfolipidozy, testy funkcji wzrokowych i oceny funkcji neurologicznych.
NAA 104606 part B	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - wyników podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej) - wyniku całkowitego BPRS i oceny psychozy - wyniku CGI-S - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie: wynik 1 lub 2 w CGI-I - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie: $\geq 20\%$ redukcja całkowitego wyniku PANSS - wyniku CDSS - analizy 5 komponentów skali PANSS (negatywny, pozytywny, kognitywny, podniecenia, depresji) Bezpieczeństwo: EPS (AIMS, BAS) - zmiana do 6. tygodnia, zdarzenia niepożądane, badanie lekarskie, parametry życiowe, badania laboratoryjne, EKG, ocena mikroskopowa obwodowych limfocytów jako marker fosfolipidozy, testy funkcji wzrokowych i oceny funkcji neurologicznych.
Patil 2007	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 4. tygodnia	zmiana od początku leczenia: - wyniku CGI-S; - oceny niepokoju Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) Bezpieczeństwo: EPS (AIMS, SAS, BAS), parametry życiowe, EKG, waga, badania laboratoryjne, zdarzenia niepożądane
Riedel 2007	globalny indeks kognytywny wyznaczony na podstawie zestawu testów neurokognytywnych oceniających następujące domeny: czas reakcji, jakość reakcji/uwagi, funkcje wykonawcze, pamięć robocza, nauka i pamięć werbalna oraz pamięć wzrokowa (na początku badania, 4. i 8. tydzień)	- wynik całkowity PANSS - wyniki podskal pozytywnej i negatywnej PANSS - wynik CGI-S Bezpieczeństwo: parametry życiowe, badania laboratoryjne, tolerancja i ocena psychopatologii pacjenta, EKG, waga (4. i 8. tydzień), EPS (ESRS - Extrapyramidal Symptom Rating Scale, BAS i UKU - Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale), zdarzenia niepożądane.
Sacchetti 2008	- zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 8. tygodnia - liczba i odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 40\%$ poprawę całkowitego wyniku PANSS	- wyniki PANSS: całkowity, podskale: pozytywna, negatywna i ogólna - wyznaczone na podstawie PANSS: domeny psychopatologii Lindenmayer'a, BPRS (klaster wrogości, współczynnik V) - odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 20\%$ lub $\geq 30\%$ poprawę całkowitego wyniku PANSS Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (umiarkowane do ciężkich), istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu lekarskim, parametry życiowe, badania laboratoryjne krwi, hematologia, zmiany od początku leczenia w wadze, wynikach SAS, BASR, AIMS.
Schmidt 2012	zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia	- zmiana od początku leczenia do 6. i 12. tygodnia: - wyników podskal PANSS i współczynników Marder - wyniku CGI-S - change in PANSS subscales, Marder - wyniku NOISE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation) - wyniku SWN (Subjective Well-being on Neuroleptics) Bezpieczeństwo: parametry życiowe, EKG, badania laboratoryjne, prolaktyna, waga, parametry metaboliczne, zdarzenia niepożądane (LUK - Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale), zaburzenia ruchowe (BARS, SAS, AIMS)
Shen 2014	centralny wynik podskali pozytywnej PANSS	- centralny wynik całkowity PANSS oraz wynik podskali negatywnej PANSS - współczynnik odpowiedzi zdefiniowanej jako $\geq 20\%$ redukcja całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia - wynik BPRS

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		- wyniki OGI-S oraz OGI-I Bezpieczeństwo: badanie lekarskie, waga, badania laboratoryjne (włączając ocenę funkcji wątroby i testów lipidowych), zdarzenia niepożądane.
Small 1997	- całkowity wynik BPRS - wynik OGI-S	- wskaźnik odpowiedzi zdefiniowanej jako 30% redukcja całkowitego wyniku BPRS od początku leczenia do dowolnego momentu w czasie trwania badania randomizowanego - wynik BPRS Kłastera pozytywnych objawów - wynik OGI-I - sumaryczny wynik SANS lub całkowity wynik PANSS(N) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, EPS (SAS, BAS, AIMS), badania laboratoryjne, analiza moczu, waga, parametry życiowe, EKG, prolaktyna w osoczu.
Wang 2017	zmiana całkowitego wyniku BPRS od początku leczenia do 6-8 tygodnia	- Akceptowalność oceniano na podstawie współczynnika przerwania leczenia i pozostałego wykorzystania początkowo przypisanej dawki leku na koniec badania. Bezpieczeństwo: objawy pozapiramidowe, rutynowe testy krwi, test czynności wątroby, EKG.

8.20.2.5.2 Badania długoterminowe

Tab. 495. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Chrzanowski 2006	wynik PANSS (początek badania, tygodnie 8, 16, 28 i 52)	- wynik OGI (początek badania, tygodnie 8, 16, 28 i 52) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, EPS (SAS, BAS, AIMS), waga, badania laboratoryjne, parametry życiowe.
Dellva 1997 (study 1)	czas do nawrotu (Nawrót zdefiniowano jak hospitalizację z przyczyn psychopatologicznych.)	- wynik BPRS - wynik SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) - wyniki OGI-S oraz OGI-I - wynik PGI (Patient Global Impression scale) Bezpieczeństwo: EPS (SAS, BAS, AIMS), badania laboratoryjne, badanie moczu.
Fleischacker 2009	- zmiana całkowitego wyniku PANSS od początku leczenia do 6. tygodnia - odsetek pacjentów z istotnym wzrostem wagi ($\geq 7\%$) od początku leczenia do 26. tygodnia	- wynik OGI-I - wynik OGI-S - średnia zmiana wagi od początku badania Bezpieczeństwo: EPS (SAS, BAS, AIMS), badania laboratoryjne, parametry życiowe, badanie lekarskie, EKG, rutynowe badania laboratoryjne, zdarzenia niepożądane
Kane 2009	czas do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny	- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności - przerwanie leczenia z powodów związanych ze skutecznością (np. z powodu braku skuteczności lub z powodu któregokolwiek z następujących działań niepożądanych: zaostrzenie schizofrenii, zaburzenia psychiczne, agresja, depresja, myśli samobójcze, próba samobójcza, pobudzenie, gniew, lęk lub urojenia) - przerwanie leczenia z powodu jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego - średnia zmiana od wartości początkowej do 8. i 28. tygodnia w całkowitym wyniku PANSS (punkcja w skali 1-7) - wyniki podskal PANSS (pozytywna, negatywna) - wynik OGI-S - wynik OGI-I - współczynnik odpowiedzi w PANSS (zdefiniowany jako 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS w punkcie końcowym)

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik remisji w PANSS (definiowany jako wynik mniejszy lub równy 3 dla wszystkich z następujących elementów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, pobudzenie, błędy afekt, brak spontaniczności i płynności rozmowy, manieryzmy i pozerstwa oraz niezwykłe treści myślowe). Bezpieczeństwo: badania fizykalne i psychiatryczne, wywiad chorobowy, ocena zdarzeń niepożądanych, analizy laboratoryjne, EPS (SAS, BAS, AIMS), zdarzenia niepożądane.
Lieberman 2005	przerwanie leczenia z dowolnego powodu	<ul style="list-style-type: none"> - konkretne powody przerwania leczenia (np. nieskuteczność lub nietolerancja ze względu na skutki uboczne, takie jak wzrost wagi, EPS lub uspokojenie polekowe, zgodnie z oceną lekarza prowadzącego badanie). - wynik PANSS - wynik CGI Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych i zmian masy ciała, EKG, badania laboratoryjne.
McQuade 2004	istotny wzrost wagi ($\geq 7\%$) w dowolnym punkcie czasowym w trakcie badania	<ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana wagi ciała od początku badania do 26. tygodnia poprawa kliniczna: - wynik CGI-I - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (zdefiniowane jako wynik CGI-I 1 lub 2) - wynik PANSS Bezpieczeństwo: parametry życiowe, EKG, badania laboratoryjne, badanie moczu, zdarzenia niepożądane.
Newcomer 2009	zmiana od początku leczenia do 24. tygodnia w AUC 0-2h stężenia glukozy w osoczu podczas doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)	<ul style="list-style-type: none"> zmiana od początku leczenia do 24. tygodnia następujących parametrów: - insulina w osoczu AUC 0-2 h podczas OGTT, wskaźnik wrażliwości na insulinę (ISI) uzyskany z OGTT, 14 insulin i ocena modelu homeostazy (HOMA-IR); - poziom glukozy na czczo i 2 godziny po podaniu, przypadki pacjentów z hiperglikemią (stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 126 mg / dL i (lub) 2-godzinna glukoza ≥ 200 mg / dL), przypadki pacjentów z nieprawidłową glukozą na czczo (IFG, określaną jako stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 100 i < 126 mg / dL) lub upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, zdefiniowana jako 2-godzinna glukoza ≥ 140 i < 200 mg / dL), poziom HbA1c oraz odsetek pacjentów z HbA1c $\geq 6,05\%$ - poziom lipidów we krwi. Bezpieczeństwo: waga, BMI, obwód w pasie, poziom prolaktyny, EPS (SAS, BARS, AIMS), zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, EKG, odsetek pacjentów przyjmujących leki antycholinergiczne. Skuteczność: - odsetek pacjentów z wynikiem CGI-I "bardzo znacząca poprawa" lub "znacząca poprawa" jako ostatni pomiar - odsetek pacjentów z wynikiem CGI-S ≤ 3 w 24. tygodniu)
Parabiaghi 2016	odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem zespołu metabolicznego po 1 roku	<ul style="list-style-type: none"> - przerwanie leczenia w rocznym horyzoncie czasowym, zdefiniowane jako zmiana leku przeciwpsychotycznego, dodanie do leczenia drugiego leku przeciwpsychotycznego lub przerwanie stosowania przypisanej terapii - czas do przerwania leczenia i jego przyczyny
Pigott 2003	czas do nawrotu (Nawrót zdefiniowano jako spełnienie 1 lub więcej z poniższych warunków: 1) wynik CGI-I ≥ 5	<ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu - czas do nawrotu lub przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych - wynik CGI-S

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
	2) wynik PANSS \geq 5 dla podskal wrogości i braku współpracy przez 2 kolejne dni 3) \geq 20% wzrost całkowitego wyniku PANSS)	- wynik CGI-I - wynik PANSS - wynik BPRS wyznaczony z PANSS Bezpieczeństwo: EPS (SAS, AIMS, BAS), EKG, parametry życiowe, waga, obwód w pasie /biodrach, badania laboratoryjne, badania moczu, zdarzenia niepożądane.
Voruganti 2007	wyniki oceny funkcjonalności poznawczej (kognitywnej) - SSTICS (Subiektywna skala do badania poznania w schizofrenii) - COGLAB	- całkowity wynik PANSS i wyniki podskal (pozywna, negatywna, ogólna, kognitywna) - SP - profil wpływu choroby - GAF - globalna ocena funkcjonowania - PETIT - osobista ocena zmian w leczeniu Bezpieczeństwo: skutki uboczne (EPS - SAS, BAS, AIMS, UKU - skala ocen skutków ubocznych, DAI - zapasy leków, BWISE - obraz i poczucie własnej wartości), waga, stężenie glukozy na czczo.

8.21 Dane do NMA – badania krótkoterminowe

Tab. 496. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Avanitis 1997	zmiana BPRS	kwetiapina	-7,79	14,8	203	placebo	1,71	14,71	51	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996a	zmiana PANSS	olanzapina	-12,3	21,8	49	placebo	2,8	20,6	49	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	zmiana BPRS	olanzapina	-11,53	15,63	190	placebo	-3,1	17,5	62	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	zmiana BPRS	kwetiapina	-8,1	17,4	53	placebo	-2,1	17,4	53	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	zmiana PANSS	olanzapina	-14,9	16,64	61	placebo	-11,9	16,89	79	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	zmiana PANSS	arypiprazol	-20,97	20,72	50	placebo	-17,28	21,12	93	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	zmiana PANSS	olanzapina	-31,5	37,63	93	placebo	-12,6	37,63	85	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	zmiana PANSS	arypiprazol	-11,3	38,92	94	placebo	-5,3	38,92	88	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	zmiana PANSS	kwetiapina	-15,11	16,14	113	placebo	-12,1	16,14	111	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	zmiana PANSS	olanzapina	-18,1	20,3	126	placebo	-2,8	20,9	120	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana PANSS	arypiprazol	-21,2	17,15	150	placebo	-14,3	18,31	149	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	zmiana PANSS	olanzapina	-17	20,02	45	placebo	-12,7	20,28	78	NA	NA	NA	NA
Fleischhacker 2009	zmiana PANSS	olanzapina	-29,5	33,08	348	arypiprazol	-24,6	33,08	355	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	zmiana PANSS	olanzapina	-40,93	5,4	27	arypiprazol	-45,31	11,94	26	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	zmiana PANSS	kwetiapina	-28,41	24,68	458	placebo	-18,80	24,25	115	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	zmiana PANSS	olanzapina	-19,9	19	128	placebo	-4,1	23,2	126	NA	NA	NA	NA
Kane 2009	zmiana PANSS	olanzapina	-26,8	21,1	281	arypiprazol	-22,2	22,3	285	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	zmiana PANSS	olanzapina	-20,68	24,25	62	placebo	-14,6	24,3	122	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	zmiana PANSS	olanzapina	-21,6	13,73	35	placebo	-16,2	13,25	60	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	zmiana PANSS	kwetiapina	-19,18	23,5	420	placebo	-5,19	23,32	78	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	zmiana PANSS	olanzapina	-8,24	14,84	22	placebo	4,82	14,99	41	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Marder 2007	zmiana PANSS	olanzapina	-18,4	19,9	105	placebo	-8	21,5	105	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	zmiana PANSS	arypiprazol	-13,72	23,33	303	placebo	-2,33	23,29	107	NA	NA	NA	NA
Mori 2004	końcowa wartość PANSS	kwetiapina	72,9	15,1	20	olanzapina	69,4	10,8	20	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A)	zmiana PANSS	olanzapina	-13	24,47	21	placebo	-4,7	30,54	36	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	zmiana PANSS	olanzapina	-20,3	23,33	57	placebo	-3,8	23,22	52	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	zmiana PANSS	luraszodon	-14,1	19,92	90	placebo	-5,5	20,87	90	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	zmiana PANSS	luraszodon	-15,47	18,77	96	placebo	-6,2	18,9	49	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	zmiana PANSS	olanzapina	-19,12	22,76	34	placebo	7,63	28,32	62	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	zmiana PANSS	luraszodon	-21	19,49	362	placebo	-17	20,04	124	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	zmiana PANSS	luraszodon	-24,65	24,69	236	olanzapina	-28,7	20,9	121	placebo	-16	22,42	114
PEARL 3	zmiana PANSS	luraszodon	-24,32	20,08	246	kwetiapina	-27,8	19,39	116	placebo	-10,3	19,72	120
Potkin 2015	zmiana PANSS	luraszodon	-10,52	19,56	135	placebo	-12,3	19,38	71	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	zmiana PANSS	kwetiapina	-21,5	23,39	16	olanzapina	-17,88	20,71	17	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	zmiana PANSS	kwetiapina	-37	19,6	21	olanzapina	-34,4	15,7	20	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	zmiana PANSS	olanzapina	-22,9	18,13	93	placebo	-6,4	20,3	99	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	zmiana PANSS	olanzapina	-14,7	20,22	71	placebo	-2,7	20,56	71	NA	NA	NA	NA
Small 1997	zmiana BPRS	kwetiapina	-6,43	15,88	186	placebo	-1	15,44	92	NA	NA	NA	NA
Wang 2017	Końcowa wartość BPRS	kwetiapina	28,74	6,21	27	olanzapina	26,9	4,75	21	arypiprazol	29,96	9,05	23

Tab. 497. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali pozytywnej – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Arvanitis 1997	zmiana BPRS podskali pozytywnej	kwetiapina	-0,73	1,23	203	placebo	0,05	1,21	51	NA	NA	NA	NA
Beadley 1996a	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-4,00	6,2	49	placebo	0,3	6,5	49	NA	NA	NA	NA
Beadley 1996b	zmiana BPRS podskali pozytywnej	olanzapina	-3,94	5,43	191	placebo	-1,5	5,7	63	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Borison 1996	zmiana BPRS podskali pozytywnej	kwetiapina	-0,9	1,53	53	placebo	-0,3	1,53	53	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-5,46	5,86	61	placebo	-4,13	5,96	79	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	zmiana PANSS podskali pozytywnej	arypirazol	-7,58	6,72	50	placebo	-5,7	6,85	93	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-9,4	12,74	93	placebo	-3,00	12,74	85	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	zmiana PANSS podskali pozytywnej	arypirazol	-4,2	12,32	94	placebo	-2,3	12,32	88	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	zmiana PANSS podskali pozytywnej	kwetiapina	-4,54	6,25	433	placebo	-4,00	6,32	111	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana PANSS podskali pozytywnej	arypirazol	-7,2	4,9	150	placebo	-5,3	6,1	149	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-5,6	6,16	45	placebo	-4,2	6,08	78	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-11,52	2,68	27	arypirazol	-12,27	4,06	26	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	zmiana PANSS podskali pozytywnej	kwetiapina	-9,05	6,72	458	placebo	-5,9	6,66	115	NA	NA	NA	NA
Kane 2009	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-5,4	4,3	281	arypirazol	-4,6	4,8	285	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-7,34	7,56	62	placebo	-4,9	7,62	122	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	zmiana PANSS podskali pozytywnej	kwetiapina	-2,75	6,47	420	placebo	-1,8	6,49	78	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-3,00	5,3	22	placebo	0,3	6,2	41	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	zmiana PANSS podskali pozytywnej	arypirazol	-4,43	6,7	303	placebo	-1,1	6,68	107	NA	NA	NA	NA
Mori 2004	końcowa wartość PANSS podskali pozytywnej	kwetiapina	13,3	4,3	20	olanzapina	11,6	3,1	20	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	zmiana PANSS podskali pozytywnej	lurazydon	-4,3	6,64	90	placebo	-1,7	6,64	90	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	zmiana PANSS podskali pozytywnej	lurazydon	-4,84	5,55	96	placebo	-1,8	5,6	49	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	zmiana PANSS podskali pozy-	olanzapina	-6,91	7,44	34	placebo	1,73	9,64	62	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
	tywnej												
PEARL 1	zmiana PANSS podskali pozytywnej	luraszodon	-7,52	6,65	362	placebo	-5,3	6,68	124	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	zmiana PANSS podskali pozytywnej	luraszodon	-7,6	7,6	236	olanzapina	-9,3	7,7	121	placebo	-5,4	7,47	114
PEARL 3	zmiana PANSS podskali pozytywnej	luraszodon	-8,44	6,7	246	kwetiapina	-9,7	6,46	116	placebo	-3,9	6,57	120
Riedel 2007	zmiana PANSS podskali pozytywnej	kwetiapina	-7,8	8,2	16	olanzapina	-6,7	5,63	17	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	zmiana PANSS podskali pozytywnej	kwetiapina	-12,7	8,2	21	olanzapina	-11,6	7,1	20	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-7,4	6,27	93	placebo	-2,6	7,06	99	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-4,97	6,57	71	placebo	-1,86	6,66	71	NA	NA	NA	NA
Small 1997	zmiana BPRS podskali pozytywnej	kwetiapina	-0,75	1,26	186	placebo	-0,4	1,25	92	NA	NA	NA	NA

Tab. 498. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali negatywnej – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Beasley 1996a	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-2,8	6,3	49	placebo	1,00	6,8	49	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	zmiana BPRS podskali negatywnej	olanzapina	-2,01	3,41	192	placebo	-0,4	3,9	65	NA	NA	NA	NA
Bugariski-Kirola 2014	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-3,08	4,3	61	placebo	-2,32	4,36	79	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	zmiana PANSS podskali negatywnej	arypiprazol	-4,37	4,81	50	placebo	-4,03	4,92	93	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-8,1	7,77	93	placebo	-4,2	7,77	85	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	zmiana PANSS podskali negatywnej	arypiprazol	-4,4	9,57	94	placebo	-1,6	9,57	88	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	zmiana PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	-3,14	5,21	433	placebo	-2,9	5,27	111	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana PANSS podskali negatywnej	arypiprazol	-4,2	3,67	150	placebo	-3,00	4,88	149	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy ciągu	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
	tywnej												
Egan 2013	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-3,1	4,96	45	placebo	-2,9	4,96	78	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-11,85	2,01	27	arypiprazol	-13,19	2,65	26	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	zmiana PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	-6,18	5,79	458	placebo	-4,2	5,75	115	NA	NA	NA	NA
Kane 2009	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-7,9	7,6	281	arypiprazol	-6,3	7,9	285	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-4,46	5,67	62	placebo	-3,07	5,74	122	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	zmiana PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	-2,04	5,85	420	placebo	-1,3	5,74	78	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-1,1	4,99	22	placebo	1,72	4,36	41	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	zmiana PANSS podskali negatywnej	arypiprazol	-3,16	6,51	303	placebo	0,08	6,5	107	NA	NA	NA	NA
Mori 2004	końcowa wartość PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	23,8	4,6	20	olanzapina	22,8	3,3	20	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	zmiana PANSS podskali negatywnej	luraszodon	-2,9	4,74	90	placebo	-1,3	4,74	90	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	zmiana PANSS podskali negatywnej	luraszodon	-3,34	5,58	96	placebo	-1,00	5,6	49	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-3,87	5,8	34	placebo	1,36	7,43	62	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	zmiana PANSS podskali negatywnej	luraszodon	-4,56	4,4	362	placebo	-4,2	-4,45	124	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	zmiana PANSS podskali negatywnej	luraszodon	-5,6	6,01	236	olanzapina	-6,2	5,5	121	placebo	-3,6	5,34	114
PEARL 3	zmiana PANSS podskali negatywnej	luraszodon	-5,3	4,44	246	kwetiapina	-5,4	4,31	116	placebo	-2,2	5,48	120
Riedel 2007	zmiana PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	-4,00	5,4	16	olanzapina	-3,3	4,13	17	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	zmiana PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	-8,5	5,4	21	olanzapina	-6,3	3,7	20	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-4,5	4,44	93	placebo	-1,8	5,07	99	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Shen 2014	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-1,97	5,98	71	placebo	2,23	6,15	71	NA	NA	NA	NA
Small 1997	zmiana PANSS podskali negatywnej	kwetiapina	-3,65	7,14	76	placebo	-1,9	6,69	37	NA	NA	NA	NA

Tab. 499. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali ogólnej – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Corrigan 2004	zmiana PANSS podskali ogólnej	olanzapina	-14,7	18,32	93	placebo	-5,5	18,32	85	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	zmiana PANSS podskali ogólnej	kwetiapina	-7,28	10,43	433	placebo	-5,1	10,54	111	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana PANSS podskali ogólnej	arypiprazol	-10,4	8,57	150	placebo	-6,6	8,54	149	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	zmiana PANSS podskali ogólnej	olanzapina	-17,55	3,38	27	arypiprazol	-19,92	6,52	26	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	zmiana PANSS podskali ogólnej	kwetiapina	-13,22	10,13	458	placebo	-8,8	10,05	115	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	zmiana PANSS podskali ogólnej	olanzapina	-9,27	12,05	62	placebo	-7,27	12,15	122	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	zmiana PANSS podskali ogólnej	kwetiapina	-4,47	10,35	420	placebo	-2,00	10,29	78	NA	NA	NA	NA
Mori 2004	końcowa wartość PANSS podskali ogólnej	kwetiapina	35,8	7,6	20	olanzapina	35,00	5,9	20	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	zmiana PANSS podskali ogólnej	lurazydon	-7	10,44	90	placebo	-2,7	11,38	90	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	zmiana PANSS podskali ogólnej	lurazydon	-6,78	10,44	96	placebo	-2,5	10,5	49	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	zmiana PANSS podskali ogólnej	lurazydon	-9,39	9,91	362	placebo	-8,4	10,02	124	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	zmiana PANSS podskali ogólnej	lurazydon	-11,75	10,88	236	olanzapina	-13,3	9,9	121	placebo	-7,8	10,68	114
PEARL 3	zmiana PANSS podskali ogólnej	lurazydon	-11,3	8,95	246	kwetiapina	-12,9	8,62	116	placebo	-5	9,86	120
Riedel 2007	zmiana PANSS podskali ogólnej	kwetiapina	-10,3	10,9	16	olanzapina	-6,3	7,14	17	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	zmiana PANSS podskali ogólnej	kwetiapina	-15,9	10,9	21	olanzapina	-16,6	10,9	20	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	zmiana PANSS podskali ogólnej	olanzapina	-11,2	8,78	93	placebo	-2,9	9,95	99	NA	NA	NA	NA

Tab. 500. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana CGI-S – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
A vanitis 1997	zmiana CGHS	kwetiapina	-0,52	1,11	204	placebo	0,25	1,07	51	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996a	zmiana CGHS	olanzapina	-0,6	1,4	49	placebo	-0,1	1,1	49	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	zmiana CGHS	olanzapina	-0,8	1,17	193	placebo	-0,3	1,2	66	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	zmiana CGHS	kwetiapina	-0,2	1,31	53	placebo	0,2	1,31	53	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	zmiana CGHS	olanzapina	-0,96	1,09	61	placebo	-0,65	1,07	79	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	zmiana CGHS	arypirazol	-1,3	1,13	50	placebo	-1,05	1,16	93	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	zmiana CGHS	olanzapina	-1,6	1,59	93	placebo	-0,8	1,59	85	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	zmiana CGHS	arypirazol	-0,6	1,87	94	placebo	-0,3	1,87	88	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	zmiana CGHS	kwetiapina	-0,6	1,04	433	placebo	-0,5	1,05	111	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana CGHS	arypirazol	-1,4	1,22	150	placebo	-1,00	1,22	149	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	zmiana CGHS	olanzapina	-0,8	1,71	45	placebo	-0,9	1,13	78	NA	NA	NA	NA
Fleischhacker 2009	zmiana CGHS	olanzapina	-1,42	1,15	348	arypirazol	-1,25	1,15	355	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	zmiana CGHS	kwetiapina	-1,43	1,23	458	placebo	-1,00	1,22	115	NA	NA	NA	NA
Kane 2009	zmiana CGHS	olanzapina	-1,1	1,1	281	arypirazol	-1,1	1,1	285	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	zmiana CGHS	olanzapina	-0,99	1,26	62	placebo	-0,77	1,21	122	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	zmiana CGHS	olanzapina	-1,1	0,83	35	placebo	-1,00	0,84	58	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	zmiana CGHS	kwetiapina	-0,59	1,12	420	placebo	-0,42	1,15	78	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	zmiana CGHS	olanzapina	-0,2	0,5	22	placebo	0,1	0,5	41	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	zmiana CGHS	arypirazol	-0,6	1,08	303	placebo	-0,18	1,08	107	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	zmiana CGHS	lurazydon	-0,6	0,95	90	placebo	-0,2	0,95	90	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	zmiana CGHS	lurazydon	-0,8	1,11	96	placebo	-0,1	0,7	49	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	zmiana CGHS	olanzapina	-0,89	1,34	34	placebo	0,35	1,81	62	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	zmiana CGHS	lurazydon	-1,23	1,11	362	placebo	-1	1,11	124	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
PEARL 2	zmiana CGHS	luraszodon	-1,45	1,09	236	olanzapina	-1,5	1,1	121	placebo	-1,1	1,07	114
PEARL 3	zmiana CGHS	luraszodon	-1,6	1,11	246	kwetiapina	-1,7	1,08	116	placebo	-0,9	1,1	120
Potkin 2015	zmiana CGHS	luraszodon	-0,61	0,85	135	placebo	-0,7	0,84	71	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	zmiana CGHS	olanzapina	-0,87	1,1	71	placebo	-0,25	1,1	71	NA	NA	NA	NA
Small 1997	zmiana CGHS	kwetiapina	-0,45	1,27	187	placebo	-0,1	1,26	94	NA	NA	NA	NA

Tab. 501. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana CGI-I – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Aivanitis 1997	końcowa wartość CGI-I	kwetiapina	3,71	1,63	204	placebo	4,78	1,64	51	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	końcowa wartość CGI-I	arypiprazol	3,04	1,52	50	placebo	3,34	1,54	93	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	końcowa wartość CGI-I	arypiprazol	3,2	1,72	94	placebo	3,6	1,75	88	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana CGI-I	arypiprazol	2,7	1,22	150	placebo	3,2	1,22	149	NA	NA	NA	NA
Fleischhacker 2009	końcowa wartość CGI-I	olanzapina	2,23	1,82	348	arypiprazol	2,5	1,82	355	NA	NA	NA	NA
Kane 2009	końcowa wartość CGI-I	olanzapina	2,7	1,2	281	arypiprazol	2,8	1,2	285	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	końcowa wartość CGI-I	arypiprazol	3,35	1,8	303	placebo	4,00	1,79	107	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	zmiana CGI-I	luraszodon	3,25	1,39	96	placebo	4,1	1,4	49	NA	NA	NA	NA
Small 1997	końcowa wartość CGI-I	kwetiapina	3,7	1,73	189	placebo	4,1	1,8	92	NA	NA	NA	NA

Tab. 502. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Aivanitis 1997	≥ 20% redukcja BPRS	kwetiapina	94	203	46,3	placebo	8	51	15,7	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996a	>40% redukcja BPRS lub wynik BPRS <18 wśród pacjentów, którzy odbyli co najmniej 6 wizyt	olanzapina	12	43	27,9	placebo	4	42	9,5	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	>20% redukcja BPRS lub wynik BPRS <18 wśród pacjentów,	olanzapina	109	190	57,4	placebo	25	62	40,3	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
	k tórzy odbyli co najmniej 7 wizyt												
Bugarski-Kirola 2014	>30% poprawa PANSS	olanzapina	19	61	31,1	placebo	25	79	31,6	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	poprawa PANSS \geq 30% lub wynik OGI-I równy 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa) w 6 tyg.	arypiprazol	30	50	60,0	placebo	47	93	50,5	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	poprawa PANSS \geq 30% lub wynik OGI-I równy 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa) w 6 tyg.	arypiprazol	40	94	43,0	placebo	29	88	33,0	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	\geq 30% redukcja PANSS	kwetiapina	100	433	23,1	placebo	23	111	20,7	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	\geq 30% redukcja PANSS	arypiprazol	45	150	30,0	placebo	29	149	19,5	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	\geq 20% redukcja PANSS	olanzapina	24	36	66,7	placebo	28	58	48,3	NA	NA	NA	NA
Fleischhacker 2009		olanzapina	271	348	78,0	arypiprazol	259	355	73,0	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	> 40% redukcja BPRS	olanzapina	17	27	63,0	arypiprazol	15	26	57,7	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	\geq 30% redukcja PANSS	kwetiapina	245	458	53,5	placebo	35	115	30,4	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	\geq 30% redukcja PANSS	olanzapina	67	128	52,0	placebo	38	126	30,0	NA	NA	NA	NA
Kane 2009	\geq 20% redukcja PANSS	olanzapina	206	281	73,3	arypiprazol	175	285	61,4	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	\geq 50% redukcja PANSS	olanzapina	12	45	26,7	placebo	19	99	19,2	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	\geq 30% redukcja PANSS	kwetiapina	78	420	18,6	placebo	11	78	14,1	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	\geq 30% redukcja PANSS	olanzapina	48	105	45,7	placebo	36	105	34,0	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	poprawa PANSS \geq 30% lub wynik OGI-I równy 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa)	arypiprazol	122	303	40,3	placebo	28	107	26,2	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	\geq 20% redukcja PANSS	lurazydon	40	90	44,4	placebo	24	90	26,7	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	\geq 20% poprawa wyniku BPRSd	lurazydon	46	96	47,9	placebo	9	49	18,4	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	\geq 25% redukcja PANSS	olanzapina	14	34	41,2	placebo	2	62	3,2	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	\geq 20% redukcja PANSS	lurazydon	232	365	63,6	placebo	67	124	54,0	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
PEARL 3	≥ 20% redukcja PANSS	lurazydon	177	246	72,0	kwetiapina	92	116	79,0	placebo	49	120	41,0
Sacchetti 2008	≥ 20% redukcja PANSS	kwetiapina	17	21	81,0	olanzapina	18	20	90,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	≥ 25% redukcja PANSS	olanzapina	71	93	76,3	placebo	31	99	31,3	NA	NA	NA	NA
Small 1997	≥ 30% redukcja BPRS	kwetiapina	96	186	51,6	placebo	34	92	37,0	NA	NA	NA	NA

Tab. 503. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Aivanitis 1997	kwetiapina	107	205	52,2	placebo	35	51	68,6	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996a	olanzapina	31	50	62,0	placebo	40	50	80,0	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	olanzapina	111	198	56,1	placebo	46	68	67,6	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	kwetiapina	26	54	48,1	placebo	33	55	60,0	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	18	62	29,0	placebo	22	80	27,5	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	olanzapina	24	93	25,8	placebo	22	86	25,6	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	41	94	43,6	placebo	44	88	50,0	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	183	448	40,8	placebo	49	117	41,9	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	40	128	31,3	placebo	76	123	61,8	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	38	152	25,0	placebo	58	153	37,9	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	olanzapina	9	47	19,1	placebo	21	83	25,3	NA	NA	NA	NA
Fleischhacker 2009	olanzapina	77	348	22,1	arypiprazol	104	355	29,3	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	olanzapina	3	30	10,0	arypiprazol	4	30	13,3	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	kwetiapina	109	470	23,2	placebo	33	118	28,0	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	38	128	29,7	placebo	69	127	54,3	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	olanzapina	22	62	35,5	placebo	49	122	40,2	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	11	46	23,9	placebo	41	101	40,6	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	255	448	56,9	placebo	55	84	65,5	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	olanzapina	4	22	18,2	placebo	8	41	19,5	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Loebel 2016	lurazydon	53	198	26,8	placebo	42	112	37,5	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	60	110	54,5	placebo	73	110	66,4	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	arypiprazol	200	312	64,1	placebo	78	108	72,2	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A)	olanzapina	11	21	52,4	placebo	31	38	81,6	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	olanzapina	14	57	24,6	placebo	27	52	51,9	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	38	90	42,2	placebo	43	90	47,8	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	63	99	63,6	placebo	35	50	70,0	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	olanzapina	7	34	20,6	placebo	37	63	58,7	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	117	372	31,5	placebo	55	128	43,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	96	239	40,2	olanzapina	39	123	31,7	placebo	45	116	38,8
PEARL 3	lurazydon	64	246	26,0	kwetiapina	23	120	19,2	placebo	48	122	39,3
Potkin 2015	lurazydon	79	138	57,2	placebo	36	72	50,0	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	kwetiapina	4	25	16,0	olanzapina	5	25	20,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	olanzapina	22	93	23,7	placebo	52	101	51,5	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	37	77	48,1	placebo	49	77	63,6	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	102	190	53,7	placebo	57	96	59,4	NA	NA	NA	NA
Wang 2017	kwetiapina	12	39	30,8	olanzapina	14	35	40,0	arypiprazol	16	39	41,0

Tab. 504. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Arvanitis 1997	kwetiapina	80	205	39,0	placebo	30	51	58,8	NA	NA	NA	NA
Beadley 1996a	olanzapina	28	50	56,0	placebo	37	50	74,0	NA	NA	NA	NA
Beadley 1996b	olanzapina	64	198	32,3	placebo	32	68	47,1	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	kwetiapina	16	54	29,6	placebo	27	55	49,1	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	1	62	1,6	placebo	9	80	11,3	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	arypiprazol	4	50	8,0	placebo	8	93	8,6	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Corrigan 2004	olanzapina	4	93	4,3	placebo	15	86	17,4	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	14	94	14,9	placebo	20	88	22,7	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	36	448	8,0	placebo	15	117	12,8	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	16	128	12,5	placebo	54	123	43,9	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	8	152	5,3	placebo	20	153	13,1	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	olanzapina	4	47	8,5	placebo	15	83	18,1	NA	NA	NA	NA
Fleischhacker 2009	olanzapina	25	348	7,2	arypiprazol	30	355	8,5	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	kwetiapina	43	470	9,1	placebo	17	118	14,4	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	19	128	14,8	placebo	51	127	40,2	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	olanzapina	8	62	12,9	placebo	33	122	27,0	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	0	46	0,0	placebo	13	101	12,9	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	111	448	24,8	placebo	27	84	32,1	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	olanzapina	0	22	0,0	placebo	5	41	12,2	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	26	198	13,1	placebo	18	112	16,1	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	24	110	21,8	placebo	39	110	35,5	NA	NA	NA	NA
McEvoy 2007a	arypiprazol	24	312	7,7	placebo	11	108	10,2	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A)	olanzapina	4	21	19,0	placebo	17	38	44,7	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	olanzapina	3	57	5,3	placebo	16	52	30,8	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	9	90	10,0	placebo	29	90	32,2	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	17	99	17,2	placebo	16	50	32,0	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	olanzapina	2	34	5,9	placebo	26	63	41,3	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	45	372	12,1	placebo	32	128	25,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	25	239	10,5	olanzapina	8	123	6,5	placebo	18	116	15,5
PEARL 3	lurazydon	28	246	11,4	kwetiapina	6	120	5,0	placebo	28	122	23,0
Potkin 2015	lurazydon	26	138	18,8	placebo	13	72	18,1	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	kwetiapina	1	25	4,0	olanzapina	1	25	4,0	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Schmidt 2012	olanzapina	8	93	8,6	placebo	34	101	33,7	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	9	77	11,7	placebo	13	77	16,9	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	59	190	31,1	placebo	42	96	43,8	NA	NA	NA	NA

Tab. 505. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Avanitis 1997	kwetiapina	1	205	0,5	placebo	2	51	3,9	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996a	olanzapina	2	50	4,0	placebo	0	50	0,0	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	olanzapina	10	198	5,1	placebo	7	68	10,3	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	kwetiapina	3	54	5,6	placebo	2	55	3,6	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	5	62	8,1	placebo	2	80	2,5	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	olanzapina	6	93	6,5	placebo	4	86	4,7	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	4	94	4,3	placebo	6	88	6,8	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	47	448	10,5	placebo	13	117	11,1	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	5	128	3,9	placebo	5	123	4,1	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	14	152	9,2	placebo	17	153	11,1	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	olanzapina	0	47	0,0	placebo	1	83	1,2	NA	NA	NA	NA
Fleischacker 2009	olanzapina	18	348	5,2	arypiprazol	37	355	10,4	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	kwetiapina	18	470	3,8	placebo	3	118	2,5	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	9	128	7,0	placebo	9	127	7,1	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	olanzapina	6	62	9,7	placebo	4	122	3,3	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	1	46	2,2	placebo	10	101	9,9	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	28	448	6,3	placebo	8	84	9,5	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	olanzapina	1	22	4,5	placebo	2	41	4,9	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	8	198	4,0	placebo	8	112	7,1	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	8	110	7,3	placebo	5	110	4,5	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
McEvoy 2007a	arypiprazol	19	312	6,1	placebo	6	108	5,6	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A)	olanzapina	1	21	4,8	placebo	2	38	5,3	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	olanzapina	4	57	7,0	placebo	8	52	15,4	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	6	90	6,7	placebo	1	90	1,1	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	12	99	12,1	placebo	2	50	4,0	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	olanzapina	3	34	8,8	placebo	7	63	11,1	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	34	369	9,2	placebo	11	127	8,7	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	22	237	9,3	olanzapina	8	122	6,5	placebo	10	116	8,6
PEARL 3	lurazydon	12	188	6,4	kwetiapina	4	119	3,3	placebo	5	121	4,1
Potkin 2015	lurazydon	15	138	10,9	placebo	4	72	5,6	NA	NA	NA	NA
Sacchetti 2008	kwetiapina	0	25	0,0	olanzapina	1	25	4,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	olanzapina	3	93	3,2	placebo	3	101	3,0	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	5	77	6,5	placebo	11	77	14,3	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	14	190	7,4	placebo	3	96	3,1	NA	NA	NA	NA

Tab. 506. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Bugariski-Kirola 2014	AEs	olanzapina	37	62	59,7	placebo	47	80	58,8	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	TEAEs	olanzapina	60	93	64,5	placebo	51	86	59,3	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	TEAEs	arypiprazol	66	94	70,0	placebo	60	87	68,5	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	AEs	kwetiapina	342	447	76,5	placebo	82	117	70,1	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	TEAEs	olanzapina	92	127	72,4	placebo	74	123	60,2	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	TEAEs	arypiprazol	100	152	65,8	placebo	102	153	66,7	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	AEs	olanzapina	23	47	48,9	placebo	31	83	37,3	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	AEs	kwetiapina	235	470	50,0	placebo	50	118	42,4	NA	NA	NA	NA

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Kane 2007	AEs	olanzapina	81	128	63,3	placebo	79	126	62,7	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	TEAEs	olanzapina	37	62	59,7	placebo	54	122	44,3	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	AEs	olanzapina	25	46	54,3	placebo	62	101	61,4	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	AEs	kwetiapina	384	448	85,7	placebo	64	84	76,2	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	AEs	olanzapina	20	22	91,0	placebo	31	41	76,0	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	AEs	lurazydon	121	198	61,1	placebo	72	112	64,3	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	TEAEs	olanzapina	79	109	72,5	placebo	82	106	77,4	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	TEAEs	arypiprazol	215	308	69,8	placebo	66	107	61,7	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A)	AEs	olanzapina	13	21	61,9	placebo	21	38	55,3	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	AEs	olanzapina	39	57	68,4	placebo	34	52	65,4	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	AEs	lurazydon	69	90	76,7	placebo	62	90	68,9	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	AEs	lurazydon	78	99	78,8	placebo	36	50	72,0	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	TEAEs	olanzapina	19	34	55,9	placebo	31	63	49,2	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	AEs	lurazydon	292	369	79,1	placebo	85	127	66,9	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	AEs	lurazydon	187	237	78,9	olanzapina	100	122	82,0	placebo	84	116	72,4
PEARL 3	AEs	lurazydon	148	246	60,2	kwetiapina	71	119	59,7	placebo	75	121	62,0
Potkin 2015	AEs	lurazydon	113	138	81,9	placebo	57	72	79,2	NA	NA	NA	NA
Sachetti 2008	AEs	kwetiapina	0	25	0,0	olanzapina	4	25	16,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	TEAEs	olanzapina	68	93	73,1	placebo	68	100	68,0	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	AEs	olanzapina	69	77	89,6	placebo	70	77	90,9	NA	NA	NA	NA

Tab. 507. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	1	62	1,6	placebo	0	80	0,0	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	olanzapina	2	93	2,2	placebo	0	86	0,0	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	10	94	10,6	placebo	7	87	8,0	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	37	447	8,3	placebo	9	117	7,7	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	8	127	6,0	placebo	9	123	7,0	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	4	152	2,6	placebo	2	153	1,3	NA	NA	NA	NA
Egan 2013	olanzapina	0	47	0,0	placebo	1	83	1,2	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	kwetiapina	12	470	2,6	placebo	2	118	1,7	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	3	128	2,0	placebo	3	126	2,0	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	1	46	2,2	placebo	8	101	7,9	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	9	448	2,0	placebo	3	84	3,6	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	12	109	11,0	placebo	11	106	10,0	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	arypiprazol	17	308	5,5	placebo	8	107	7,5	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A i B)	olanzapina	5	78	6,4	placebo	4	90	4,4	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	3	90	3,3	placebo	4	90	4,4	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	6	99	6,1	placebo	4	50	8,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	11	369	3,0	placebo	5	127	3,9	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	kwetiapina	0	16	0,0	olanzapina	0	17	0,0	NA	NA	NA	NA
Sachetti 2008	kwetiapina	0	25	0,0	olanzapina	0	25	0,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	olanzapina	5	93	5,4	placebo	8	100	8,0	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	4	77	5,2	placebo	7	77	9,1	NA	NA	NA	NA

Tab. 508. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: stosowanie leków antycholinergicznyc – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Beadley 1996a	olanzapina	4	50	8,0	placebo	8	50	16,0	NA	NA	NA	NA
Beadley 1996b	olanzapina	40	198	20,2	placebo	8	68	11,8	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	kwetiapina	5	54	9,3	placebo	6	55	10,9	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	8	94	8,5	placebo	6	87	6,9	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	33	447	7,4	placebo	5	117	4,3	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	arypiprazol	2	26	7,7	olanzapina	1	27	3,7	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	kwetiapina	9	470	1,9	placebo	3	118	2,5	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	10	128	8,0	placebo	8	126	6,0	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	24	198	12,1	placebo	5	112	4,5	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	13	109	12,0	placebo	15	106	14,0	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	arypiprazol	33	308	10,7	placebo	9	107	8,0	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	11	90	12,2	placebo	8	90	8,9	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	24	99	24,2	placebo	9	50	18,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	81	369	22,0	placebo	10	127	7,9	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	72	237	30,4	olanzapina	22	122	18,0	placebo	10	116	8,6
PEARL 3	lurazydon	41	246	16,7	kwetiapina	11	119	9,0	placebo	1	121	0,8
Potkin 2015	lurazydon	28	138	20,3	placebo	10	72	13,9	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	kwetiapina	0	16	0,0	olanzapina	0	17	0,0	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	10	190	5,3	placebo	10	96	10,4	NA	NA	NA	NA

Tab. 509. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: klinicznie istotny wzrost masy ciała ($\alpha > 7\%$) – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
---------	---------------	---	---	---	---------------	---	---	---	---------------	---	---	---

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Aivanitis 1997	kwetiapina	29	205	14,1	placebo	3	51	6,0	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	kwetiapina	14	54	25,0	placebo	2	55	4,0	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	12	62	20,0	placebo	3	80	3,8	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	arypiprazol	2	50	4,0	placebo	7	95	7,4	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	41	422	9,7	placebo	6	107	5,6	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	25	115	21,7	placebo	7	110	6,4	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	9	152	6,0	placebo	5	153	3,0	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	arypiprazol	2	26	7,7	olanzapina	6	27	22,2	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	13	123	10,6	placebo	2	119	1,7	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	olanzapina	6	62	10,0	placebo	1	122	0,8	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	6	46	13,0	placebo	4	101	4,1	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	36	448	8,0	placebo	1	84	1,3	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	7	198	3,5	placebo	3	112	2,8	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	23	109	21,0	placebo	6	106	6,0	NA	NA	NA	NA
Mcevoy 2007a	arypiprazol	25	308	8,1	placebo	4	107	4,0	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	6	89	6,7	placebo	7	90	7,8	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	30	364	8,2	placebo	4	124	3,2	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	14	237	5,9	olanzapina	42	122	34,4	placebo	8	116	7,0
PEARL 3	lurazydon	10	229	4,4	kwetiapina	17	111	15,3	placebo	3	115	2,6
Potkin 2015	lurazydon	6	138	4,3	placebo	2	72	2,9	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	kwetiapina	8	16	50,0	olanzapina	8	17	47,1	NA	NA	NA	NA
Sachetti 2008	kwetiapina	2	25	8,0	olanzapina	7	25	29,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	olanzapina	24	93	25,8	placebo	3	100	3,0	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	20	68	29,4	placebo	7	65	10,8	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	39	190	20,5	placebo	5	96	5,0	NA	NA	NA	NA

Tab. 510. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zdarzenia EPS – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
A vanitis 1997	kwetiapina	12	205	5,9	placebo	9	51	17,6	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	arypiprazol	6	50	12,0	placebo	13	95	13,7	NA	NA	NA	NA
Corrigan 2004	olanzapina	6	96	6,3	placebo	4	86	4,7	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	8	94	8,5	placebo	3	87	3,4	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	33	447	7,4	placebo	5	117	4,3	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	kwetiapina	23	470	4,9	placebo	6	118	5,1	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	2	46	4,3	placebo	7	101	6,9	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	47	448	10,5	placebo	4	84	4,8	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	15	198	7,6	placebo	5	112	4,5	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	arypiprazol	41	308	13,3	placebo	11	107	10,3	NA	NA	NA	NA
PEARL 3	lurazydon	30	246	12,2	kwetiapina	7	119	5,9	placebo	1	121	0,8
Schmidt 2012	olanzapina	14	93	15,1	placebo	8	100	8,0	NA	NA	NA	NA
Wang 2017	arypiprazol	6	15	40,0	kwetiapina	3	23	13,0	olanzapina	1	21	4,8

Tab. 511. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana masy ciała – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
A vanitis 1997	kwetiapina	2,44	3,67	205	placebo	-0,8	2,9	51	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996a	olanzapina	2,2	4	50	placebo	-0,4	3,1	50	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	kwetiapina	5,5	3,65	54	placebo	0,5	2,9	55	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	2,6	3,71	62	placebo	0,6	2,83	80	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	arypiprazol	0,3	2,7	50	placebo	0,2	2,3	93	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	0,9	5,16	447	placebo	-0,14	3,54	117	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	2,2	3,94	115	placebo	-0,8	4,24	110	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	0,7	2,9	152	placebo	0,1	2,9	153	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Kahn 2007	kwetiapina	1,46	2,65	470	placebo	0,48	3,23	118	NA	NA	NA	NA
Kane 2007	olanzapina	1,3	2,8	123	placebo	-0,7	2,4	119	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	olanzapina	1,37	2,05	62	placebo	0,19	2,1	122	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	1,33	4,13	448	placebo	0,1	2,8	118	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	olanzapina	5,5	3,8	22	placebo	1,1	2,4	41	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	0,42	2,18	198	placebo	0,1	2,5	112	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	2,7	4,4	109	placebo	0,4	3,6	106	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	arypiprazol	0,2	3,39	308	placebo	-0,64	3,37	107	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	0,25	2,41	97	placebo	0	2,9	49	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	olanzapina	-0,4	1,05	34	placebo	0,1	1,43	63	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	0,93	2,95	364	placebo	0,3	2,7	124	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	1	2,58	237	olanzapina	4,1	4,3	122	placebo	0,6	2,7	116
PEARL 3	lurazydon	0,6	2,86	229	kwetiapina	2,1	3,3	111	placebo	0,1	2,5	115
Potkin 2015	lurazydon	0,46	3,95	138	placebo	0,1	3	72	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	kwetiapina	3,28	3,17	16	olanzapina	3,76	2,77	17	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	5,34	5,09	77	placebo	1,3	4,58	77	NA	NA	NA	NA

Tab. 512. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: se dacja – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Correl 2016b	arypiprazol	2	50	4,0	placebo	0	95	0,0	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	3	94	3,2	placebo	0	87	0,0	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	kwetiapina	82	447	18,3	placebo	11	117	9,4	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	kwetiapina	85	448	19,0	placebo	8	84	9,5	NA	NA	NA	NA
Litman 2014	olanzapina	3	22	14,0	placebo	1	41	3,0	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	4	198	2,0	placebo	2	112	1,8	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
NAA 104606 (Part A)	olanzapina	2	21	9,5	placebo	1	38	2,6	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	olanzapina	1	57	1,8	placebo	0	52	0,0	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	8	90	8,9	placebo	4	90	4,4	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	16	99	16,2	placebo	5	50	10,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	33	369	8,9	placebo	6	127	4,7	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	27	237	11,4	olanzapina	18	122	14,8	placebo	4	116	3,4
Potkin 2015	lurazydon	25	138	18,1	placebo	6	72	8,3	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	kwetiapina	10	16	62,5	olanzapina	13	17	76,5	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	olanzapina	5	93	5,4	placebo	3	100	3,0	NA	NA	NA	NA
Shen 2014	olanzapina	15	77	19,5	placebo	7	77	9,1	NA	NA	NA	NA

Tab. 513. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: długość odstępu QTC – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Cutler 2006	QTC ≥ 450 ms i wzrost ≥ 10%	arypiprazol	0	94	0,0	placebo	0	87	0,0	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	QTC > 500 ms	arypiprazol	1	152	0,7	placebo	0	153	0,0	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	QTcF > 500 ms	lurazydon	0	198	0,0	placebo	0	112	0,0	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	QTcLD > 450/470 msec (M/F)	olanzapina	2	109	1,8	placebo	1	106	0,9	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	QTC > 400 ms i wzrost > 10%	arypiprazol	3	308	1,0	placebo	0	107	0,0	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	QTcF > 500 ms	lurazydon	0	90	0,0	placebo	0	90	0,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	QTcF > 500 ms	lurazydon	0	369	0,0	placebo	0	127	0,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	QTcF > 500 ms	lurazydon	0	237	0,0	olanzapina	0	122	0,0	placebo	0	116	0,0
PEARL 3	QTc > 500ms	lurazydon	0	246	0,0	kwetiapina	0	119	0,0	placebo	0	121	0,0

Tab. 514. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana poziomu prolaktyny – badania krótkoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
---------	----------------------	---------------	---------	----	---	---------------	---------	----	---	---------------	---------	----	---

Badanie	Punkt końcowy ciąży	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N	Interwencja 3	średnia	SD	N
Aivanitis 1997	zmiana poziomu prolaktyny	kwetiapina	-1,2	6,02	112	placebo	1,99	5,97	19	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	zmiana poziomu prolaktyny	olanzapina	0,17	0,3	198	placebo	0,1	0,2	68	NA	NA	NA	NA
Borison 1996	zmiana poziomu prolaktyny	kwetiapina	-7,2	5,96	47	placebo	-8,2	5,97	46	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	zmiana poziomu prolaktyny	arypiprazol	-9,68	19,9	50	placebo	-13,06	36,59	93	NA	NA	NA	NA
Cutler 2010	zmiana poziomu prolaktyny	kwetiapina	-6,85	22,63	447	placebo	-6,55	16,14	117	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	poziom prolaktyny	olanzapina	14,92	11,62	123	placebo	13,72	12,2	109	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	zmiana poziomu prolaktyny	arypiprazol	-20,6	32,2	152	placebo	-16,9	37,2	153	NA	NA	NA	NA
Kahn 2007	zmiana poziomu prolaktyny	kwetiapina	-20,58	47,42	470	placebo	-24,11	50,02	118	NA	NA	NA	NA
Kinon 2011	zmiana poziomu prolaktyny	olanzapina	1,59	18,43	62	placebo	-9,43	19,11	122	NA	NA	NA	NA
Lindenmayer 2008	zmiana poziomu prolaktyny	kwetiapina	-10,16	29,65	448	placebo	-6,62	28,91	118	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	zmiana poziomu prolaktyny	lurazydon	-4,67	27,91	198	placebo	-4,54	33,61	112	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	poziom prolaktyny	olanzapina	19,3	16,2	105	placebo	15,23	18,94	105	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	zmiana poziomu prolaktyny	arypiprazol	-21,56	30,29	308	placebo	-13,34	30,2	107	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	zmiana poziomu prolaktyny	olanzapina	-9,1	14,69	34	placebo	-16,1	17,46	63	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	zmiana poziomu prolaktyny	lurazydon	6,48	22,57	237	olanzapina	5	12,2	122	placebo	-2,5	16,9	116
Schmidt 2012	poziom prolaktyny	olanzapina	17,82	16,43	93	placebo	10,63	12,29	99	NA	NA	NA	NA
Small 1997	zmiana poziomu prolaktyny	kwetiapina	-19,45	18,06	190	placebo	-14,9	18,62	96	NA	NA	NA	NA

Tab. 515. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: aktyzja – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Aivanitis 1997	kwetiapina	2	205	1,0	placebo	4	51	7,8	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	olanzapina	12	198	6,1	placebo	1	68	1,5	NA	NA	NA	NA
Bugarski-Kirola 2014	olanzapina	2	62	3,2	placebo	5	80	6,3	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	arypiprazol	2	50	4,0	placebo	4	95	4,2	NA	NA	NA	NA
Cutler 2006	arypiprazol	2	94	2,1	placebo	1	87	1,1	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Davidson 2007	olanzapina	5	127	3,9	placebo	6	123	4,9	NA	NA	NA	NA
Durgam 2015	arypiprazol	11	152	7,2	placebo	7	153	4,6	NA	NA	NA	NA
Jindal 2013	arypiprazol	2	26	7,7	olanzapina	0	27	0,0	NA	NA	NA	NA
Landbloom 2016	olanzapina	1	46	2,2	placebo	5	101	5,0	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	21	198	10,6	placebo	2	112	1,8	NA	NA	NA	NA
Marder 2007	olanzapina	16	109	14,4	placebo	31	106	29,4	NA	NA	NA	NA
Moevov 2007a	arypiprazol	21	308	6,8	placebo	3	107	2,8	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	olanzapina	4	57	7,0	placebo	0	52	0,0	NA	NA	NA	NA
Nakamura 2009	lurazydon	8	90	8,9	placebo	3	90	3,3	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	11	99	11,1	placebo	0	50	0,0	NA	NA	NA	NA
Patil 2007	olanzapina	2	34	5,9	placebo	2	63	3,1	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	65	369	17,6	placebo	4	127	3,1	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	41	237	17,3	olanzapina	9	122	7,4	placebo	1	116	0,9
PEARL 3	lurazydon	19	246	7,7	kwetiapina	2	119	1,7	placebo	1	121	0,8
Potkin 2015	lurazydon	22	138	15,9	placebo	7	72	9,7	NA	NA	NA	NA
Riedel 2007	kwetiapina	0	16	0,0	olanzapina	0	17	0,0	NA	NA	NA	NA
Schmidt 2012	olanzapina	7	93	7,5	placebo	5	100	5,0	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	4	94	4,0	placebo	1	96	1,0	NA	NA	NA	NA

Tab. 516. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: parkinsonizm – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Arvanitis 1997	kwetiapina	10	205	4,9	placebo	5	51	9,8	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	arypiprazol	3	50	6,0	placebo	7	95	7,4	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	5	198	2,5	placebo	0	112	0,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	25	369	6,8	placebo	0	127	0,0	NA	NA	NA	NA

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
PEARL 2	lurazydon	24	237	10,1	olanzapina	6	122	4,9	placebo	2	116	1,7
PEARL 3	lurazydon	15	246	6,1	kwetiapina	4	119	3,4	placebo	0	121	0,0
Schmidt 2012	olanzapina	1	93	1,1	placebo	0	100	0,0	NA	NA	NA	NA

Tab. 517. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: drżenie – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Beasley 1996b	olanzapina	7	198	3,5	placebo	1	68	1,5	NA	NA	NA	NA
Correl 2016b	aripiprazol	2	50	4,0	placebo	3	95	3,2	NA	NA	NA	NA
Davidson 2007	olanzapina	3	127	2,4	placebo	6	123	4,9	NA	NA	NA	NA
Loebel 2016	lurazydon	4	198	2,0	placebo	2	112	1,8	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part A)	olanzapina	1	21	4,8	placebo	2	38	5,3	NA	NA	NA	NA
NAA 104606 (Part B)	olanzapina	5	57	8,8	placebo	1	52	1,9	NA	NA	NA	NA
Ogasa 2013	lurazydon	7	99	7,1	placebo	0	50	0,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	11	237	4,6	olanzapina	7	122	5,7	placebo	5	116	4,3
PEARL 3	lurazydon	8	246	3,3	kwetiapina	1	119	0,8	placebo	0	121	0,0
Schmidt 2012	olanzapina	5	93	5,4	placebo	2	100	2,0	NA	NA	NA	NA
Small 1997	kwetiapina	0	190	0,0	placebo	5	96	5,0	NA	NA	NA	NA

Tab. 518. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: dystonia – badania krótkoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Aivanitis 1997	kwetiapina	1	205	0,5	placebo	1	51	2,0	NA	NA	NA	NA
Beasley 1996b	olanzapina	0	65	0,0	placebo	0	68	0,0	NA	NA	NA	NA
PEARL 1	lurazydon	18	369	4,9	placebo	1	127	0,8	NA	NA	NA	NA
PEARL 2	lurazydon	13	237	5,5	olanzapina	1	122	0,8	placebo	1	116	0,9
PEARL 3	lurazydon	5	246	2,0	kwetiapina	1	119	0,8	placebo	0	121	0,0

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Interwencja 3	n	N	%
Schmidt 2012	olanzapina	0	93	0,0	placebo	0	100	0,0	NA	NA	NA	NA

8.22 Dane do NMA – badania długoterminowe

Tab. 519. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: nawrót – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Dellva 1997	olanzapina	10	45	22	placebo	7	13	54
PEARL 3 Ext	lurazydon	33	139	23,7	kwetiapina	27	79	33,6
Pigott 2003	arypiprazol	50	148	33,8	placebo	85	149	57,0
Tandon 2016	lurazydon	61	144	42,2	placebo	72	141	51,2

Tab. 520. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: hospitalizacje – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Dellva 1997	olanzapina	10	45	22	placebo	7	13	54
Lieberman 2005	olanzapina	38	336	11,3	kwetiapina	68	337	20,2
PEARL 3 Ext	lurazydon	14	139	9,8	kwetiapina	18	79	23,1

Tab. 521. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) – badania długoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	zmiana PANSS	olanzapina	-13,32	17,23	110	arypiprazol	-13,63	17,62	101
Fleischhacker 2009	zmiana PANSS	olanzapina	-34,9	25,67	170	arypiprazol	-29,1	25,67	137
Kane 2009	zmiana PANSS	olanzapina	-31,5	24,8	281	arypiprazol	-27,3	25	285
Lieberman 2005	zmiana PANSS	olanzapina	-8,5	24,8	330	kwetiapina	-3,4	22,06	329
McQuade 2004	zmiana PANSS	olanzapina	-41,9	25,67	161	arypiprazol	-38,9	25,67	156
PEARL 3 Ext	zmiana PANSS	lurazydon	-34,6	20,68	132	kwetiapina	-25,7	22,06	72
Pigott 2003	zmiana PANSS	arypiprazol	-2,08	21,87	148	placebo	4,5	21,87	149
Tandon 2016	zmiana PANSS	lurazydon	8,3	15,74	143	placebo	12,4	15,74	141
Vonuganti 2007	końcowa wartość PANSS	olanzapina	48,5	9,9	42	kwetiapina	49,4	12	43

Tab. 522. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali pozytywnej – badania długoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-3,68	5,63	110	arypiprazol	-3,5	8,04	101
Kane 2009	zmiana PANSS podskali pozytywnej	olanzapina	-6,2	4,9	281	arypiprazol	-5,4	5,2	285
PEARL 3 Ext	zmiana PANSS podskali pozytywnej	lurazydon	-12,3	5,74	132	kwetiapina	-9,6	5,94	72
Pigott 2003	zmiana PANSS podskali pozytywnej	arypiprazol	0,12	7,48	148	placebo	2,37	7,48	149
Vonuganti 2007	końcowa wartość PANSS podskali	olanzapina	15,5	4,58	42	kwetiapina	11,14	4,3	43

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
	pozytywnej								

Tab. 523. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali negatywnej – badania długoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-2,79	3,28	110	arypirazol	-3,28	8,9	101
Kane 2009	zmiana PANSS podskali negatywnej	olanzapina	-9,3	9	281	arypirazol	-7,9	8,8	285
PEARL 3 Ext	zmiana PANSS podskali negatywnej	lurazydon	-7,2	4,6	132	kwetiapina	-6,6	5,09	72
Pigott 2003	zmiana PANSS podskali negatywnej	arypirazol	-1,4	8,8	148	placebo	-0,54	8,8	149
Vóruganti 2007	końcowa wartość PANSS podskali negatywnej	olanzapina	10,9	3,15	42	kwetiapina	14,8	6,03	43

Tab. 524. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana CGI-S – badania długoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	zmiana CGI-S	olanzapina	-0,52	1,48	110	arypirazol	-0,67	1,22	101
Kane 2009	zmiana CGI-S	olanzapina	-1,4	1,4	281	arypirazol	-1,3	1,3	285
Lieberman 2005	zmiana CGI-S	olanzapina	-0,58	1,4	330	kwetiapina	-0,17	1,3	329
PEARL 3 Ext	zmiana CGI-S	lurazydon	-1,9	1,15	132	kwetiapina	-1,6	0,85	72
Pigott 2003	zmiana CGI-S	arypirazol	0,15	1,09	148	placebo	0,4	1,09	149
Tandon 2016	zmiana CGI-S	lurazydon	0,4	1,03	143	placebo	0,7	1,03	141

Tab. 525. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Chrzanowski 2006	arypirazol	37	104	35,6	olanzapina	29	110	26,4
Fleischacker 2009	olanzapina	183	348	52,6	arypirazol	218	355	61,4
Kane 2009	olanzapina	120	281	42,7	arypirazol	143	285	50,2
Lieberman 2005	olanzapina	210	330	63,6	kwetiapina	269	329	81,8
McQuade 2004	olanzapina	113	161	70,1	arypirazol	117	156	74,9
Newcomer 2009	kwetiapina	59	168	35,1	olanzapina	23	169	13,6
Parabiaghi 2016	arypirazol	52	100	52,0	olanzapina	34	103	33,0
PEARL 3 Ext	lurazydon	73	151	48,3	kwetiapina	52	85	61,2
Pigott 2003	arypirazol	84	155	54,2	placebo	110	155	71,0
Tandon 2016	lurazydon	69	144	47,9	placebo	82	141	58,2

Tab. 526. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Chrzanowski 2006	arypiprazol	7	104	6,7	olanzapina	4	110	3,6
Dellva 1997	olanzapina	10	45	22,2	placebo	7	13	53,8
Fleischhacker 2009	olanzapina	41	348	11,8	arypiprazol	53	355	14,9
Kane 2009	olanzapina	10	281	3,6	arypiprazol	31	285	10,9
Lieberman 2005	olanzapina	48	330	14,5	kwetiapina	92	329	28,0
McQuade 2004	olanzapina	14	161	8,5	arypiprazol	23	156	14,5
Newcomer 2009	kwetiapina	7	168	4,2	olanzapina	3	169	1,8
Parabiaghi 2016	arypiprazol	32	100	32,0	olanzapina	18	103	17,5
PEARL 3 Ext	lurazydon	14	151	9,3	kwetiapina	18	85	21,2
Pigott 2003	arypiprazol	42	155	27,1	placebo	76	155	49,0
Tandon 2016	lurazydon	43	144	29,9	placebo	58	141	41,1

Tab. 527. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Chrzanowski 2006	arypiprazol	6	104	5,8	olanzapina	2	110	1,8
Dellva 1997	olanzapina	2	45	4,4	placebo	0	13	0,0
Fleischhacker 2009	olanzapina	54	346	15,6	arypiprazol	70	349	20,1
Kane 2009	olanzapina	26	281	9,3	arypiprazol	27	285	9,5
Lieberman 2005	olanzapina	62	330	18,8	kwetiapina	49	329	14,9
McQuade 2004	olanzapina	31	161	19	arypiprazol	37	156	23,5
Newcomer 2009	kwetiapina	17	168	10,1	olanzapina	3	169	1,8
Parabiaghi 2016	arypiprazol	6	100	6,0	olanzapina	6	103	5,8
PEARL 3 Ext	lurazydon	10	151	6,6	kwetiapina	4	85	4,7
Pigott 2003	arypiprazol	16	155	10,3	placebo	13	155	8,4
Tandon 2016	lurazydon	20	144	13,9	placebo	22	141	15,6

Tab. 528. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane – badania długoterminowe.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Newcomer 2009	AEs	kwetiapina	101	169	59,8	olanzapina	79	168	47,0
PEARL 3 Ext	AEs	lurazydon	97	151	64,2	kwetiapina	61	85	71,8
Pigott 2003	AEs	arypiprazol	122	153	79,7	placebo	118	153	77,1
Tandon 2016	TEAEs	lurazydon	77	144	53,5	placebo	77	141	54,6

Tab. 529. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: stosowanie leków antycholinergicznyc – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Chrzanowski 2006	arypiprazol	22	101	22	olanzapina	29	111	26
Fleischacker 2009	olanzapina	31	346	9,0	arypiprazol	56	349	16,0
Kane 2009	olanzapina	60	281	21,4	arypiprazol	53	285	18,6
Lieberman 2005	olanzapina	25	336	7,4	kwetiapina	11	337	3,3
Newcomer 2009	kwetiapina	7	169	4,2	olanzapina	10	168	5,9
PEARL 3 Ext	lurazydon	29	151	19,2	kwetiapina	5	85	5,9
Pigott 2003	arypiprazol	22	153	14,4	placebo	19	153	12,4
Tandon 2016	lurazydon	15	144	10,4	placebo	6	141	4,3

Tab. 530. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: klinicznie istotny wzrost masy ciała (o >7%) – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Chrzanowski 2006	arypiprazol	10	101	10	olanzapina	27	111	24
Fleischacker 2009	olanzapina	76	176	43	arypiprazol	29	136	21
Kane 2009	olanzapina	29	281	10,3	arypiprazol	47	285	16,4
Lieberman 2005	olanzapina	92	307	30,0	kwetiapina	49	305	16,1
McQuade 2004	olanzapina	58	155	37,4	arypiprazol	21	154	13,6
PEARL 3 Ext	lurazydon	9	78	11,5	kwetiapina	5	33	15,2
Pigott 2003	arypiprazol	9	151	6	placebo	6	151	4

Tab. 531. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana masy ciała – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	arypiprazol	0,04	5,45	101	olanzapina	2,54	5,45	111
Fleischacker 2009	olanzapina	4,74	16,78	317	arypiprazol	0,32	16,78	313
Kane 2009	olanzapina	3,4	5,46	281	arypiprazol	0,3	5,46	285
Lieberman 2005	olanzapina	4,3	7,33	306	kwetiapina	0,5	7,34	337
McQuade 2004	olanzapina	4,23	7,77	49	arypiprazol	-1,37	7,77	41
Newcomer 2009	kwetiapina	3,7	0,64	115	olanzapina	4,6	0,61	146
PEARL 3 Ext	lurazydon	0,7	3,4	78	kwetiapina	1,2	4,6	33
Pigott 2003	arypiprazol	-1,26	5,45	151	placebo	-0,87	0,44	151
Voruganti 2007	olanzapina	7,24	2,43	42	kwetiapina	2,84	1,72	43

Tab. 532. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana poziomu prolaktyny – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	arypiprazol	0,78	20,63	101	olanzapina	9,3	20,63	111
Fleischacker 2009	olanzapina	12,3	39,49	346	arypiprazol	22,2	39,49	349
Kane 2009	olanzapina	-9,63	17,48	281	arypiprazol	-18,52	17,48	285

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Lieberman 2005	olanzapina	-6,1	22,00	336	kwetiapina	-9,3	25,7	337
Newcomer 2009	kwetiapina	-32,1	5,15	115	olanzapina	-22,4	4,74	146
PEARL 3 Ext	lurazydon	0,6	22,57	77	kwetiapina	-0,7	25,7	33
Pigott 2003	arypiprazol	-21	20,63	153	placebo	-13	20,63	153

Tab. 533. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana odstępu QTC – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Chrzanowski 2006	arypiprazol	2,09	18,7	101	olanzapina	8,98	18,7	111
Lieberman 2005	olanzapina	1,2	33,00	336	kwetiapina	5,9	34,88	337
PEARL 3 Ext	lurazydon	5,8	34,88	76	kwetiapina	0,8	34,88	31
Pigott 2003	arypiprazol	-6,94	18,71	141	placebo	-0,01	18,71	141

Tab. 534. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: akatyzyja – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%
Chrzanowski 2006	arypiprazol	5	101	5,0	olanzapina	6	111	5,4
Fleischacker 2009	olanzapina	21	346	6,1	arypiprazol	33	349	9,5
Kane 2009	olanzapina	15	281	5,3	arypiprazol	26	285	9,1
McQuade 2004	olanzapina	5	155	3	arypiprazol	9	154	6
Newcomer 2009	kwetiapina	2	169	1,2	olanzapina	3	168	1,8
PEARL 3 Ext	lurazydon	19	151	12,6	kwetiapina	2	85	2,4
Pigott 2003	arypiprazol	12	153	7,8	placebo	10	153	6,5
Tandon 2016	lurazydon	3	144	2,1	placebo	4	141	2,8

Tab. 535. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana BMI – badania długoterminowe.

Badanie	Interwencja 1	średnia	SD	N	Interwencja 2	średnia	SD	N
Kane 2009	olanzapina	1.25	2	281	arypiprazol	0.11	2	285
Newcomer 2009	kwetiapina	1.3	0.2	115	olanzapina	1.6	0.2	146
PEARL 3 Ext	lurazydon	0.3	1.2	78	kwetiapina	0.5	1.6	33

8.23 Kody wykorzystane w NMA

Model OR z wykorzystaniem efektów stałych

Binomial likelihood, logit link

Fixed effects model

model{

for(i in 1:ns){ # LOOP THROUGH STUDIES

mu[i] ~ dnorm(0, .0001) # vague priors for all trial baselines


```

for (k in 1:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k]) # binomial likelihood
logit(p[i,k]) <- mu[i] + d[t[i,k]] - d[t[i,1]] # model for linear predictor
rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k] # expected value of the numerators
#Deviance contribution
dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k])) + (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) -
log(n[i,k]-rhat[i,k])))
}
resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]]) # summed residual deviance contribution for this trial
}
totresdev <- sum(resdev[]) # Total Residual Deviance
d[1]<=0 # treatment effect is zero for reference treatment
for (k in 2:nt){d[k] ~ dnorm(0,.0001)} # vague priors for treatment effects

# pairwise ORs and LORs for all possible pair-wise comparisons, if nt>2
for (c in 1:(nt-1)){
for (k in (c+1):nt){
or[c,k] <- exp(d[c] - d[k])
lor[c,k] <- (d[c]-d[k])
}
}
}

#data# ns, na, nt, r, n, t
#monitor# or, lor, mu, d, totresdev

```

Model OR z wykorzystaniem efektów losowych

```

# Binomial likelihood, logit link
# Random effects model for multi-arm trials
model{
for(i in 1:ns) { # LOOP THROUGH STUDIES
w[i,1] <- 0 # adjustment for multi-arm trials is zero for control arm
delta[i,1] <- 0 # treatment effect is zero for control arm
mu[i] ~ dnorm(0,.0001) # vague priors for all trial baselines

```

```

for (k in 1:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
r[i,k] ~ dbin(p[i,k],n[i,k]) # binomial likelihood
logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k] # model for linear predictor
rhat[i,k] <- p[i,k] * n[i,k] # expected value of the numerators
#Deviance contribution
dev[i,k] <- 2 * (r[i,k] * (log(r[i,k])-log(rhat[i,k]))) + (n[i,k]-r[i,k]) * (log(n[i,k]-r[i,k]) -
log(n[i,k]-rhat[i,k])))
}
# summed residual deviance contribution for this trial
resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
# trial-specific LOR distributions
delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])
# mean of LOR distributions (with multi-arm trial correction)
md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]
# precision of LOR distributions (with multi-arm trial correction)
taud[i,k] <- tau * 2*(k-1)/k
# adjustment for multi-arm RCTs
w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])
# cumulative adjustment for multi-arm trials
sw[i,k] <- sum(w[i,1:(k-1)]) / (k-1)
}
}
totresdev <- sum(resdev[]) # Total Residual Deviance
d[1]<-0 # treatment effect is zero for reference treatment
# vague priors for treatment effects
for (k in 2:nt){ d[k] ~ dnorm(0,.0001) }
sd ~ dunif(0,5) # vague prior for between-trial SD
tau <- pow(sd,-2) # between-trial precision = (1/between-trial variance)
# pairwise ORs and LORs for all possible pair-wise comparisons, if nt>2
for (c in 1:(nt-1)) {
for (k in (c+1):nt) {
or[c,k] <- exp(d[c] - d[k])
lor[c,k] <- (d[c]-d[k])
}
}

```

```

}
}
}

```

```

#data# ns, na, nt, r, n, t
#monitor# or, lor, mu, d, totresdev, sd

```

Model SMD z wykorzystaniem efektów stałych

```

model{
  for(i in 1:ns){ # LOOP THROUGH STUDIES
    mu[i] ~ dnorm(0, .0001) # vague priors for all trial baselines
    tmp[i] <- sum((n[i,1:na[i]]-1) * sd[i,1:na[i]] * sd[i,1:na[i]])
    pooledSD[i] <- sqrt(tmp[i] / (sum(n[i,1:na[i]]) - na[i]))

    for (k in 1:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
      se[i,k] <- sd[i,k] / sqrt(n[i,k]) # SE of mean in each arm of each
study (in natural units)
      prec[i,k] <- pow(se[i,k], -2) # precision of mean (natural units)
      phiS[i,k] <- mu[i] + d[t[i,k]] - d[t[i,1]] # expected effect in k-th arm of i-
th study (in pooled SD units); mu[i] for k=1
      phi[i,k] <- phiS[i,k] * pooledSD[i]
      y[i,k] ~ dnorm(phi[i,k], prec[i,k]) # normal likelihood
    }
  }
  d[1] <- 0 # treatment effect is zero for control
arm
  for (k in 2:nt){d[k] ~ dnorm(0, .0001)} # vague priors for treatment effects

  for (c in 1:(nt-1)){ # pairwise SMD for all pair-wise comparisons
    for (k in (c+1):nt){
      SMD[c,k] <- (d[k] - d[c])
    }
  }
}

```

```
#data# ns, na, nt, t, y, sd, n
#monitor# SMD, mu, d, pooledSD
```

Model SMD z wykorzystaniem efektów losowych

```
model{
  for(i in 1:ns) { # LOOP THROUGH STUDIES
    mu[i] ~ dnorm(0, .0001) # vague priors for all trial baselines
    tmp[i] <- sum((n[i,1:na[i]]-1) * sd[i,1:na[i]] * sd[i,1:na[i]])
    pooledSD[i] <- sqrt(tmp[i] / (sum(n[i,1:na[i]]) - na[i]))
    w[i,1] <- 0 # adjustment for multi-arm trials is zero for control arm
    delta[i,1] <- 0 # treatment effect is zero for control arm

    for (k in 1:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS
      se[i,k] <- sd[i,k] / sqrt(n[i,k]) # SE of mean in each arm of each
study (in natural units)
      prec[i,k] <- pow(se[i,k], -2) # precision of mean (natural units)
      phiS[i,k] <- mu[i] + delta[i,k] # expected effect in k-th arm of i-
th study (in pooled SD units); mu[i] for k=1
      phi[i,k] <- phiS[i,k] * pooledSD[i]
      y[i,k] ~ dnorm(phi[i,k], prec[i,k]) # normal likelihood
    }

    for (k in 2:na[i]) { # LOOP THROUGH ARMS, AGAIN, STARTING WITH 2
      delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k]) # trial-specific effect distributions
      md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k] # mean of effect distributions,
with multi-arm trial correction
      taud[i,k] <- tau * 2 * (k-1) / k # precision of effect distributions
(with multi-arm trial correction)
      w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]]) # adjustment, multi-arm RCTs
      sw[i,k] <- sum(w[i,1:(k-1)]) / (k-1) # cumulative adjustment for mul-
ti-arm trials
    }
  }

  d[1] <- 0 # treatment effect is zero for control
arm
```

```

for (k in 2:nt){d[k] ~ dnom(0, .0001)}          # vague priors for treatment ef-
fects
tau ~ dgamma(.01, .01)                       # vague prior for between-trial precision
for (c in 1:(nt-1)){                          # pairwise SMD for all pair-wise comparisons
  for (k in (c+1):nt){
    SMD[c,k] <- (d[k] - d[c])
  }
}
}

#data# ns, na, nt, t, y, sd, n
#monitor# SMD, mu, d, pooledSD

```

8.24 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 19.04.2018
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.1
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Uzasadnienie doboru komparatorów zawarto w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, Aneks 8.14, 8.16
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.3, 8.5
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, Aneks 8.20.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, Aneks 8.20.2
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4, Aneks 8.21, 8.22

Wymaganie	Rozdział/Tabela
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.8
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - przegląd systematyczny na dzień 18.12.2017.....	43
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 19.04.2018.....	44
Ryc. 3. Schemat sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej badań krótkoterminowych.....	76
Ryc. 4. Schemat sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej badań długoterminowych.....	77
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.	92
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.	93
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.....	95
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.....	96
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.....	98
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku CGI-S.....	99
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku CGI-S, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.	101
Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: odpowiedź na leczenie.	103
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.....	105
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.	107
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.....	109
Ryc. 16. Czas do nawrotu - krzywa Kaplana-Meiera (Tandon 2016).	117
Ryc. 17. Prawdopodobieństwo nawrotu w ciągu 12 miesięcy w grupach LUR-LUR i kwetiapiny XR - krzywa Kaplana-Meiera (PEARL 3 Ext).	119
Ryc. 18. Prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy w populacji pacjentów, którzy przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę w obu częściach badania, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania - krzywa Kaplana-Meiera.	120
Ryc. 19. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy w grupach LUR-LUR i kwetiapiny XR - krzywa Kaplana-Meiera (PEARL 3 Ext).....	121
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	127

Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.	128
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: poważne zdarzenia niepożądane.	129
Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności lurasydolu w porównaniu z placebo: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	131
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.	134
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: akatyzyja.	136
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: drżenie.	137
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: dystonia.	138
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: parkinsonizm.	139
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zaburzenia pozapiramidowe.	140
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana objawów pozapiramidowych w AIMS.	142
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana objawów pozapiramidowych w BAS.	143
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana objawów pozapiramidowych w SAS.	144
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.	146
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: wzrost wagi.	147
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana masy ciała, kg.	149
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana BMI, kg/m ²	150
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana obwodu w talii, cm.	151
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: sedacja.	152
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL; u kobiet >29,2 ng/mL.	154
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: agitacja.	158
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: bezsenność.	160
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: niepokój.	162
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: senność.	164
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: zawroty głowy.	165
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: ból głowy. ...	172
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa lurasydolu w porównaniu z placebo: ból pleców. .	173

Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: dyspepsja. ..	175
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: nudności.....	177
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: wymioty.	179
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zaparcia.	181
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: sztywność mięśniowo-szkieletowa.	183
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zakażenia górnych dróg oddechowych.	184
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu z placebo: zmęczenie. .	185
Ryc. 54. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania (PRISMA) - przegląd systematyczny na dzień 21.05.2018.....	262
Ryc. 55. Procent hospitalizacji niezależnie od przyczyny, z przyczyn psychiatrycznych oraz z przyczyn związanych ze schizofrenią w grupach pacjentów stosujących lurazydon lub kwetiapinę.....	263
Ryc. 56. Stosunek pacjentów kontynuujących leczenie lurazydonem do pacjentów, którzy przerwali terapię w ciągu roku obserwacji.....	268
Ryc. 57. Stosunek pacjentów kontynuujących terapię lurazydonem do pacjentów, którzy przerwali terapię w ciągu roku obserwacji w zależności od stosowanej dawki leku.	268
Ryc. 58. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 07.11.2018.....	298
Ryc. 59. Strategia wyszukiwania badań dot. stosowania lurazydonu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów ze schizofrenią w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 21.05.2018 r.	305
Ryc. 60. Strategia wyszukiwania badań dot. stosowania lurazydonu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów ze schizofrenią w bazie EMBASE na dzień 21.05.2018 r..	306
Ryc. 61. Strategia wyszukiwania badań dot. stosowania lurazydonu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów ze schizofrenią w bazie Cochrane na dzień 21.05.2018 r.	306
Ryc. 62. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku BPRS/BPRSd, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.	341
Ryc. 63. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku MADRS.	342
Ryc. 64. Metaanaliza skuteczności lurazydonu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku MADRS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.....	343
Ryc. 65. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatorów włączonych do opracowania (PRISMA) - przegląd systematyczny na dzień 04.01.2018.....	361
Ryc. 66. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatorów włączonych do opracowania (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 19.04.2018.....	362

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).	20
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	24
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	27
Tab. 4. Kryteria kwalifikacji badań do metaanalizy sieciowej.	29
Tab. 5. Zestawienie zalecanych dawek leków antypsychotycznych.	30
Tab. 6. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków w odnalezionych opracowaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.	36
Tab. 7. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.	46
Tab. 8. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii – cd.	48
Tab. 9. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.	51
Tab. 10. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii – cd.	51
Tab. 11. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.	53
Tab. 12. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.	55
Tab. 13. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych długoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.	57
Tab. 14. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych długoterminowych badań klinicznych lurazydonu włączonych do analizy.	57
Tab. 15. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych krótkoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	58
Tab. 16. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych długoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	60
Tab. 17. Porównanie charakterystyki pacjentów z krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.	62
Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z powodami zakończenia leczenia, w krótkoterminowych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	63

Tab. 19. Porównanie charakterystyki pacjentów z długoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.	67
Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z powodami zakończenia leczenia, w długoterminowych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	68
Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.....	69
Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.....	72
Tab. 23. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach krótkoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej.	79
Tab. 24. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach krótkoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD).	81
Tab. 25. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach krótkoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD2).	83
Tab. 26. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach długoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej.	84
Tab. 27. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach długoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD).	85
Tab. 28. Dostępność danych dla zdefiniowanych punktów końcowych w badaniach długoterminowych zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (CD).	86
Tab. 29. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.	91
Tab. 30. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.	92
Tab. 31. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.	94
Tab. 32. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.	95
Tab. 33. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.	97
Tab. 34. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S.	98
Tab. 35. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.	100
Tab. 36. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wynik CGI-I.	101
Tab. 37. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odpowiedź na leczenie.	102
Tab. 38. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.	103
Tab. 39. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.	106

Tab. 40. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.....	107
Tab. 41. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.....	110
Tab. 42. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.....	110
Tab. 43. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.....	110
Tab. 44. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.....	111
Tab. 45. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S.....	111
Tab. 46. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.....	111
Tab. 47. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.....	112
Tab. 48. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.....	112
Tab. 49. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS.....	113
Tab. 50. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS.....	113
Tab. 51. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS.....	114
Tab. 52. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CGI-S.....	114
Tab. 53. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: odpowiedź na leczenie.....	114
Tab. 54. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.....	115
Tab. 55. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.....	115
Tab. 56. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 28 tygodni.....	116
Tab. 57. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku całkowitego PANSS po 28 tygodniach.....	117
Tab. 58. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CGI-S po 28 tygodniach.....	117
Tab. 59. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.....	118
Tab. 60. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.....	118

Tab. 61. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy.	119
Tab. 62. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy w populacji pacjentów, którzy przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę w obu częściach badania, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania.	119
Tab. 63. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo hospitalizacji w czasie 12 miesięcy.	120
Tab. 64. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: prawdopodobieństwo hospitalizacji w czasie 12 miesięcy wśród pacjentów, którzy a priori spełnili kryteria nawrotu.	121
Tab. 65. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów, którzy w ciągu 12 miesięcy spełnili kryteria pełnej remisji według Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG).	121
Tab. 66. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	122
Tab. 67. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	122
Tab. 68. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	123
Tab. 69. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali negatywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	123
Tab. 70. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	123
Tab. 71. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	124
Tab. 72. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CGI-S po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	124
Tab. 73. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CGI-S po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	124
Tab. 74. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w ciągu 12 miesięcy w grupie LUR-LUR.	125
Tab. 75. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny w ciągu 12 miesięcy w grupie PBO-LUR.	125
Tab. 76. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności w ciągu 12 miesięcy w grupie LUR-LUR.	125

Tab. 77. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności w ciągu 12 miesięcy w grupie PBO-LUR.	126
Tab. 78. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.....	126
Tab. 79. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ciężkie zdarzenia niepożądane.	128
Tab. 80. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: poważne zdarzenia niepożądane.	129
Tab. 81. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: liczba zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych jako ciężkie.	130
Tab. 82. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: liczba zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych jako poważne. ...	130
Tab. 83. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	130
Tab. 84. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.	132
Tab. 85. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych i akatyzi.	132
Tab. 86. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu akatyzi.....	132
Tab. 87. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu podniesionego poziomu prolaktyny.....	132
Tab. 88. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: przynajmniej jedno zdarzenie pozapiramidowe.	133
Tab. 89. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.....	133
Tab. 90. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: akatyzia.....	135
Tab. 91. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: drżenie.....	136
Tab. 92. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: dystonia.	137
Tab. 93. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: parkinsonizm.	138
Tab. 94. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: skurcze mięśni.	139
Tab. 95. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia pozapiramidowe.	140
Tab. 96. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zdarzenia pozapiramidowe.....	140

Tab. 97. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w AIMS.	141
Tab. 98. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku AIMS z normy do nieprawidłowego.	142
Tab. 99. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w BAS.	142
Tab. 100. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku BAS globalnej oceny klinicznej aktywności z umiarkowanego do ciężkiego.	143
Tab. 101. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w SAS.....	143
Tab. 102. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku SAS z normy do nieprawidłowego.	144
Tab. 103. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.	145
Tab. 104. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) spadek wagi.	146
Tab. 105. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wzrost wagi.	146
Tab. 106. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana masy ciała, kg.	148
Tab. 107. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana BMI, kg/m ²	149
Tab. 108. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.	150
Tab. 109. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: sedacja.....	151
Tab. 110. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn $> 17,7$ ng/mL; u kobiet $>29,2$ ng/mL.	153
Tab. 111. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.....	154
Tab. 112. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny u kobiet, ng/mL.	155
Tab. 113. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny u mężczyzn, ng/mL.	155
Tab. 114. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odstęp QTc >500 ms.	156
Tab. 115. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wzrost odstępu QTc ≥ 60 ms.	156
Tab. 116. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana QTc, ms.	157
Tab. 117. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: agitacja.	157

Tab. 118. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: artralgia.....	158
Tab. 119. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: bezsenność.	159
Tab. 120. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: bradykinezja.	160
Tab. 121. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: hipokinezja.	160
Tab. 122. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: myśli samobójcze.....	161
Tab. 123. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: napadowe przymusowe patrzenie w górę w pozapalnym parkinsonizmie.	161
Tab. 124. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: nerwowość.....	161
Tab. 125. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: niepokój.....	161
Tab. 126. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: objaw koła zębatego.	162
Tab. 127. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.	162
Tab. 128. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: senność.....	163
Tab. 129. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku ESS (senność w ciągu dnia).	164
Tab. 130. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zawroty głowy.	164
Tab. 131. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL.	165
Tab. 132. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.....	166
Tab. 133. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 100 mg/dL.	166
Tab. 134. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.	167
Tab. 135. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.	167
Tab. 136. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6 mg/dL.	167
Tab. 137. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana HbA1c, %.....	168
Tab. 138. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.	168

Tab. 139. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.	168
Tab. 140. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL.	169
Tab. 141. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.	169
Tab. 142. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL.	170
Tab. 143. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.	170
Tab. 144. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana HOMA-IR, U.	170
Tab. 145. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból głowy.	171
Tab. 146. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból pleców.	172
Tab. 147. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból w kończynie.	173
Tab. 148. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ból zębów.	173
Tab. 149. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: biegunka.	174
Tab. 150. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: dyskomfort w jamie brzusznej.	174
Tab. 151. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: dyspepsja.	174
Tab. 152. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: nadmierne wydzielanie śliny.	175
Tab. 153. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: nudności.	176
Tab. 154. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: ślinotok.	177
Tab. 155. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: suchość w ustach.	177
Tab. 156. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wymioty.	178
Tab. 157. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: wzmożony apetyt.	179
Tab. 158. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zaparcia.	179
Tab. 159. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmniejszony apetyt.	181
Tab. 160. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących benzodiazepiny.	181

Tab. 161. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących lorazepam.	182
Tab. 162. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących lorazepam i benzodiazepiny nasenne.	182
Tab. 163. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśniowo-szkieletowa.	182
Tab. 164. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśni.	183
Tab. 165. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: kręcz szyi.	183
Tab. 166. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychotyczne.	183
Tab. 167. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zakażenia górnych dróg oddechowych.....	184
Tab. 168. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmęczenie.	184
Tab. 169. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej, mm Hg.....	185
Tab. 170. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej, mm Hg.	185
Tab. 171. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana temperatury ciała, st.C.	185
Tab. 172. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana tętna, uderzenia/min.	186
Tab. 173. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.....	186
Tab. 174. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	186
Tab. 175. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.....	187
Tab. 176. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: akatyzyja.....	187
Tab. 177. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: drżenie.....	187
Tab. 178. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: dystonia.	188
Tab. 179. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: parkinsonizm.	188
Tab. 180. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.	188
Tab. 181. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: wzrost wagi.	188

Tab. 182. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana masy ciała, kg.	189
Tab. 183. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana BMI, kg/m ²	189
Tab. 184. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.	189
Tab. 185. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: sedacja.	190
Tab. 186. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL; u kobiet >29,2 ng/mL.	190
Tab. 187. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.	190
Tab. 188. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: odstęp QTcF >500ms.	191
Tab. 189. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: wzrost odstępu QTcF ≥60ms.	191
Tab. 190. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana QTc, ms.	191
Tab. 191. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: agitacja.	191
Tab. 192. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: bezsenność.	192
Tab. 193. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: nerwowość.	192
Tab. 194. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: niepokój.	192
Tab. 195. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: senność.	192
Tab. 196. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zawroty głowy.	192
Tab. 197. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL.	193
Tab. 198. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.	193
Tab. 199. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 100 mg/dL.	193
Tab. 200. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.	193
Tab. 201. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.	194
Tab. 202. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6 mg/dL.	194

Tab. 203. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana HbA1c, %.....	194
Tab. 204. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.	194
Tab. 205. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.	194
Tab. 206. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL.....	195
Tab. 207. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.	195
Tab. 208. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL.	195
Tab. 209. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.....	195
Tab. 210. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana HOMA-IR, U.....	196
Tab. 211. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: ból głowy.	196
Tab. 212. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: ból pleców.	196
Tab. 213. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: ból zębów.	196
Tab. 214. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: dyspepsja.	196
Tab. 215. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: nadmierne wydzielanie śliny.	197
Tab. 216. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: nudności.	197
Tab. 217. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: suchość w ustach.	197
Tab. 218. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: wymioty.	197
Tab. 219. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: wzmożony apetyt.	198
Tab. 220. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zaparcia.....	198
Tab. 221. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmniejszony apetyt.	198
Tab. 222. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.	198
Tab. 223. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśniowo-szkieletowa.	198
Tab. 224. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychiatryczne.	199

Tab. 225. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.....	199
Tab. 226. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	199
Tab. 227. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych.	200
Tab. 228. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakończenie leczenia z powodu akatyzi.....	200
Tab. 229. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: przynajmniej jedno zdarzenie pozapiramidowe.	200
Tab. 230. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.....	201
Tab. 231. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: akatyzi.....	201
Tab. 232. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: drżenie.....	201
Tab. 233. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: dystonia.....	202
Tab. 234. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: parkinsonizm.	202
Tab. 235. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w BAS.	202
Tab. 236. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana objawów pozapiramidowych w SAS.....	202
Tab. 237. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.	203
Tab. 238. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: wzrost wagi.....	203
Tab. 239. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana masy ciała, kg.	203
Tab. 240. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana BMI, kg/m ²	204
Tab. 241. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.	204
Tab. 242. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn $> 17,7$ ng/mL; u kobiet $>29,2$ ng/mL.	205
Tab. 243. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.....	205
Tab. 244. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: odstęp QTc >500 ms.....	205
Tab. 245. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana QTc, ms.	205

Tab. 246. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: agitacja.	206
Tab. 247. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: bezsenność.	206
Tab. 248. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: bradykinezja.	206
Tab. 249. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: hipokinezja.	206
Tab. 250. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: napadowe przymusowe patrzenie w górę w pozapalnym parkinsonizmie.	206
Tab. 251. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: niepokój.....	207
Tab. 252. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: objaw koła zębatego.	207
Tab. 253. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: senność.....	207
Tab. 254. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku ESS (senność w ciągu dnia).	207
Tab. 255. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zawroty głowy.	208
Tab. 256. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: > 200 mg/dL.	208
Tab. 257. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.....	208
Tab. 258. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy na wysoki: > 100 mg/dL.	208
Tab. 259. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.	208
Tab. 260. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.	209
Tab. 261. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HbA1c na wysoki: > 6 mg/dL.	209
Tab. 262. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana HbA1c, %.....	209
Tab. 263. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.	209
Tab. 264. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.	209
Tab. 265. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu LDL na wysoki: > 129 mg/dL.....	210
Tab. 266. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.	210

Tab. 267. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicycydów na wysoki: >203 mg/dL.	210
Tab. 268. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana poziomu trójglicycydów, mg/dL.....	210
Tab. 269. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: artralgia.....	210
Tab. 270. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: ból głowy.....	211
Tab. 271. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: dyspepsja.	211
Tab. 272. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: nudności.	211
Tab. 273. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: suchość w ustach.	211
Tab. 274. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: ślinotok.....	212
Tab. 275. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: wymioty.	212
Tab. 276. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zaparcia.....	212
Tab. 277. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: hipotensja ortostatyczna.	212
Tab. 278. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: tachykardia ortostatyczna.....	212
Tab. 279. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: sztywność mięśni.	213
Tab. 280. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: kręcz szyi.	213
Tab. 281. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zaburzenia psychotyczne.....	213
Tab. 282. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zakażenia górnych dróg oddechowych.....	213
Tab. 283. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: co najmniej 1 zdarzenie niepożądane.	214
Tab. 284. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: ciężkie zdarzenia niepożądane.	214
Tab. 285. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: zakończenie leczenia z powodu AEs.	214
Tab. 286. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.....	215
Tab. 287. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: akatyzja.....	215
Tab. 288. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi.	215

Tab. 289. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: wzrost wagi.....	215
Tab. 290. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: sedacja.....	216
Tab. 291. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: inne zdarzenia niepożądane.	216
Tab. 292. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z placebo w badaniach długoterminowych: inne parametry bezpieczeństwa.....	217
Tab. 293. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.	218
Tab. 294. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: przynajmniej jedno zdarzenie pozapiramidowe.	218
Tab. 295. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.....	219
Tab. 296. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: akatyzya.....	219
Tab. 297. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: parkinsonizm.	219
Tab. 298. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie AIMS - bez zmian.	220
Tab. 299. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie AIMS - pogorszenie.....	220
Tab. 300. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie AIMS - poprawa.	220
Tab. 301. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie BAS - bez zmian.	221
Tab. 302. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie BAS - pogorszenie.	221
Tab. 303. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie BAS - poprawa.	221
Tab. 304. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie SAS - normalizacja nieprawidłowego wyniku.....	221
Tab. 305. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: znacząca zmiana w ocenie SAS - pogorszenie prawidłowego wyniku.....	222
Tab. 306. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi po 6 miesiącach.	222
Tab. 307. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) wzrost wagi po 12 miesiącach.	222
Tab. 308. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: wzrost masy ciała.....	223
Tab. 309. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana masy ciała, kg.....	223

Tab. 310. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana BMI, kg/m ² .	224
Tab. 311. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana obwodu w talii, cm.	224
Tab. 312. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.	225
Tab. 313. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odstęp QTcF >500ms.	225
Tab. 314. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: wzrost odstępu QTcF ≥60ms.	225
Tab. 315. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana QTcF, ms.	226
Tab. 316. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: agitacja.	226
Tab. 317. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: bezsenność.	226
Tab. 318. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: niepokój.	226
Tab. 319. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana HbA1c, %.	227
Tab. 320. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana HOMA-IR, U.	227
Tab. 321. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.	227
Tab. 322. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.	227
Tab. 323. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.	228
Tab. 324. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.	228
Tab. 325. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.	228
Tab. 326. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.	228
Tab. 327. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: ból głowy.	228
Tab. 328. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: biegunka.	229
Tab. 329. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: nudności.	229
Tab. 330. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: wymioty.	229
Tab. 331. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: odsetek pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne.	230

Tab. 332. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: hipotensja ortostatyczna.	230
Tab. 333. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: schizofrenia.....	230
Tab. 334. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: tachykardia ortostatyczna.....	230
Tab. 335. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zaburzenia psychiatryczne.	231
Tab. 336. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne ciągłe) – badania krótkoterminowe.	232
Tab. 337. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania krótkoterminowe.	232
Tab. 338. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne binarne) – badania krótkoterminowe.	232
Tab. 339. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne ciągłe) – badania krótkoterminowe.	233
Tab. 340. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne ciągłe) – badania długoterminowe.....	234
Tab. 341. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania długoterminowe.....	234
Tab. 342. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne binarne) – badania długoterminowe.	234
Tab. 343. Wyniki metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne ciągłe) – badania długoterminowe.	235
Tab. 344. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne ciągłe) – badania krótkoterminowe, z wyłączeniem badań zakończonych niepowodzeniem (<i>failed studies</i>).....	235
Tab. 345. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania krótkoterminowe, z wyłączeniem badań zakończonych niepowodzeniem (<i>failed studies</i>).....	236
Tab. 346. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne ciągłe) – badania długoterminowe.....	236
Tab. 347. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. skuteczności (zmienne binarne) – badania długoterminowe, z uwzględnieniem badania Pigott 2003.	237
Tab. 348. Analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. bezpieczeństwa (zmienne binarne) – badania długoterminowe, z uwzględnieniem badania Pigott 2003.	237
Tab. 349. Charakterystyka jednoramiennych badań fazy przedłużonej włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii.	238
Tab. 350. Charakterystyka jednoramiennych badań fazy przedłużonej włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii – cd.	239
Tab. 351. Porównanie charakterystyki pacjentów z otwartych badań jednoramiennych fazy przedłużonej włączonych do opracowania.	240

Tab. 352. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w otwartych jednoramiennych badaniach fazy przedłużonej zakwalifikowanych do analizy.....	240
Tab. 353. Zestawienie punktów końcowych otwartych badań jednoramiennych fazy przedłużonej włączonych do analizy.	241
Tab. 354. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pełnej remisji wg Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG).....	242
Tab. 355. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS po 6 miesiącach.	242
Tab. 356. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS po 22 lub 24 miesiącach.....	243
Tab. 357. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS po 22 lub 24 miesiącach.....	243
Tab. 358. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS 22 lub 24 miesiącach.....	244
Tab. 359. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku CGI-S po 22 lub 24 miesiącach.....	244
Tab. 360. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana wyniku MADRS po 22 lub 24 miesiącach.	244
Tab. 361. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny.	245
Tab. 362. Skuteczność lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.....	245
Tab. 363. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.	246
Tab. 364. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: poważne zdarzenia niepożądane.	246
Tab. 365. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: ciężkie zdarzenia niepożądane.	246
Tab. 366. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	247
Tab. 367. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: co najmniej jedno pozapiramidowe zdarzenie niepożądane.	247
Tab. 368. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne.....	247
Tab. 369. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: akatyzja.	247
Tab. 370. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: drżenie.....	248
Tab. 371. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: dystonia.	248
Tab. 372. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: parkinsonizm.	248

Tab. 373. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana ocen objawów pozapiramidowych w skalach AIMS, BAS i SAS po 22 miesiącach.....	249
Tab. 374. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana oceny objawów pozapiramidowych w skalach SAS, BAS i AIMS.	249
Tab. 375. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) masy ciała.	250
Tab. 376. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: istotny klinicznie ($\geq 7\%$) spadek masy ciała.	250
Tab. 377. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: wzrost wagi.	250
Tab. 378. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana masy ciała, kg.....	251
Tab. 379. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana BMI z nadwagi/otyłości do normy.	251
Tab. 380. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana BMI z niedowagi/normy do nadwagi.	251
Tab. 381. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana BMI, kg/m ²	252
Tab. 382. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana obwodu w talii, cm.....	252
Tab. 383. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu prolaktyny na wysoki: u mężczyzn > 17,7 ng/mL; u kobiet >29,2 ng/mL.	253
Tab. 384. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL.	253
Tab. 385. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: odstęp QTc >500ms.	254
Tab. 386. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: wzrost odstępu QTc ≥ 60 ms.	254
Tab. 387. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana QTc, ms.	254
Tab. 388. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: bezsenność.....	254
Tab. 389. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: nerwowość.....	255
Tab. 390. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: niepokój.....	255
Tab. 391. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: senność.....	255
Tab. 392. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu cholesterolu całkowitego.	255
Tab. 393. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL.	256

Tab. 394. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu HDL na niski: < 35 mg/dL.....	256
Tab. 395. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL.....	256
Tab. 396. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu LDL.....	256
Tab. 397. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL.....	257
Tab. 398. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu glukozy.....	257
Tab. 399. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu glukozy, mg/dL.....	257
Tab. 400. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu HbA1c.....	257
Tab. 401. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana HbA1c, %.....	258
Tab. 402. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu insuliny na wysoki: > 28mU/L.....	258
Tab. 403. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu insuliny, mg/dL.....	258
Tab. 404. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząca zmiana poziomu trójglicerydów.....	258
Tab. 405. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zmiana poziomu trójglicerydów, mg/dL.....	259
Tab. 406. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: ból głowy.....	259
Tab. 407. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: nudności.....	259
Tab. 408. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: wymioty.....	260
Tab. 409. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: znacząco odbiegające od normy wyniki prób wątrobowych po 24 miesiącach.....	260
Tab. 410. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: myśli samobójcze.....	260
Tab. 411. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: pogorszenie schizofrenii.....	260
Tab. 412. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: schizofrenia.....	260
Tab. 413. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: zaburzenia psychotyczne lub ostra psychoza.....	260
Tab. 414. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: próba samobójcza.....	261
Tab. 415. Bezpieczeństwo lurazydonu w jednoramiennych badaniach otwartych: przyjmowanie innych leków.....	261

Tab. 416. Adherencja pacjentów z grupy Medicaid w ciągu 6 miesięcy badania.	264
Tab. 417. Adherencja pacjentów z ubezpieczeniem komercyjnym w ciągu 6 miesięcy badania.....	265
Tab. 418. Charakterystyka populacji.....	266
Tab. 419. Stosowane dawki lurazydonu.....	267
Tab. 420. Działania niepożądane lurazydonu.	270
Tab. 421. Zestawienie zidentyfikowanych badań wtórych wraz z celem przeprowadzonych analiz.....	284
Tab. 422. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.12.2017.	288
Tab. 423. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 18.12.2017.	288
Tab. 424. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 18.12.2017.	289
Tab. 425. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.04.2018.....	290
Tab. 426. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 19.04.2018.....	290
Tab. 427. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 19.04.2018.....	291
Tab. 428. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.01.2018.....	292
Tab. 429. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 04.01.2018.....	292
Tab. 430. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 04.01.2018.....	293
Tab. 431. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.04.2018.	293
Tab. 432. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 19.04.2018.....	294
Tab. 433. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowanych w analizie komparatorów w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 19.04.2018.....	294
Tab. 434. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 07.11.2018.....	295

Tab. 435. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie EMBASE na dzień 07.11.2018.....	296
Tab. 436. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu w leczeniu schizofrenii w bazie Cochrane na dzień 07.11.2018.....	297
Tab. 437. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu.	300
Tab. 438. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu.....	300
Tab. 439. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych włączonych do analizy w ramach aktualizacji przeglądu.....	300
Tab. 440. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności z badania NCT01614899.	301
Tab. 441. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności z badania NCT00711269.	302
Tab. 442. Zestawienie wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa z badania NCT01614899.....	303
Tab. 443. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych z badania NCT01614899.....	303
Tab. 444. Zestawienie wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa z badania NCT00711269.....	304
Tab. 445. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych z badania NCT00711269.....	304
Tab. 446. Ocena jakości badań wtórych wg skali AMSTAR (AMSTAR).....	307
Tab. 447. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	320
Tab. 448. Ocena jakości badań Newcomer 2018 i Rajagopalan 2017 wg skali NOS dla badań kohortowych.....	322
Tab. 449. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).....	323
Tab. 450. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku BPRS/BPRSd.....	340
Tab. 451. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku BPRS/BPRSd, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.....	340
Tab. 452. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS.	341
Tab. 453. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS, z uwzględnieniem badania Potkin 2015.	342
Tab. 454. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku NSA-16.....	343
Tab. 455. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa FAS (Full analysis sample).	343
Tab. 456. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa EAS (Evaluable analysis sample).	344
Tab. 457. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku QWB-S.	344

Tab. 458. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MSQ.	344
Tab. 459. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku podskali kognitywnej PANSS.	344
Tab. 460. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku UPSA-B.....	344
Tab. 461. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: odsetek pacjentów z oceną CGI-I 1 lub 2.	345
Tab. 462. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: czas ekspozycji na badane leczenie, dni.....	345
Tab. 463. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS.	345
Tab. 464. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MADRS.	345
Tab. 465. Porównanie skuteczności lurazydonu z placebo w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku NSA-16.....	346
Tab. 466. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa FAS (Full analysis sample).	346
Tab. 467. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku CogState, grupa EAS (Evaluable analysis sample). ...	346
Tab. 468. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku QWB-S.	346
Tab. 469. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku MSQ.	346
Tab. 470. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana wyniku UPSA-B.....	347
Tab. 471. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach krótkoterminowych: zmiana zdolności funkcjonalnej ocenianej wg UPSA-B.....	347
Tab. 472. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 19 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	347
Tab. 473. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 19 tygodniach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	347
Tab. 474. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	348
Tab. 475. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku CogState po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	348
Tab. 476. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku MADRS po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.....	348

Tab. 477. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku MADRS po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie PBO-LUR.	348
Tab. 478. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana wyniku NSA-16 po 12 miesiącach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	348
Tab. 479. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych: zmiana zdolności funkcjonalnej wg UPSA-B po 32 tygodniach badania długoterminowego w grupie LUR-LUR.	349
Tab. 480. Skala PANSS z podziałem na podskale i poszczególne elementy oceniane przez klinicystę.	349
Tab. 481. Skala punktacji CGI-S wraz z definicjami.	355
Tab. 482. Skala punktacji CGI-I wraz z definicjami.	355
Tab. 483. Zakresy wyników MADRS i ich interpretacja.	356
Tab. 484. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii.	364
Tab. 485. Charakterystyka krótkoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii – cd.	369
Tab. 486. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii.	371
Tab. 487. Charakterystyka długoterminowych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów w leczeniu schizofrenii – cd.	373
Tab. 488. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.	375
Tab. 489. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.	376
Tab. 490. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych krótkoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	377
Tab. 491. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych długoterminowych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	384
Tab. 492. Porównanie charakterystyki pacjentów z krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.	387
Tab. 493. Porównanie charakterystyki pacjentów z długoterminowych badań klinicznych włączonych do opracowania.	392
Tab. 494. Zestawienie punktów końcowych krótkoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.	394
Tab. 495. Zestawienie punktów końcowych długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy.	399
Tab. 496. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) – badania krótkoterminowe.	402

Tab. 497. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali pozytywnej – badania krótkoterminowe.....	403
Tab. 498. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali negatywnej – badania krótkoterminowe.	405
Tab. 499. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali ogólnej – badania krótkoterminowe.	407
Tab. 500. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana CGI-S – badania krótkoterminowe.	408
Tab. 501. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana CGI-I – badania krótkoterminowe.	409
Tab. 502. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – badania krótkoterminowe.	409
Tab. 503. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny – badania krótkoterminowe.	411
Tab. 504. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności – badania krótkoterminowe.	412
Tab. 505. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – badania krótkoterminowe.	414
Tab. 506. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane – badania krótkoterminowe.	415
Tab. 507. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane – badania krótkoterminowe.	417
Tab. 508. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: stosowanie leków antycholinergicznycy – badania krótkoterminowe.	418
Tab. 509. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: klinicznie istotny wzrost masy ciała (o >7%) – badania krótkoterminowe.	418
Tab. 510. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zdarzenia EPS – badania krótkoterminowe.	420
Tab. 511. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana masy ciała – badania krótkoterminowe.	420
Tab. 512. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: sedacja – badania krótkoterminowe.	421
Tab. 513. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: długość odstępu QTC – badania krótkoterminowe.	422
Tab. 514. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana poziomu prolaktyny – badania krótkoterminowe.	422
Tab. 515. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: akatyzja – badania krótkoterminowe.	423
Tab. 516. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: parkinsonizm – badania krótkoterminowe.	424
Tab. 517. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: drżenie – badania krótkoterminowe.	425
Tab. 518. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: dystonia – badania krótkoterminowe.	425

Tab. 519. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: nawrót – badania długoterminowe.....	427
Tab. 520. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: hospitalizacje – badania długoterminowe.....	427
Tab. 521. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) – badania długoterminowe.....	427
Tab. 522. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali pozytywnej – badania długoterminowe.....	427
Tab. 523. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana PANSS podskali negatywnej – badania długoterminowe.....	428
Tab. 524. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana CGI-S – badania długoterminowe.....	428
Tab. 525. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny – badania długoterminowe.....	428
Tab. 526. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności – badania długoterminowe.....	429
Tab. 527. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – badania długoterminowe.....	429
Tab. 528. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane – badania długoterminowe.....	429
Tab. 529. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: stosowanie leków antycholinergicznycy – badania długoterminowe.	430
Tab. 530. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: klinicznie istotny wzrost masy ciała (o >7%) – badania długoterminowe.	430
Tab. 531. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana masy ciała – badania długoterminowe.....	430
Tab. 532. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana poziomu prolaktyny – badania długoterminowe.	430
Tab. 533. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana odstępu QTC – badania długoterminowe.....	431
Tab. 534. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: akatyzja – badania długoterminowe.....	431
Tab. 535. Dane jednostkowe dla punktu końcowego: zmiana BMI – badania długoterminowe.....	431

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AMSTAR 2** Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*, 358, j4008.
AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php dostęp: 06.03.2018
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** [REDACTED]
- Awad 2014** Awad G, Hassan M, Loebel A, Hsu J, Pikalov A, Rajagopalan K. Health-related quality of life among patients treated with lurasidone: results from a switch trial in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014 Feb 23;14:53.
- Awad 2016** Awad G, Ng-Mak D, Rajagopalan K, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Long-term health-related quality of life improvements among patients treated with lurasidone: results from the open-label extension of a switch trial in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2016 Jun 1;16:176.
- Axelrod 1993** Axelrod, B. N., Goldman, R. S., & Alphas, L. D. (1993). Validation of the 16-item negative symptom assessment. *Journal of psychiatric research*, 27(3), 253-258.
- Barnes 1989** Barnes, T.R.E., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry* 154 (5), 672-676.
- Bull 2017** Bull, P. (2017). Rating Scales and Safety Measurements in Bipolar Disorder and Schizophrenia-A Reference Guide. *PSYCHOPHARMACOL BULL*, 47(3), 77-109.
- Busner 2007** Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(7), 28.
- ChPL Abilify** Charakterystyka produktu leczniczego Abilify
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200406047847/anx_7847_pl.pdf dostęp: 04.01.2018
- ChPL Latuda** Charakterystyka produktu leczniczego Latuda
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137460/anx_137460_pl.pdf dostęp: 04.01.2018
- ChPL Seroquel** Charakterystyka produktu leczniczego Seroquel
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel_XR_30/WC500167535.pdf dostęp: 04.01.2018
- ChPL Zyprexa** Charakterystyka produktu leczniczego Zyprexa
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138820/anx_138820_pl.pdf dostęp: 04.01.2018
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- CogState** <https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/featured-batteries/> dostęp 20.03.2018
- Correll 2016a** Correll, C. U., Cucchiaro, J., Silva, R., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2016). Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study. *CNS spectrums*, 21(5), 393-402.
- EPAR Latuda** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002713/WC500164685.pdf dostęp: 25.05.2018
- FDA CDER** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s0005

- Latuda** [umR.pdf](#) dostęp: 25.05.2018
- Gardner 2010** Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93.
- Guy 1976** Guy, W. (Ed.), 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM76-338. US Department of Health, Education, and Welfare, Washington, DC, pp. 534-537.
- Kay 1987** Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261-275.
- Laughren 2001** Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry*. 2001 Nov;16(7):418-23
- Leucht 2013** Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Kissling, W. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951-962.
- Leucht 2017** Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., ... & Geddes, J. R. (2017). Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *American journal of psychiatry*, *appi-ajp*
- 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
- McEvoy 2013** McEvoy JP, Citrome L, Hernandez D, Cucchiari J, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Feb;74(2):170-9.
- Montgomery 1979** Montgomery, S.A., Åsberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134 (4), 382-389.
- MRC Biostatistics Unit** <https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/> dostęp 06.06.2018
- NeuroCog** <https://www.neurocogtrials.com/resources-and-tools/upsa/> dostęp 20.03.2018
- Newcomer 2018** Newcomer, J. W., Ng-Mak, D., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2018). Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: a US claims database analysis. *BMC health services research*, 18(1), 243.
- Osborne 2018** Osborne, I. J., Mace, S., & Taylor, D. (2018). A prospective year-long follow-up of lurasidone use in clinical practice: factors predicting treatment persistence. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2045125317749740.
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Przeliczniki** http://hipercholesterolemia.com.pl/Baza_wiedzy,5 dostęp: 21.05.2018
<https://cukrzycapolska.pl/narzedzia-kalkulatory/przelicznik-jednostek-cukru-we-krwi/> dostęp 20.05.2018
- Rajagopalan 2017** Rajagopalan, K., Wade, S., Meyer, N., & Loebel, A. (2017). Real-world adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Current medical research and opinion*, 33(5), 813-820.
- RANCP 2016** Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 May;50(5):410-72

- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- SEN** http://www.sen-instytut.pl/skala_sennosci_epworth.html dostęp 20.03.2018
- Simpson 1970** Simpson, G.M., Angus, J.W.S., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* (Suppl. 212), 11-19.
- skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- skala NOS** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
- Snaith 1986** Snaith, R. P., Harrop, F. M., Newby, T. D., & Teale, C. (1986). Grade Scores of the Montgomery–Åsberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *The British journal of psychiatry*, 148(5), 599-601.
- Stahl 2013** Stahl, S. M., Cucchiaro, J., Simonelli, D., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2013). Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(5), 507-515.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Ventura 2000** Ventura, J., Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Gutkind, D., & Gilbert, E. A. (2000). Symptom dimensions in recent-onset schizophrenia and mania: a principal components analysis of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychiatry research*, 97 (2), 129-135.
- Weiden 2004** Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004 Aug;55(8):886-91.
- WFBS 2012 (part 1)** Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):318-78