



IGNORANTIA NOCET

Trevicta[®] (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 14.02.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 14 lutego 2019 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4330.3.2019.AKJ.2 z dnia 4 lutego 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 19 grudnia 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy; • Opis badań wtórnych włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja pełnych tekstów; • Opis badań wtórnych włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń; • Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja abstraktów; • Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis badań pierwotnych włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis badań pierwotnych włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	19
3.1. Źródła danych	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	20
3.3. Strategia wyszukiwania	20
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	22
3.5. Badania włączone	24
3.6. Ocena jakości badań.....	28
3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	28
3.8. Włączone badania pierwotne	29
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	29
3.8.2. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych – analiza uzupełniająca.....	33
3.8.3. Punkty końcowe	40
3.9. Ekstrakcja danych	53
3.10. Ocena jakości informacji	53
3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	57

3.12. Ocena skuteczności PP3M vs PLC na podstawie badania randomizowanego	60
3.12.1. Nawrót choroby	61
3.12.2. Remisja choroby	65
3.12.3. Ocena objawów schizofrenii	67
3.13. Ocena skuteczności PP3M vs PP1M na podstawie badania randomizowanego	72
3.13.1. Nawrót choroby	73
3.13.2. Remisja choroby	77
3.13.3. Ocena objawów schizofrenii	79
3.14. Ocena bezpieczeństwa PP3M vs PLC na podstawie badania randomizowanego ...	86
3.14.1. Zgony	87
3.14.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem	87
3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	89
3.14.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	91
3.14.5. Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia	98
3.14.6. Hospitalizacje	98
3.15. Ocena bezpieczeństwa PP3M vs PP1M na podstawie badania randomizowanego	101
3.15.1. Zgony	102
3.15.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem	102
3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	103
3.15.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	105

3.15.5. Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia	116
3.15.6. Ocena objawów pozapiramidowych w skali BARS	116
3.15.7. Zmiana masy ciała, parametrów laboratoryjnych i objawów pozapiramidowych	117
3.15.8. Hospitalizacje	119
3.16. Uzupełniająca analiza dotycząca stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych	121
3.16.1. Wskaźnik MPR i PDC	121
3.16.2. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (adherencja)	123
3.16.3. Leki przeciwpsychotyczne	125
3.16.4. Hospitalizacje i wizyty w innych ośrodkach medycznych	129
3.17. Uzupełniająca analiza skuteczności leków przeciwpsychotycznych na podstawie obserwacyjnych badań <i>Tiihonen 2017</i> i <i>Taipale 2017</i>	134
3.17.1. Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	135
3.17.2. Ryzyko hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej	145
3.17.3. Niepowodzenie leczenia	148
3.17.4. Zgon	159
3.18. Uzupełniająca analiza dotycząca występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP na podstawie publikacji <i>Weiden 2017</i>	171
3.18.1. Nawrót choroby	171
3.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	175
3.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	175
3.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Trevicta®	176

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu wydanego przez FDA	189
3.20.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez URPLW MiPB	191
3.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	192
3.20.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	194
4. Ograniczenia	195
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	197
6. Dyskusja	202
7. Załączniki	206
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	206
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	207
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	208
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	209
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)	215
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	218
7.6.1. <i>Berwaerts 2015, Chirila 2017</i>	218
7.6.2. <i>Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017</i>	222
7.7. Badanie <i>Berwaerts 2015</i> bezpieczeństwo <5% w 1 z grup	228
7.8. Badanie <i>Savitz 2016</i> bezpieczeństwo <5% w 1 z grup	228
7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	231
7.10. Skale oceny jakości badań	239

7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	247
7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	247
8. Spis tabel	250
9. Spis rysunków	253
10. Bibliografia.....	254

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BARS	ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> – skala oceny nasilenia akatyzji
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BZD	benzodiazepiny
CCI	ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> – indeks współwystępujących chorób Charlson'a
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression Scale Severity</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca nasilenia
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DSM	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych</i> . Klasyfikacja zaburzeń psychicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina o dużej gęstości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – internetowy system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej
IVRS	ang. <i>Interactive Voice Response System</i> – internetowy system głosowy
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o małej gęstości
LSMD	ang. <i>Least Squares Mean Difference</i> – metoda najmniejszych kwadratów
MCID	ang. <i>minimal clinically important differences</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MPR	ang. <i>medication possession ratio</i> - współczynnik ilustrujący stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg eq	ang. <i>milligram equivalent</i> – ekwiwalent farmakologicznie aktywnej frakcji
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PANSS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> – skala objawów pozytywnych i negatywnych
PCD	ang. <i>proportion of days covered</i> - odsetek dni, w których chory zażywał leki
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	palimitynian paliperydonu
PP1M	palimitynianu paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co miesiąc
PP3M	palimitynianu paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSP	ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego
QTcF	ang. <i>QTc interval calculated using the Fridericia formula</i> – odcinek QTc obliczany za pomocą formuły Fridericia
QTcLD	ang. <i>linear-derived (LD) corrected QT (QTc) interval</i> – odcinek QTc skorygowany liniowo
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAS	ang. <i>Simpson-Angus Scale</i> – skala oceny Simpsona i Angusa
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VHA	ang. <i>Veterans Health Administration</i> - system opieki zdrowotnej nad weteranami
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Trevicta[®] (palmitynian paliperydonu) stosowanego w leczeniu chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*Jann 2018, Brasso 2017, Gentile 2017, Mauri 2017, McDonagh 2017, Carpiello 2016, Lamb 2016*) spełniających kryterium populacji i interwencji.

Do analizy wyłączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepione dla palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące (PP3M):

- badanie *Berwaerts 2015* (publikacja *Berwaerts 2015*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M oraz placebo (PLC), analizę bezpieczeństwa uzupełnionego o wyniki z publikacji *EMA 2016* oraz *Chirila 2017*;
 - badanie *Savitz 2016* (publikacja *Savitz 2016*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M oraz palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co miesiąc (PP1M), wyniki dotyczące nawrotu oraz remisji choroby uzupełniono na podstawie publikacji *Savitz 2017a*, stanowiącej analizę *post-hoc* do
-

badania *Savitz 2016*; wyniki bezpieczeństwa uzupełniono o dane z publikacji *EMA 2016* oraz *Kern-Sliwa 2018* i *Chirila 2017*.

Dodatkowo odnaleziono 3 badania obserwacyjne (badań *DerSarkissian 2018*, *Emond 2018* i *Joshi 2017*) pozwalające na przedstawienie danych dotyczących stosowania się chorych otrzymujących PP3M do zaleceń terapeutycznych.

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności leków przeciwpsychotycznych zdecydowano się również przedstawić wyniki 2 publikacji dotyczących badania rzeczywistej praktyki klinicznej (*Tiihonen 2017*, *Taipale 2017*). Badania te nie w pełni odpowiadają zdefiniowanym kryteriom włączenia (dotyczą palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach, co miesiąc) stanowią jednak cenne uzupełnienie wyników analizy.

W ramach uzupełniającej analizy przedstawiono również kluczowe wyniki publikacji *Weiden 2017*, w której oceniano czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP3M oraz PP1M. Utrzymujące się we krwi przez długi okres stężenie leku umożliwia lekarzowi prowadzącemu podjęcie odpowiednich działań w momencie podejrzenia o niezastosowania dawki leku przez chorego bez przerywania ciągłości terapii. Dlatego też ocena czasu do nawrotu po przerwaniu terapii jest jednym z kluczowych parametrów, które powinny być wyznacznikiem korzyści klinicznych ze stosowania PP3M.

Ponadto odnaleziono publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa PP3M, opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: Charakterystykę Produktu Leczniczego Trevicta®, publikacje Europejskiej Agencji ds. Leków z 2016 roku, publikację ze strony Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, publikację ze strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), dane z rejestru Światowej Organizacji Zdrowia.

Ocena skuteczności

W badaniu *Berwaerts 2015*, oceniającym PP3M względem PLC, wykazano **znamienną statystycznie różnicę między grupami na korzyść PP3M w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu choroby**. Ponadto nawrót choroby występował istotnie statystycznie

częściej w grupie chorych stosujących placebo (29%) niż u chorych z grupy PP3M (9%). U **chorych z grupy PP3M objawowa remisja choroby według skali PANSS¹ utrzymywała się aż do 48. tygodnia**, natomiast w grupie PLC obserwowano stopniowy spadek odsetka chorych z utrzymującą się remisją choroby.

Ponadto w badaniu zaobserwowano **znaczne korzyści ze stosowania ocenianej interwencji w wielu w zakresie łagodzenia różnych objawów klinicznych oraz poprawy wielu aspektów funkcjonowania chorego**. Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść PP3M w porównaniu z PLC wykazano w odniesieniu do oceny objawów schizofrenii na podstawie skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS (za wyjątkiem oceny objawów negatywnych), CGI-S² oraz PSP³.

W badaniu *Savitz 2016*, oceniającym PP3M względem PP1M, odsetek chorych bez nawrotu choroby wynosił 91,2% chorych w grupie PP3M oraz 90,0% chorych w grupie PP1M. Różnica pomiędzy badanymi grupami wyniosła 1,2% (95% CI: -2,7%; 5,1%), spełniając warunek *non-inferiority*, co oznacza, że **PP3M nie był nie mniej skuteczny od PP1M. U większości chorych w grupie PP3M i PP1M odnotowano 6-miesięczną remisję objawową według skali PANSS**, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W obu analizowanych grupach odnotowano również poprawę wyniku w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych.

Ocena bezpieczeństwa

W czasie trwania badania *Berwaerts 2015* w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu próby samobójczej oraz nagłego zgonu. **Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC (10,3% chorych), niż w grupie PP3M (2,5% chorych)**. Jak wskazują autorzy badania, były one związane głównie z nasileniem objawów z kategorii zaburzeń psychicznych.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z objawami pozapiramidowymi ogółem, związanymi z wydłużeniem odstępu QT,

¹ ang. *Positive and Negative Syndrome Scale* – skala objawów pozytywnych i negatywnych

² ang. *Clinical Global Impression Scale Severity* – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca nasilenia

³ ang. *Personal and Social Performance Scale* – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego

z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, ze stężeniem prolaktyny, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 61,9% chorych z grupy PP3M oraz 57,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy badanej odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych oraz wyłącznie z powodów psychiatrycznych.

W czasie badania *Savitz 2016* zgony odnotowano u 0,2% chorych z grupy badanej oraz 0,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach, odpowiednio u 41,7% chorych z grupy PP3M oraz 40,8% chorych z grupy PP1M.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QT, z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, z prolaktyną, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 68% chorych z grupy PP3M oraz ok. 66% chorych z grupy PP1M, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w obu grupach były: zwiększenie masy ciała, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, lęk i ból głowy.

Analiza uzupełniająca

W ramach uzupełniającej analizy wykazano wyższy poziom stosowania się chorych leczonych PP3M do zaleceń lekarskich względem chorych stosujących PP1M. Wykazano również, że w grupie chorych stosujących PP3M odsetek hospitalizacji był niższy, a czas ich trwania krótszy.

Ponadto czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP był dłuższy w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie PP3M, niż w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Jest to szczególnie istotny parametr w odniesieniu do oceny korzyści klinicznych ze stosowania ocenianej interwencji.

Dodatkowo w odniesieniu do PP1M w porównaniu z innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazano niższe ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji oraz niepowodzenia leczenia. Warto również podkreślić, iż w przypadku stosowania PP1M odnotowano najniższe ryzyko zgonu.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA⁴ oraz FDA⁵ wymieniane są: niepożądane reakcje naczyniowo-mózgowe, złośliwy zespół neuroleptyczny, wydłużenie odcinka QT, późne dyskinezy, zmiany metaboliczne, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, hiperprolaktynemia, upośledzenie funkcji poznawczych i motorycznych oraz drgawki. W rejestrze ADRReports do października 2018 roku odnotowano 1 274 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Trevicta® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia psychiczne, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Trevicta® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2016 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania PP3M. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji. **Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Trevicta® oceniono jako korzystny.**

Wnioski

Schizofrenia jest jedną z najcięższych chorób psychicznych, a jej objawy uniemożliwiają choremu normalne funkcjonowanie. Schizofrenia dotyka nie tylko chorego, ale również całą jego rodzinę, na której najczęściej spoczywa ciężar opieki nad osobą chorą. Emocjonalne, społeczne i materialne konsekwencje schizofrenii

⁴ Europejska Agencja Leków

⁵ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

powodują ogromne obciążenie psychiczne najbliższych osób, prowadząc tym samym do nadmiernego stresu, depresji i nerwic. Główną przyczyną zaostrzeń w schizofrenii jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków oraz niestosowanie się do zaleceń lekarskich. Produkt leczniczy Trevicta[®] jest jedynym dostępnym na rynku lekiem przeciwpsychotycznym o tak długim czasie działania. Pozwala on kontrolować objawy choroby w stopniu porównywalnym jak palmitynian paliperydonu podawany co miesiąc, jednak jednocześnie czas do nawrotu choroby po przerwaniu terapii jest istotnie statystycznie dłuższy względem PP1M. Tym samym produkt leczniczy Trevicta[®] pozwala zapewnić bardziej przewidywalny przebieg choroby, dając lekarzowi czas na podjęcie niezbędnych działań w przypadku podejrzenia pominięcia przez chorego dawki leku. Wpływa to jednocześnie na poprawę funkcjonowania społecznego chorych i ich rodzin.

Przedstawione w niniejszym raporcie dane jednoznacznie udowadniają korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Trevicta[®].

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Trevicta[®] (palmitynian paliperydonu), podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews*

and Dissemination (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku Trevicta[®] (palmitynian paliperydonu) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁶ (ADRReports), FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcja wykonana była dwukrotnie, za każdym razem przez innego analityka (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.

3.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (schizofrenia) oraz interwencji badanej (palmitynian paliperydonu). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki.

⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskrytor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMIpB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach domięśniowych co 3 miesiące w leczeniu chorych na schizofrenię, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych przeszukiwane są pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy na schizofrenię ≥ 18 . r.ż., ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagający dostosowania dawki.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 3 miesiące (PP3M), zgodnie z ChPL ⁷ Trevicta®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory⁸	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 1 miesiąc (PP1M), zgodnie z ChPL Xeplion® (komparator główny)	Inna niż wymieniona.

⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego

⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Placebo ⁹ (komparator dodatkowy)	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności terapii; • częstość występowania / czas do wystąpienia nawrotu choroby; • ocena objawów schizofrenii; • ocena funkcjonowania chorych; • compliance/adherence/persistence; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁰).	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub

⁹ Na podstawie *ChPL Trevicta*® stwierdzono, iż dostępne jest badanie dotyczące bezpośredniego porównania PP1M względem PP3M, w związku z czym wykluczono potrzebę włączania badań z dowolnym komparatorem w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. Na podstawie *ChPL Trevicta*® stwierdzono, iż istnieje badanie RCT porównujące PP3M z placebo i zdecydowano się je przedstawić w celu poszerzenia zakresu analizy oraz przedstawienia dostępnych dowodów dla skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji

¹⁰ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności terapii; • częstość występowania / czas do wystąpienia nawrotu choroby; • ocena objawów schizofrenii; • ocena funkcjonowania chorych; • compliance/adherence/persistence; • profil bezpieczeństwa. 	niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 746 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 33 publikacje;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 85 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 274 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;

- stronę internetową WHO UMC¹¹, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 25 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*Jann 2018, Brasso 2017, Gentile 2017, Mauri 2017, McDonagh 2017, Carpiniello 2016, Lamb 2016*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7 oraz 7.4, a ich pełna ocena krytyczna w rozdziale 7.5.

Do analizy wyłączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie dla PP3M:

- badanie *Berwaerts 2015* (publikacja *Berwaerts 2015*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M oraz placebo, analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki z publikacji *EMA 2016* oraz *Chirila 2017*;
- badanie *Savitz 2016* (publikacja *Savitz 2016*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M oraz PP1M, wyniki dotyczące nawrotu oraz remisji choroby uzupełniono na podstawie publikacji *Savitz 2017a*, stanowiącej analizę *post-hoc* do badania *Savitz 2016*; wyniki bezpieczeństwa uzupełniono o dane z publikacji *EMA 2016* oraz *Kern-Sliwa 2018* i *Chirila 2017*.

Dodatkowo odnaleziono 3 badania obserwacyjne (badań *DerSarkissian 2018, Emond 2018* i *Joshi 2017*) pozwalające na przedstawienie danych dotyczących stosowania się chorych otrzymujących PP3M do zaleceń terapeutycznych.

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności leków przeciwpsychotycznych zdecydowano się również przedstawić wyniki 2 publikacji dotyczących badania rzeczywistej praktyki klinicznej. Badania te nie w pełni odpowiadają zdefiniowanym kryteriom włączenia jednak stanowią cenne uzupełnienie wyników analizy. Głównym celem publikacji *Tiihonen 2017* była

¹¹ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

ocena skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zakresie zmniejszenia ryzyka ponownej hospitalizacji oraz niepowodzenia terapii, a publikacji *Taipale 2017* zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu. Wyniki zdecydowano się przedstawić w ramach uzupełniającej analizy, mimo iż w badaniu oceniono skuteczność palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co miesiąc, ze względu na wartościowe uzupełnienie głównej analizy.

W ramach uzupełniającej analizy przedstawiono również kluczowe wyniki badania *Weiden 2017*, w którym oceniano czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP3M oraz PP1M. **Ze względu na fakt, iż objawy schizofrenii bardzo często utrudniają lub uniemożliwiają chorym stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, niniejszy punkt końcowy ma zasadnicze znaczenie w praktyce klinicznej. Umożliwia bowiem lekarzowi prowadzącemu podjęcie odpowiednich działań w momencie podejrzenia niezastosowania dawki leku przez chorego bez przerywania ciągłości terapii.**

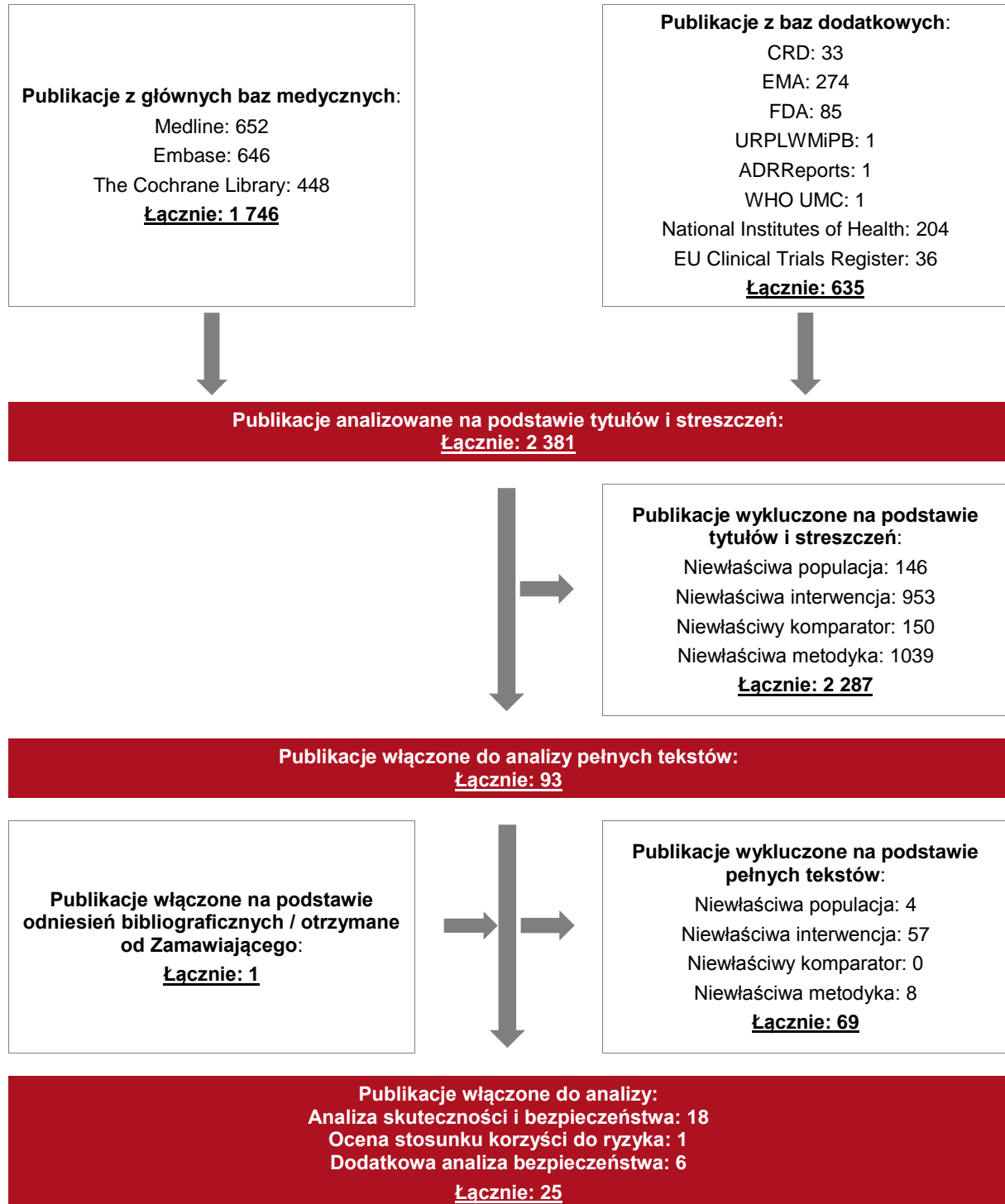
Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [ChPL Trevicta, EMA 2016];
- 1 publikację FDA [FDA 2018];
- 1 doniesienie URPLW MiPB [URPLW MiPB 2013];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2018];
- 1 wpis w bazie WHO UMC [WHO UMC 2018].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone (nieopublikowane) badanie przedstawione w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.9.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [AMSTAR 2]. W załączniku 7.10 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 72 i Tabela 73).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE]. W załączniku 7.10 przedstawiono wzory skali (Tabela 74 i Tabela 75).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.10 (Tabela 78).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 7 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Jann 2018*, *Brasso 2017*, *Gentile 2017*, *Mauri 2017*, *McDonagh 2017*, *Carpiniello 2016* oraz *Lamb 2016*.

Większość odnalezionych przeglądów spełnia 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy. Jedynie badanie *Gentile 2017* i badanie *McDonagh 2017* zostały ocenione na 5 punktów. Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wszystkie przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB. Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył m.in. oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania PP3M i innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w postaci iniekcji w leczeniu chorych na schizofrenię.

Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że 1 z nich (przegląd *McDonagh 2017*) charakteryzuje się wysoką jakością. Pozostałe publikacje uznano za przeglądy o bardzo niskiej jakości (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.5).

W większości publikacji w kontekście skuteczności paliperidonu odnoszono się do badań *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016*, które spełniały również kryteria włączenia do niniejszej analizy. Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4.

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa PP3M względem placebo (PLC) oraz PP1M do analizy włączono odpowiednio badania *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016*. Oba badania składały się z 4 etapów. Badanie *Berwaerts 2015* obejmowało: etap skringowy i oceny tolerancji na lek (≤ 3 tyg.; etap otwarty), otwarty etap przejściowy (17 tygodni; chorych poddano leczeniu zmiennymi dawkami PP1M), otwarty etap stabilizacji dawki (12 tyg.; chorym podawano PP3M w dawce 3,5 razy większej od ostatniej dawki PP1M) oraz etap zaślepiony (zróżnicowany okres trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania; stała dawka leku). Z kolei, w badaniu *Savitz 2016* wyróżniono następujące etapy: skringowy (3 tyg.; okres wymycia (ang. *wash-out*) wcześniej stosowanych leków psychotropowych, ocena doustnej tolerancji na lek), etap otwarty (17 tygodni; stabilizacja dawki, chorzy stosowali wówczas PP1M w zróżnicowanych dawkach), etap zaślepiony (48 tygodni, chorzy stosowali PP1M lub PP3M) i etap *follow-up*. W ramach analizy uwzględniono wyniki dla etapów zaślepionych badań.

W badaniu *Berwaerts 2015* zastosowano podejście *superiority* do testowanej hipotezy badawczej, natomiast badanie *Savitz 2016* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem kontrolnej (hipoteza *non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – odsetka chorych bez nawrotu choroby na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania, w oparciu o analizę Kaplan-Meier z 48 tygodni. Oba badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTMiT. Wiarygodność obu badań oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W obu badaniach brali udział chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według wytycznych DSM-IV¹². W badaniu *Berwaerts 2015* chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej PP3M (160 chorych) lub PLC (145 chorych), natomiast w badaniu *Savitz 2016* do grupy PP3M (483 chorych) lub PP1M (512 chorych). W obu badaniach, w uzasadnionych medycznie przypadkach, dozwolone było stosowanie wybranych terapii farmakologicznych (wybranych leków przeciwparkinsonowskich, czy przeciwdepresyjnych, beta-blokerów, lorazepamu lub innych krótkodziałających bezodiazepin (BZD), zolpidemu, zaleplonu, zopiklonu) i niefarmakologicznych (terapię psychospołeczne).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.5).

¹² ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja*	Komparator*
Berwaerts 2015	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe; IIA; <i>superiority.</i>	Jadad: 5/5	<p><u>Etap skringingowy:</u> ≤3 tyg., <u>otwarty etap przejściowy:</u> 17 tyg., <u>otwarty etap stabilizacji dawki:</u> 12 tyg., <u>etap zaślepiony badania:</u> zmienny czas trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania.</p>	Dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią według kryteriów DSM-IV.	<p>Grupa badana (PP3M): N=160 Grupa kontrolna (PLC): N=145</p>	<p>PP3M stała dawka (dawka jak w 120. dniu etapu stabilizacji dawki (175, 263, 350 lub 525 mg eq.¹³) podawana w iniekcji domięśniowej.</p>	<p>PLC PLC (Intralipid 20%®) podawane w iniekcji co 3 miesiące.</p>
						<p>Leczenie wspomagające W uzasadnionych medycznie przypadkach możliwe było zastosowanie: wybranych leków przeciwparkinsonowskich, beta-blokerów, lorazepamu, zolpidemu, zaleplonu, zopiklonu, wybranych leków przeciwdepresyjnych. Wszelkie formy terapii psychospołecznej i edukacji psychospołecznej były dozwolone. Indywidualna psychoterapia nie powinna być jednak wykonywana przez klinicystów stosujących jakiegokolwiek procedury badawcze.</p>	

¹³ ekwiwalent farmakologicznie antywnę frakcji

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja*	Komparator*
Savitz 2016	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe; IIA; <i>non-inferiority</i> .	Jadad: 5/5	<u>Etap skringowy</u> : 3 tyg., <u>etap otwarty</u> : 17 tyg., <u>etap zaślepiony</u> : 48 tyg..	Dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią według kryteriów DSM-IV.	Grupa badana (PP3M): N=483 Grupa kontrolna (PP1M): N=512	PP3M stała dawka leku (3,5 x większa niż dawka PP1M otrzymana w 9. tygodniu (175, 263, 350 lub 525 mg eq.) + PLC podawane w miesiącach, w których nie podawano PP3M.	PP1M stała, kontynuowana dawka leku z 9. tygodnia etapu otwartego (50, 75, 100 lub 150 mg eq.).
						Leczenie wspomagające W uzasadnionych medycznie przypadkach możliwe było zastosowanie: wybranych leków przeciwdepresyjnych, lorazepamu lub innych krótkodziałających BZD, wybranych leków przeciwparkinsonowskich, beta-blokerów, zolpidemu, zaleplonu, zopiklonu. Dozwolone było uczestnictwo we wszelkich formach terapii psychospołecznych i edukacji.	

*dotyczy etapu podwójnie zaślepionego

3.8.2. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych – analiza uzupełniająca

W celu uzupełnienia analizy danymi dotyczącymi stosowania się chorych otrzymujących PP3M do zaleceń terapeutycznych, w raporcie przedstawiono wyniki retrospektywnych badań *DerSarkissian 2018*, *Emond 2018* i *Joshi 2017*. We wszystkich badaniach przedstawiono wyniki dla chorych, którzy stosowali PP1M, a następnie zmienili terapię na PP3M.

Badania te były kohortowe, jednoramienne, wieloośrodkowe i zostały zaklasyfikowane do kategorii IVA wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTMiT. Wiarygodność badań *Emond 2018* i *Joshi 2017* oceniono za pomocą skali NICE na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów, po jednym punkcie odjęto za brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno. Natomiast badanie *DerSarkissian 2018* uzyskało 6 punktów, jeden punkt odjęto za brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz jeden punkt za brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy.

Okres obserwacji w badaniach wynosił od 12 do 24 miesięcy. W badaniach *DerSarkissian 2018*, *Emond 2018* i *Joshi 2017* uczestniczyło odpowiednio 277, 578 oraz 1 545 chorych.

Do uzupełniającej analizy włączono również badanie *Tiihonen 2017* (publikacje *Tiihonen 2017* i *Taipale 2017*), które było badaniem obserwacyjnym (rejestr), prospektywnym, kohortowym i wieloośrodkowym. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,9 lat. Populacja badana obejmowała 29 823 chorych, tj. wszystkie osoby zamieszkałe w Szwecji, u których w okresie od 1 lipca 2006 r. do 31 grudnia 2013 r. rozpoznania została schizofrenia.

Tabela 3
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy uzupełniającej

Parametr	Badanie	
	<i>DerSarkissian 2018</i>	<i>Emond 2018</i>
Typ badania	retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, typu pre-post, wielośrodkowe ¹⁴ ; Klasyfikacja AOTMiT: IVA	retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, typu pre-post; wielośrodkowe ¹⁵ ; Klasyfikacja AOTMiT: IVA
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania	
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno; wyniki nie przedstawione w podziale na podgrupy)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)
Okres obserwacji	6 mies. przed i 6 mies. po podaniu PP3M (wykorzystano dane z rejestru VHA od września 2015 r. do kwietnia 2017 r.)	12 mies. przed i 12 mies. po podaniu PP3M (ang. <i>index date</i>) (wykorzystano dane z rejestru Medicaid od 01.01.2014 r. do 31.03.2017 r.)
Sponsor	Janssen Scientific Affairs LLC, badania służby zdrowia dot. kwestii związanymi z weteranami (ang. <i>Veterans Affairs Health Services Research</i>), nagroda rozwoju kariery nr CDA11-263 (ang. <i>Development Career Development Award</i>)	grant od firmy Janssen Scientific Affairs, LLC
Opis utraty chorych z badania	b/d	b/d
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18. r.ż.; weterani; co najmniej 1 zastosowanie PP3M; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18. r.ż.; co najmniej 1 wpis w rejestrze dot. stosowania PP3M; co najmniej 12 mies. stałego ubezpieczenia przed rozpoczęciem

¹⁴ dane zbierano na podstawie narodowego (Stany Zjednoczone) rejestru wydziału ds. opieki zdrowotnej – system opieki zdrowotnej nad weteranami (VHA, ang. *Veterans Health Administration*)

¹⁵ dane zbierano na podstawie narodowego (3 stany w Stanach Zjednoczonych) rejestru

Parametr	Badanie	
	DerSarkissian 2018	Emond 2018
	<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana schizofrenia (różne postaci) w dowolnym momencie w czasie 24 mies. przed rozpoczęciem badania; <ul style="list-style-type: none"> wpis do rejestru VHA; zmiana terapii na PP3M zgodnie z wytycznymi (tj. uprzednie stosowanie PP1M, stosowanie PP1M z przerwą nie dłuższą niż 45 dni w czasie 4 mies. przed rozpoczęciem badania, ta sama dawka PP1M w czasie dwóch ostatnich podań leku, odpowiednia konwersja dawki PP1M do PP3M). 	<p>badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 2 wpisy w rejestrze dot. zdiagnozowanej schizofrenii (różne postaci), przy czym co najmniej 1 z nich powinien nastąpić w czasie 12 mies. okresu początkowego badania; zmiana terapii na PP3M zgodnie z wytycznymi (tj. uprzednie stosowanie PP1M, stosowanie PP1M z przerwą nie dłuższą niż 45 dni w czasie 4 mies. przed rozpoczęciem badania, ta sama dawka PP1M w czasie dwóch ostatnich podań leku, odpowiednia konwersja dawki PP1M do PP3M).
Dane demograficzne	<p><u>Liczba uczestników:</u> 277; <u>Mężczyźni, n (%)</u>: 257 (92,8); <u>Wiek, średnia (SD)¹⁶</u>: 53,0 (14,0); <u>Wiek, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> 18. do <35. r.ż.: 46 (16,6); 35. do <45. r.ż.: 36 (13,0); 45. do <55. r.ż.: 46 (16,6); ≥55. r.ż.: 149 (53,8); <p><u>CCI wg Quan¹⁷, średnia (SD)</u>: 1,1 (1,4); <u>Liczba pojedynczych postawionych diagnoz dot. chorób umysłowych, średnia (SD)</u>: 4,3 (2,1); <u>Choroby współtowarzyszące, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> depresja: 132 (47,7); nadciśnienie (brak komplikacji): 125 (45,1); nadużywanie leków: 114 (41,2); 	<p>Chorzy, którzy zmienili terapię na PP3M <u>Liczba uczestników:</u> 578; <u>Mężczyźni, n (%)</u>: 375 (64,9); <u>Wiek, średnia (SD)</u>: 43,0 (12,1); <u>Rasa biała, n (%)</u>: 379 (65,6); <u>CCI wg Quan, średnia (SD)</u>: 0,7 (1,1); <u>Liczba pojedynczych postawionych diagnoz dot. chorób umysłowych, średnia (SD)</u>: 4,2 (3,7);</p> <p>Chorzy, którzy odpowiednio¹⁸ zmienili terapię na PP3M <u>Liczba uczestników:</u> 324; <u>Mężczyźni, n (%)</u>: 207 (63,9); <u>Wiek, średnia (SD)</u>: 41,4 (11,9); <u>Rasa biała, n (%)</u>: 205 (63,3); <u>CCI wg Quan, średnia (SD)</u>: 0,6 (1,0);</p>

¹⁶ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

¹⁷ ang. *Charlson Comorbidity Index* – indeks współwystępujących chorób Charlson'a; określa wpływ chorób współwystępujących na przeżycie chorych lub zużycie zasobów; im wyższy wynik, tym bardziej prawdopodobne, że choroba współistniejąca spowoduje zgon lub większe zużycie zasobów

¹⁸ zgodnie z wytycznymi opisanymi w kryteriach włączenia

Parametr	Badanie	
	<i>DerSarkissian 2018</i>	<i>Emond 2018</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość: 104 (37,6); • nadużywanie alkoholu: 99 (35,7); • cukrzyca (bez przewlekłych komplikacji): 68 (24,6); • przewlekła obturacyjna choroba płuc: 63 (22,7); • zaburzenia związane z nadużywaniem substancji itp.: 179 (64,6); <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia depresyjne: 88 (31,8); • zaburzenia lękowe: 57 (20,6) • zaburzenia dwubiegunowe itp.: 72 (26,0); • inne schorzenia szczególnego zainteresowania: 253 (91,3). 	<p><u>Liczba pojedynczych postawionych diagnoz dot. chorób umysłowych, średnia (SD): 4,3 (3,5);</u></p> <p>Chorzy, którzy odpowiednio zmienili terapię na PP3M z ≥12-miesięcznym okresem obserwacji po wdrożeniu PP3M</p> <p><u>Liczba uczestników: 151;</u> <u>Mężczyźni, n (%): 98 (64,9);</u> <u>Wiek, średnia (SD): 42,7 (11,7);</u> <u>Rasa biała, n (%): 115 (76,2);</u> <u>CCI wg Quan, średnia (SD): 0,7 (1,0);</u> <u>Liczba pojedynczych postawionych diagnoz dot. chorób umysłowych, średnia (SD): 4,3 (3,4).</u></p>
Interwencja	PP3M (konwersja dawek z PP1M: z 78 do 273 mg, ze 117 do 410 mg, ze 156 do 546 mg, z 234 do 819 mg)	PP3M (konwersja dawek z PP1M: z 78 do 273 mg, ze 117 do 410 mg, ze 156 do 546 mg, z 234 do 819 mg)

Tabela 4
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy uzupełniającej – kontynuacja

Parametr	Badanie	
	<i>Joshi 2017</i>	<i>Badanie Tiihonen 2017 (publikacja Tiihonen 2017, publikacja Taipale 2017)</i>
Typ badania	retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne, jednoramiennie, typu pre-post; wieloośrodkowe ; Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Badanie obserwacyjne (rejestr), prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIB
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania	Populacja źródłowa obejmowała wszystkie osoby zamieszkałe w Szwecji, które w 2006 r. miały od 16 do 64 lat i u których została rozpoznana schizofrenia (F20 lub F25 zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) w okresie od 1 lipca 2006 r. do 31 grudnia 2013 r. Osoby z rozpoznaną schizofrenią zidentyfikowano na podstawie czterech źródeł

	Badanie	
Parametr	Joshi 2017	Badanie Tiihonen 2017 (publikacja Tiihonen 2017, publikacja Taipale 2017)
		rejestracyjnych: opieki stacjonarnej, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Pacjentów (prowadzona przez Krajową Radę Zdrowia i Opieki Społecznej) od 1988 r., specjalistycznej opieki ambulatoryjnej, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Pacjentów (PR) od 2001 r., chorych pobierających rentę, na podstawie danych z rejestru MiDAS (prowadzonego przez Szwedzką Kasę Ubezpieczeń Społecznych) od 1994 r. oraz danych dotyczących urlopów chorobowych, na podstawie danych z rejestru MiDAS od 2005 r.
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***
Okres obserwacji	I etap: 12 mies. przed datą pierwszego zarejestrowanego podania PP3M (ang. <i>index date</i>); II etap: od podania PP3M do ostatniego wpisu w rejestrze dotyczącego danego chorego lub do daty odcięcia (30 września 2016 r.) (wykorzystano dane z rejestrów medycznych i farmaceutycznych od maja 2014 r. do września 2016 r.)	od 01.07.2006 do 31.12.2013, średni okres obserwacji wynosił 5,7 lat (mediana 6,9 lat, maksymalny okres obserwacji 7,5 lat);
Sponsor	Janssen Scientific Affairs	Janssen-Cilag
Opis utraty chorych z badania	b/d	brak utraty chorych z badania
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; co najmniej 1 wpis w rejestrze dot. stosowania PP3M; co najmniej 1 wpis w rejestrze dot. zdiagnozowanej schizofrenii (różne postaci), w dowolnym momencie badania; co najmniej 12 mies. nieprzerwanej aktywności klinicznej (wpisy w rejestrze); w przypadku podgrupy chorych, którzy odpowiednio zmienili terapię na PP3M: zmiana terapii na PP3M zgodnie z wytycznymi (tj. uprzednie stosowanie PP1M, stosowanie PP1M z przerwą nie dłuższą niż 45 dni w czasie 4 mies. przed rozpoczęciem badania, ta sama dawka PP1M w czasie dwóch ostatnich podań leku, odpowiednia konwersja dawki PP1M do 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na schizofrenię, zdiagnozowani w okresie od 01.07.2006 do 31.12.2013, zamieszkali w Szwecji; wiek od 16 do 64 lat w 2006 roku.

Parametr	Badanie	
	Joshi 2017	Badanie Tiihonen 2017 (publikacja Tiihonen 2017, publikacja Taipale 2017)
	PP3M).	
Dane demograficzne	<p>Chorzy, którzy zmienili terapię na PP3M</p> <p><u>Liczba uczestników:</u> 1545;</p> <p><u>Mężczyźni, n (%):</u> 1000 (64,7);</p> <p><u>Wiek, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 18. do <35. r.ż.: 522 (33,8); • 35. do <45. r.ż.: 359 (23,2); • 45. do <55. r.ż.: 325 (21,0); • >55. r.ż.: 339 (21,9); <p><u>CCI wg Quan, średnia (SD):</u> 0,6 (1,2);</p> <p><u>Liczba pojedynczych postawionych diagnoz dot. chorób umysłowych, średnia (SD):</u> 2,8 (3,1);</p> <p><u>Leczenie współtowarzyszące, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwpsychotyczne ogółem: 1511 (97,8); • doustne, typowe leki przeciwpsychotyczne: 231 (15,0); • doustne, atypowe leki przeciwpsychotyczne: 868 (56,2); • typowe długodziałające leki w postaci wstrzyknięć: 70 (4,5) • atypowe długodziałające leki w postaci wstrzyknięć: 1438 (93,1); <ul style="list-style-type: none"> • PP1M: 1429 (92,5); • stosowanie wielu leków przeciwpsychotycznych: 480 (31,1); <ul style="list-style-type: none"> • leki antydepresyjne: 823 (53,3); • anksjolityki: 461 (29,8); • stabilizatory nastroju: 594 (38,4); <p>Chorzy, którzy odpowiednio zmienili terapię na PP3M</p> <p><u>Liczba uczestników:</u> 1063;</p> <p><u>Mężczyźni, n (%):</u> 703 (66,1);</p>	<p><u>Liczba uczestników:</u> 29 823;</p> <p><u>Mężczyźni, n (%):</u> 17 001 (57, 0);</p> <p><u>Wiek, średnia (zakres):</u> 44,9 (16; 72);</p> <p><u>Czas od momentu diagnozy, mediana (IQR¹⁹) [lata]:</u> 3,8 (0,02; 9,2)</p> <p><u>Wykształcenie, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • podstawowe: 9 550 (32,0); • średnie 14 105 (47,3); • wyższe: 5 383 (18,0); • nieznanne: 785 (2,6); <p><u>Nadużywanie substancji psychoaktywnych, n (%):</u> 2 466 (8,3);</p> <p><u>Stosowanie leków przeciwcukrzycowych (obecnie), n (%):</u> 1 691 (5,7);</p> <p><u>Stosowanie leków modyfikujących poziom lipidów (obecnie), n (%):</u> 1 649 (5,5);</p> <p><u>Stosowanie leków przeciwbólowych (obecnie), n (%):</u> 2 509 (8,4).</p>

¹⁹ zakres międzykwartylowy

Parametr	Badanie	
	Joshi 2017	Badanie Tiihonen 2017 (publikacja Tiihonen 2017, publikacja Taipale 2017)
	<p><u>Wiek, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 18. do <35. r.ż.: 363 (34,1); • 35. do <45. r.ż.: 243 (22,9); • 45. do <55. r.ż.: 224 (21,1); • >55. r.ż.: 233 (21,9); <p><u>CCI wg Quan, średnia (SD): 0,6 (1,2);</u></p> <p><u>Liczba pojedynczych postawionych diagnoz dot. chorób umysłowych, średnia (SD): 2,7 (3,1);</u></p> <p><u>Leczenie współtowarzyszące, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwpsychotyczne ogółem: 1063 (100,0) • doustne, typowe leki przeciwpsychotyczne: 159 (15,0); • doustne, atypowe leki przeciwpsychotyczne: 583 (54,8); • typowe długodziałające leki w postaci wstrzyknięć: 54 (5,1) • atypowe długodziałające leki w postaci wstrzyknięć: 1063 (100,0); <ul style="list-style-type: none"> • PP1M: 1063 (100,0); • stosowanie wielu leków przeciwpsychotycznych: 391 (36,8); <ul style="list-style-type: none"> • leki antydepresyjne: 558 (52,5); • anksjolityki: 310 (29,2); • stabilizatory nastroju: 388 (36,5). 	
Interwencja	PP3M (konwersja dawek z PP1M: z 78 do 273 mg, ze 117 do 410 mg, ze 156 do 546 mg, z 234 do 819 mg)	Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji doustne oraz o długotrwałym działaniu w postaci iniekcji

3.8.3. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Ocena skuteczności

W raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- nawrót choroby;
- remisja choroby;
- ocena objawów schizofrenii (wyniki Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS), zmodyfikowanej skali PANSS, skali oceny funkcjonowania osobistego i społecznego (PSP), skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczącej nasilenia (CGI-S))

Ocena profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa oceniono m.in. z uwzględnieniem:

- zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia;
- oceny objawów pozapiramidowych (skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (AIMS), skala oceny akatyzi Barnesesa (BARS) i skala oceny Simpsona-Angusa (SAS));
- parametrów laboratoryjnych;
- oceny objawów w miejscu wstrzyknięcia.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Savitz 2016, Berwaerts 2015, Kern-Sliwa 2018 i Chirila 2017

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – głównie oceniany punkt końcowy				
Nawrót choroby	Savitz 2016, Savitz 2017a Berwaerts 2015	<p>Nawrót został zdefiniowany na podstawie definicji Csemansky'ego jako wystąpienie ≥ 1 z wymienionych poniżej zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu objawów schizofrenii (przymusowe lub dobrowolne przyjęcie); • 25% wzrost całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS) od momentu randomizacji, podczas 2 kolejnych ocen chorego w odstępie 3 do 7 dni (dla chorych, którzy w momencie randomizacji uzyskali >40 punktów w skali PANSS) lub zwiększenie całkowitego wyniku w skali PANSS o 10 punktów (dla chorych, którzy w momencie randomizacji uzyskali ≤ 40 punktów w skali PANSS); • zwiększenie wyniku w skali PANSS dla poszczególnych domen: P1 (urojenia), P2 (dezorganizacja pojęciowa), P3 (zachowania omamowe), P6 (podejrzliwość), P7 (wrogość) lub G8 (brak współpracy)) podczas 2 kolejnych ocen chorego w odstępie 3 do 7 dni (wg publikacji Berwaerts 2015: wynik ≥ 5 dla którejkolwiek z powyższych pozycji, jeśli maksymalny wynik w momencie randomizacji wynosił ≤ 3 lub wynik ≥ 6 dla którejkolwiek z powyższych pozycji, jeśli maksymalny wynik w momencie randomizacji wynosił 4); • znaczące klinicznie, umyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie prowadzące do samobójstwa, obrażeń lub znacznego uszkodzenia; 	<p>Im dłuższy czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania nawrotu choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nawrót najczęściej definiowany jest jako istotne klinicznie i długotrwałe pogorszenie objawów schizofrenii, które wymaga dodatkowej interwencji terapeutycznej, takiej jak zwiększenie dawki leków i konieczność zapewnienia dodatkowego wsparcia lub ponowna hospitalizacja [SIGN 2013]. W związku z tym częstość występowania nawrotu choroby oraz czas do jego wystąpienia należy uznać za istotne klinicznie punkty końcowe.</p> <p>Wartość MCID²⁰ dla skali PANSS określona została na poziomie 15,3 punktu</p>

²⁰ minimalna różnica istotna klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • myśli samobójcze lub mordercze i agresywne zachowanie. <p>W badaniu <i>Savitz 2016</i>, w przypadku nawrotów w oparciu o wyniki w skali PANSS uznawano, że nawrót wystąpił w momencie pierwszych oznak zwiększenia objawów, jeśli został potwierdzony w drugiej ocenie w odstępie od 3 do 7 dni po przeprowadzeniu pierwszej oceny.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu <i>Savitz 2016</i> był odsetek chorych bez nawrotu choroby na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania, w oparciu o analizę Kaplan-Meier z 48 tygodni.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu <i>Berwaerts 2015</i> był czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego nawrotu podczas etapu zaślepionego badania. Oceniono także czas do wystąpienia nawrotu choroby.</p>		lub 34% wartości wyniku początkowego [Hermes 2012].
Skuteczność – pozostałe oceniane punkty końcowe				
Remisja choroby	<i>Savitz 2016</i> , <i>Savitz 2017a</i>	<p>Remisję objawową choroby definiowano jako spełnienie przez chorego kryteriów remisji Andreasena (tj. uzyskanie wyniku ≤ 3 punkty w następujących domenach skali PANSS: P1, P2, P3, N1 (zblednięcie afektywne), N4 (społeczne wycofanie się), N6 (brak spontaniczności / płynności w rozmowie), G5 (manieryzmy i zastyganie), G9 (niezwykle treści myślenia) w czasie 6 miesięcy przed zakończeniem badania).</p> <p>Uzyskanie remisji objawowej w czasie ostatnich 6 miesięcy etapu zaślepionego badania oznaczało spełnienie kryteriów Andreasena podczas wszystkich ocenianych punktów czasowych w czasie ostatnich 6 mies. etapu zaślepionego, z dopuszczalnym jednym²¹ odchyleniem wyniku.</p>	Im częstość występowania remisji choroby jest większa tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Remisja choroby w schizofrenii jest istotnym klinicznie punktem końcowym [Ciudad 2011].</p> <p>Wartość MCID dla skali PANSS określona została na poziomie 15,3 punkta lub 34% wartości wyniku początkowego [Hermes 2012].</p> <p>Wartość MCID dla skali</p>

²¹ Zgodnie z publikacją *Savitz 2016*, natomiast w publikacji *Savitz 2017* (analiza post hoc badania *Savitz 2016*) przedstawiono sprzeczne dane (dozwolone jedno odstępstwo oraz nie dozwolone żadne odstępstwo), różnica w wynikach między badaniem *Savitz 2016* oraz *Savitz 2017a* wskazuje, iż najprawdopodobniej w publikacji *Savitz 2017a* zastosowano definicję niepozwalającą na żadne odstępstwo

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Wyniki w skali PANSS zbierano co 4 tyg. podczas etapu zaślepionego badania.</p> <p>Remisję funkcjonalną określano według skali oceny funkcjonowania osobistego i społecznego (PSP, ang. <i>Personal and Social Performance</i>) jako uzyskanie wyniku >70 punktów w czasie ostatnich 6 miesięcy etapu zaślepionego badania, bez odchyień.</p> <p>Skala PSP ocenia trudności jakich doświadcza chory w 4 domenach zachowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zajęcia użyteczne społecznie (np. praca); • relacje społeczne i osobiste; • dbanie o siebie; • zachowania zakłócające i agresywne. <p>Wyniki oceny są konwertowane do wyniku numerycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤30 – słaby wynik; • 31-70 – umiarkowany wynik; • >70 – dobre funkcjonowanie lub minimalne problemy (równe remisji funkcjonalnej). <p>Wyniki zbierano co 12 tyg. (w tym na początku etapu zaślepionego badania i na końcu badania)</p>		PSP wynosi 10 punktów [Morosini 2000].
	<i>Berwaerts 2015</i>	<p>Chorzy z remisją w momencie rozpoczęcia etapu podwójnie zaślepionego to chorzy, którzy uzyskali wynik ≤3 dla następujących domen skali PANSS: P1, P2, P3 (objawy pozytywne), N1, N4, N6 (objawy negatywne), G5 i G9 (objawy ogólne) w okresie 3-miesięcznego etapu podtrzymującego (w tygodniach 17., 21., 25. i 29. etapu otwartego).</p>		
Ocena objawów schizofrenii	<i>Savitz 2016</i>	<p>Oceny objawów schizofrenii dokonywano na podstawie następujących skal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skala PANSS – wynik ogółem oraz w podskalach skali PANSS (objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnych objawów psychopatologicznych); • zmodyfikowanej skali PANSS – objawy pozytywne, negatywne, dezorganizacja myśli, niekontrolowana wrogość/pobudzenie, lęk/depresja); 	<p>Im niższy wynik w skalach PANSS i CGI-S tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im niższy wynik w skali PSP, tym mniej</p>	<p>Wartość MCID dla skali PANSS określona została na poziomie 15,3 punkta lub 34% wartości wyniku początkowego [Hermes 2012].</p> <p>W badaniu <i>Savitz 2016</i> zdefiniowano wystąpienie</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> skala CGI-S – wynik ogółem; skala PSP – wynik ogółem i dla wszystkich 4 domen (wymienione powyżej). 	skuteczne leczenie.	<p>odpowiedzi klinicznej jako co najmniej 20%-ową redukcję wyniku w skali PANSS w momencie zakończenia podwójnie zaślepionego etapu badania w stosunku do wartości w momencie jego rozpoczęcia.</p> <p>Wartość MCID dla skali CGI-S wynosi 1 punkt [CADTH 2017].</p> <p>Wartość MCID dla skali PSP wynosi 10 punktów [Morosini 2000].</p>
	<i>Berwaerts 2015</i>	<p>Ocena objawów schizofrenii obejmowała zmiany wyników mierzonych w następujących skalach:</p> <ul style="list-style-type: none"> skala PANSS – wynik ogółem oraz w podskalach skali PANSS (ocena objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych objawów psychopatologicznych); zmodyfikowanej skali PANSS– ocena objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji myślenia, niekontrolowanej wrogości/pobudzenia, lęku/depresji; skala CGI-S – wynik ogółem; skala PSP – wynik ogółem. <p>Skala PANSS składa się z 30 pozycji (całkowity wynik) dzielących się na 3 podskale: objawów pozytywnych (7 pozycji), negatywnych (7 pozycji) oraz ogólnych objawów psychopatologicznych (16 pozycji). Każda pozycja jest oceniana w zakresie od 1 (brak objawu) do 7 (ciężkie nasilenie objawu).</p> <p>Wynik w skali PANSS mieści się w zakresie 30-210 punktów.</p> <p>Skala CGI-S ocenia ciężkość ogólnego stanu klinicznego chorego w 7-stopniowej skali (1 – brak choroby, 7 – ciężkie nasilenie choroby).</p> <p>Wynik w skali CGI-S mieści się w zakresie 1-7 punktów.</p> <p>Skala PSP ocenia trudności jakich doświadcza chory w ciągu 7 dni w 4 domenach zachowania (wymienione powyżej).</p> <p>Wyniki są konwertowane do wyniku numerycznego zgodnie z wytycznymi oceny dla skali PSP.</p> <p>Wynik w skali PSP mieści się w zakresie 1-100 punktów.</p>		
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	<p>W obu badaniach, na podstawie publikacji <i>Chirila 2017</i> oceniano częstość występowania hospitalizacji. Dane zbierano na podstawie kwestionariusza, wypełnianego podczas wizyt w badaniu. Biorąc pod uwagę spodziewaną niewielką liczbę hospitalizacji z różnych powodów,</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie</p>	<p>Zdarzenia / działania niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia są istotne</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>liczba hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych (tj. spowodowane nawrotem choroby, innymi przyczynami psychiatrycznymi lub z przyczyn społecznych) oraz wyłącznie ze względów psychiatrycznych (tj. spowodowane nawrotem choroby lub innymi przyczynami psychiatrycznymi) zostały uzyskane przez zsumowanie liczby hospitalizacji dla każdej z ocenianych przyczyn.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 	<p>proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im wyższy wynik w skali VAS, tym większe nasilenie bólu.</p> <p>Im wyższy wynik w skali AIMS, tym cięższe nasilenie ruchów mimowolnych.</p> <p>Im wyższy wynik w skali BARS, tym cięższe nasilenie aktyzji.</p> <p>Im wyższy wynik w skali SAS, tym większe nasilenie objawów pozapiramidowych u chorego.</p>	<p>klinicznie [Higgins 2011].</p> <p>Wartość MCID dla skali AIMS określono w zakresie 2-3 punktów [Sajatovic 2017].</p> <p>Nie odnaleziono informacji o wartości MCID dla skal BARS i SAS.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>Savitz 2016, Kern-Sliwa 2018</i></p>	<p>Profil bezpieczeństwa oceniano m.in. z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia; • oceny objawów pozapiramidowych (skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (AIMS), skala oceny akatyzi Barnesesa (BARS) i skala oceny Simpsona-Angusa (SAS); • myśli i zachowań samobójczych z wykorzystaniem skali oceny samobójstwa Uniwersytetu Columbia (C-SSRS); • oceny parametrów laboratoryjnych (w tym pomiar stężenia prolaktyny i glukozy); • pomiarów parametrów życiowych oraz masy ciała; • elektrokardiogramu; • oceny objawów w miejscu wstrzyknięcia. <p>W badaniu oceniano także nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia według skali wizualno-analogowej (VAS; ocena od 0 (brak bólu) do 100 (maksymalny ból)) – oceny dokonywano w czasie 30 min. po każdym wstrzyknięciu.</p> <p>Skala AIMS pozwala na ocenę występowania późnych dyskinez u chorych przyjmujących leki neuroleptyczne. Składa się z 12 pozycji. Pozycje 1-10 oceniane są w 5-stopniowej skali (0 – brak objawu, 4 – ciężkie nasilenie objawu) przez lekarza przeprowadzającego badanie. Pozycje 11 i 12 stanowią pytania zamknięte.</p> <p>Całkowity wynik w skali AIMS można obliczyć dla pozycji 1-7, mieści się on w zakresie 0-28 punktów. Wynik dla pozycji 8 mieści się w zakresie 0-4 punktów i stanowi wskaźnik ogólnej ciężkości nasilenia objawów. [AIMS Overview]</p> <p>Skala BARS służy do oceny chorych w celu rozpoznania akatyzi, oceny jej nasilenia oraz monitorowania zmian w objawach. Na ocenę w skali BARS składają się oceny w trzech kategoriach: obiektywnej i subiektywnej (podzielonej na dwie pozycje: świadomość niepokoju oraz dokuczliwość związaną z niepokojem) oraz ogólnej oceny klinicznej akatyzi.</p> <p>Obiektywna akatyzia, subiektywna świadomość niepokoju i subiektywna dokuczliwość powiązana z niepokojem oceniane są na 4-punktowej skali (od 0 do 3 punktów). Wyniki w poszczególnych kategoriach są</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>sumowane, dając całkowity wynik w zakresie od 0 do 9.</p> <p>Wynik ogólnej oceny klinicznej aktywności mieści się w zakresie 0-5 punktów [Branes 1989, Barnes 2003].</p> <p>Skala SAS służy do oceny poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych. Składa się z 10 pozycji ocenianych w skali od 0 do 4. Wynik całkowity stanowi średnią oceny poszczególnych elementów i mieści się w zakresie 0-4 punktów [Simpson 1970].</p>		
	<p><i>Berwaerts 2015</i></p>	<p>Profil bezpieczeństwa oceniono m.in. z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia; • oceny objawów pozapiramidowych (różne skale); • parametrów laboratoryjnych; • pomiarów parametrów życiowych; • elektrokardiogramu (z wykorzystaniem 12 odprowadzeń); • wyników badań fizykalnych; • oceny objawów w miejscu wstrzyknięcia. <p>W badaniu oceniano także nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia według skali VAS (ocena od 0 do 100) – oceny dokonywano w czasie 30 min. po każdym wstrzyknięciu.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w uzupełniającej analizie

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane nt. punktów końcowych dotyczących stosowania się chorych otrzymujących PP3M do zaleceń terapeutycznych, które przedstawiono w raporcie na podstawie wyników retrospektywnych badań *DerSarkissian 2018*, *Emond 2018* i *Joshi 2017*.

W raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- współczynnik ilustrujący stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (MPR);
- odsetek dni, w których chory zażywał leki (PDC);
- stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (adherencja ogółem);
- stosowanie leków przeciwpsychotycznych (w ramach terapii wspomagającej);
- hospitalizacje i wizyty w innych ośrodkach medycznych.

Na podstawie danych z publikacji *Tiihonen 2017* analizowano skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zakresie zmniejszenia ryzyka ponownej hospitalizacji oraz niepowodzenia terapii. Natomiast na podstawie danych z publikacji *Taipale 2017* oceniano wpływ leków przeciwpsychotycznych na zmniejszenie ryzyka zgonu.

W publikacji *Weiden 2017* analizowano czas od momentu przerwania leczenia do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela 6.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Wskaźnik MPR	<i>DerSarkissian 2018</i>	W badaniu oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika MPR $\geq 0,80$. Wskaźnik o wartości $\geq 0,80$ oznacza adherencję terapeutyczną [Andrade 2006].	Im wyższa wartość wskaźnika tym większe stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych i tym większa szansa na uzyskanie korzyści ze stosowanej terapii.	Wartość MPR $\geq 0,80$ uznawana jest za istotną klinicznie [Reginster 2006].
	<i>Emond 2018</i>	W badaniu oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika MPR $\geq 0,80$. MPR definiowano jako sumę dni, w których chory przyjmował lek, podzieloną przez czas trwania ekspozycji na lek. Wskaźnik o wartości $\geq 0,80$ oznacza adherencję terapeutyczną.		
	<i>Joshi 2017</i>	W badaniu oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika MPR $\geq 0,80$. Wskaźnik o wartości $\geq 0,80$ oznacza adherencję terapeutyczną. MPR obliczano jako liczbę dni, w których chory przyjmował lek w okresie trwania leczenia (tj. między pierwszym i ostatnim dniem wydania leku). Wskaźnik obliczano dla chorych, u których podano co najmniej 2 dawki leku.		
Wskaźnik PDC	<i>DerSarkissian 2018</i>	W badaniu oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$. Wskaźnik o wartości $\geq 0,80$ oznacza adherencję terapeutyczną [Andrade 2006].	Im wyższa wartość wskaźnika tym większe stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych i tym większa szansa na uzyskanie korzyści ze stosowanej terapii.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Wskaźnik o wartości $\geq 0,80$ oznacza adherencję terapeutyczną [Andrade 2006]. Można zatem przyjąć, iż osiągnięcie PDC o wartości $\geq 0,80$ jest istotne klinicznie.
	<i>Emond 2018</i>	W badaniu oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$. Wskaźnik PDC definiowano jako sumę nienakładających się dni, w których chory przyjmował lek, podzieloną przez długość czasu dla której obliczono tą sumę.		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Joshi 2017</i>	W badaniu oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$. Wskaźnik o wartości $\geq 0,80$ oznacza adherencję terapeutyczną. PDC obliczano jako liczbę nienakładających się dni, w których chory przyjmował lek w ustalonym okresie czasu (tj. 6 miesięcy). PDC obliczano u chorych, u których okres obserwacji wynosił ≥ 6 miesięcy.		
Adherencja ogółem	<i>DerSarkissian 2018</i>	W badaniu oceniano ogólną adherencję dla PP3M wśród chorych, u których zastosowano co najmniej 2 dawki leku.	Im częstsze stosowanie się chorych do zaleceń tym większa szansa na uzyskanie korzyści ze stosowanej terapii.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	<i>Emond 2018</i>	W badaniu oceniano ogólną adherencję dla leków przeciwpsychotycznych.		
Leki przeciwpsychotyczne	<i>DerSarkissian 2018</i>	W badaniu oceniano częstość stosowania przez chorych leków przeciwpsychotycznych tj. antydepresanty, leki przeciwłękowe, stabilizatory nastroju, doustne leki przeciwpsychotyczne (typowe i atypowe), w czasie i przed zastosowaniem PP3M. W badaniu <i>DerSarkissian 2018</i> oceniano także średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych.	Im mniejsza częstość stosowania w ramach terapii wspomagającej innych leków przeciwpsychotycznych, tym większa skuteczność stosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	<i>Joshi 2017</i>			
Hospitalizacje i wizyty w innych ośrodkach medycznych	<i>DerSarkissian 2018</i>	W badaniu oceniano częstość hospitalizacji i wizyt w innych ośrodkach medycznych (tj. oddziały ratunkowe, ambulatoria, ośrodki zajmujące się zdrowiem psychicznym) oraz średni czas trwania hospitalizacji i średnią liczbę wizyt/chorego.	Im mniejsza częstość hospitalizacji i wizyt w innych ośrodkach medycznych oraz im krótszy czas trwania hospitalizacji/ wizyt w ośrodkach medycznych tym większa skuteczność stosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	<i>Emond 2018</i>	W badaniu oceniano średnią liczbę hospitalizacji/miesiąc i średnią liczbę wizyt w innych ośrodkach medycznych (tj. oddziały ratunkowe, ambulatoria, ośrodki zajmujące się zdrowiem psychicznym).		
	<i>Tiihonen 2017</i>	W badaniu oceniano częstość hospitalizacji psychiatrycznej, definowanej jako co najmniej 24-godzinny pobyt na oddziale psychiatrycznym, w tym wskaźnik występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej (liczba zdarzeń /10 pacjento-lat),		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji psychiatrycznej w porównaniu z brakiem terapii, ryzyko hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej (z dowolnej przyczyny) w porównaniu z brakiem terapii.		
Niepowodzenie leczenia	<i>Tiihonen 2017</i>	W badaniu oceniano częstość występowania niepowodzenia leczenia, definiowanego jako ponowna hospitalizacja z powodów psychiatrycznych, przerwanie stosowania leku przeciwpsychotycznego, zmiana na inny lek lub zgon, w tym wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia (liczba zdarzeń /10 pacjento-lat), ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w porównaniu ze stosowaniem doustnej olanzapiny.	Im mniejsza częstość występowania niepowodzenia leczenia, tym większa skuteczność stosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Zgon	<i>Taipale 2017</i>	W badaniu oceniano częstość występowania zgonu, w tym wskaźnik występowania zgonu (liczba zdarzeń /10 pacjento-lat), skumulowany wskaźnik występowania zgonu, ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z brakiem terapii, ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji w porównaniu terapią doustną, ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w monoterapii w porównaniu z zastosowaniem olanzapiny.	Im mniejsza częstość występowania zgonu, tym większa skuteczność stosowanego leczenia.	Zdarzenia / działania niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia są istotne klinicznie [Higgins 2011].
Nawrót choroby	<i>Weiden 2017</i>	Nawrót został zdefiniowany na podstawie definicji Csernansky'ego jako wystąpienie ≥ 1 z wymienionych poniżej zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu objawów schizofrenii (przymusowe lub dobrowolne przyjęcie); • 25% wzrost całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS) od momentu randomizacji, podczas 2 kolejnych ocen chorego w odstępie 3 do 7 dni (dla chorych, którzy w momencie randomizacji uzyskali >40 punktów w skali PANSS) lub zwiększenie całkowitego wyniku w skali PANSS o 10 punktów (dla chorych, którzy w momencie randomizacji uzyskali ≤ 40 punktów w skali PANSS); 	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji dotyczących istotności klinicznej w odniesieniu do częstości występowania nawrotu schizofrenii oraz w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu schizofrenii. Jako, że nawrót choroby jest wykorzystywany jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii, można więc wnioskować, że jest to istotny

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie wyniku w skali PANSS dla poszczególnych domen: P1 (urojenia), P2 (dezorganizacja pojęciowa), P3 (zachowania omamowe), P6 (podejrzliwość), P7 (wrogość) lub G8 (brak współpracy)) podczas 2 kolejnych ocen chorego w odstępie 3 do 7 dni (wg publikacji <i>Berwaerts 2015</i>: wynik ≥ 5 dla którejkolwiek z powyższych pozycji, jeśli maksymalny wynik w momencie randomizacji wynosił ≤ 3 lub wynik ≥ 6 dla którejkolwiek z powyższych pozycji, jeśli maksymalny wynik w momencie randomizacji wynosił 4); • znaczące klinicznie, umyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie prowadzące do samobójstwa, obrażeń lub znacznego uszkodzenia; • myśli samobójcze lub mordercze i agresywne zachowanie. <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu <i>Weiden 2017</i> był czas od momentu przerwania leczenia do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby.</p>		<p>klinicznie punkt końcowy. Wartość MCID dla skali PANSS określona została na poziomie 15,3 punkta lub 34% wartości wyniku początkowego. [<i>Hermes 2012</i>]</p>

3.9. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.11).

W badaniach *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016* ekstrahowano dane dla podwójnie zaślepionego etapu badania, kluczowego dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

W badaniach *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016* w odniesieniu do danych ciągłych podawano wyniki autorów publikacji. W przypadku braku takich wyników wykonywano samodzielne obliczenia. Z badania *Savitz 2016* ekstrahowano jedynie wyniki dla analizy końcowej, nie uwzględniano pośrednich okresów obserwacji.

W analizie bezpieczeństwa ekstrahowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń, które wystąpiły u > 5% chorych w 1 z grup. Dodatkowo ekstrahowano wszystkie dane dla zdarzeń specjalnego zainteresowania ustalonych na podstawie ChPL: reakcja anafilaktyczna, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, objawy pozapiramidowe, zwiększenie masy ciała, hiperprolaktynemia, wydłużenie odstępu QT, niemierności komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, choroba zakrzepowo-zatorowa.

Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione zostały w rozdziałach 7.7 i 7.8.

3.10. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016* (ich etapów randomizowanych, podwójnie zaślepionych) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny

ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.10 (Tabela 78). Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano także innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Berwaerts 2015</i>		<i>Savitz 2016</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją przeprowadzoną względem ośrodka badawczego.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją przeprowadzoną centralnie przed rozpoczęciem etapu zaślepienia badania.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Listy randomizacyjne przygotowane przez sponsora, wygenerowane komputerowo z zastosowaniem IVRS/IWRS ²² .	Niskie ryzyko błędu	Listy randomizacyjne generowane komputerowo z wykorzystaniem IVRS.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. zaślepieni byli wszyscy chorzy. Chory nie mógł widzieć strzykawki. Dodatkowo opakowania PP oraz PLC były osłonięte tak by nie było widać ich zawartości. PLC (Intralipid 20%®) wyglądem przypominało PP1M i PP3M. Osoba uprzednio przeszkolona w zakresie poprawnego wykonywania iniekcji domięśniowej była jedyną osobą odpowiedzialną za kontrolę ilości zużycia leku, otrzymywanie informacji z IVRS/IWRS i przydział leków. Chorzy pozostali zaślepieni aż do wystąpienia nawrotu, wycofania zgody na udział w badaniu lub do czasu zakończenia badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali chorzy oraz osoba wyznaczona do podawania leków (PP3M, PP1M, PLC). Chorzy z grupy PP3M otrzymywali co 3 miesiące lek, a w celu utrzymania zaślepienia w pozostałe miesiące otrzymywali dopasowane PLC (Intralipid 20%®). Osoba podająca lek nie była zaangażowana w działania związane z analizą bezpieczeństwa i skuteczności leku podczas etapu zaślepienia badania.	Niskie ryzyko błędu

²² IWRS – internetowy system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej; IVRS – internetowy system głosowy

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Berwaerts 2015</i>		<i>Savitz 2016</i>	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Osoba uprzednio przeszkolona w zakresie poprawnego wykonywania iniekcji domięśniowej była jedyną osobą odpowiedzialną za kontrolę ilości zużycia leku, otrzymywanie informacji z IVRS/IWRS i przydział leków.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Osoba podająca lek nie była zaangażowana w działania związane z analizą bezpieczeństwa i skuteczności leku podczas etapu zaślepionego badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT ²³ . Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT, mITT ²⁴ oraz <i>per protocol</i> . Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

²³ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

²⁴ ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali PANSS względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁵ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

²⁵ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania objawowej remisji choroby według skali PANSS), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie objawowej remisji choroby według skali PANSS w 28. tygodniu badania parametr OR wyniósł 5,94 (95% CI: 1,30; 27,20), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych PP3M jest 5,94 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,29 (95% CI: 0,04; 0,54), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 29% większe w grupie leczonej PP3M niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 2; 25), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu PP3M zamiast PLC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek objawowej remisji choroby według skali PANSS. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. hospitalizacja z powodów psychiatrycznych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania nawrotu choroby w czasie 169 dni parametr OR wyniósł 0,24 (95% CI: 0,12; 0,45), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej PP3M stanowi 24% tej szansy w grupie stosującej PLC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,20 (95% CI: -0,29; -0,12), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 20% niższe w grupie leczonej PP3M, niż w grupie stosującej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 9), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu PP3M zamiast PLC, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nawrotu choroby w czasie 169 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.12. Ocena skuteczności PP3M vs PLC na podstawie badania randomizowanego

Ocenę skuteczności palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące w porównaniu z placebo przeprowadzono na podstawie badania *Berwaerts 2015* względem następujących punktów końcowych:

- nawrót choroby;
- remisja choroby
- ocena objawów schizofrenii.

Badanie *Berwaerts 2015* składało się z 4 etapów: etap skringowy i oceny tolerancji na lek (≤ 3 tyg.), otwarty etap przejściowy, w którym chorych poddano leczeniu zmiennymi dawkami PP1M (17 tyg.), otwarty etap stabilizacji dawki, w którym chorym podawano PP3M w dawce 3,5 razy większej od ostatniej dawki PP1M (12 tyg.) oraz etap zaślepiony badania (zmienny czas trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania). W ostatnim etapie brali udział chorzy, których uznano za stabilnych klinicznie na końcu 12-tygodniowego etapu stabilizacji dawki. Przydzielono ich losowo w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej stosowanie PP3M lub do grupy PLC (dawka PP3M była taka sama jak ostatnia dawka otrzymana w etapie stabilizacji dawki; dawka ta nie była zmieniana w trakcie całego podwójnie zaślepionego

etapu). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki dla etapu podwójnie zaślepionego badania²⁶.

Zakończenie badania zaplanowano po uzyskaniu wyników odpowiednich do oceny skuteczności (przy 2-stronnym poziomie istotności $p=0,0101$) we wcześniej zaplanowanej analizie śródkresowej (po wystąpieniu 42 nawrotów). W przypadku stwierdzenia nieistotnych wyników i nie podjęciu decyzji o zakończeniu badania podczas analizy śródkresowej, analiza końcowa (po stwierdzeniu 70 nawrotów) była przeprowadzana przy założonym 2-stronnym poziomie istotności $p=0,0464$.

W publikacji *Berwaerts 2015* czas trwania okresu obserwacji etapu zaślepionego nie był jednakowy dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Był on zmienny, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania. Analiza śródkresowa obejmowała dane zebrane od 26 kwietnia 2012 r. aż do 24 stycznia 2014 r. Mediana czasu trwania leczenia w etapie zaślepionym badania wynosiła 169 dni dla chorych z grupy PP3M oraz 146 dni dla chorych z grupy PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Nawrót choroby

3.12.1.1. Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego nawrotu podczas etapu zaślepionego badania. Badanie zakończono na podstawie wcześniej zaplanowanej analizy śródkresowej przeprowadzonej, gdy zrandomizowano 283 chorych i stwierdzono 42 nawroty (częstość występowania nawrotów przedstawiono w podrozdziale poniżej).

Analiza śródkresowa wykazała znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść PP3M odnośnie czasu do wystąpienia nawrotu choroby (HR: 3,45 (95% CI: 1,73; 6,88)). Podobne wyniki uzyskano w analizie końcowej, gdzie HR (95% CI) wyniósł 3,81 (2,08; 6,99). Czas do nawrotu w grupie otrzymującej placebo (mediana 395 dni dla analizy

²⁶ przedstawione w poniższych podrozdziałach wyniki dotyczą zatem zmian obserwowanych na końcu etapu zaślepionego badania względem wartości z początku tego etapu

końcowej i 274 dni dla analizy śródkresowej) był znamienne statystycznie krótszy niż w grupie otrzymującej PP3M (nie można było wyliczyć mediany w tej grupie ze względu na mały odsetek chorych z nawrotem).

Ponadto istotną statystycznie wyższą skuteczność PP3M nad PLC wykazano także w oparciu o ocenę na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, niezależnie od wieku, płci, BMI²⁷ lub regionu pochodzenia chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Czas do wystąpienia nawrotu choroby na podstawie badania Berwaerts 2015

Badanie	OBS	PP3M		PLC		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia nawrotu choroby [dni]* – analiza dla populacji ITT							
Berwaerts 2015	Analiza śródkresowa	n/e (n/e)	148	274 (b/d; b/d)	135	3,45 (1,73; 6,88)	TAK p<0,001
	Analiza końcowa	n/e (n/e)	160	395,0 (274,0; n/o)	145	3,81 (2,08; 6,99)	TAK p<0,001
Czas do wystąpienia nawrotu choroby [dni]* – ocena na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Coxa** (analiza dla populacji ITT)							
Berwaerts 2015	Analiza końcowa	n/e (n/e)	160	395,0 (274,0; n/o)	145	4,65 (2,49; 8,69)	TAK p<0,0001
Czas do wystąpienia nawrotu choroby [dni]* – ocena na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Coxa*** (analiza dla populacji ITT)							
Berwaerts 2015	Analiza końcowa	n/e (n/e)	160	395,0 (274,0; n/o)	145	3,96 (2,16; 7,26)	TAK p<0,0001

*ocena na podstawie szacunkowych wartości granicznych Kaplan-Meier

**wartości takie jak: terapia, grupa wiekowa, płeć, wartości BMI z początku etapu otwartego badania oraz region pochodzenia (Stany Zjednoczone, Europa, pozostałe regiony) zastosowano jako zmienne w modelu

***wartości takie jak: terapia oraz region pochodzenia (Stany Zjednoczone, Europa, pozostałe regiony) zastosowano jako zmienne w modelu

3.12.1.2. Częstość występowania nawrotu choroby

W czasie etapu zaślepionego badania Berwaerts 2015 nawrót choroby wystąpił u ok. 7% chorych z grupy PP3M i 23% chorych z grupy PLC w czasie analizy śródkresowej oraz u ok. 9% chorych z grupy PP3M i 29% chorych z grupy placebo w analizie końcowej. Różnica

²⁷ ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

między grupami była istotna statystycznie. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Najczęstszymi przyczynami nawrotu schizofrenii był wzrost o $\geq 25\%$ wyniku w skali PANSS oraz hospitalizacja z powodu choroby. Różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść terapii PP3M wykazano w przypadku nawrotu z powodu hospitalizacji z powodów psychiatrycznych (analiza końcowa), wzrostu wyniku ogółem w skali PANSS ogółem oraz o $\geq 25\%$ (analiza śródkresowa i końcowa) oraz wzrostu wyniku w danych domenach skali PANSS (P1, P2, P3, P6, P7, G8) o ≥ 5 punktów (analiza końcowa).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Częstość występowania nawrotu choroby na podstawie badania Berwaerts 2015

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Chorzy z nawrotem choroby – analiza dla populacji ITT											
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza śródkresowa	Ogółem	11 (7,4)	148	31 (23,0)	135	0,27 (0,13; 0,56)	-0,16 (-0,24; -0,07)	7 (5; 15)	TAK	
	Analiza końcowa		14 (8,8)	160	42 (29,0)	145	0,24 (0,12; 0,45)	-0,20 (-0,29; -0,12)	5 (4; 9)	TAK	
	Analiza śródkresowa	Hospitalizacja z powodów psychiatrycznych	2 (1,4)	148	6 (4,4)	135	0,29 (0,06; 1,48)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE	
	Analiza końcowa		2 (1,3)	160	10 (6,9)	145	0,17 (0,04; 0,79)	-0,06 (-0,10; -0,01)	17 (10; 100)	TAK	
	Analiza śródkresowa	Wzrost wyniku ogółem w skali PANSS	Ogółem	8 (5,4)	148	26 (19,3)	135	0,24 (0,10; 0,55)	-0,14 (-0,21; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
	Analiza końcowa			10 (6,3)	160	35 (24,1)	145	0,21 (0,10; 0,44)	-0,18 (-0,26; -0,10)	6 (4; 10)	TAK
	Analiza śródkresowa		Wzrost o ≥25%	8 (5,4)	148	25 (18,5)	135	0,25 (0,11; 0,58)	-0,13 (-0,21; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
	Analiza końcowa			10 (6,3)	160	34 (23,4)	145	0,22 (0,10; 0,46)	-0,17 (-0,25; -0,09)	6 (4; 12)	TAK
	Analiza śródkresowa		Wzrost o 10 punktów	0 (0,0)	148	1 (0,7)	135	0,12 (0,002; 6,22)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Analiza końcowa			0 (0,0)	160	1 (0,7)	145	0,12 (0,002; 6,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Analiza śródkresowa	Rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie	0 (0,0)	148	0 (0,0)	135	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Analiza końcowa		1 (0,6)	160	0 (0,0)	145	6,73 (0,13; 340,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
	Analiza śródkresowa	Myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka	2 (1,4)	148	1 (0,7)	135	1,84 (0,16; 20,48)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	Analiza końcowa		3 (1,9)	160	2 (1,4)	145	1,37 (0,23; 8,29)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	Analiza śródkresowa	Wzrost wyniku w danych domenach skali PANSS (P1, P2, P3, P6, P7, G8) o ≥5 punktów	1 (0,7)	148	5 (3,7)	135	0,18 (0,02; 1,53)	-0,03 (-0,06; 0,004)	n/d	NIE	
	Analiza końcowa		1 (0,6)	160	7 (4,8)	145	0,12 (0,02; 1,02)	-0,04 (-0,08; -0,01)	25 (13; 100)	TAK	

3.12.2. Remisja choroby

U chorych z grupy PP3M objawowa remisja choroby według skali PANSS utrzymywała się aż do 48. tygodnia etapu zaślepionego badania, natomiast w grupie PLC obserwowano stopniowy spadek odsetka chorych z utrzymującą się remisją choroby.

Różnice istotne statystycznie wskazujące na wyższy odsetek chorych z utrzymującą się remisją choroby w grupie PP3M względem grupy PLC uzyskano w 20., 28., 36. i 44. tygodniu badania. Znamienne statystycznie częściej utrzymującą się remisję choroby w grupie placebo niż w grupie badanej odnotowano w 40. tygodniu etapu zaślepionego badania, analiza danych dla wcześniejszych i późniejszych okresów obserwacji wskazuje, że wynik ten jest skutkiem błędu edytorskiego w publikacji i wynik ten z dużym prawdopodobieństwem powinien być istotny statystycznie na korzyść PPM3

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Częstość występowania remisji choroby na podstawie badania *Berwaerts 2015**

Badanie	OBS	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy z utrzymującą się objawową remisją według skali PANSS – analiza dla populacji ITT									
<i>Berwaerts 2015</i>	4. tydzień	75 (93,8)	80	76 (95,0)	80	0,79 (0,20; 3,05)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
	8. tydzień	65 (87,8)	74	68 (91,9)	74	0,64 (0,21; 1,89)	-0,04 (-0,14; 0,06)	n/d	NIE
	12. tydzień	61 (88,4)	69	63 (90,0)	70	0,85 (0,29; 2,48)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
	16. tydzień	57 (89,1)	64	55 (85,9)	64	1,33 (0,46; 3,83)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
	20. tydzień	57 (98,3)	58	40 (81,6)	49	12,82 (1,56; 105,27)	0,17 (0,05; 0,28)	NNT=6 (4; 20)	TAK
	24. tydzień	41 (89,1)	46	28 (84,8)	33	1,46 (0,39; 5,53)	0,04 (-0,11; 0,19)	n/d	NIE
	28. tydzień	28 (90,3)	31	11 (61,1)	18	5,94 (1,30; 27,20)	0,29 (0,04; 0,54)	NNT=4 (2; 25)	TAK
	32. tydzień	22 (88,0)	25	10 (66,7)	15	3,67 (0,73; 18,43)	0,21 (-0,06; 0,48)	n/d	NIE
	36. tydzień	12 (92,3)	13	7 (58,3)	12	8,57 (0,83; 89,04)	0,34 (0,03; 0,65)	NNT=3 (2; 34)	TAK
	40. tydzień	0 (0,0)	8	5 (62,5)	8	0,07 (0,01; 0,51)	-0,63 (-0,98; -0,27)	NNH=1 (1; 3)	TAK
	44. tydzień	6 (85,7)	7	0 (0,0)	2	30,83 (1,33; 714,44)	0,86 (0,36; 1,36)	NNT=2 (1; 3)	TAK
	48. tydzień	2 (50,0)	4	0 (0,0)	1	5,29 (0,10; 289,29)	0,50 (-0,24; 1,24)	n/d	NIE

*na początku etapu zaślepionego badania liczba chorych ze stwierdzoną remisją choroby wynosiła 80 (50,0%) chorych z grupy PP3M oraz 82 (56,6%) chorych z grupy PLC; dane przedstawione w tabeli oznaczają liczbę chorych, u których utrzymała się remisja choroby (n) w przeliczeniu na liczbę chorych, u których stwierdzono remisję choroby na początku etapu zaślepionego badania, ocenianych podczas kolejnych wizyt w badaniu (N)

3.12.3. Ocena objawów schizofrenii

3.12.3.1. Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych

Podczas etapu zaślepionego badania *Berwaerts 2015* wykazano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść PP3M w porównaniu z PLC w odniesieniu do oceny objawów schizofrenii na podstawie skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS (za wyjątkiem oceny objawów negatywnych), CGI-S oraz PSP.

Wyniki te wskazują na istotne korzyści ze stosowania ocenianej interwencji w zakresie wielu różnych objawów klinicznych i aspektów funkcjonowania chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		LSMD ²⁸ (95% CI)*	IS*****
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ocena w skali PANSS [punkty] – analiza dla populacji ITT*								
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Wynik ogółem	-0,5 (8,36)	159	6,7 (14,40)	142	-7,2 (-9,87; -4,60)	TAK p<0,001
		Ocena objawów pozytywnych	-0,1 (2,84)	160	2,7 (4,92)	145	-2,80 (-3,71; -1,89)^	TAK p<0,001
		Ocena objawów negatywnych	-0,1 (2,96)	160	0,8 (3,76)	145	-0,90 (-1,66; -0,14)^	TAK# p=0,013
		Ogólne objawy psychopatologiczne	-0,3 (4,77)	160	3,2 (7,88)	145	-3,50 (-4,98; -2,02)^	TAK p<0,001
Ocena w zmodyfikowanej skali PANSS (ang. <i>PANSS Marder Standardized Factor Scores</i>) [punkty] – analiza dla populacji ITT*								
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Ocena objawów pozytywnych	-0,1 (2,74)	160	2,5 (5,25)	145	-2,60 (-3,55; -1,65)^	TAK p<0,001
		Ocena objawów negatywnych	-0,3 (3,21)	160	0,4 (4,01)	145	-0,70 (-1,52; 0,12)^	NIE p=0,080
		Dezorganizacja myślenia	-0,2 (2,53)	160	0,7 (3,38)	145	-0,90 (-1,58; -0,22)^	TAK p=0,005
		Niekontrolowana wrogość/pobudzenie	-0,0 (1,89)	160	1,7 (3,18)	145	-1,70 (-2,29; -1,11)^	TAK p<0,001
		Lęk/depresja	0,1 (2,34)	160	1,4 (3,28)	145	-1,30 (-1,95; -0,65)^	TAK p<0,001

²⁸ ang. *Least Squares Mean Difference* – metoda najmniejszych kwadratów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		LSMD ²⁸ (95% CI)*	IS ^{***}
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ocena w skali CGI-S [punkty] – analiza dla populacji ITT*								
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Wynik ogółem	0,1 (0,60)	159	0,4 (0,87)	142	-0,3 (-0,50; -0,18)	TAK p<0,001
Ocena w skali PSP [punkty] – analiza dla populacji ITT*								
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Wynik ogółem	-0,5 (6,63)	157	-4,2 (9,70)	142	3,8 (1,89; 5,65)	TAK p<0,001

*wartości podane przez autorów badania

**model ANCOVA, analizowane grupy i kraj pochodzenia – czynniki stałe, wartości początkowe – czynniki zmienne

***IS określona na podstawie LSMD (95% CI) i/lub p-wartości przedstawionych przez autorów badania

#według autorów publikacji nie wykazano IS, p-wartość wyniosła jednak 0,05

^ze względu na brak wartości LSMD (95% CI) podanych przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

3.12.3.2. Częstość występowania poszczególnych wyników w skali PSP

W badaniu *Berwaerts 2015* przeprowadzono analizę wyników PSP, grupując je w poszczególne kategorie (poprawa wyniku o kolejne 10 punktów), aby przedstawić klinicznie znaczącą zmianę w odpowiedzi chorego. Znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowano w przypadku poprawy wyniku o >30 do ≤70 punktów (PP3M: 52,9% chorych, PLC: 67,6% chorych), 41-50 punktów (PP3M: 5,7% chorych, PLC: 15,5% chorych), >70 punktów (PP3M: 45,9% chorych, PLC: 31,7% chorych) oraz 81-90 punktów (PP3M: 7,0% chorych, PLC: 1,4% chorych).

Należy zwrócić uwagę, na wykazanie istotnej statystycznie przewagi PP3M w szczególności dla przedziałów >70 i 81-90 punktów, które świadczą o dobrym funkcjonowaniu chorego lub minimalnych problemach (wynik taki jest równy remisji funkcjonalnej).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Częstość występowania poszczególnych wyników w skali PSP na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie	OBS	Punkt końcowy (poprawa wyniku w skali PSP)	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Dystrybucja poszczególnych wyników w skali PSP– analiza dla populacji ITT										
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	≤30 punktów	2 (1,3)	157	1 (0,7)	142	1,82 (0,16; 20,28)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		1-10 punktów	0 (0,0)	157	0 (0,0)	142	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		11-20 punktów	0 (0,0)	157	0 (0,0)	142	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		21-30 punktów	2 (1,3)	157	1 (0,7)	142	1,82 (0,16; 20,28)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		>30 do ≤70 punktów	83 (52,9)	157	96 (67,6)	142	0,54 (0,34; 0,86)	-0,15 (-0,26; -0,04)	7 (4; 25)	TAK
		31-40 punktów	1 (0,6)	157	3 (2,1)	142	0,30 (0,03; 2,89)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		41-50 punktów	9 (5,7)	157	22 (15,5)	142	0,33 (0,15; 0,75)	-0,10 (-0,17; -0,03)	10 (6; 34)	TAK
		51-60 punktów	22 (14,0)	157	19 (13,4)	142	1,05 (0,54; 2,04)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
		61-70 punktów	51 (32,5)	157	52 (36,6)	142	0,83 (0,52; 1,34)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
		>70 punktów	72 (45,9)	157	45 (31,7)	142	1,83 (1,14; 2,93)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
		71-80 punktów	59 (37,6)	157	42 (29,6)	142	1,43 (0,88; 2,33)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
		81-90 punktów	11 (7,0)	157	2 (1,4)	142	5,27 (1,15; 24,22)	0,06 (0,01; 0,10)	17 (10; 100)	TAK
91-100 punktów	2 (1,3)	157	1 (0,7)	142	1,82 (0,16; 20,28)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		

3.13. Ocena skuteczności PP3M vs PP1M na podstawie badania randomizowanego

Analizę skuteczności palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące w porównaniu z PP podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc wykonano na podstawie badania *Savitz 2016* względem następujących punktów końcowych:

- nawrót choroby;
- remisja choroby;
- ocena objawów schizofrenii.

Ponadto, wyniki dotyczące nawrotu, czy remisji choroby uzupełniono na podstawie publikacji *Savitz 2017a*, stanowiącej analizę *post-hoc* do badania *Savitz 2016*.

Badanie *Savitz 2016* było badaniem typu *non-inferiority*. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki dla etapu podwójnie zaślepionego²⁹, który poprzedzały: 3-tygodniowy etap skrinigowy (okres wymycia (ang. *wash-out*) wcześniej stosowanych leków psychotropowych, ocena tolerancji na lek) oraz 17-tygodniowy etap otwarty badania (chorzy stosowali wówczas PP1M). Po etapie otwartym, spośród chorych, którzy spełnili kryteria randomizacji w tygodniach 14. i 17., badanych przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grupy kontynuującej leczenie PP1M lub grupy przestawionej na leczenie PP3M (w dawce 3,5 razy większej od dawki PP1M z tygodnia 9. i 13.). Etap zaślepiony trwał 48 tygodni. Aby spełnić warunki zaślepienia, chorzy otrzymujący PP raz na 3 miesiące otrzymywali w pozostałych miesiącach placebo w iniekcjach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

²⁹ przedstawione w poniższych podrozdziałach wyniki dotyczą zatem zmian obserwowanych na końcu 48-tygodniowego etapu zaślepionego badania względem wartości z początku tego etapu

3.13.1. Nawrót choroby

3.13.1.1. Odsetek chorych bez nawrotu choroby oszacowany metodą Kaplan-Meier

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu *Savitz 2016* był odsetek chorych bez nawrotu choroby na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania, w oparciu o analizę Kaplan-Meier z 48 tygodni. Odsetek ten wynosił 91,2% chorych w grupie PP3M oraz 90,0% chorych w grupie PP1M (analiza dla populacji *per protocol*). Różnica pomiędzy badanymi grupami wyniosła 1,2% (95% CI: -2,7%; 5,1%), spełniając warunek *non-inferiority* (dolna wartość przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną nie mniejsza niż -15%), co oznacza, że PP3M był nie mniej skuteczny od PP1M. Podobne wyniki uzyskano w analizie *post-hoc* dla populacji mITT (różnica między grupami: 1,5% (95% CI: 2,3%; 5,3%)).

Nie można było oszacować mediany czasu do nawrotu w żadnej z grup ze względu na małą liczbę osób badanych z nawrotem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

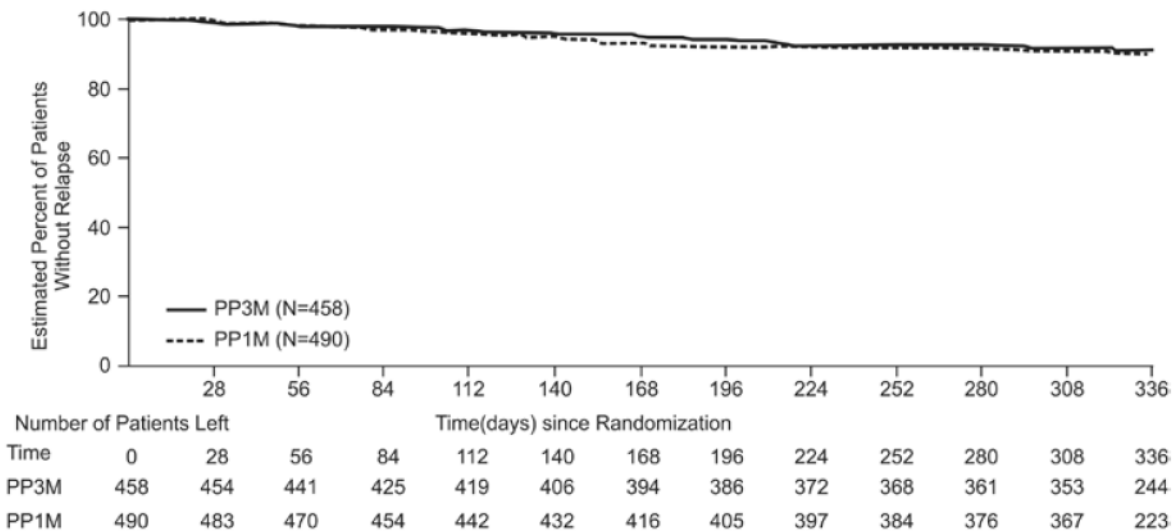
Tabela 14.

Odsetek chorych bez nawrotu choroby oszacowany metodą Kaplan-Meier na podstawie badania *Savitz 2016*

Badanie (publikacja)	OBS	PP3M		PP1M		Różnica % (95% CI)
		%	N	%	N	
Chorzy bez nawrotu choroby – analiza dla populacji <i>per protocol</i>						
<i>Savitz 2016</i>	48 tyg.	91,2	458	90,0	490	1,2 (-2,7; 5,1)
Chorzy bez nawrotu choroby – analiza dla populacji mITT						
<i>Savitz 2016 (analiza <i>post-hoc Savitz 2017a</i>)</i>	48 tyg.	b/d	483	b/d	512	1,5 (2,3; 5,3)

Dodatkowo na poniższym wykresie przedstawiono odsetek chorych bez nawrotu choroby w poszczególnych okresach badania oszacowany metodą Kaplan-Meier na podstawie publikacji Savitz 2016.

Rysunek 2.
Odsetek chorych bez nawrotu choroby oszacowany metodą Kaplan-Meier – dane przedstawione w badaniu Savitz 2016



Źródło: badanie Savitz 2016

3.13.1.2. Częstość występowania nawrotu choroby

W czasie 48-tygodniowego zaślepienia badania Savitz 2016, w przypadku analizy dla populacji *per protocol*, w obu grupach odnotowano podobny odsetek chorych z nawrotem choroby, tj. 8,1% w grupie PP3M i 9,2% w grupie PP1M. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Najczęstszymi przyczynami nawrotu schizofrenii był wzrost o $\geq 25\%$ wyniku w skali PANSS oraz hospitalizacja z powodu choroby.

Wyniki ogółem dla populacji mITT (analiza *post-hoc*) były spójne z powyższymi, tj. częstość występowania nawrotu choroby wynosiła 7,9% w grupie badanej oraz 9,2% w grupie kontrolnej.

Jak wskazali autorzy badania, wskaźnik HR (95% CI) nawrotu choroby u chorych zmieniających terapię z PP1M na PP3M względem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby u chorych pozostających na terapii PP1M w zaślepieniu badania Savitz 2016, wynosił 0,87 (0,56; 1,34) – analiza z zastosowaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

(ang. *Cox Proportional Hazards Model*). Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że zmiana terapii z PP1M na PP3M nie zwiększa ryzyka nawrotu choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania nawrotu choroby na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Chorzy z nawrotem choroby – analiza dla populacji <i>per protocol</i>									
Savitz 2016	48 tyg.	Ogółem	37 (8,1)	458	45 (9,2)	490	0,87 (0,55; 1,37)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
		Nawrót spowodowany wzrostem o $\geq 25\%$ wyniku ogółem w skali PANSS	23 (5,0)	458	24 (4,9)	490	1,03 (0,57; 1,85)	0,001 (-0,03; 0,03)	NIE
		Nawrót spowodowany hospitalizacją z powodów psychiatrycznych	16 (3,5)	458	22 (4,5)	490	0,77 (0,40; 1,49)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Chorzy z nawrotem choroby – analiza dla populacji mITT									
Savitz 2016 (analiza <i>post-hoc</i> Savitz 2017a)	48 tyg.	Ogółem	38 (7,9)	483	47 (9,2)	512	0,84 (0,54; 1,32)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE

3.13.2. Remisja choroby

U większości chorych w grupie PP3M i PP1M odnotowano 6-miesięczną remisję objawową według skali PANSS. Odsetek ten wynosił odpowiednio 58,4% i 59,2%, natomiast różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Analiza *post-hoc*, w której ocenie poddano 6-miesięczną remisję objawową według skali PANSS, funkcjonalną według PSP oraz obie łącznie również nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Podobne wyniki obserwowano podczas całego 48-tygodniowego etapu zaślepienia badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 16.
Częstość występowania remisji choroby na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Chorzy z remisją choroby – analiza dla populacji mITT									
<i>Savitz 2016</i>	26 tyg.*	Remisja objawowa według skali PANSS***	282 (58,4)	483	303 (59,2)	512	0,97 (0,75; 1,25)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
<i>Savitz 2016 (analiza post-hoc Savitz 2017a)</i>	26 tyg.**#	Remisja objawowa według skali PANSS	243 (50,3)	483**	260 (50,8)	512**	0,98 (0,77; 1,26)	-0,00 (-0,07; 0,06)	NIE
	26 tyg.**^	Remisja funkcjonalna według skali PSP	132 (27,3)	483**	154 (30,1)	512**	0,87 (0,66; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
	48. tydz.		207 (42,9)^^	483	226 (44,1)^^	512	0,95 (0,74; 1,22)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
	26 tyg.*	Remisja objawowa według skali PANSS oraz funkcjonalna według skali PSP ogółem	121 (25,1)	483**	136 (26,6)	512**	0,92 (0,70; 1,23)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
	48. tydz.		200 (41,4)^^	483	217 (42,4)^^	512	0,96 (0,75; 1,24)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
Chorzy z utrzymującą się remisją choroby^^ – analiza dla populacji mITT									
<i>Savitz 2016 (analiza post-hoc Savitz 2017a)</i>	48. tydz.	Remisja objawowa według skali PANSS	153 (92,7)^^	165	165 (95,4)^^	173	0,62 (0,25; 1,55)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE

*ostatnie 26 tyg. (6 mies.) przed zakończeniem badania

**w tym chorzy, którzy zostali wcześniej utraceni z badania, jak również chorzy z nawrotem

***dozwolone 1 odstępstwo (ang. *one excursion allowed*)

#w publikacji *Savitz 2017a* przedstawiono sprzeczne dane (dozwolone jedno odstępstwo oraz nie dozwolone żadne odstępstwo), różnica w wynikach między badaniem *Savitz 2016* oraz *Savitz 2017a* wskazuje, iż najprawdopodobniej w publikacji *Savitz 2017a* zastosowano definicję nie pozwalającą na żadne odstępstwo

^nie dozwolone żadne odstępstwo (ang. *no excursion allowed*)

^^dane przedstawione w tabeli oznaczają liczbę chorych, u których utrzymała się remisja choroby (n) w przeliczeniu na liczbę chorych, u których stwierdzono remisję choroby na początku etapu zaślepienia badania, ocenianych podczas kolejnych wizyt w badaniu (N)

^^^wartości odczytane z wykresu

3.13.3. Ocena objawów schizofrenii

3.13.3.1. Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych

W czasie 48-tygodniowego etapu zaślepionego badania *Savitz 2016* w obu analizowanych grupach odnotowano poprawę wyniku w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Analiza *post-hoc* poszczególnych domen skali PSP wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej w odniesieniu do oceny relacji społecznych i osobistych oraz zachowań zakłócających i agresywnych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.

Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		LSMD (95% CI)**	IS***
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ocena w skali PANSS [punkty] – analiza dla populacji mITT*								
Savitz 2016	48 tyg.	Wynik ogółem	-3,5 (12,50)	481	-4,3 (11,78)	503	0,9 (-0,61; 2,34)	NIE
		Ocena objawów pozytywnych	-0,6 (4,31)	483	-0,9 (3,70)	512	0,2 (-0,24; 0,72)	NIE
		Ocena objawów negatywnych	-1,4 (3,63)	483	-1,4 (3,67)	512	-0,0 (-0,43; 0,43)	NIE
		Ogólne objawy psychopatologiczne	-1,4 (6,77)	483	-2,0 (6,57)	512	0,5 (-0,31; 1,29)	NIE
Ocena w zmodyfikowanej skali PANSS (ang. PANSS Marder Standardized Factor Scores) [punkty] – analiza dla populacji mITT*								
Savitz 2016	48 tyg.	Ocena objawów pozytywnych	-1,1 (4,61)	483	-1,4 (4,16)	512	0,3 (-0,21; 0,84)	NIE
		Ocena objawów negatywnych	-1,4 (3,57)	483	-1,3 (3,80)	512	-0,0 (-0,48; 0,40)	NIE
		Dezorganizacja myślenia	-1,2 (3,36)	483	-1,2 (3,24)	512	0,0 (-0,35; 0,43)	NIE
		Niekontrolowana wrogość/pobudzenie	0,2 (2,31)	483	-0,2 (2,21)	512	0,2 (-0,03; 0,50)	NIE
		Lęk/depresja	-0,0 (2,69)	483	-0,2 (2,43)	512	0,1 (-0,15; 0,44)	NIE
Ocena w skali CGI-S [punkty] – analiza dla populacji mITT*								
Savitz 2016	48 tyg.	Wynik ogółem	-0,1 (0,84)	481	-0,1 (0,75)	504	0,0 (-0,5; 0,13)	NIE
Ocena w skali PSP [punkty] – analiza dla populacji mITT*								
Savitz 2016	48 tyg.	Wynik ogółem	1,3 (10,22)	474	1,9 (9,21)	495	-0,5 (-1,73; 0,64)	NIE
Savitz 2016 (analiza post-hoc Savitz 2017a)		Zajęcia użyteczne społecznie	-0,1 (0,84)	474	-0,2 (0,75)	495	0,10 (-0,0004; 0,20)^	NIE
		Relacje społeczne i osobiste	-0,1 (0,08)	474	-0,2 (0,72)	495	0,10 (0,04; 0,16)^	TAK
		Dbanie o siebie	-0,1 (0,66)	474	-0,1 (0,62)	495	0,00 (-0,08; 0,08)^	NIE
		Zachowania zakłócające i agresywne	0,1 (0,61)	474	0,0 (0,55)	495	0,10 (0,03; 0,17)^	TAK

*model ANCOVA, analizowane grupy i kraj pochodzenia – czynniki stałe, wartości początkowe – czynniki zmienne

**wartości podane przez autorów badania

***IS określona na podstawie LSMD (95% CI) przedstawionych przez autorów badania

^ze względu na brak wartości LSMD (95% CI) przedstawionych przez autorów badania, wykonano obliczenia własne MD (95% CI)

3.13.3.2. Częstość występowania zmiany wyniku w skali PANSS

U podobnego odsetka chorych z grup PP3M i PP1M odnotowano zmiany wyniku ogółem w skali PANSS o mniej niż lub co najmniej 20%, 30% i 40%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Brak różnic znamienych statystycznie między grupami odnotowano także w przypadku redukcji poszczególnych zakresów wyników w skali PANSS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania zmiany wyniku w skali PANSS na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Chorzy ze zmianą wyniku w skali PANSS– analiza dla populacji mITT									
Savitz 2016	48 tyg.	Zmiana wyniku ogółem o $\geq 20\%$	241 (50,1)	481	237 (47,3)	501	1,12 (0,87; 1,44)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE
		Zmiana wyniku ogółem o $< 20\%$	240 (49,9)	481	264 (52,7)	501	0,89 (0,70; 1,15)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE
		Zmiana wyniku ogółem o $\geq 30\%$	175 (36,4)	481	181 (36,1)	501	1,01 (0,78; 1,31)	0,003 (-0,06; 0,06)	NIE
		Zmiana wyniku ogółem o $< 30\%$	306 (63,6)	481	320 (63,9)	501	0,99 (0,76; 1,28)	-0,003 (-0,06; 0,06)	NIE
		Zmiana wyniku ogółem o $\geq 40\%$	127 (26,4)	481	136 (27,1)	501	0,96 (0,73; 1,28)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
		Zmiana wyniku ogółem o $< 40\%$	354 (73,6)	481	365 (72,9)	501	1,04 (0,78; 1,38)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
		Redukcja wyniku o $\leq 0\%$	143 (29,6)	483	144 (28,1)	512	1,07 (0,82; 1,41)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE
		Redukcja wyniku o $> 0\%$ do $< 25\%$	127 (26,3)	483	152 (29,7)	512	0,84 (0,64; 1,12)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
		Redukcja wyniku o 25% do $< 50\%$	119 (24,6)	483	106 (20,7)	512	1,25 (0,93; 1,69)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
		Redukcja wyniku o 50% do $< 70\%$	69 (14,3)	483	72 (14,1)	512	1,02 (0,71; 1,45)	0,002 (-0,04; 0,05)	NIE
		Redukcja wyniku o 75% do $< 100\%$	23 (4,8)	483	27 (5,3)	512	1,02 (0,71; 1,45)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

3.13.3.3. Częstość występowania odpowiedzi w skali PSP

Analiza *post-hoc* częstości występowania odpowiedzi w skali PSP wykazała, że u wysokiego odsetka chorych w obu grupach odnotowano umiarkowaną i dobrą odpowiedź, tj. odpowiednio z zakresu >30 do ≤70 punktów oraz >70 punktów. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ponadto, jak wskazują autorzy badania, odsetek chorych z dobrą odpowiedzią w skali PSP zwiększył się w porównaniu z wartościami z początku badania (etapu otwartego, jak i zaślepionego).

Analiza poszczególnych kategorii odpowiedzi dla domen skali PSP nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Autorzy badania wskazali, że także w tym przypadku, odsetek chorych z brakiem problemów lub łagodnymi problemami ocenianymi według skali PSP wzrósł względem wartości z początku etapu zaślepionego badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi w skali PSP na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy z odpowiedzią w skali PSP – analiza dla populacji mITT										
<i>Savitz 2016 (analiza post-hoc Savitz 2017a)</i>	48. tydz.	Wynik ogółem	≤30 punktów	1 (0,3)	372	2 (0,5)	376	0,50 (0,05; 5,58)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
			>30 do ≤70 punktów	213 (57,3)	372	209 (55,6)	376	1,07 (0,80; 1,43)	0,02 (-0,05; 0,09)	NIE
			>70 punktów	158 (42,5)	372	165 (43,9)	376	0,94 (0,71; 1,26)	-0,01 (-0,09; 0,06)	NIE
	48 tyg.	Zajęcia użyteczne społecznie	Brak problemów	47 (9,9)	474	52 (10,5)	495	0,94 (0,62; 1,42)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
			Łagodne problemy	176 (37,1)	474	175 (35,4)	495	1,08 (0,83; 1,40)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
			Widoczne problemy	133 (28,1)	474	152 (30,7)	495	0,88 (0,67; 1,16)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
			Znaczące problemy	103 (21,7)	474	103 (20,8)	495	1,06 (0,78; 1,44)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
			Poważne problemy	14 (3,0)	474	13 (2,6)	495	1,13 (0,52; 2,43)	0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
			Bardzo ciężkie problemy	1 (0,2)	474	0 (0,0)	495	7,72 (0,15; 389,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
		Relacje społeczne i osobiste	Brak problemów	67 (14,1)	474	70 (14,1)	495	1,00 (0,70; 1,43)	-0,0001 (-0,04; 0,04)	NIE
			Łagodne problemy	178 (37,6)	474	189 (38,2)	495	0,97 (0,75; 1,26)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
			Widoczne problemy	160 (33,8)	474	167 (33,7)	495	1,00 (0,77; 1,31)	0,0002 (-0,06; 0,06)	NIE
			Znaczące problemy	60 (12,7)	474	65 (13,1)	495	0,96 (0,66; 1,40)	-0,005 (-0,05; 0,04)	NIE
			Poważne problemy	9 (1,9)	474	4 (0,8)	495	2,38 (0,73; 7,77)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
		Dbanie o siebie	Brak problemów	284 (59,9)	474	293 (59,2)	495	1,03 (0,80; 1,33)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
			Łagodne problemy	129 (27,2)	474	143 (28,9)	495	0,92 (0,70; 1,22)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
			Widoczne problemy	49 (10,3)	474	47 (9,5)	495	1,10 (0,72; 1,68)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
			Znaczące problemy	10 (2,1)	474	12 (2,4)	495	0,87 (0,37; 2,03)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zachowania zakłócające i agresywne	Poważne problemy	2 (0,4)	474	0 (0,0)	495	7,74 (0,48; 124,00)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE
			Brak problemów	394 (83,1)	474	417 (84,2)	495	0,92 (0,66; 1,30)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
			Łagodne problemy	60 (12,7)	474	61 (12,3)	495	1,03 (0,70; 1,51)	0,003 (-0,04; 0,04)	NIE
			Widoczne problemy	11 (2,3)	474	12 (2,4)	495	0,96 (0,42; 2,19)	-0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
			Znaczące problemy	7 (1,5)	474	4 (0,8)	495	1,84 (0,54; 6,33)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
			Poważne problemy	2 (0,4)	474	1 (0,2)	495	2,09 (0,19; 23,16)	0,002 (-0,005; 0,01)	NIE

3.14. Ocena bezpieczeństwa PP3M vs PLC na podstawie badania randomizowanego

Analizę bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące w porównaniu z placebo przeprowadzono na podstawie badania *Berwaerts 2015* uzupełnionego o wyniki z publikacji *EMA 2016* oraz *Chirila 2017* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwie związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia;
- hospitalizacje.

Badanie *Berwaerts 2015* składało się z 4 etapów: etap skринingowy i oceny tolerancji na lek (≤ 3 tyg.), otwarty etap przejściowy, w którym chorych poddano leczeniu zmiennymi dawkami PP1M (17 tyg.), otwarty etap stabilizacji dawki, w którym chorym podawano PP3M w dawce 3,5 razy większej od ostatniej dawki PP1M (12 tyg.) oraz etap zaślepiony badania (zmienny czas trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania). W ostatnim etapie brali udział chorzy, których uznano za stabilnych klinicznie na końcu 12-tygodniowego etapu stabilizacji dawki. Przydzielono ich losowo w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej stosowanie PP3M lub do grupy PLC (dawka PP3M była taka sama jak ostatnia dawka otrzymana w etapie stabilizacji dawki; dawka ta nie była zmieniana w trakcie całego podwójnie zaślepionego etapu). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki dla etapu podwójnie zaślepionego badania³⁰.

W publikacji *Berwaerts 2015* nie podano dokładnego czasu trwania okresu obserwacji etapu zaślepionego badania. Był on zmienny, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu

³⁰ przedstawione w poniższych podrozdziałach wyniki dotyczą zatem zmian obserwowanych na końcu etapu zaślepionego badania względem wartości z początku tego etapu

wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania. Analiza śródkresowa obejmowała dane zebrane od 26 kwietnia 2012 r. aż do 24 stycznia 2014 r. Mediana czasu trwania leczenia w etapie zaślepionym badania wynosiła 169 dni dla chorych z grupy PP3M oraz 146 dni dla chorych z grupy PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Zgony

W czasie podwójnie zaślepionego etapu badania *Berwaerts 2015* w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu próby samobójczej oraz nagłego zgonu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Zgony ogółem	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>		Zgon z powodu próby samobójczej*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Nagły zgon*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania

3.14.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem odnotowano u 33,8% chorych z grupy PP3M oraz 18,6% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia możliwe związanych z badanym lekiem na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem										
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem	54 (33,8)	160	27 (18,6)	145	2,23 (1,31; 3,79)	0,15 (0,05; 0,25)	6 (4; 20)	TAK

3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC (10,3% chorych), niż w grupie PP3M (2,5% chorych). Jak wskazują autorzy badania, były one związane głównie z nasileniem objawów z kategorii zaburzeń psychicznych.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z objawami pozapiramidowymi ogółem, związanymi z wydłużeniem odstępu QT, z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, ze stężeniem prolaktyny, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 22.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
<i>Berwaerts 2015</i>		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	4 (2,5)	160	15 (10,3)	145	0,22 (0,07; 0,69)	-0,08 (-0,13; -0,02)	13 (8; 50)	TAK
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>	Analiza końcowa	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z wydłużeniem odstępu QT*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z prolaktyną*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania

3.14.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W trakcie trwania zaślepionego etapu badania *Berwaerts 2015* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 61,9% chorych z grupy PP3M oraz 57,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W grupie badanej u żadnego z chorych nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania stosowania badanego leku. W grupie PLC zdarzenia te wystąpiły u 1 (0,7%) chorego (wzrost aktywności transaminaz). Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami.

Znamiennie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej obserwowano zmniejszenie masy ciała (PP3M: 1,3% chorych, PLC: 7,6% chorych), zaburzenia psychiczne ogółem (PP3M: 18,8% chorych, PLC: 31,7% chorych), schizofrenię (PP3M: 1,3% chorych, PLC: 10,3% chorych) oraz nieprawidłowo wysokie tętno (PP3M: 1,9% chorych, PLC: 7,1% chorych).

Z kolei, do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występujących istotnie statystycznie częściej w grupie PP3M niż PLC należały zapalenie jamy nosowo-gardłowej (PP3M: 5,6% chorych, PLC: 1,4% chorych), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała ogółem (PP3M: 9,4% chorych, PLC: 3,4% chorych, w tym zwiększenie masy ciała – PP3M: 8,8% chorych, PLC: 3,4% chorych, zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$ – PP3M: 9,4% chorych, PLC: 0,7% chorych), zaburzenia układu nerwowego ogółem (PP3M: 15,6% chorych, PLC: 6,9% chorych), akatyzja (PP3M: 4,4% chorych, PLC: 0,7% chorych), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia ogółem (PP3M: 3,8% chorych, PLC: 0% chorych) oraz zmiana stężenia trójglicerydów od <150 do ≥ 200 mg/dl (PP3M: 8,1% chorych, PLC: 1,4% chorych).

Według danych zawartych w publikacji *EMA 2016*, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z zaburzeniami psychicznymi (np. lęk, bezsenność, schizofrenia) występowały częściej w grupie placebo niż w grupie PP3M w etapie zaślepionym badania, co spowodowane było prawdopodobnie zaostreniem leżącego u podłoża zaburzenia psychicznego (biorąc pod uwagę liczbę nawrotów analizowanych w ocenie skuteczności) po zmianie PP3M na placebo.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	99 (61,9)	160	84 (57,9)	145	1,18 (0,74; 1,86)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem	0 (0,0)	160	1 (0,7) [#]	145	0,12 (0,002; 6,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>	Analiza końcowa	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	28 (17,5)	160	16 (11,0)	145	1,71 (0,88; 3,31)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
<i>Berwaerts 2015</i>		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	9 (5,6)	160	2 (1,4)	145	4,26 (0,91; 20,06)	0,04 (0,002; 0,08)	NNH=25 (12; 500)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała ogółem [^]	15 (9,4)	160	5 (3,4)	145	2,90 (1,03; 8,18)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
		Zwiększenie masy ciała ≥7% [^]	15 (9,4)	160	1 (0,7)	145	14,90 (1,94; 114,26)	0,09 (0,04; 0,13)	NNH=11 (7; 25)	TAK
		Zwiększenie masy ciała ^{***}	14 (8,8)	160	5 (3,4)	145	2,68 (0,94; 7,65)	0,05 (0,0001; 0,11)	NNH= 20 (9; 10000)	TAK
		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z cukrzycą i hiperglikemią ogółem [^]	4 (2,5)	160	8 (5,5)	145	0,44 (0,13; 1,49)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie masy ciała ^{***}	2 (1,3)	160	11 (7,6)	145	0,15 (0,03; 0,71)	-0,06 (-0,11; -0,02)	NNT=17 (10; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>		Zmniejszenie masy ciała $\geq 7\%^{\wedge\#\#\#}$	2 (1,3)	160	11 (7,6)	145	0,15 (0,03; 0,71)	-0,06 (-0,11; -0,02)	NNT=17 (10; 50)	TAK
<i>Berwaerts 2015</i>		Hiperglikemia**	0 (0,0)	160	4 (2,8)	145	0,12 (0,02; 0,86)	-0,03 (-0,06; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>	Analiza końcowa	Zaburzenia psychiczne ogółem	30 (18,8)	160	46 (31,7)	145	0,50 (0,29; 0,84)	-0,13 (-0,23; -0,03)	NNT=8 (5; 34)	TAK
<i>Berwaerts 2015</i>		Lęk	13 (8,1)	160	16 (11,0)	145	0,71 (0,33; 1,54)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
<i>Berwaerts 2015</i>		Bezsensowność	11 (6,9)	160	17 (11,7)	145	0,56 (0,25; 1,23)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>		Schizofrenia	2 (1,3)	160	15 (10,3)	145	0,11 (0,02; 0,49)	-0,09 (-0,14; -0,04)	NNT=12 (8; 25)	TAK
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>		Zdarzenia niepożądane związane z próbą samobójczą [^]	2 (1,3)	160	3 (2,1)	145	0,60 (0,10; 3,64)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>	Analiza końcowa	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	25 (15,6)	160	10 (6,9)	145	2,50 (1,16; 5,41)	0,09 (0,02; 0,16)	NNH=11 (6; 50)	TAK
<i>Berwaerts 2015</i>		Ból głowy	14 (8,8)	160	6 (4,1)	145	2,22 (0,83; 5,94)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
<i>Berwaerts 2015</i>		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi ogółem [^]	13 (8,1)	160	5 (3,4)	145	2,48 (0,86; 7,13)	0,05 (-0,005; 0,10)	n/d	NIE
<i>Berwaerts 2015</i>		Akatyzja*	7 (4,4)	160	1 (0,7)	145	6,59 (0,80; 54,21)	0,04 (0,002; 0,07)	NNH=25 (14; 500)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Berwaerts 2015 (EMA 2016)		Późne dyskinezy*	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Utrata przytomności [^]	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Złośliwy zespół neuroleptyczny [^]	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
Berwaerts 2015 (EMA 2016)	Analiza końcowa	Częstoskurcz komorowy [^]	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Częstoskurcz komorowy typu Torsade de pointes [^]	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Migotanie lub trzepotanie komór [^]	0 (0,0)	160	0 (0,0)	145	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Berwaerts 2015 (EMA 2016)	Analiza końcowa	Ból w kończynie [^]	1 (0,6)	160	0 (0,0)	145	6,73 (0,13; 340,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
Berwaerts 2015	Analiza końcowa	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z prolaktyną ogółem [^]	1 (0,6)	160	0 (0,0)	145	6,73 (0,13; 340,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Brak miesiączki ^{^^}	1 (2,4)	42 ^{^^}	0 (0,0)	35 ^{^^}	6,25 (0,12; 320,40)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Berwaerts 2015 (EMA 2016)	Analiza końcowa	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	11 (6,9)	160	6 (4,1)	145	1,71 (0,62; 4,75)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Berwaerts 2015</i>		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia ogółem [^]	6 (3,8)	160	0 (0,0)	145	6,95 (1,38; 34,94)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>		Ból w miejscu wstrzyknięcia ^{&}	2 (1,3)	160	0 (0,0)	145	6,77 (0,42; 109,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ^{&}	1 (0,6)	160	0 (0,0)	145	6,73 (0,13; 340,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Naciek w miejscu wstrzyknięcia ^{&}	1 (0,6)	160	0 (0,0)	145	6,73 (0,13; 340,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia ^{&}	1 (0,6)	160	0 (0,0)	145	6,73 (0,13; 340,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>Berwaerts 2015 (EMA 2016)</i>		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	27 (16,9)	160	25 (17,2)	145	0,97 (0,54; 1,77)	-0,004 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
<i>Berwaerts 2015</i>	Analiza końcowa	Maksymalna zmiana długości odstępu QTcB ≤30 ms względem wartości początkowych	139 (89,7)	155	130 (92,2)	141	0,74 (0,33; 1,64)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcB >30-60 ms względem wartości początkowych	15 (9,7)	155	11 (7,8)	141	1,27 (0,56; 2,86)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcB >60 ms względem wartości początkowych	1 (0,6)	155	0 (0,0)	141	6,75 (0,13; 341,72)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcF ≤30 ms względem wartości początkowych	145 (93,5)	155	133 (94,3)	141	0,87 (0,33; 2,28)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcF >30-60 ms względem wartości początkowych	10 (6,5)	155	8 (5,7)	141	1,15 (0,44; 2,99)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcLc ≤30 ms względem wartości początkowych	147 (94,8)	155	134 (95,0)	141	0,96 (0,34; 2,72)	-0,002 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcLc >30-60 ms względem wartości początkowych	8 (5,2)	155	7 (5,0)	141	1,04 (0,37; 2,95)	0,002 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcLD ≤30 ms względem wartości początkowych	148 (95,5)	155	135 (95,7)	141	0,94 (0,31; 2,87)	-0,003 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
		Maksymalna zmiana długości odstępu QTcLD >30-60 ms względem wartości początkowych	7 (4,5)	155	6 (4,3)	141	1,06 (0,35; 3,25)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia glukozy we krwi**	3 (1,9)	160	3 (2,1)	145	0,90 (0,18; 4,55)	-0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Nieprawidłowo wysokie tętno (≥100 uderzeń na minutę)	3 (1,9)	155 ^{##}	10 (7,1)	141 ^{##}	0,26 (0,07; 0,96)	-0,05 (-0,10; -0,004)	NNT=20 (10; 250)	TAK
		Nieprawidłowo niskie tętno (≤50 uderzeń na minutę)	4 (2,5)	160	4 (2,8)	145	0,90 (0,22; 3,68)	-0,003 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		Nieprawidłowe wydłużenie odstępu PR (≥210 ms)	2 (1,3)	160	3 (2,1)	145	0,60 (0,10; 3,64)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Berwaerts 2015 (EMA 2016)		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL ³¹ od ≥40 do <40 mg/dl [^]	22 (13,8) ^{&&}	160	14 (9,7) ^{&&}	145	1,49 (0,73; 3,04)	0,04 (-0,03; 0,11)
Zmiana stężenia trójglicerydów od <150 do ≥200 mg/dl [^]	13 (8,1)			160	2 (1,4) ^{&&}	145	6,32 (1,40; 28,52)	0,07 (0,02; 0,11)	NNH=14 (9; 50)	TAK

³¹ lipoproteina o dużej gęstości

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zmiana stężenia cholesterolu ogółem od <200 do ≥400 mg/dl [^]	2 (1,3) ^{&&}	160	6 (4,1) ^{&&}	145	0,29 (0,06; 1,48)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL ³² od <100 do ≥160 mg/dl [^]	0 (0,0)	160	1 (0,7) ^{&&}	145	0,12 (0,002; 6,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

**zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z cukrzycą i hiperglikemią (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

***zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

[^]zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

^{^^}zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z prolaktyną (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

^{^^}liczba kobiet w analizowanej populacji

[#]wzrost aktywności transaminaz

^{##}liczebność chorych podana w tekście przez autorów badania

^{###}wartości n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji *EMA 2016* (odpowiednio 1% i 8% w grupie PP3M i PLC)

[&]zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

^{&&}wartości n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji *EMA 2016*, nieznacznie różnią się od przedstawionych w publikacji, rozbieżność może wynikać z innych wartości N przyjętych w publikacji, jednak ze względu na brak ich przedstawienia, w powyższej tabeli przyjęto N odpowiadające chorym analizowanym w ramach analizy bezpieczeństwa

³² lipoproteina o małej gęstości

3.14.5. Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia

Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia w skali VAS przez chorych nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami począwszy od 12. do 60. tygodnia badania. Wyniki dla 48. i 60. tygodnia należy traktować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę analizowanych chorych (<10).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia na podstawie badania *Berwaerts 2015*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Berwaerts 2015</i> **	12. tydzień	Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia w skali VAS przez chorego	15,3 (17,43)	129	14,5 (16,04)	111	0,80 (-3,44; 5,04)	NIE
	24. tydzień		14,1 (16,57)	74	12,4 (12,24)	43	1,70 (-3,56; 6,96)	NIE
	36. tydzień		12,0 (18,62)	25	14,6 (14,97)	14	-2,60 (-13,31; 8,11)	NIE
	48. tydzień		9,7 (10,95)	7	15,5 (20,51)	2	-5,80 (-35,36; 23,76)	NIE
	60. tydzień		17,0 (n/e)	1	n/e (n/e)	0	n/d (n/d)	n/d

*ze względu na brak wartości MD (95% CI) podanych przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

**w badaniu przedstawiono jeszcze jeden wynik opisany jako Endpoint (PP3M: średnia (SD) 15,1 (17,92) dla N=129; PLC średnia (SD) 13,0 (13,61) dla N=111). Nie można precyzyjnie określić sposobu estymacji danych, jednak uzyskane wyniki nie wpływają na wnioskowanie o istotności statystycznej uzyskanych różnic między grupami

3.14.6. Hospitalizacje

3.14.6.1. Wskaźnik hospitalizacji

Największe różnice dotyczące częstości występowania hospitalizacji odnotowano w przypadku hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych (PP3M: 0,15; PLC: 0,45), co wskazuje na znacznie częstsze hospitalizacje chorych nie leczonych PP3M. Wskaźnik hospitalizacji był podobny w obu grupach w przypadku hospitalizacji z innych powodów psychiatrycznych lub medycznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Wskaźnik hospitalizacji na podstawie badania Berwaerts 2015

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		Różnica
			Wskaźnik hospitalizacji	N	Wskaźnik hospitalizacji	N	
Berwaerts 2015 (Chirila 2017)	Analiza końcowa	Hospitalizacja z powodu nawrotu choroby	0,04	160	0,19	145	-0,15
		Hospitalizacja wyłącznie z powodów psychiatrycznych	0,04	160	0,19	145	-0,15
		Hospitalizacja z innych powodów psychiatrycznych	0,00	160	0,00	145	0,00
		Hospitalizacja z powodów społecznych	0,11	160	0,26	145	-0,15
		Hospitalizacja z powodów psychiatrycznych i społecznych	0,15	160	0,45	145	-0,30
		Hospitalizacja z innych powodów medycznych	0,00	160	0,02	145	-0,02

3.14.6.2. Prawdopodobieństwo hospitalizacji

Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy badanej odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych oraz wyłącznie z powodów psychiatrycznych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na podstawie badania Berwaerts 2015

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)*	IS**
			Prawdopodobieństwo hospitalizacji (95% CI)	N	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (95% CI)	N		
Berwaerts 2015 (Chirila 2017)	52 tyg.	Hospitalizacja z powodów psychiatrycznych i społecznych	0,04 (0,01; 0,11)	160	0,24 (0,15; 0,36)	145	7,74 (2,39; 25,05)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PLC		OR (95% CI)*	IS**
			Prawdopodobieństwo hospitalizacji (95% CI)	N	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (95% CI)	N		
		Hospitalizacja wyłącznie z powodów psychiatrycznych	0,03 (0,01; 0,09)	160	0,15 (0,08; 0,26)	145	6,72 (1,72; 26,18)	TAK p=0,006

*wartość podana przez autorów badania

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

3.15. Ocena bezpieczeństwa PP3M vs PP1M na podstawie badania randomizowanego

Oceny bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące w porównaniu z PP podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc dokonano na podstawie badania *Savitz 2016* (wyniki uzupełniono o dane z publikacji *EMA 2016* oraz *Kern-Sliwa 2018* i *Chirila 2017*) względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwie związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia;
- ocena objawów pozapiramidowych w skali BARS;
- zmiana masy ciała, parametrów laboratoryjnych i objawów pozapiramidowych;
- hospitalizacje.

Badanie *Savitz 2016* było badaniem typu *non-inferiority*. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki dla etapu podwójnie zaślepionego³³, który poprzedzały: 3-tygodniowy etap skrinigowy (okres wymycia (ang. *wash-out*) wcześniej stosowanych leków psychotropowych, ocena tolerancji na lek) oraz 17-tygodniowy etap otwarty badania (chorzy stosowali wówczas PP1M). Po etapie otwartym, spośród chorych, którzy spełniły kryteria randomizacji w tygodniach 14. i 17., badanych przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grupy kontynuującej leczenie PP1M lub grupy przestawionej na leczenie PP3M (w dawce 3,5 razy większej od dawki PP1M z tygodnia 9. i 13.). Etap zaślepiony trwał 48 tygodni. Aby spełnić warunki zaślepienia, chorzy otrzymujący PP raz na 3 miesiące otrzymywali w pozostałych miesiącach placebo w iniekcjach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

³³ przedstawione w poniższych podrozdziałach wyniki dotyczą zatem zmian obserwowanych na końcu 48-tygodniowego etapu zaślepionego badania względem wartości z początku tego etapu

3.15.1. Zgony

W czasie 48-tygodniowego zaślepionego etapu badania *Savitz 2016* zgony odnotowano u 0,2% chorych z grupy badanej oraz 0,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu próby samobójczej oraz nagłego zgonu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Savitz 2016*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>Savitz 2016</i>		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu ogółem	1 (0,2)*	504	3 (0,6)**	512	0,34 (0,03; 3,25)	-0,004 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>Savitz 2016</i> (EMA 2016)	48 tyg.	Zgon z powodu próby samobójczej***	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	0,00 (-0,002; 0,004)	NIE
		Nagły zgon***	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

*przyczyną zgonu był rak wątrobowokomórkowy

**przyczyną zgonów u każdego z 3 chorych były odpowiednio: próba samobójcza, zastosowanie toksycznych substancji z woli chorego oraz bakteryjne zapalenie opon mózgowych

***zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania

3.15.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwie związane z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach, odpowiednio u 41,7% chorych z grupy PP3M oraz 40,8% chorych z grupy PP1M.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 28.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia możliwe związanych z badanym lekiem na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem									
<i>Savitz 2016</i>	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem	210 (41,7)	504	209 (40,8)	512	1,04 (0,81; 1,33)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE

3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z wydłużeniem odstępu QT, z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, z prolaktyną, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 29.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia									
Savitz 2016		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	26 (5,2)	504	37 (7,2)	512	0,70 (0,42; 1,17)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem	15 (3,0)	504	13 (2,5)	512	1,18 (0,55; 2,50)	0,004 (-0,02; 0,02)	NIE
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z wydłużeniem odstępu QT*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z prolaktyną*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

*zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

3.15.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano ogółem u ok. 68% chorych z grupy PP3M oraz ok. 66% chorych z grupy PP1M. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnica między nimi nie była znamienna statystycznie.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były: zwiększenie masy ciała (PP3M: 20,8%, PP1M: 21,3% chorych), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (PP3M: 7,1%, PP1M: 6,4% chorych), lęk (PP3M: 5,4%, PP1M: 4,7% chorych) i ból głowy (PP3M: 3,6%, PP1M: 5,1% chorych).

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść PP3M odnotowano w przypadku wydłużenia odstępu QTcF (odcinek QTc obliczany za pomocą formuły Friderica) ≤ 30 ms. Natomiast znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w kontrolnej obserwowano zmniejszenie masy ciała $\geq 7\%$, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną u mężczyzn, sztywność mięśni oraz wydłużenie odstępu QTcF i QTcLD (odcinek QTc skorygowany liniowo) $> 30-60$ ms.

Zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi ogółem wystąpiły u 8,3% chorych z grupy badanej i 7,4% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z samobójstwem, pobudzeniem i agresją, sennością i sedacją, tachykardią, niedociśnieniem ortostatycznym, wydłużeniem odstępu QT, potencjalnie zależnym od prolaktyny i zwiększeniem masy ciała była porównywalna między grupami PP3M i PP1M.

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z cukrzycą i hiperglikemią ogółem odnotowano u niewielkiego odsetka chorych – 2,6% chorych z grupy PP3M i 4,9% chorych z grupy PP1M. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W obu grupach tolerancja na miejscowe wstrzyknięcie leku była wysoka. Stwardnienie, zaczerwienienie i obrzęk oceniane przez badacza obserwowano u $< 5\%$ chorych w obu

grupach i miały one głównie łagodny charakter. Poziom stwardnienia, zaczerwienienia i obrzęku był ogólnie podobny w czasie trwania badania pomiędzy grupami PP3M i PP1M.

Według autorów badania, zmiany parametrów życiowych (w tym niedociśnienie ortostatyczne) były minimalne i podobne w obu grupach.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 30.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
Savitz 2016	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	342 (67,9)	504	340 (66,4)	512	1,07 (0,82; 1,39)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem	15 (3,0)	504	13 (2,5)	512	1,18 (0,55; 2,50)	0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	82 (16,3)	504	81 (15,8)	512	1,03 (0,74; 1,45)	0,005 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Savitz 2016		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	36 (7,1)	504	33 (6,4)	512	1,12 (0,68; 1,82)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała ogółem ^{###}	109 (21,6)	504	111 (21,7)	512	1,00 (0,74; 1,34)	-0,0005 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Savitz 2016		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z cukrzycą i hiperglikemią ogółem ^{###}	13 (2,6)	504	25 (4,9)	512	0,52 (0,26; 1,02)	-0,02 (-0,05; 0,0002)	n/d	NIE
	Zwiększenie masy ciała ^{###}	105 (20,8)	504	109 (21,3)	512	0,97 (0,72; 1,32)	-0,005 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
	65 tyg.	Zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$ ^{###}	136 (27,0)	504	150 (29,3)	512	0,89 (0,68; 1,17)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
	48	Zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$ ^{###}	75 (15,2)	494	81 (16,4)	493	0,91 (0,65; 1,28)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	tyg.	Zdarzenia związane z cukrzycą i hiperglikemią ^{###}	13 (2,6)	504	25 (4,9)	512	0,52 (0,26; 1,02)	-0,02 (-0,05; 0,0002)	n/d	NIE
		Zmniejszenie masy ciała ^{###}	14 (2,8)	504	14 (2,7)	512	1,02 (0,48; 2,15)	0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zmniejszenie masy ciała ≥7% ^{###}	37 (7,5)	494	21 (4,3)	493	1,82 (1,05; 3,16)	0,03 (0,003; 0,06)	NNH=33 (16; 333)	TAK
		Hiperglikemia ^{^^^}	4 (0,8)	504	10 (2,0)	512	0,40 (0,13; 1,29)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
		Cukrzyca ^{^^^}	2 (0,4)	504	4 (0,8)	512	0,51 (0,09; 2,77)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Cukrzyca typu 2 ^{^^^}	1 (0,2)	504	2 (0,4)	512	0,51 (0,05; 5,61)	-0,002 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
		Nieprawidłowa tolerancja glukozy ^{^^^}	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Cukrzycowa kwasica ketonowa ^{^^^}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Zespół metaboliczny ^{^^^}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Zaburzenia psychiczne ogółem	89 (17,7)	504	85 (16,6)	512	1,08 (0,78; 1,49)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane związane z próbą samobójczą ^{###}	9 (1,8)	504	9 (1,8)	512	1,02 (0,40; 2,58)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Savitz 2016		Lęk	27 (5,4)	504	24 (4,7)	512	1,15 (0,65; 2,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Bezsenna	16 (3,2)	504	24 (4,7)	512	0,67 (0,35; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	66 (13,1)	504	67 (13,1)	512	1,00 (0,70; 1,44)	0,0001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Savitz 2016		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi ogółem ^{###}	42 (8,3)	504	38 (7,4)	512	1,13 (0,72; 1,79)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból głowy	18 (3,6)	504	26 (5,1)	512	0,69 (0,37; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Akatzja*	20 (4,0)	504	14 (2,7)	512	1,47 (0,73; 2,94)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Drżenie*	9 (1,8)	504	3 (0,6)	512	3,08 (0,83; 11,46)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
		Parkinsonizm*	1 (0,2)	504	5 (1,0)	512	0,20 (0,02; 1,73)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	NIE
		Dyskineza*	3 (0,6)	504	3 (0,6)	512	1,02 (0,20; 5,06)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Niepokój*	2 (0,4)	504	2 (0,4)	512	1,02 (0,14; 7,24)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Bradykineza*	2 (0,4)	504	1 (0,2)	512	2,04 (0,18; 22,52)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Hipokineza*	1 (0,2)	504	1 (0,2)	512	1,02 (0,06; 16,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Późne dyskinezy*	1 (0,2)**	504	1 (0,2)**	512	1,02 (0,06; 16,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zaburzenia pozapiramidowe*	1 (0,2)	504	1 (0,2)	512	1,02 (0,06; 16,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dystonia*	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Kręć szyi*	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych*	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Akineza*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Szczękościsk*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Ślinienie*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Zespół niespokojnych nóg*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Savitz 2016 (EMA 2016)		Złośliwy zespół neuroleptyczny ^{###}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Utrata przytomności ^{###}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane związane z częstoskurczem ^{###}	10 (2,0)	504	9 (1,8)	512	1,13 (0,46; 2,81)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Częstoskurcz komorowy ^{###}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Częstoskurcz komorowy typu Torsade de pointes ^{###}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Migotanie lub trzepotanie komór ^{###}	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
Savitz 2016 (EMA 2016)	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane związane z niedociśnieniem ortostatycznym ^{###}	2 (0,4)	504	7 (1,4)	512	0,29 (0,06; 1,39)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	NIE
		Niedociśnienie ortostatyczne ^{###}	29 (5,8)	504	37 (7,2)	512	0,78 (0,47; 1,30)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Savitz 2016	48 tyg.	Sztwywność mięśni szkieletowych*	3 (0,6)	504	9 (1,8)	512	0,33 (0,09; 1,24)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	NIE
		Napięcie mięśni*	2 (0,4)	504	1 (0,2)	512	2,04 (0,18; 22,52)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Sztwywność mięśni*	5 (1,0)	504	0 (0,0)	512	7,57 (1,31; 43,83)	0,01 (0,0005; 0,02)	NNH=100 (50; 2000)	TAK
		Ból w kończynie [#]	4 (0,8)	504	4 (0,8)	512	1,02 (0,25; 4,08)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wzmoczone napięcie mięśni*	2 (0,4)	504	0 (0,0)	512	7,52 (0,47; 120,44)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Sztwywność typu koła zębatego*	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Skurcze mięśni*	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Sztwywność karku*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Drganie mięśni*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Miotonia*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
Savitz 2016		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną ogółem ^{###}	22 (4,4)	504	14 (2,7)	512	1,62 (0,82; 3,21)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Savitz 2016 (EMA 2016)		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną u kobiet ^{###}	16 (6,5)	246	13 (5,6)	231	1,17 (0,55; 2,48)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną u mężczyzn ^{###}	6 (2,3)	258	1 (0,4)	281	6,67 (0,80; 55,75)	0,02 (0,0000; 0,04)	NNH=50 (0; 25)	TAK
Savitz 2016	48 tyg.	Mlekotok ^{***}	3 (0,6)	504	5 (1,0)	512	0,61 (0,14; 2,55)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dysfunkcje seksualne ^{***}	2 (0,4)	504	0 (0,0)	512	7,52 (0,47; 120,44)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Anorgazmia ^{***}	1 (0,2)	504	1 (0,2)	512	1,02 (0,06; 16,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wyciek z piersi ^{***}	1 (0,2)	504	1 (0,2)	512	1,02 (0,06; 16,29)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Spadek libido ^{***}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Ból piersi ^{***}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Powiększenie piersi ^{***}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zaburzenia orgazmu ^{***}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zmniejszenie odczuć podczas orgazmu ^{***}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Ginekomastia ^{***}	2 (0,8)	258 [^]	0 (0,0)	281 [^]	8,11 (0,50; 130,31)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zaburzenia erekcji ^{***}	1 (0,4)	258 [^]	1 (0,4)	281 [^]	1,09 (0,07; 17,51)	0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Brak miesiączki ^{***}	8 (3,3)	246 ^{^^}	4 (1,7)	231 ^{^^}	1,91 (0,57; 6,42)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Nieregularne miesiączki ^{***}	5 (2,0)	246 ^{^^}	3 (1,3)	231 ^{^^}	1,58 (0,37; 6,67)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Savitz 2016 (EMA 2016)		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	51 (10,1)	504	35 (6,8)	512	1,53 (0,98; 2,40)	0,03 (-0,001; 0,07)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia ogółem ^{###}	40 (7,9)	504	30 (5,9)	512	1,39 (0,85; 2,26)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Savitz 2016	48 tyg.	Brak stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia na końcu etapu zaślepionego badania ^{###}	484 (96,6)	501	488 (97,0)	503	0,88 (0,43; 1,77)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia o łagodnym stopniu nasilenia na końcu etapu zaślepionego badania ^{###}	17 (3,4)	501	15 (3,0)	503	1,14 (0,56; 2,31)	0,004 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Brak zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia na końcu etapu zaślepionego badania ^{###}	498 (99,4)	501	498 (99,0)	503	1,67 (0,40; 7,01)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia o łagodnym stopniu nasilenia na końcu etapu zaślepionego badania ^{###}	3 (0,6)	501	5 (1,0)	503	0,60 (0,14; 2,52)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Brak obrzęku w miejscu wstrzyknięcia na końcu etapu zaślepionego badania ^{###}	500 (99,8)	501	502 (99,8)	503	1,00 (0,06; 15,97)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia o łagodnym stopniu nasilenia na końcu etapu zaślepionego badania ^{###}	1 (0,2)	501	1 (0,2)	503	1,00 (0,06; 16,10)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ból w miejscu wstrzyknięcia [#]	12 (2,4)	504	14 (2,7)	512	0,87 (0,40; 1,89)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia [#]	14 (2,8)	504	6 (1,2)	512	2,41 (0,92; 6,32)	0,02 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [#]	8 (1,6)	504	6 (1,2)	512	1,36 (0,47; 3,95)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia [#]	7 (1,4)	504	2 (0,4)	512	3,59 (0,74; 17,37)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia [#]	4 (0,8)	504	3 (0,6)	512	1,36 (0,30; 6,10)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Naciek w miejscu wstrzyknięcia [#]	2 (0,4)	504	1 (0,2)	512	2,04 (0,18; 22,52)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Chód parkinsonowski*	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia [#]	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Cysta w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Guzek w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Krwiak w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Reakcja związana z miejscem wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Ropień w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zwłóknienie w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Blizna w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Parestezje w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Siniak w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Zmiana zabarwienia w miejscu wstrzyknięcia [#]	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
Savitz 2016 (EMA 2016)		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	143 (28,4)	504	152 (29,7)	512	0,94 (0,72; 1,23)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
Savitz 2016	48 tyg.	Wysokie stężenie prolaktyny u mężczyzn ^{###}	99 (98,7)	256	119 (44,6)	267	0,78 (0,55; 1,11)	-0,06 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
		Wysokie stężenie prolaktyny u kobiet ^{###}	76 (31,8)	239	74 (32,7)	226	0,96 (0,65; 1,41)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia prolaktyny we krwi ^{***}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Wydłużenie odstępu QTcF ≤30 ms	435 (88,1)	494	464 (93,9)	494	0,48 (0,30; 0,75)	-0,06 (-0,09; -0,02)	NNT=17 (12; 50)	TAK
		Wydłużenie odstępu QTcF >30-60 ms	58 (11,7)	494	29 (5,9)	494	2,13 (1,34; 3,39)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=16 (11; 50)	TAK
		Wydłużenie odstępu QTcF >60 ms	1 (0,2)	494	1 (0,2)	494	1,00 (0,06; 16,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Maksymalne wydłużenie odstępu QTcLD >30-60 ms względem średniej wartości przed przyjęciem dawki leku	49 (9,9)	494 ^{##}	29 (5,9)	494 ^{##}	1,77 (1,10; 2,85)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
		Maksymalne wydłużenie odstępu QTcLD >60 ms względem średniej wartości przed przyjęciem dawki leku	1 (0,2)	494 ^{##}	1 (0,1)	494 ^{##}	1,00 (0,06; 16,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Savitz 2016 (EMA 2016)		Zmiana odstępów QT (QTcB, QTcF, QTlc, QTcLD) z wartości w normie do maksymalnej skorygowanej wartości ≥ 500 ms	0 (0,0)	494 ^{##}	1 (0,2)	494 ^{##}	0,14 (0,003; 6,82)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL od ≥ 40 do < 40 mg/dl ^{###}	84 (17,8)	471 ^{##}	75 (15,8)	475 ^{##}	1,16 (0,82; 1,63)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Zmiana stężenia trójglicerydów od < 150 do ≥ 200 mg/dl ^{###}	53 (11,3)	471 ^{##}	43 (9,1)	475 ^{##}	1,27 (0,83; 1,95)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu ogółem od < 200 do ≥ 400 mg/dl ^{###}	10 (2,1)	471 ^{##}	8 (1,7)	475 ^{##}	1,27 (0,50; 3,24)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL od < 100 do ≥ 160 mg/dl ^{###}	2 (0,4)	471 ^{##}	3 (0,6)	475 ^{##}	0,67 (0,11; 4,03)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Savitz 2016		Wzrost stężenia glukozy we krwi ^{^^^}	5 (1,0)	504	9 (1,8)	512	0,56 (0,19; 1,68)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Obecność ciał ketonowych w moczu ^{^^^}	1 (0,2)	504	2 (0,4)	512	0,51 (0,05; 5,61)	-0,002 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
		Obecność glukozy w moczu ^{^^^}	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512	7,51 (0,15; 378,39)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej ^{^^^}	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Maskowata twarz*	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

**późne dyskinezy odnotowano u tych chorych także w etapie otwartym badania

***zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

^liczba mężczyzn w analizowanej populacji

^^liczba kobiet w analizowanej populacji

^^^zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia związane z cukrzycą i hiperglikemią (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

#zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania)

założono, że liczba chorych w grupie odpowiada liczebności przedstawionej w tabeli 5. przez autorów badania Savitz 2016

###zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania

3.15.5. Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia

Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia w skali VAS przez chorych nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Savitz 2016 (Kern-Sliwa 2018**)	48 tyg.	Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia w skali VAS przez chorego	15,6 (17,9)	504	15,5 (18,3)	512	0,10 (-2,13; 2,33)	NIE

*ze względu na brak wartości MD (95% CI) podanych przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

**w wynikach publikacji stwierdzono błędy. W związku z tym nie ekstrahowano wyników z Tabeli 2

3.15.6. Ocena objawów pozapiramidowych w skali BARS

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny częstości występowania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali BARS dla poszczególnych domen.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali BARS na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania akatyzzji w skali BARS na końcu etapu zaślepionego badania									
Savitz 2016	48 tyg.	Brak akatyzzji	460 (91,3)*	504	456 (90,5)*	512	1,28 (0,85; 1,95)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
		Kwestionowana obecność akatyzzji	25 (5,0)*	504	25 (4,9)*	512	1,02 (0,58; 1,80)	0,0008 (-0,03; 0,03)	NIE
		Akatyzzja o łagodnym stopniu nasilenia	8 (1,6)	504	10 (2,0)	512	0,81 (0,32; 2,07)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Aktyzja o umiarkowanym stopniu nasilenia	2 (0,4)	504	0 (0,0)	512	7,52 (0,47; 120,44)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE
		Aktyzja o znacznym stopniu nasilenia	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
		Aktyzja o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

*wartości procentowe przedstawione przez autorów badania nie zgadzają się z obliczonymi; nieznaną jest przyczyna rozbieżności

3.15.7. Zmiana masy ciała, parametrów laboratoryjnych i objawów pozapiramidowych

3.15.7.1. Masa ciała

W grupie PP3M odnotowano istotnie statystycznie niższy wzrost masy ciała niż w grupie kontrolnej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 33.

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Savitz 2016	48 tyg.	Zmiana masy ciała [kg]**	2,19 (6,97)	495	3,07 (6,71)	495	-0,88 (-1,73; -0,03)	TAK

*ze względu na brak wartości MD (95% CI) podanych przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

**według informacji zawartych w tabeli 5. badania Savitz 2016, zmianę tą obliczono względem wartości z początku etapu podwójnie zaślepiętego badania, jednak według informacji zawartych w tekście publikacji, zmianę tą obliczono względem etapu otwartego badania (łącznie okres obserwacji wynosił 65 tygodni); nieznaną jest przyczyna rozbieżności

3.15.7.2. Parametry laboratoryjne

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny zmian stężenia glukozy, cholesterolu (w tym frakcji LDL i HDL) i trójglicerydów na czczo, zmian stężenia insuliny oraz prolaktyny u kobiet. Znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowano w przypadku zmian stężenia prolaktyny ogółem oraz u

mężczyzn, gdzie spadek stężenia prolaktyny w grupie PP3M wynosił średnio 2,29 (chorzy ogółem) i 1,28 (mężczyźni) µg/l, natomiast w grupie PP1M odnotowano wzrost stężenia prolaktyny wynoszący średnio 0,56 (chorzy ogółem) i 0,45 (mężczyźni) µg/l.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 34.

Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Savitz 2016	48 tyg.	Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l]	-0,004 (1,02)	473	0,086 (0,95)	476	-0,09 (-0,22; 0,04)	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu na czczo [mmol/l]	0,034 (0,74)	471	0,043 (0,72)	475	-0,01 (-0,10; 0,08)	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL na czczo [mmol/l]	0,0533 (0,65)	471	0,0579 (0,63)	475	-0,005 (-0,09; 0,08)	NIE
		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL na czczo [mmol/l]	-0,0396 (0,30)	471	-0,0234 (0,24)	475	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
		Zmiana stężenia trójglicerydów na czczo [mmol/l]	0,086 (0,78)	471	0,010 (0,78)	475	0,08 (-0,02; 0,18)	NIE
		Zmiana stężenia insuliny [pmol/l]	1,1 (116,40)	489	6,9 (124,10)	485	-5,80 (-20,91; 9,31)	NIE
		Zmiana stężenia prolaktyny ogółem [µg/l]	-2,29 (24,31)	495	0,56 (20,03)	493	-2,85 (-5,63; -0,07)	TAK
		Zmiana stężenia prolaktyny u mężczyzn [µg/l]	-1,28 (10,351)	258	0,45 (8,943)	281	-1,73 (-3,37; -0,09)	TAK
		Zmiana stężenia prolaktyny u kobiet [µg/l]	-3,37 (33,307)	246	0,69 (27,983)	231	-4,06 (-9,57; 1,45)	NIE

*ze względu na brak wartości MD (95% CI) podanych przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

3.15.7.3. Objawy pozapiramidowe

Ocena objawów pozapiramidowych w skali AIMS i SAS nie wykazała różnic między analizowanymi grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 35.

Zmiana objawów pozapiramidowych względem wartości początkowych na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Ocena objawów pozapiramidowych								
Savitz 2016	48 tyg.	Ocena w skali AIMS – wynik ogółem	0,0 (-5; 6)	494	0,0 (-12; 4)	495	0,0 (b/d)	b/d
		Ocena w skali SAS – wynik ogółem	0,00 (-0,9; 0,5)	495	0,00 (-1,4; 1,5)	495	0,0 (b/d)	b/d

3.15.8. Hospitalizacje

3.15.8.1. Wskaźnik hospitalizacji

Ogółem, niezależnie od przyczyny, wskaźnik hospitalizacji był podobny w obu grupach. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji były powody psychiatryczne i społeczne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Wskaźnik hospitalizacji na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		Różnica
			Wskaźnik hospitalizacji	N	Wskaźnik hospitalizacji	N	
Savitz 2016 (Chrirla 2017)	48 tyg.	Hospitalizacja z powodu nawrotu choroby	0,06	483	0,08	512	-0,02
		Hospitalizacja wyłącznie z powodów psychiatrycznych	0,07	483	0,1	512	-0,03
		Hospitalizacja z innych powodów psychiatrycznych	0,01	483	0,02	512	-0,01
		Hospitalizacja z powodów społecznych	0,12	483	0,09	512	0,03
		Hospitalizacja z powodów psychiatrycznych i społecznych	0,19	483	0,19	512	0,00
		Hospitalizacja z innych powodów medycznych	0,02	483	0,02	512	0,00

3.15.8.2. Prawdopodobieństwo hospitalizacji

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych oraz wyłącznie z powodów psychiatrycznych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 37.
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na podstawie badania Savitz 2016

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M		OR (95% CI)*	IS**
			Prawdopodobieństwo hospitalizacji (95% CI)	N	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (95% CI)	N		
Savitz 2016 (Chirila 2017)	48 tyg.	Hospitalizacja z powodów psychiatrycznych i społecznych	0,06 (0,04; 0,09)	483	0,07 (0,05; 0,10)	512	1,16 (0,70; 1,93)	NIE p=0,557
		Hospitalizacja wyłącznie z powodów psychiatrycznych	0,04 (0,02; 0,06)	483	0,06 (0,04; 0,08)	512	1,63 (0,88; 3,02)	NIE p=0,123

*wartość podana przez autorów badania

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania

3.16. Uzupełniająca analiza dotycząca stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące stosowania się chorych otrzymujących PP3M do zaleceń terapeutycznych. Dane te przedstawiono na podstawie wyników retrospektywnych badań *DerSarkissian 2018*, *Emond 2018* i *Joshi 2017*. We wszystkich badaniach przedstawiono wyniki dla chorych, którzy stosowali PP1M, a następnie zmienili terapię na PP3M, co w przypadku niektórych zmiennych umożliwiło porównanie przestrzegania zaleceń lekarskich podczas leczenia PP3M oraz PP1M.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

3.16.1. Wskaźnik MPR i PDC

Stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich oceniano na podstawie współczynnika ilustrującego stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (MPR, ang. *medication possession ratio*) oraz odsetka dni, w których chory zażywał leki (PDC, ang. *proportion of days covered*). W badaniach oceniano średnią wartość wskaźnika oraz częstość występowania wskaźnika MPR $\geq 0,80$ i PDC $\geq 0,80$.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1.1. Częstość występowania wskaźnika MPR i PDC $\geq 0,80$

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że stosowanie PP3M prowadzi do osiągnięcia wskaźnika MPR $\geq 0,80$ u 90-98% chorych. Natomiast częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ mieści się w zakresie 60-97%. Dodatkowo w badaniu *Joshi 2017* wykazano, że wskaźnik PDC $\geq 0,80$ osiągnięto u 81,7% chorych stosujących PP3M w porównaniu z 37,0% chorych otrzymujących PP1M. Zdecydowano się nie obliczać istotności statystycznej różnicy między grupami ze względu na różną długość okresów obserwacji (ok. 5,7 miesiąca w grupie badanej i ≥ 12 miesięcy w grupie kontrolnej).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania wskaźnika MPR i PDC $\geq 0,80$

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DerSarkissian 2018</i>	MPR $\geq 0,80^{\wedge}$	ok. 9 mies.	190 (98,4)	193*	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
<i>Emond 2018</i>		11,5 mies.	223 (90,3)	247*	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	1019 (95,6)***	1 066*	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
	741 (96,6) [^]		767*	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d	
<i>DerSarkissian 2018</i>	PDC $\geq 0,80^{\wedge}$	ok. 9 mies.	187 (96,9)	193*	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
<i>Emond 2018</i>		11,5 mies.	91 (60,3)	151**	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	741 (81,7)***	907 ^{^^}	529 (37,0)***	1 429 [#]	Nie obliczano	Nie obliczano	n/d	b/d
			549 (84,3) [^]	651 ^{^^}	522 (49,1) [^]	1 063 [#]	Nie obliczano	Nie obliczano	n/d	b/d

*dane dla chorych u których zastosowano co najmniej 2 dawki PP3M

**dane dla chorych, u których okres obserwacji wynosił ≥ 12 mies.

***dane dla ogólnej kohorty

[^]wartość definiowana jako adherencja terapeutyczna

[^]dane dla kohorty chorych, którzy zmieniali PP1M na PP3M zgodnie z zaleceniami

^{^^}dane po 6 mies.

[#]dane dla chorych z 12.-miesięczną obserwacją przed rozpoczęciem badania

3.16.1.2. Średnia wartość wskaźnika MPR i PDC

Średnia wartość wskaźnika MPR u chorych stosujących PP3M wynosiła odpowiednio 0,97 po około 5,7 miesiąca, 0,98 po około 9 miesiącach i 0,94 po 11,5 miesiąca. Natomiast średnia wartość wskaźnika PDC u chorych otrzymujących PP3M wynosiła odpowiednio 0,89 po około 5,7 miesiąca, 0,99 po około 9 miesiąca i 0,79 po 11,5 miesiąca.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 39.
Średnia wartość wskaźnika MPR i PDC

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M	
			Średnia (SD)	N
<i>DerSarkissian 2018</i>	MPR	ok. 9 mies.	0,98 (0,05)	193*
<i>Emond 2018</i>		11,5 mies.	0,94 (0,14)	247*
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	0,97 (0,08)*** 0,97 (0,08)^	1 066* 767*
<i>DerSarkissian 2018</i>	PDC	ok. 9 mies.	0,99 (0,05)	193*
<i>Emond 2018</i>		11,5 mies.	0,79 (0,24)	151**
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	0,89 (0,18)*** 0,90 (0,17)^	907^^ 651^^

*dane dla chorych u których zastosowano co najmniej 2 dawki PP3M

**dane dla chorych, u których okres obserwacji wynosił ≥ 12 mies.

***dane dla ogólnej kohorty

^dane dla kohorty chorych, którzy zmieniali PP1M na PP3M zgodnie z zaleceniami

^^dane po 6 mies.

3.16.2. Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (adherencja)

W badaniu *DerSarkissian 2018* adherencja dla PP3M ogółem wyniosła 69,7%. Podobnie w badaniu *Emond 2018* adherencja dla leków przeciwpsychotycznych ogółem wynosiła 70,2% w przypadku stosowania PP3M oraz 66,2% w przypadku terapii PP1M. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 40.
Częstość stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>DerSarkissian 2018</i>	Adherencja dla PP3M ogółem	ok. 9 mies.	193 (69,7)	277*	b/d (b/d)	b/d	n/o	n/o	b/d
<i>Emond 2018</i>	Adherencja dla leków przeciwpsychotycznych ogółem	11,5 mies.	106 (70,2)	151**	100 (66,2)	151**	1,20 (0,74; 1,95)	0,04 (-0,07; 0,14)	NIE

*dane dla chorych u których zastosowano co najmniej 2 dawki PP3M

**dane dla chorych, u których okres obserwacji wynosił ≥ 12 mies.

3.16.3. Leki towarzyszące

3.16.3.1. Częstość stosowania leków towarzyszących

Do najczęściej stosowanych podczas terapii PP3M leków towarzyszących należały: antydepresanty, leki przeciwłękowe, stabilizatory nastroju oraz atypowe doustne leki przeciwpsychotyczne. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między lekami stosowanymi podczas terapii PP3M oraz PP1M. Jedynie w przypadku doustnych leków przeciwpsychotycznych ogółem oraz atypowych doustnych leków przeciwpsychotycznych autorzy publikacji wskazali na istotność statystyczną. Istotności nie stwierdzili natomiast autorzy raportu. Nieznana jest przyczyna rozbieżności. Ze względu na charakter badania, jako nadrzędne przyjęto obliczenia przedstawione przez autorów badania.

Tabela 41.
Częstość stosowania leków towarzyszących w czasie terapii

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>DerSarkissian 2018</i>	Antydepresanty	≥6 mies.	94 (47,7)	197	98 (49,7)	197	0,92 (0,62; 1,37)	-0,02 (-0,12; 0,08)	NIE
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	688 (44,5)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			476 (44,8)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d
<i>DerSarkissian 2018</i>	Leki przeciwłękowe	≥6 mies.	68 (34,5)	197	71 (36,0)	197	0,94 (0,62; 1,41)	-0,02 (-0,11; 0,08)	NIE
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	328 (21,2)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			220 (20,7)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d
<i>DerSarkissian 2018</i>	Stabilizatory nastroju	≥6 mies.	44 (22,3)	197	42 (21,3)	197	1,06 (0,66; 1,71)	0,01 (-0,07; 0,09)	NIE
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	476 (30,8)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			315 (29,6)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d
<i>DerSarkissian 2018</i>	Doustne leki przeciwpsychotyczne ogółem	ok. 9 mies.	85 (43,1)	197	98 (49,7)	197	0,77 (0,52; 1,14)	-0,07 (-0,16; 0,03)	NIE*
<i>DerSarkissian 2018</i>	Atypowe doustne leki przeciwpsychotyczne	≥6 mies.	77 (39,1)	197	93 (47,2)	197	0,72 (0,48; 1,07)	-0,08 (-0,18; 0,02)	NIE**
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	578 (37,4)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			401 (37,7)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d
<i>DerSarkissian 2018</i>	Typowe doustne leki przeciwpsychotyczne	≥6 mies.	14 (7,1)	197	11 (5,6)	197	1,29 (0,57; 2,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
<i>Joshi 2017</i>		ok. 5,7 mies.	142 (9,2)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			105 (9,9)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Joshi 2017	Typowe długodziałające leki przeciwpsychotyczne	ok. 5,7 mies.	19 (1,2)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			14 (1,3)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d
Joshi 2017	Atypowe długodziałające leki przeciwpsychotyczne	ok. 5,7 mies.	209 (13,5)	1 545 [^]	b/d (b/d)	1 429 [^]	n/o	n/o	b/d
			151 (14,2)	1 063 ^{^^}	b/d (b/d)	1 063 ^{^^}	n/o	n/o	b/d
DerSarkissian 2018	Inne	≥6 mies.	60 (30,5)	197	58 (29,4)	197	1,05 (0,68; 1,62)	0,01 (-0,08; 0,10)	NIE

*według p-wartości podanej w badaniu (0,0326) różnica między grupami była istotna statystycznie

**według p-wartości podanej w badaniu (0,0094) różnica między grupami była istotna statystycznie

[^]dane dla ogólnej kohorty

^{^^}dane dla kohorty chorych, którzy zmieniali PP1M na PP3M zgodnie z zaleceniami

3.16.3.2. Częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych

W czasie terapii PP3M wskaźnik PDC $\geq 0,80$ dla leków przeciwpsychotycznych ogółem występował u 91,4% chorych, a podczas leczenia PP1M u 88,8% chorych. Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ dla długodziałającego palmitynianu paliperidonu w formie iniekcji wykazano u chorych stosujących PP3M względem chorych otrzymujących PP1M (84,3% vs 75,1%).

Tabela 42.

Częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ dla leków przeciwpsychotycznych w czasie terapii PP1M i po co najmniej 6 miesiącach stosowania PP3M

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Leki przeciwpsychotyczne ogółem										
<i>DerSarkissian 2018</i>	PDC $\geq 0,80^{\wedge}$	≥ 6 mies.	180 (91,4)	197	175 (88,8)	197	1,33 (0,68; 2,59)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Długodziałający palmitynian paliperidonu w formie iniekcji										
<i>DerSarkissian 2018</i>	PDC $\geq 0,80^{\wedge}$	≥ 6 mies.	166 (84,3)	197	148 (75,1)	197	1,77 (1,07; 2,93)	0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK ^{^^}

[^]wartość definiowana jako adherencja terapeutyczna

^{^^}obliczenia własne autorzy badania nie obliczali dla tego parametru IS

3.16.3.3. Średnia wartość wskaźnika PDC podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych

W badaniu *DerSarkissian 2018* wykazano istotną statystycznie różnicę w grupie chorych leczonych PP3M w porównaniu z chorymi stosującymi PP1M w średniej wartości wskaźnika PDC dla leków przeciwpsychotycznych ogółem (0,97 vs 0,90) oraz dla długodziałającego PP w formie iniekcji (0,94 vs 0,85).

Tabela 43.

Średnia wartość wskaźnika PDC dla leków przeciwpsychotycznych w czasie terapii PP1M i po co najmniej 6 miesiącach stosowania PP3M

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Leki przeciwpsychotyczne ogółem								
<i>DerSarkissian 2018</i>	PDC	≥6 mies.	0,97 (0,10)	197	0,90 (0,11)	197	0,07 (0,05; 0,09)	TAK
Długodziałający palmitynian paliperydonu w formie iniekcji								
<i>DerSarkissian 2018</i>	PDC	≥6 mies.	0,94 (0,13)	197	0,85 (0,14)	197	0,09 (0,06; 0,12)	TAK*

*obliczenia własne autorzy badania nie obliczali dla tego parametru IS

3.16.4. Hospitalizacje i wizyty w innych ośrodkach medycznych

3.16.4.1. Częstość hospitalizacji i wizyt w innych ośrodkach medycznych

W badaniu *DerSarkissian 2018* w grupie chorych stosujących PP3M w porównaniu z chorymi otrzymującymi PP1M wykazano niższy odsetek hospitalizacji ogółem (14,7% vs 19,8%) oraz hospitalizacji powyżej 1 doby (17,3% vs 22,3%). Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Znamienne statystycznie niższą częstotliwość pobytu w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym wykazano u chorych leczonych PP3M w porównaniu z chorymi stosującymi PP1M (9,6% vs 16,2%). W przypadku pobytu trwającego dłużej niż 1 dobę różnicę istotną statystycznie stwierdzili autorzy publikacji. Natomiast brak istotności statystycznej wykazali autorzy raportu. Nie są znane przyczyny rozbieżności. Ze względu na charakter badania, jako nadrzędne przyjęto obliczenia przedstawione przez autorów badania.

Tabela 44.
Częstość hospitalizacji i wizyt w innych ośrodkach medycznych

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Hospitalizacja										
<i>DerSarkissian 2018</i>	Hospitalizacja ogółem	≥6 mies.	29 (14,7)	197	39 (19,8)	197	0,70 (0,41; 1,19)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
	Hospitalizacja ≥ 1 dobę*		34 (17,3)		44 (22,3)		0,73 (0,44; 1,19)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
Pobyt w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym										
<i>DerSarkissian 2018</i>	Pobyt ogółem	≥6 mies.	19 (9,6)	197	32 (16,2)	197	0,55 (0,30; 1,01)	-0,07 (-0,13; -0,0000)	15 (8; n/o)	TAK
	Pobyt ≥1 dobę		24 (12,2)		36 (18,3)		0,62 (0,35; 1,09)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE**
Pobyt ambulatoryjny										
<i>DerSarkissian 2018</i>	≥1 wizyta	≥6 mies.	195 (99,0)	197	197 (100,0)	197	0,20 (0,01; 4,15)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Pobyt na oddziale ratunkowym										
<i>DerSarkissian 2018</i>	≥1 wizyta	≥6 mies.	48 (24,4)	197	51 (25,9)	197	0,92 (0,58; 1,45)	-0,02 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
Pobyt w ośrodku intensywnej opieki nad zdrowiem psychicznym										
<i>DerSarkissian 2018</i>	≥1 wizyta	≥6 mies.	71 (36,0)	197	73 (37,1)	197	0,96 (0,64; 1,44)	-0,01 (-0,11; 0,08)	n/d	NIE
Inny ośrodek opieki ambulatoryjnej										
<i>DerSarkissian 2018</i>	≥1 wizyta	≥6 mies.	194 (98,5)	197	197 (100,0)	197	0,14 (0,01; 2,74)	-0,02 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE

*zdefiniowany jako każdy pobyt z datą przyjęcia inna niż w okresie badania, ale pokrywający się z okresem badania

**według p-wartości podanej w badaniu (0,0285) różnica między grupami była istotna statystycznie

3.16.4.2. Średni czas trwania hospitalizacji i pobytu w innych ośrodkach medycznych

Wykazano, że czas trwania hospitalizacji ogółem jest istotnie statystycznie niższy u chorych leczonych PP3M w porównaniu z chorymi stosującymi PP1M (29,1% vs 51,6%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku pobytu chorego w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym (32,2% vs 55,5%). W grupie chorych stosujących PP3M istotnie statystycznie niższa była również przypadająca na chorego liczba wizyt na oddziale ambulatoryjnym (21,1% vs 24,8%), na oddziale ratunkowym (1,3% vs 2,3%) oraz w innym ośrodku ambulatoryjnym (17,4% vs 22,9%).

Tabela 45.
Średni czas trwania hospitalizacji i pobytu w innych ośrodkach medycznych

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Hospitalizacja								
<i>DerSarkissian 2018</i>	Czas trwania hospitalizacji/chorego	≥6 mies.	1,7 (0,8)	197	1,6 (1,0)	197	0,10 (-0,08; 0,28)	NIE
	Czas trwania hospitalizacji ogółem [dni]		21,6 (29,1)		41,4 (51,6)		-19,80 (-28,07; -11,53)	TAK
<i>Emond 2018</i>	Liczba hospitalizacji/miesiąc	11,5 mies.	0,07 (b/d)	151**	0,08 (b/d)	151**	-0,01 (n/o)	NIE*** p=0,7760
Pobyt w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym								
<i>DerSarkissian 2018</i>	Czas trwania pobytu/chorego	≥6 mies.	1,7 (0,8)	197	1,4 (0,6)	197	0,30 (0,16; 0,44)	TAK
	Czas trwania pobytu ogółem [dni]		27,7 (32,2)		45,8 (55,5)		-18,10 (-27,06; -9,14)	TAK
<i>Emond 2018</i>	Liczba wizyt/miesiąc	11,5 mies.	0,4 (b/d)	151**	0,47 (b/d)	151**	-0,07 (n/o)	NIE*** p=0,1080
<i>Emond 2018</i>	Liczba wizyt 1.-dniowych/miesiąc	11,5 mies.	1,51 (b/d)	151**	1,71 (b/d)	151**	-0,2 (n/o)	TAK*** p=0,0080
Pobyt ambulatoryjny								
<i>DerSarkissian 2018</i>	Liczba wizyt/chorego	≥6 mies.	25,6 (21,1)	197	31,0 (24,8)	197	-5,40 (-9,95; -0,85)	TAK
<i>Emond 2018</i>	Liczba wizyt/miesiąc	11,5 mies.	1,16 (b/d)	151**	1,18 (b/d)	151**	-0,02 (n/o)	NIE*** p=0,9000
Pobyt na oddziale ratunkowym								
<i>DerSarkissian 2018</i>	Liczba wizyt/chorego	≥6 mies.	1,9 (1,3)	197	2,6 (2,3)	197	-0,70 (-1,07; -0,33)	TAK*

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	PP3M		PP1M		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Emond 2018</i>	Liczba wizyt/miesiąc	11,5 mies.	0,09 (b/d)	151**	0,09 (b/d)	151**	0,0 (n/o)	NIE*** p=0,4400
Pobyt w ośrodku intensywnej opieki nad zdrowiem psychicznym								
<i>DerSarkissian 2018</i>	Liczba wizyt/chorego	≥6 mies.	26,2 (9,3)	197	26,5 (12,7)	197	-0,30 (-2,50; 1,90)	NIE
Inny ośrodek opieki ambulatoryjnej								
<i>DerSarkissian 2018</i>	Liczba wizyt/chorego	≥6 mies.	17,4 (18,5)	197	22,9 (22,7)	197	-5,50 (-9,59; -1,41)	TAK
<i>Emond 2018</i>	Inne usługi [liczba dni/miesiąc]	11,5 mies.	0,21 (b/d)	151**	0,06 (b/d)	151**	0,15 (n/o)	TAK*** p<0,0001
<i>Emond 2018</i>	Usługi w niezależnych laboratoriach [liczba dni/miesiąc]	11,5 mies.	0,10 (b/d)	151**	0,003 (b/d)	151**	0,097 (n/o)	TAK*** p<0,0001
<i>Emond 2018</i>	Liczba wizyt w federalnych ośrodkach zdrowia [liczba dni/miesiąc]	11,5 mies.	0,05 (b/d)	151**	0,007 (b/d)	151**	0,043 (n/o)	TAK*** p<0,0001
Opieka w domu								
<i>Emond 2018</i>	Opieka domowa [liczba dni/miesiąc]	11,5 mies.	1,63 (b/d)	151**	1,74 (b/d)	151**	-0,11 (n/o)	NIE*** p=0,4760

*według p-wartości podanej w badaniu (0,1212) różnica między grupami była nieistotna statystycznie

**dane dla chorych, u których okres obserwacji wynosił ≥12 mies.

***według danych wskazanych w publikacji

3.17. Uzupełniająca analiza skuteczności leków przeciwpsychotycznych na podstawie obserwacyjnych badań *Tiihonen 2017* i *Taipale 2017*

Uzupełniająca analiza skuteczności leków przeciwpsychotycznych w leczeniu chorych na schizofrenię została przedstawiona na podstawie badań obserwacyjnych *Tiihonen 2017* oraz *Taipale 2017*.

Głównym celem publikacji *Tiihonen 2017* była ocena skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zakresie zmniejszenia ryzyka ponownej hospitalizacji oraz niepowodzenia terapii. Natomiast głównym celem publikacji *Taipale 2017* była ocena wpływu leków przeciwpsychotycznych na zmniejszenie ryzyka zgonu. W publikacjach *Tiihonen 2017* i *Taipale 2017* wyniki przedstawiono dla dwóch kohort tj. wszystkich chorych zamieszkałych w Szwecji, którzy w 2006 roku byli w wieku 16-64 r.ż. oraz u których zdiagnozowano schizofrenię między 1 lipca 2006 roku a 31 grudnia 2013 roku (kohorta A, N= 29 823), a także chorych nowozdiagnozowanych (kohorta B, N=4 603). Dane dla kohorty B przedstawiono w publikacji *Tiihonen 2017* w ramach analizy wrażliwości.

W badaniu *Tiihonen 2017* analiza była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- wskaźnik występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej;
- ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji psychiatrycznej;
- ryzyko hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej (z dowolnej przyczyny);
- wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia;
- ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia.

Na podstawie danych zawartych w badaniu *Taipale 2017* wykonano analizę dla następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zgonu;
- wskaźnik występowania zgonu;
- ryzyko wystąpienia zgonu.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Ponowna hospitalizacja psychiatryczna

3.17.1.1. Częstość występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

Ponowna hospitalizacja psychiatryczna miała miejsce u 43,7% chorych ogółem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Częstość występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	Leki przeciwpsychotyczne	
			n (%)	N
Kohorta A				
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	6,9 lat	13 042 (43,7)	29 823

3.17.1.2. Ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

Najniższe ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji obserwowano w grupie chorych stosujących PP1M w monoterapii. Niskie ryzyka odnotowano również w przypadku innych długodziałających leków podawanych w postaci iniekcji, w tym zyklopentyksolu, perfenazyny, olanzapiny oraz doustnej kłozapiny. Natomiast najwyższe ryzyko ponownej hospitalizacji stwierdzono u chorych otrzymujących doustny flupentyksol i doustną kwetiapinę. Po dostosowaniu względem stosowania w ramach leczenia wspomagającego benzodiazepiny i leków przeciwdepresyjnych wyniki pozostały prawie bez zmian. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Ryzyko ponownej hospitalizacji psychiatrycznej w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z brakiem zastosowania terapii przeciwpsychotycznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
LEKI PRZECIWPYSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji	A	6,9 lat	0,51 (0,41; 0,64)	TAK
			B		0,55 (0,33; 0,91)	TAK
		Długodziałający zuklopanyksol podawany w postaci iniekcji	A		0,53 (0,48; 0,57)	TAK
			B		0,52 (0,33; 0,79)	TAK
		Klozapina doustna	A		0,53 (0,48; 0,58)	TAK
			B		0,43 (0,28; 0,66)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji	A		0,58 (0,52; 0,65)	TAK
			B		0,42 (0,3; 0,6)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji	A		0,58 (0,44; 0,77)	TAK
			B		0,68 (0,35; 1,31)	NIE
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji	A		0,61 (0,55; 0,68)	TAK
			B		0,42 (0,31; 0,57)	TAK
		Politerapia	A		0,62 (0,58; 0,65)	TAK
			B		0,63 (0,52; 0,76)	TAK
		Olanzapina doustna	A		0,63 (0,59; 0,68)	TAK
			B		0,6 (0,49; 0,73)	TAK
Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji	A	0,64 (0,56; 0,73)	TAK			
	B	0,48 (0,25; 0,9)	TAK			
Zuklopanyksol doustny	A	0,67 (0,59; 0,76)	TAK			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Risperidon doustny	B		0,65 (0,4; 1,05)	NIE
			A		0,71 (0,64; 0,78)	TAK
		Arypirozol doustny	B		1,04 (0,81; 1,33)	NIE
			A		0,73 (0,66; 0,81)	TAK
		Lewomepromazyna doustna	B		0,72 (0,54; 0,95)	TAK
			A		0,76 (0,66; 0,89)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji	B		0,77 (0,46; 1,26)	NIE
			A		0,78 (0,62; 0,98)	TAK
		Haloperydol doustny	B		0,36 (0,18; 0,71)	TAK
			A		0,81 (0,71; 0,93)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji	B		0,69 (0,46; 1,03)	NIE
			A		0,86 (0,35; 2,08)	NIE
		Inne leki doustne	B		0,86 (0,75; 0,98)	TAK
			A		0,9 (0,56; 1,45)	NIE
		Perfenazyna doustna	B		0,86 (0,77; 0,97)	TAK
			A		0,92 (0,6; 1,43)	NIE
		Kwetiapina doustna	B		0,91 (0,83; 1,00)	NIE
			A		0,71 (0,65; 0,94)	TAK
Flupentyksol doustny	B	0,92 (0,74; 1,14)	NIE			
	A	1,07 (0,62; 1,85)	NIE			
Analiza po dostosowaniu odnośnie stosowania w ramach leczenia wspomagającego benzodiazepiny i leków przeciwdepresyjnych						
Tiihonen 2017	Ponowna	Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji	A	6,9 lat	0,51 (0,41; 0,63)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
	hospitalizacja psychiatryczna	Długodziałający zuklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,52 (0,47; 0,57)	TAK
		Klozapina doustna			0,52 (0,40; 0,57)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,57 (0,43; 0,76)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,58 (0,52; 0,64)	TAK
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,6 (0,54; 0,67)	TAK
		Politerapia			0,6 (0,57; 0,64)	TAK
		Olanzapina doustna			0,62 (0,58; 0,67)	TAK
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,63 (0,55; 0,72)	TAK
		Zuklopentyksol doustny			0,66 (0,58; 0,75)	TAK
		Rysperydon doustny			0,7 (0,64; 0,77)	TAK
		Arypiprazol doustny			0,72 (0,65; 0,8)	TAK
		Lewomepromazyna doustna			0,74 (0,64; 0,87)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,76 (0,61; 0,95)	TAK
		Haloperydol doustny			0,79 (0,69; 0,91)	TAK
		Inne leki doustne			0,84 (0,74; 0,96)	TAK
		Perfenazyna doustna			0,84 (0,75; 0,95)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,87 (0,36; 2,08)	NIE
Kwetiapina doustna	0,89 (0,81; 0,98)	TAK				
Flupentyksol doustny	0,91 (0,73; 1,12)	NIE				
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH DOWOLNEJ TERAPII (W TYM INNEJ NIŻ MONOTERAPIA)						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna	Klozapina doustna	A	6,9 lat	0,62 (0,56; 0,67)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
	hospitalizacja psychiatryczna	Długodziałający zuklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,66 (0,61; 0,71)	TAK
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,67 (0,6; 0,75)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,68 (0,63; 0,74)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,71 (0,49; 1,03)	NIE
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,71 (0,66; 0,77)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,72 (0,59; 0,88)	TAK
		Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji			0,75 (0,65; 0,87)	TAK
		Olanzapina doustna			0,78 (0,74; 0,82)	TAK
		Paliperidon doustny			0,85 (0,75; 0,98)	TAK
		Zuklopentyksol doustny			0,86 (0,79; 0,93)	TAK
		Lewomepromazyna doustna			0,86 (0,81; 0,91)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,87 (0,74; 1,02)	NIE
		Rysperydon doustny			0,9 (0,84; 0,97)	TAK
		Arypiprazol doustny			0,95 (0,89; 1,01)	NIE
		Haloperydol doustny			0,95 (0,88; 1,03)	NIE
		Kwetiapina doustna			0,97 (0,91; 1,04)	NIE
		Flupentyksol doustny			1 (0,87; 1,14)	NIE
		Zyprazydon doustny			1 (0,88; 1,15)	NIE
		Perfenazyna doustna			1,02 (0,94; 1,11)	NIE
		Chlorprotiksen doustny			1,04 (0,88; 1,22)	NIE
Sertindol doustny			1,07 (0,76; 1,49)	NIE		
Melperon doustny			1,08 (0,78; 1,51)	NIE		

3.17.1.3. Wskaźnik występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

Najniższy wskaźnik występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej (liczba zdarzeń / 10 pacjento-lat) w populacji chorych ogółem odnotowano w przypadku chorych stosujących doustny flupentyksol i rysperydon w ramach monoterapii, a najwyższy u chorych otrzymujących doustny sertindol w ramach dowolnej terapii (w tym innej niż monoterapia). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Wskaźnik występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat			
Tiihonen 2017	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Brak zastosowania leków przeciwpsychotycznych	A	6,9 lat	9 675	3,2			
			B		1 456	2,2			
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII									
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji									
Tiihonen 2017	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Flufenazyne	A	6,9 lat	56	1,7			
			B		0	n/o			
		Flupentyksol	A		430	2,7			
			B		11	2,4			
		Haloperydol	A		726	2,7			
			B		25	3,2			
		Perfenazyne	A		1 318	2,7			
			B		59	2,2			
		Zuklopentyksol	A		1 709	2,8			
			B		58	3,6			
		Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie							
		Tiihonen 2017	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna		Flupentyksol	A	6,9 lat	291	1,2
B	25			2,8					
Haloperydol	A			674	2,0				
	B			65	3,5				
Lewomepromazyne	A			410	3,7				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat
			B		33	3,7
			A		848	2,5
		Perfenazyna	B		51	2,7
		Zuklopentyksol	A		686	2,0
			B		32	3,2
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Olanzapina	A	6,9 lat	137	5,6
			B		18	3,1
		Paliperidon	A		155	3,2
			B		36	3,0
		Risperidon	A		1 245	2,9
			B		83	2,5
Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Arypiprazol	A	6,9 lat	1 276	2,3
			B		153	1,8
		Klozapina	A		2 635	1,9
			B		92	2,5
		Olanzapina	A		3 312	1,7
			B		335	2,0
		Kwetiapina	A		1 643	3,8
			B		194	2,4
		Risperidon	A		1 638	1,5

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat
			B		187	2,2
Inne						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Inne	A	6,9 lat	693	2,4
			B		83	2,9
		Politerapia	A		17 193	3,9
			B		930	4,4
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH DOWOLNEJ TERAPII (W TYM INNEJ NIŻ MONOTERAPIA)						
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Flufenazyna	A	6,9 lat	161	2,7
		Flupentyksol			893	3,4
		Haloperydol			1 759	3,5
		Perfenazyna			3 103	3,5
		Zuklopentyksol			4 894	3,9
Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Chlorprotiksen	A	6,9 lat	324	3,8
		Flupentyksol			702	1,8
		Haloperydol			2 515	3,2
		Lewomepromazyna			5 635	3,8
		Melperon			114	3,4
		Perfenazyna			1 814	3,1
		Zuklopentyksol			2 685	3,4

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Olanzapina	A	6,9 lat	256	6,9
		Paliperydon			434	5,1
		Rysperydon			2 952	3,8
Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie						
<i>Tiihonen 2017</i>	Ponowna hospitalizacja psychiatryczna	Arypiprazol	A	6,9 lat	5 252	3,5
		Klozapina			6 801	2,9
		Olanzapina			8 652	2,6
		Paliperydon			509	4,0
		Kwetiapina			5 108	4,2
		Rysperydon			3 558	2,0
		Sertindol			100	7,1
		Zyprazydon			872	2,6

3.17.2. Ryzyko hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej

Analiza ryzyka hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej (z dowolnej przyczyny) wykazała występowanie najniższego ryzyka u chorych stosujących doustną klozapinę. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Ryzyko hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej (z dowolnej przyczyny) w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w ramach monoterapii w porównaniu z brakiem zastosowania terapii przeciwpsychotycznej (kohorta A)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
LEKI PRZECIWPYSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
<i>Tiihonen 2017</i>	Hospitalizacja lub wizyta ambulatoryjna	Klozapina doustna	A	6,9 lat	0,87 (0,83; 0,91)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,88 (0,64; 1,22)	NIE
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,91 (0,85; 0,96)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,92 (0,88; 0,96)	TAK
		Perfenazyna doustna			0,93 (0,88; 0,98)	TAK
		Olanzapina doustna			0,93 (0,91; 0,96)	TAK
		Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji			0,94 (0,87; 1,02)	NIE
		Flupentyksol doustny			0,94 (0,87; 1,02)	NIE
		Długodziałający zuklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,94 (0,9; 0,98)	TAK
		Arypiprazol doustny			0,95 (0,92; 0,99)	TAK
		Lewomepromazyna doustna			0,96 (0,9; 1,03)	NIE
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,97 (0,93; 1,01)	NIE
		Zuklopentyksol doustny			0,99 (0,93; 1,06)	NIE
		Inne leki doustne			0,99 (0,94; 1,05)	NIE
		Politerapia			1 (0,97; 1,02)	NIE
		Haloperydol doustny			1 (0,94; 1,06)	NIE
Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji	1,01 (0,87; 1,17)	NIE				
Rysperydon doustny	1,01 (0,98; 1,06)	NIE				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			1,03 (0,95; 1,11)	NIE
		Kwetiapina doustna			1,11 (1,06; 1,16)	TAK

3.17.3. Niepowodzenie leczenia

3.17.3.1. Częstość występowania niepowodzenia leczenia

Niepowodzenie leczenia, definiowane jako ponowna hospitalizacja z powodów psychiatrycznych, przerwanie stosowania leku przeciwpsychotycznego, zmiana na inny lek lub zgon, stwierdzono u 71,7% wszystkich chorych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Częstość występowania niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	Leki przeciwpsychotyczne	
			n (%)	N
Kohorta A				
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	6,9 lat	20 225 (71,7)	28 189

3.17.3.2. Wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia

Najniższy wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia (liczba zdarzeń / 10 pacjento-lat) w populacji chorych ogółem odnotowano w przypadku chorych stosujących doustną klozapinę w monoterapii, a najwyższy u chorych otrzymujących olanzapinę w postaci iniekcji w ramach dowolnej terapii (w tym innej niż monoterapia). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat			
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII									
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji									
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Flufenazyna	A	6,9 lat	106	3,2			
			B		0	n/o			
		Flupentyksol	A		892	5,6			
			B		40	8,7			
		Haloperydol	A		1 342	5,1			
			B		69	8,9			
		Perfenazyna	A		3 320	6,7			
			B		243	8,9			
		Zuklopentyksol	A		3 912	6,4			
			B		194	12,0			
		Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie							
		<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia		Flupentyksol	A	6,9 lat	814	3,4
B	93			10,5					
Haloperydol	A			1 516	4,6				
	B			190	10,2				
Lewomepromazyna	A			1 165	10,4				
	B			144	15,9				
Perfenazyna	A			2 120	6,3				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat
		Zuklopanyksol	B		222	11,9
			A		1 571	4,7
			B		108	10,7
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Olanzapina	A	6,9 lat	280	11,5
			B		68	11,7
		Paliperidon	A		437	9,1
			B		126	10,5
		Rysperydon	A		2 739	6,3
			B		291	8,8
Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Arypiprazol	A	6,9 lat	4 224	7,5
			B		831	9,7
		Klozapina	A		3 871	2,8
			B		186	5,1
		Olanzapina	A		9 829	5,0
			B		1741	10,5
		Kwetiapina	A		3 512	8,1
			B		712	8,8
		Rysperydon	A		4 812	4,3
			B		829	9,8

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat
Inne						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Inne	A	6,9 lat	1 908	6,6
			B		302	10,5
		Politerapia	A		21 708	5,0
			B		1 520	7,2
LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH DOWOLNEJ TERAPII (W TYM INNEJ NIŻ MONOTERAPIA)						
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Flufenazyna	A	6,9 lat	227	3,9
		Flupentyksol			1457	5,5
		Haloperydol			2572	5,1
		Perfenazyna			5476	6,2
		Zuklopentyksol			7647	6,0
Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Chlorprotiksen	A	6,9 lat	491	5,8
		Flupentyksol			1411	3,7
		Haloperydol			3837	4,8
		Lewomepromazyna			7668	5,2
		Melperon			188	5,6
		Perfenazyna			3539	6,0
		Zuklopentyksol			4054	5,1
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Olanzapina	A	6,9 lat	429	11,7

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ 10 pacjento-lat
		Paliperydon			806	9,3
		Rysperydon			4893	6,4
Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie						
<i>Tiihonen 2017</i>	Niepowodzenie leczenia	Arypiprazol	A	6,9 lat	9283	6,2
		Klozapina			8571	3,6
		Olanzapina			16723	5,0
		Paliperydon			1078	8,4
		Kwetiapina			7858	6,4
		Rysperydon			7508	4,2
		Sertindol			138	9,8
		Zyprazydon			1703	5,0

3.17.3.3. Ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia

Ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w czasie stosowania poszczególnych leków przeciwpsychotycznych porównywano z zastosowaniem doustnej olanzapiny, będącej najpowszechniej stosowanym lekiem w terapii schizofrenii. Najniższe ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia zaobserwowano w przypadku doustnej klozapiny (HR: 0,58), a następnie długodziałających leków podawanych w postaci iniekcji (HR: 0,65-0,80), w tym PP1M. Natomiast najwyższe ryzyko stwierdzono podczas terapii doustną lewomepromazyną (HR: 1,15). Po dostosowaniu względem stosowania w ramach leczenia wspomagającego benzodiazepiny i leków przeciwdepresyjnych wyniki pozostały takie same. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.

Ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z zastosowaniem olanzapiny doustnie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
Tiihonen 2017	Niepowodzenie leczenia	Klozapina doustna	A	6,9 lat	0,58 (0,53; 0,63)	TAK
			B		0,4 (0,29; 0,53)	TAK
		Politerapia	A		0,61 (0,57; 0,64)	TAK
			B		0,53 (0,45; 0,62)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji	A		0,65 (0,59; 0,71)	TAK
			B		0,5 (0,38; 0,65)	TAK
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji	A		0,67 (0,59; 0,75)	TAK
			B		0,81 (0,51; 1,27)	NIE
		Długodziałający zuklopanyksol podawany w postaci iniekcji	A		0,69 (0,64; 0,75)	TAK
			B		0,76 (0,58; 1,01)	NIE
		Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji	A		0,72 (0,62; 0,83)	TAK
			B		0,54 (0,39; 0,75)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji	A		0,75 (0,64; 0,87)	TAK
			B		0,66 (0,36; 1,22)	NIE
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji	A		0,77 (0,60; 0,98)	TAK
			B		0,65 (0,4; 1,05)	NIE
Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji	A	0,78 (0,45; 1,35)	NIE			
	A	0,80 (0,73; 0,87)	TAK			
Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji	A	0,80 (0,73; 0,87)	TAK			
	B	0,76 (0,6; 0,95)	TAK			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Perfenazyna doustna	A		0,93 (0,84; 1,03)	NIE
			B		1,03 (0,8; 1,33)	NIE
		Zukloentyksol doustny	A		0,95 (0,85; 1,06)	NIE
			B		0,72 (0,53; 0,98)	TAK
		Haloperydol doustny	A		0,96 (0,86; 1,06)	NIE
			B		0,68 (0,51; 0,92)	TAK
		Flupentyksol doustny	A		1,03 (0,90; 1,18)	NIE
			B		0,92 (0,67; 1,27)	NIE
		Kwetiapina doustna	A		1,05 (0,97; 1,13)	NIE
			B		0,84 (0,7; 1,01)	NIE
		Risperydol doustny	A		1,05 (0,97; 1,13)	NIE
			B		1,17 (0,96; 1,39)	NIE
		Inne leki doustne	A		1,12 (1,02; 1,22)	TAK
			B		0,96 (0,74; 1,25)	NIE
		Arypirazol doustny	A		1,12 (1,04; 1,21)	TAK
			B		1,03 (0,87; 1,22)	NIE
		Lewomepromazyna doustna	A		1,15 (1,02; 1,28)	TAK
			B		0,81 (0,61; 1,02)	NIE
Analiza po dostosowaniu odnośnie stosowania w ramach leczenia wspomagającego benzodiazepiny i leków przeciwdepresyjnych						
Tiihonen 2017	Niepowodzenie leczenia	Klozapina doustna	A	6,9 lat	0,58 (0,53; 0,63)	TAK
		Politerapia			0,61 (0,57; 0,64)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,65 (0,59; 0,71)	TAK
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,66 (0,59; 0,75)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Długodziałający zukloentyksol podawany w postaci iniekcji			0,69 (0,64; 0,75)	TAK
		Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji			0,71 (0,61; 0,82)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,74 (0,64; 0,87)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,76 (0,59; 0,97)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,77 (0,44; 1,35)	NIE
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,79 (0,73; 0,86)	TAK
		Perfenazyna doustna			0,92 (0,84; 1,02)	NIE
		Haloperydol doustny			0,95 (0,86; 1,06)	NIE
		Zukloentyksol doustny			0,96 (0,86; 1,06)	NIE
		Flupentyksol doustny			1,03 (0,9; 1,18)	NIE
		Kwetiapina doustna			1,04 (0,97; 1,13)	NIE
		Rysperydon doustny			1,05 (0,97; 1,13)	NIE
		Inne leki doustne			1,12 (1,02; 1,23)	TAK
		Arypiprazol doustny			1,12 (1,04; 1,21)	TAK
Lewomepromazyna doustna	1,13 (1,01; 1,27)	TAK				
Analiza dla chorych stosujących doustną olanzapinę (N=11 730)*						
Tiihonen 2017	Niepowodzenie leczenia	Klozapina doustna	A (chorzy u których podano olanzapinę doustnie)	6,9 lat	0,56 (0,51; 0,62)	TAK
		Politerapia			0,62 (0,58; 0,65)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,65 (0,58; 0,73)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,68 (0,51; 0,89)	TAK
		Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji			0,68 (0,57; 0,81)	TAK
		Długodziałający zukloentyksol podawany w postaci			0,69 (0,62; 0,75)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		iniekcji				
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,69 (0,59; 0,81)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,76 (0,61; 0,94)	TAK
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,85 (0,77; 0,93)	TAK
		Zuklopentyksol doustny			0,88 (0,77; 1,01)	NIE
		Haloperydol doustny			0,92 (0,81; 1,04)	NIE
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,93 (0,48; 1,78)	NIE
		Flupentyksol doustny			0,97 (0,81; 1,15)	NIE
		Perfenazyna doustna			0,98 (0,87; 1,11)	NIE
		Kwetiapina doustna			1,03 (0,95; 1,13)	NIE
		Rysperydon doustny			1,04 (0,95; 1,14)	NIE
		Arypiprazol doustny			1,07 (0,96; 1,16)	NIE
		Inne leki doustne			1,13 (1,02; 1,26)	TAK
		Lewomepromazyna doustna			1,19 (1,04; 1,36)	TAK
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH DOWOLNEJ TERAPII (W TYM INNEJ NIŻ MONOTERAPIA)						
Tiihonen 2017	Niepowodzenie leczenia	Klozapina doustna	A	6,9 lat	0,72 (0,66; 0,79)	TAK
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,76 (0,68; 0,84)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,76 (0,62; 1,11)	NIE
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,79 (0,73; 0,86)	TAK
		Długodziałający zuklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,83 (0,78; 0,9)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,89 (0,74; 1,08)	NIE
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,9 (0,78; 1,03)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,94 (0,87; 1,01)	NIE
		Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji			0,95 (0,84; 1,07)	NIE
		Lewomepromazyna doustna			1,03 (0,97; 1,1)	NIE
		Chlorprotiksen doustny			1,12 (0,98; 1,29)	NIE
		Olanzapina doustna			1,13 (1,07; 1,2)	TAK
		Zukloentyksol doustny			1,14 (1,06; 1,23)	TAK
		Haloperydol doustny			1,14 (1,06; 1,24)	TAK
		Kwetiapina doustna			1,19 (1,12; 1,27)	TAK
		Perfenazyna doustna			1,21 (1,12; 1,31)	TAK
		Paliperidon doustny			1,22 (1,1; 1,36)	TAK
		Sertindol doustny			1,23 (0,93; 1,61)	NIE
		Flupentyksol doustny			1,23 (1,11; 1,37)	TAK
		Rysperydon doustny			1,25 (1,17; 1,34)	TAK
		Zyprazydon doustny			1,29 (1,16; 1,44)	TAK
		Arypiprazol doustny			1,29 (1,22; 1,38)	TAK
Melperon doustny	1,42 (1,11; 1,81)	TAK				

*analiza drugorzędowa

3.17.4. Zgon

3.17.4.1. Częstość występowania zgonu

W populacji chorych ogółem zgon wystąpił u 8,4% chorych, a w grupie chorych nowozdiagnozowanych u 3,3%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Częstość występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	Leki przeciwpsychotyczne	
			n (%)	N
Kohorta A				
<i>Taipale 2017</i>	Zgon	6,9 lat	2 515 (8,4)	29 823
Kohorta B				
<i>Taipale 2017</i>	Zgon	6,9 lat	152 (3,3)	4 603

3.17.4.2. Wskaźnik częstości występowania zgonu

W odniesieniu do grup leków najniższy wskaźnik częstości występowania zgonu zaobserwowano w przypadku długodziałających leków przeciwpsychotycznych II generacji podawanych w postaci iniekcji. Wśród chorych ogółem najniższy wskaźnik występowania zgonu stwierdzono u chorych otrzymujących paliperydon w postaci iniekcji oraz doustny arypiprazol, a w grupie chorych nowo-zdiagnozowanych u chorych stosujących rysperydon w postaci iniekcji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Wskaźnik występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat
Taipale 2017	Zgon	Leki przeciwpsychotyczne ogółem	A	6,9 lat	1 811	b/d
		Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji			528	173,62 [^]
		Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie			642	170,39 [^]
		Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji			92	100,84 [^]
		Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie			1 124	117,07 [^]
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji						
Taipale 2017	Zgon	Flufenazyne	A	6,9 lat	15	4,48
			B		0	n/o
		Flupentyksol	A		32	1,98
			B		0	n/o
		Haloperydol	A		41	1,51
			B		3	3,78
		Perfenazyne	A		71	1,40
			B		2	0,72
Zuklopentyksol	A	101	1,60			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat			
			B		5	2,99			
Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie									
<i> Taipale 2017</i>	Zgon	Flupentyksol	A	6,9 lat	29	1,19			
			B		2	2,22			
		Haloperydol	A		62	1,83			
			B		3	1,58			
		Lewomepromazyna	A		36	3,08			
			B		4	4,21			
		Perfenazyna	A		34	0,99			
			B		0	n/o			
		Zuklopanyksol	A		50	1,46			
			B		1	0,97			
		Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji							
		<i> Taipale 2017</i>	Zgon		Olanzapina	A	6,9 lat	3	1,18
B	0			n/o					
Paliperidon	A			2	0,40				
	B			1	0,81				
Rysperydon	A			45	1,00				
	B			1	0,30				
Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie									
<i> Taipale 2017</i>	Zgon	Arypirazol	A	6,9 lat	25	0,43			
			B		5	0,58			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat			
		Klozapina	A	10,000	161	1,11			
			B		3	0,78			
		Olanzapina	A		226	1,14			
			B		13	0,77			
		Kwetiapina	A		54	1,21			
			B		5	0,61			
		Risperydona	A		117	1,03			
			B		6	0,70			
		Inne							
		Taipale 2017	Zgon		Inne	A	6,9 lat	26	0,89
B	2			0,68					
Politerapia	A			681	1,53				
	B			20	0,93				
Brak terapii	A			704	2,14				
	B			76	1,08				
^dane		na		10,000		pacjento-lat			

3.17.4.3. Skumulowany wskaźnik występowania zgonu

Według danych przedstawionych w badaniu *Taipale 2017*, skumulowany wskaźnik występowania zgonu w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 7,5 roku wynosił 7,5% w czasie stosowania długodziałających leków przeciwpsychotycznych II generacji podawanych w postaci iniekcji oraz 8,5% w przypadku leków doustnych. W przypadku długodziałających leków przeciwpsychotycznych I generacji podawanych w postaci iniekcji i doustnie, skumulowany wskaźnik występowania zgonu w maksymalnym okresie obserwacji wynosił odpowiednio 12,3% i 12,2%. W przypadku braku terapii z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych skumulowany wskaźnik występowania zgonu wynosił 15,2%.

Tabela 55.
Skumulowany wskaźnik występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, maks.	Terapia	n (%)	N
<i>Taipale 2017</i>	Skumulowany wskaźnik występowania zgonu	7,5 lat	Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji	b/d (12,3)	b/d
			Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie	b/d (12,2)	
			Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji	b/d (7,5)	
			Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie	b/d (8,5)	
			Brak terapii z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych	b/d (15,2)	

3.17.4.4. Ryzyko wystąpienia zgonu

W odniesieniu do stosowania poszczególnych leków w monoterapii najniższe ryzyko zgonu odnotowano w przypadku PP1M, a następnie doustnego aripiprazolu oraz długodziałającego rysperydonu podawanego w postaci iniekcji w porównaniu z brakiem leczenia. Analiza stosowania poszczególnych leków w ramach dowolnej terapii wykazała podobne wyniki. Wykazano również o 33% niższe ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji w porównaniu z odpowiadającą im terapią doustną. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w monoterapii w porównaniu z zastosowaniem olanzapiny po zastosowaniu poprawki Bonferroniego znamiennej statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku stosowania doustnego aripiprazolu ($p = 0,0003$) oraz braku terapii ($p < 0,0001$).

Tabela 56.
Ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z brakiem terapii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
Taipale 2017	Zgon	Leki przeciwpsychotyczne ogółem	A	6,9 lat	0,44 (0,39; 0,49)	TAK*
			B		0,54 (0,36; 0,80)	TAK
		Długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane w postaci iniekcji	A		0,52 (0,45; 0,60)	TAK
			B		0,64 (0,34; 1,21)	NIE
		Leki przeciwpsychotyczne I generacji podawane doustnie	A		0,75 (0,66; 0,85)	TAK
			B		0,66 (0,34; 1,29)	NIE
		Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane w postaci iniekcji	A		0,38 (0,30; 0,47)	TAK
			B		0,15 (0,04; 0,53)	TAK
		Leki przeciwpsychotyczne II generacji podawane doustnie	A		0,58 (0,52; 0,65)	TAK
			B		0,53 (0,35; 0,80)	TAK
		Leki przeciwpsychotyczne ogółem	Chorzy których z powodów psychiatrycznych hospitalizowano ≥2.-krotnie		1,37 (1,22; 1,53)	TAK
			Chorzy z próbą samobójczą w wywiadzie		1,47 (1,24; 1,76)	TAK
			Chorzy nadużywający leku (w wywiadzie)		1,54 (1,31; 1,81)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
Taipale 2017	Zgon	Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji	A	6,9 lat	0,11 (0,03; 0,43)	TAK
		Arypiprazol doustny			0,22 (0,15; 0,34)	TAK
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,31 (0,23; 0,43)	TAK
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,36 (0,26; 0,51)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,37 (0,29; 0,49)	TAK
		Perfenazyna doustna			0,38 (0,27; 0,54)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,39 (0,12; 1,23)	NIE
		Długodziałający zuklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,4 (0,32; 0,5)	TAK
		Inne leki doustne			0,4 (0,27; 0,61)	TAK
		Rysperydon doustny			0,41 (0,33; 0,51)	TAK
		Flupentyksol doustny			0,44 (0,3; 0,64)	TAK
		Kwetiapina doustna			0,47 (0,36; 0,63)	TAK
		Olanzapina doustna			0,48 (0,41; 0,56)	TAK
		Zuklopentyksol doustny			0,48 (0,36; 0,65)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,52 (0,36; 0,75)	TAK
		Klozapina doustna			0,53 (0,44; 0,64)	TAK
		Haloperydol doustny			0,59 (0,45; 0,78)	TAK
		Lewomepromazyna doustna			0,77 (0,55; 1,09)	NIE
Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji	0,83 (0,49; 1,43)	NIE				
Zuklopentyksol ogółem	1,46 (1,19; 1,8)	TAK				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Risperidon ogółem			1,59 (1,35; 1,87)	TAK
		Perfenazyna ogółem			1,73 (1,34; 2,23)	TAK
		Paliperidon ogółem			1,69 (0,99; 2,88)	TAK
		Olanzapina ogółem			1,51 (1,32; 1,72)	TAK
		Haloperidol ogółem			1,25 (1,03; 1,51)	TAK
		Flupentyksol ogółem			1,75 (1,29; 2,37)	TAK
LEKI PRZECIWPYSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH DOWOLNEJ TERAPII (W TYM INNEJ NIŻ MONOTERAPIA)						
Taipale 2017	Zgon	Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji	A	6,9 lat	0,27 (0,14; 0,56)	TAK
		Długodziałający risperidon podawany w postaci iniekcji			0,35 (0,28; 0,45)	TAK
		Arypiprazol doustny			0,37 (0,3; 0,47)	TAK
		Długodziałający haloperidol podawany w postaci iniekcji			0,42 (0,33; 0,54)	TAK
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,43 (0,18; 1,06)	NIE
		Zyprazydon doustny			0,44 (0,29; 0,65)	TAK
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			0,46 (0,34; 0,64)	TAK
		Długodziałający zyklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,47 (0,39; 0,56)	TAK
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,49 (0,4; 0,6)	TAK
		Flupentyksol doustny			0,53 (0,39; 0,72)	TAK
		Chlorprotiksen doustny			0,56 (0,33; 0,95)	TAK
		Kwetiapina doustna			0,58 (0,47; 0,7)	TAK
		Paliperidon doustny			0,59 (0,35; 1)	NIE
Perfenazyna doustna	0,59 (0,46; 0,76)	TAK				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Risperidon doustny			0,6 (0,5; 0,71)	TAK
		Zuklopentyksol doustny			0,61 (0,49; 0,76)	TAK
		Olanzapina doustna			0,61 (0,53; 0,71)	TAK
		Klozapina doustna			0,65 (0,55; 0,77)	TAK
		Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji			0,69 (0,42; 1,12)	NIE
		Haloperydol doustny			0,76 (0,62; 0,92)	TAK
		Lewomepromazyna doustna			0,82 (0,69; 0,98)	TAK
		Melperon doustny			1,27 (0,69; 2,32)	NIE
		Sertyndol doustny			1,52 (0,59; 3,9)	NIE

*bez dostosowania HR (95% CI): 0,60 (0,55; 0,66)

Tabela 57.
Ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji w porównaniu terapią doustną (kohorta A)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
Taipale 2017	Zgon	Leki przeciwpsychotyczne ogółem	A	6,9 lat	0,67 (0,56; 0,80)	TAK
		Zuklopentyksol			0,71 (0,56; 0,9)	TAK*
		Rysperydon ogółem			0,56 (0,43; 0,74)	TAK*
		Perfenazyna ogółem			0,88 (0,65; 1,19)	NIE
		Paliperidon ogółem			0,49 (0,2; 1,18)	NIE
		Olanzapina ogółem			0,66 (0,27; 1,62)	NIE
		Haloperydol ogółem			0,55 (0,41; 0,73)	TAK*
		Flupentyksol ogółem			0,82 (0,54; 1,26)	NIE

*według danych przedstawionych w publikacji dla porównania nie wykazano różnicy istotnej statystycznie

Tabela 58.

Ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w monoterapii w porównaniu z zastosowaniem olanzapiny (kohorta A)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
LEKI PRZECIWPYSYCHOTYCZNE STOSOWANE W RAMACH MONOTERAPII						
<i>Taipale 2017</i>	Zgon	Długodziałający paliperidon podawany w postaci iniekcji	A	6,9 lat	0,22 (0,05; 0,89)	TAK*
		Arypiprazol doustny			0,47 (0,31; 0,71)	TAK**
		Długodziałający rysperydon podawany w postaci iniekcji			0,65 (0,47; 0,91)	TAK*
		Długodziałający haloperydol podawany w postaci iniekcji			0,76 (0,54; 1,08)	NIE
		Długodziałająca perfenazyna podawana w postaci iniekcji			0,78 (0,59; 1,04)	NIE
		Perfenazyna doustna			0,8 (0,56; 1,14)	NIE
		Długodziałająca olanzapina podawana w postaci iniekcji			0,81 (0,25; 2,6)	NIE
		Długodziałający zuklopentyksol podawany w postaci iniekcji			0,83 (0,64; 1,07)	NIE
		Inne leki doustne			0,84 (0,56; 1,27)	NIE
		Rysperydon doustny			0,86 (0,69; 1,07)	NIE
		Flupentyksol doustny			0,92 (0,62; 1,35)	NIE
		Kwetiapina doustna			0,99 (0,73; 1,34)	NIE
		Zuklopentyksol doustny			1,01 (0,74; 1,6)	NIE
		Długodziałający flupentyksol podawany w postaci iniekcji			1,09 (0,74; 1,6)	NIE
		Klozapina doustna			1,1 (0,9; 1,35)	NIE
		Haloperydol doustny			1,24 (0,93; 1,65)	NIE
Lewomepromazyna doustna	1,61 (1,13; 2,3)	TAK*				
Długodziałająca flufenazyna podawana w postaci iniekcji	1,74 (1; 3,03)	TAK**				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Terapia	Kohorta	OBS, mediana	HR (95% CI)	IS
		Brak terapii			2,09 (1,77; 2,46)	TAK***

*według danych przedstawionych w publikacji dla porównania nie wykazano różnicy istotnej statystycznie po zastosowaniu poprawki Bonferroniego

**p-wartość podana przez autorów publikacji (p = 0,0003)

***p-wartość podana przez autorów publikacji (p < 0,0001)

3.18. Uzupełniająca analiza dotycząca występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP na podstawie publikacji *Weiden 2017*

Zapobieganie lub opóźnianie nawrotu choroby stanowi główny cel w leczeniu chorych na schizofrenię. W niniejszym rozdziale przedstawiono uzupełniającą analizę dotyczącą występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii palimitynianem paliperidonu (PP) u dorosłych chorych na schizofrenię na podstawie danych z publikacji *Weiden 2017*.

W publikacji tej analizowano dane dla 3 postaci PP (postać doustna o przedłużonym uwalnianiu, PP1M i PP3M³⁴) dotyczące występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP (stosowanego w badaniach w ramach fazy podwójnie zaślepionej). Wyniki w publikacji przedstawiono w ramach analizy *post-hoc* na podstawie danych z 3 podobnie zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych PLC, wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych. Szczegółową charakterystykę publikacji *Weiden 2017*, jak również publikacji *Berwaerts 2015* i *Hough 2010*, z których dane wykorzystano w analizie *post-hoc Weiden 2017*³⁵ zamieszczono w załączniku 7.6

3.18.1. Nawrót choroby

3.18.1.1. Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby

Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP stanowił w publikacji *Weiden 2017* pierwszorzędowy punkt końcowy.

Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej w badaniu *Weiden 2017*, czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP był dłuższy w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP3M niż w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie (mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła odpowiednio 395 i 172 dni; $p < 0,0001$). Oznacza to, że chorzy na schizofrenię którzy

³⁴ Ze względu na kryteria włączenia, w raporcie uwzględniono dane tylko dla PP3M i PP1M

³⁵ Nie przedstawiano szczegółowej charakterystyki badania *Kramer 2007*, ponieważ dotyczyło one doustnej postaci leku dla której nie uwzględniano danych w niniejszym opracowaniu

przerwali stosowanie PP3M dłużej pozostali stabilni niż chorzy, którzy przerwali stosowanie PP1M.

Zgodnie z wartością HR dla oceny ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, ryzyko to było istotnie statystycznie niższe (o 52%) w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie PP3M niż u chorych, którzy przerwali stosowanie PP1M (HR=0,48; p<0,001).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.
Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	PP3M→PLC		PP1M→PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana, (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
<i>Weiden 2017</i>	Pierwszy nawrót choroby	PP3M: 479 dni PP1M: 200 dni	395 (274; n/o)	145	172 (134; 222)	203	0,480 (0,334; 0,691)	TAK p<0,0001**

*czas od podania ostatniej dawki PAL

**wartość wskazana przez autorów badania

3.18.1.2. Częstość występowania pierwszego nawrotu choroby

Według danych przedstawionych w publikacji *Weiden 2017*, nawrót choroby występował częściej w badaniu oceniającym PP1M, niż w badaniu dla PP3M (odpowiednio około 48% vs 29% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono także dane z publikacji *Weiden 2017* dotyczące powodu wystąpienia u chorych nawrotu choroby. W przypadku większości z rozpatrywanych powodów częstość nawrotu choroby była większa wśród chorych stosujących w badaniu PP1M niż w przypadku chorych otrzymujących w badaniu PP3M. Zaostrzenie objawów choroby, odzwierciedlane zwiększeniem wyniku ogólnego w skali PANSS, było najczęstszą przyczyną występowania nawrotu choroby zarówno w badaniu oceniającym PP3M, jak i w badaniu dla PP1M. Zdarzenie to występowało jednak zdecydowanie częściej w przypadku chorych stosujących PP1M niż w przypadku chorych stosujących PP3M (odpowiednio 28,7% vs 14,8%).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 60.
Częstość występowania pierwszego nawrotu choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	PP3M→PLC		PP1M→PLC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Weiden 2017</i>	Pierwszy nawrót choroby ogółem	PP3M: 479 dni PP1M: 200 dni	42 (29,0)	145	97 (47,8)	203
	Hospitalizacja psychiatryczna z powodu objawów schizofrenii		15 (4,9)	305	21 (5,1)	408
	Zwiększenie ogólnego wyniku w skali PANSS w dwóch kolejnych ocenach		45 (14,8)		117 (28,7)	
	Istotne klinicznie cele samookaleczenie lub zachowanie agresywne skutkujące samobójstwem, urazem bądź istotnym uszkodzeniem		5 (1,6)		5 (1,2)	
	Myśli samobójcze lub myśli niebezpieczne dla otoczenia (np. o morderstwie)		5 (1,6)		6 (1,5)	
	Zwiększenie wyniku w skali CGI-S		0 (0,0)		0 (0,0)	
	Zwiększenie wyniku w domenie skali PANSS w dwóch kolejnych ocenach (P1, P2, P3, P6, P7, G8)		8 (2,6)		36 (8,8)	

*czas od podania ostatniej dawki PP

3.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Trevicta® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie wydanym przez EMA w 2016 roku [EMA 2016].

Udowodniono, że palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące jest równie skuteczny jak PP1M u chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na doustnym PP. W związku z tym u chorych, którzy dobrze tolerowali leczenie PP stosowanym co 2 miesiące³⁶ najprawdopodobniej skuteczna okaże się również nowa postać leku podawana co 3 miesiące. Ponadto wykazano również wyższość PP3M w porównaniu z placebo w stosunku do opóźnienia czasu do wystąpienia nawrotu choroby.

Nowa postać PP niesie ze sobą korzyści dla chorych, ponieważ umożliwia zmniejszenie częstości podawania leku do 4 razy w roku. Obecnie na rynku nie ma innego leku przeciwpsychotycznego o tak długim czasie działania. W związku z tym PP3M przyczyni się do poprawy stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza w przypadku gdy nie chcą lub nie mogą oni odbywać tak częstych wizyt lekarskich.

W badaniach klinicznych wykazano, że profil bezpieczeństwa oraz tolerancja PP3M jest porównywalna z PP1M. Nie stwierdzono również nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z tą postacią leku.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Trevicta® oceniono jako korzystny.

3.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Trevicta®*;
- FDA 2018;
- URPLW MiPB 2013

³⁶ Prawdopodobnie błąd edytorski w publikacji EMA i właściwym jest stwierdzenie co miesiąc

- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- dane z bazy WHO UMC.

3.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Trevicta®

3.20.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zastosowanie u chorych w stanie ostrego pobudzenia lub w ciężkim stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Trevicta® nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest chorym z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u chorych rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny, należy przerwać stosowanie paliperydonu. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego Trevicta®.

Późne dyskinezy

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. Jeśli wystąpią

przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego Trevicta®.

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania paliperydonu stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Chorych z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Trevicta® przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Chorych ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U chorych z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Trevicta® i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego Trevicta®.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić nawet u chorych, którzy wcześniej tolerowali doustnie przyjmowany rysperydon lub paliperydon.

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy, w tym śpiączki cukrzycowej i kwasicy ketonowej. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej, zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. Chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta® należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a chorych z cukrzycą należy regularnie badać w kierunku pogorszenia kontroli glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu Trevicta® zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Stosowanie u chorych z nowotworami prolaktynozależnymi

Jak wynika z badań hodowli tkankowych, prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u chorych z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u chorych z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny.

Hipotonia ortostatyczna

Paliperydon ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne może wywoływać u niektórych chorych hipotonię ortostatyczną. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Trevicta[®] 0,3% badanych zgłaszało działania niepożądane związane z niedociśnieniem ortostatycznym. Produkt leczniczy Trevicta[®] należy stosować ostrożnie u chorych z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem mięśnia sercowego albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi chorego do wystąpienia niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trevicta[®] u chorych, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie paliperydonu w osoczu zwiększa się u chorych z zaburzeniami czynności nerek. U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) należy dostosować dawkę i najpierw ustabilizować chorego z zastosowaniem palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, a następnie przestawić na produkt leczniczy Trevicta[®]. Stosowanie produktu Trevicta[®] nie jest zalecane u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich chorych.

Chorzy w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu leczniczego Trevicta® u chorych w podeszłym wieku z otępieniem. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Trevicta® u chorych w podeszłym wieku z otępieniem z powodu zwiększonego ryzyka śmiertelności ogólnej i naczyniowo-mózgowych działań niepożądanych.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

Śmiertelność ogólna

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie chorych w podeszłym wieku leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród chorych leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u chorych przyjmujących placebo.

Naczyniowo-mózgowe zdarzenia niepożądane

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u chorych z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Lekarz przepisujący produkt leczniczy Trevicta® choremu z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na występujące w tych grupach chorych podwyższone ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego, jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją,

splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (w tym paliperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Należy poinformować chorych, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w razie przypisywania produktu Trevicta® chorym, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. U chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Trevicta® należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tej choroby oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W razie stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i guz mózgu.

Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego Trevicta® do naczynia krwionośnego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U chorych przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne, takie jak Trevicta®, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki. Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, jest więc zasadniczo „wolny od sodu”.

3.20.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u $\geq 5\%$ chorych w dwóch podwójnie zaślepionych kontrolowanych badaniach klinicznych produktu leczniczego Trevicta® były: zwiększenie masy ciała, infekcje górnych dróg oddechowych, lęk, ból głowy, bezsenność, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W tabeli poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Częstość występowania została opisana w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kody według klasyfikacji ICD-10 przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 61.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych paliperidonem

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Grypa	Często
	Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zapalenie zatok Zapalenie pęcherza moczowego Zakażenie ucha Zapalenie migdałków Grzybica paznokci Zapalenie tkanki łącznej	Niezbyt często
	Zakażenie oka Akaroza skórna Ropień podskórny	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby leukocytów Trombocytopenia Niedokrwistość	Niezbyt często
	Neutropenia Zwiększenie liczby eozynofiliów	Rzadko
	Agranulocytoza	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana*
Zaburzenia endokrynologiczne	Hiperprolaktynemia	Często
	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego Obecność glukozy w moczu	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**	Hiperglikemia Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Często
	Cukrzyca Hiperinsulinemia Zwiększenie apetytu Jadłowstręt Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	Niezbyt często
	Cukrzycowa kwasica ketonowa Hipoglikemia Polidypsja	Rzadko
	Zatrucie wodne	Częstość nieznana*

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność (ICD-10: F51.0)***	Bardzo często
	Pobudzenie Depresja Lęk	Często
	Zaburzenia snu Mania Zmniejszone libido Nerwowość Koszmary senne	Niezbyt często
	Stan splątania Somnambulizm Stępienie afektu Anorgazmia	Rzadko
	Zaburzenia odżywiania związane ze snem	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu nerwowego	Parkinsonizm Akatyzyja Sedacja/senność Dystonia Zawroty głowy, Dyskineza Drżenie Ból głowy	Często
	Późne dyskinezy Omdlenia Hiperaktywność psychomotoryczna Zawroty głowy związane z pozycją ciała Zaburzenia uwagi Dyzartria Zaburzenia smaku Niedoczulica Parestezje	Niezbyt często
	Złośliwy zespół neuroleptyczny Niedokrwienie mózgu Brak reakcji na bodźce Utrata świadomości Zmniejszony poziom świadomości Napady drgawkowe*** Zaburzenia równowagi Nieprawidłowa koordynacja	Rzadko
	Śpiączka cukrzycowa Kiwanie głową	Częstość nieznana*
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie Zapalenie spojówek Suche oko	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Jaskra Zaburzenia ruchów gałki ocznej Rotacyjne ruchy gałek ocznych Światłowstręt Zwiększone łzawienie Przekrwienie oczu	Rzadko
	Zespół wiotkiej tęczówki (śródooperacyjny)	Częstość nieznana*
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy Szum w uszach Ból ucha	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
	Blok przedsionkowokomorowy Zaburzenia przewodzenia Wydłużenie odstępu QT w EKG Zespół tachykardii postawno-ortostatycznej Bradykardia Nieprawidłowy zapis EKG Kołatanie serca	Niezbyt często
	Migotanie przedsionków Niemierność zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
	Niedociśnienie Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często
	Zakrzepica żył głębokich Napady zacierwienia	Rzadko
	Zatorowość płucna Niedokrwienie	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
	Duszność Przekrwienie dróg oddechowych Świszczący oddech Ból gardła i krtani Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół bezdechu sennego Zastój krwi w płucach Rzężenie	Rzadko
	Hiperwentylacja Zachłystowe zapalenie płuc Dysfonia	Częstość nieznana*

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w jamie brzusznej Wymioty Nudności Zaparcia Biegunka Niestrawność Ból zęba	Często
	Dyskomfort w jamie brzusznej Zapalenie żołądka i jelit Dysfagia Suchość śluzówki jamy ustnej Wzdęcie	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki Obrzęk języka Nietrzymanie stolca Kamienie kałowe Zapalenie warg	Rzadko
	Niedrożność jelit	Częstość nieznana*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Żółtaczką	Częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka Świąd Wysypka Łysienie Wyprysk Sucha skóra Rumień Trądzik	Niezbyt często
	Wysypka polekowa Hiperkeratoza Łupież	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy Odbarwienie skóry Łojotokowe zapalenie skóry	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Ból mięśniowo-szkieletowy Ból pleców Ból stawów	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
łącznie	Zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi Skurcze mięśni Sztwywność stawów Osłabienie mięśni Ból szyi	Niezbyt często
	Rabdomioliza Obrzęk stawów	Rzadko
	Nieprawidłowa postawa ciała	Częstość nieznana*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nietrzymanie moczu Częstomocz Dysuria	Niezbyt często
	Zastój moczu	Rzadko
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Noworodkowy zespół odstawienny	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki Mlekokot	Często
	Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Zaburzenia miesiączkowania*** Ginekomastia Zaburzenia seksualne Ból piersi	Niezbyt często
	Dyskomfort piersi Obrzmienie piersi Powiększenie piersi Wydzielina z pochwy	Rzadko
	Priapizm	Częstość nieznana*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Astenia Zmęczenie Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Obrzęk twarzy Obrzęk*** Zwiększenie temperatury ciała Nieprawidłowy sposób chodzenia Ból w klatce piersiowej Dyskomfort w klatce piersiowej Złe samopoczucie Stwardnienie	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Hipotermia Dreszcze Pragnienie Zespół odstawienia leku Ropień w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia Torbiel w miejscu wstrzyknięcia Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
	Zmniejszenie temperatury ciała Martwica w miejscu wstrzyknięcia Wrzód w miejscu wstrzyknięcia	Częstość nieznana*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	Rzadko

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Trevicta*® [ChPL Trevicta]

*częstość tych działań niepożądanych zakwalifikowano jako „nieznana”, gdyż nie stwierdzano ich w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Pochodziły one albo ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, których częstości nie da się określić, albo z danych z badań klinicznych i (lub) zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu rysperydonu (jakiegokolwiek postaci) lub doustnego paliperydonu

**w badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% chorych leczonych PP1M w porównaniu do 0,39% chorych w grupie PLC. Całkowita częstość występowania we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,65% u wszystkich chorych leczonych PP1M

***bezsenna obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; napady drgawkowe obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny; obrzęk obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty; zaburzenia miesiączkowania obejmują: opóźnione miesiączkowanie, nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania różnych postaci farmaceutycznych rysperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) wzajemnie sobie odpowiadają.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Po wprowadzeniu do obrotu palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej u chorych, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub paliperydonu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Trevicta®, 5,3% badanych zgłaszało działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem. Żadne z tych działań nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania leczenia. W ocenie badaczy w $\geq 95\%$ przypadków nie występowały stwardnienie, zaczerwienienie i obrzęk lub miały one łagodne nasilenie. Ból w miejscu wstrzyknięcia w ocenie badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej miał małe nasilenie i wykazywał tendencję do zmniejszania się z czasem.

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Trevicta® akatyzię, dyskinezy, dystonię, parkinsonizm i drżenie zgłaszano odpowiednio u 3,9%; 0,8%; 0,9%; 3,6% i 1,4% badanych.

Objawy pozapiramidowe uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zaburzenia pozapiramidowe, objawy pozapiramidowe, zespoły *on-off*, chorobę Parkinsona, przełom parkinsonowski, zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykineza, hipokineza, maskowata twarz, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładziznowy oraz drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyzię (w tym akatyzię, niepokój psychoruchowy, hiperkineza, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, pląsawica, zaburzenia ruchu, drżanie mięśni, choreoatetozę, atetozę i mioklonię), dystonia (w tym dystonia, skurcz mięśni szyi, *emprostotonus*, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, uśmiech sardoniczny, tężyczka, wzmożone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, *opistotonus*, skurcz części ustnej gardła, *pleurothotonus*, skurcz języka i szczękoscisk) oraz drżenie.

Zwiększenie masy ciała

W długoterminowym randomizowanym badaniu typu ang. *withdrawal study* (badanie Berwaerts 2015) nietypowe zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w etapie podwójnie zaślepionym od punktu wyjścia do punktu końcowego stwierdzono u 10% badanych w grupie Trevicta® i u 1% badanych w grupie placebo. Przeciwnie, nietypowe zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ w etapie podwójnie zaślepionym od punktu wyjścia do punktu końcowego zaobserwowano

u 1% badanych w grupie Trevicta® i u 8% badanych w grupie placebo. Średnie zmiany masy ciała w etapie podwójnie zaślepionym od punktu wyjścia do punktu końcowego wyniosły +0,94 kg i -1,28 kg odpowiednio dla grup Trevicta® i placebo.

Hiperprolaktynemia

Podczas etapu podwójnie zaślepionego długoterminowego randomizowanego badania typu ang. *withdrawal study* (badanie *Berwaerts 2015*) stwierdzano zwiększenie stężeń prolaktyny powyżej normy (>13,13 ng/ml u mężczyzn i >26,72 ng/ml u kobiet) w większym odsetku u kobiet i mężczyzn w grupie Trevicta® niż w grupie placebo (9% vs. 3% i 5% vs. 1%, odpowiednio). W grupie Trevicta® średnia zmiana w etapie podwójnie zaślepionym od punktu wyjścia do punktu końcowego wyniosła +2,90 ng/ml u mężczyzn (vs. -10,26 ng/ml w grupie placebo) i +7,48 ng/ml u kobiet (vs. -32,93 ng/ml w grupie placebo). U jednej kobiety (2,4%) w grupie Trevicta® wystąpiło działanie niepożądane – brak miesiączki. W grupie placebo nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego potencjalnie związanego z prolaktyną. U mężczyzn nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych potencjalnie związanych z prolaktyną w obu grupach.

Efekt klasy leków

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość nieznana).

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu wydanego przez FDA

Odnaleziono dokument wydany przez FDA, zaktualizowany w lipcu 2018 r. odnoszący się do produktu leczniczego Invega Trinza® (palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące). Zmiany zawarte w aktualizacji dokumentu, dotyczyły

informacji przedstawionych w sekcji ostrzeżenia i środki ostrożności, które wskazują na możliwość wystąpienia:

- niepożądanych reakcji naczyniowo-mózgowych (w tym: udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zgonu z ww. przyczyn) u osób starszych z psychozami związanymi z demencją. U tych chorych nie jest wskazane stosowanie produktu leczniczego Invega Trinza®;
- złośliwego zespołu neuroleptycznego, który wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i ścisłego monitorowania chorych;
- wydłużenia odcinka QT – produkt leczniczy Invega Trinza® nie powinien być stosowany równocześnie z lekami zwiększającymi odstęp QT oraz u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odcinka QT;
- późnych dyskinez – w klinicznie uzasadnionych przypadkach należy zaprzestać stosowania leku;
- zmian metabolicznych mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy naczyniowo-mózgowych (charakterystycznych dla atypowych leków przeciwpsychotycznych), tj.:
 - hiperglikemii (w tym polidypsji, poliurii, polifagii, osłabienia) i cukrzycy – u chorych z cukrzycą lub ryzykiem jej wystąpienia konieczne jest regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi;
 - dyslipidemii;
 - zwiększenia masy ciała (należy monitorować masę ciała u chorych stosujących PP3M);
- niedociśnienia ortostatycznego i omdleń – szczególnie w przypadku chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub naczyniowo-mózgową oraz predysponowanych do niedociśnienia;
- leukopenii, neutropenii, agranulocytozy – liczbę krwinek należy w szczególności monitorować u chorych ze stwierdzoną w wywiadzie istotną klinicznie niską liczbą leukocytów lub leukopenią/neutropenią wywołaną lekami. W przypadku wystąpienia znacznego spadku liczby białych krwinek, przy braku innych czynników przyczynowych, należy rozważyć odstawienie leku;
- hiperprolaktynemii obserwowanej podczas długookresowego, przewlekłego stosowania produktu leczniczego Invega Trinza®;
- upośledzenia funkcji poznawczych i motorycznych;

- drgawek – lek należy stosować z ostrożnością u chorych z drgawkami w wywiadzie lub schorzeniami mogącymi obniżyć próg drgawkowy.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych stosujących produkt leczniczy Invega Trinza®, występującymi z częstością $\geq 5\%$ i co najmniej dwa razy częściej niż w grupie PLC były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie masy ciała, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, akatyzyja oraz parkinsonizm.

3.20.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez URPLW MiPB

URPLW MiPB 2013

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB we wrześniu 2013 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania rysperydonu lub paliperydonu poinformowano, iż przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych stosujących rysperydon / paliperydon / palmitynian paliperydonu, wiąże się z ryzykiem wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (IFIS, ang. *intraoperative floppy iris syndrome*). Biorąc pod uwagę, że zespół IFIS wiąże się ze zwiększoną częstością występowania powikłań podczas operacji zaćmy w celu zminimalizowania jego ryzyka zaleca się:

- przeprowadzenie wywiadu przedoperacyjnego, celem zebrania informacji na temat aktualnego lub wcześniejszego przyjmowania powyższych produktów leczniczych przez chorego;
- zachowanie ostrożności w podejściu do zabiegu (w przypadku podejrzenia IFIS, może okazać się konieczne podjęcie środków w celu powstrzymania wypadnięcia tęczówki podczas zabiegu).

Dokument powołuje się na piśmiennictwo, w którym zgłaszano przypadki IFIS powiązane z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, działających antagonistycznie na receptory alfa1-adrenergiczne (wśród nich rysperydon). Podczas rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stwierdzono zwiększenie częstości raportowania zespołu IFIS podczas stosowania rysperydonu. Kumulacyjny przegląd wykazał sześć przypadków IFIS zgłoszonych na całym świecie podczas stosowania rysperydonu. Opisane są także dwa przypadki IFIS odnotowane u chorych wcześniej nie stosujących innych blokerów alfa1-adrenergicznych, gdzie stosowanie rysperydonu prawdopodobnie spowodowało wystąpienie

w czasie zabiegu usunięcia zaćmy objawów typowych dla zespołu IFIS. Powtórna analiza wykazała, iż w jednym ze wspomnianych przypadków, zespół IFIS wystąpił powtórnie w drugim oku, podczas kolejnej operacji, przeprowadzonej 4 miesiące później (chory wciąż przyjmował rysperydon).

Podano szacunkową częstość IFIS w czasie przyjmowania rysperydonu, opartą na zgłoszeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, która wynosiła pomiędzy 1 na 1 000 i 1 na 10 000 przypadków.

W dokumencie zwrócono uwagę na fakt, że choć dotychczas nie stwierdzono przypadków w okresie przyjmowania paliperydonu, jednak z uwagi na to, że jest on czynnym metabolitem rysperydonu, należy przyjąć, że zawarte w komunikacie zalecenia i informacje odnoszą się także do paliperydonu.

Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia rysperydonu lub paliperydonu przed zabiegiem zaćmy w odniesieniu do ryzyka IFIS i należy to rozważyć w kontekście ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

3.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trevicta®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do października 2018 roku.

Tabela 62.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	15
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	23
Zaburzenia psychiczne	390
Zaburzenia układu nerwowego	120
Zaburzenia w obrębie oka	10
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia serca	18
Zaburzenia naczyniowe	10
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	15
Zaburzenia żołądka i jelit	25
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	24
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	29
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	282
Badania diagnostyczne	88
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	118
Uwarunkowania społeczne	11
Procedury medyczne i chirurgiczne	10
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	20

Łącznie odnotowano 1 274 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Trevicta® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia psychiczne, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

3.20.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków*, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trevicta®. Informacje

zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	634
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	170
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	240
Zaburzenia układu immunologicznego	235
Zaburzenia endokrynologiczne	1849
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3454
Zaburzenia psychiczne	7876
Zaburzenia układu nerwowego	6902
Zaburzenia w obrębie oka	733
Zaburzenia ucha i błędnika	106
Zaburzenia serca	816
Zaburzenia naczyniowe	573
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	802
Zaburzenia żołądka i jelit	1716
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	215
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1014
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1473
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	447
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	60
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6219
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	33
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8803
Badania diagnostyczne	4200
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11197
Uwarunkowania społeczne	546
Procedury medyczne i chirurgiczne	786

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Kwestie związane z produktem	782

U chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie publikacji *Savitz 2017a*, stanowiącej analizę *post-hoc* do badania *Savitz 2016*, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na cenne uzupełnienie danych zawartych w głównej publikacji;
- część wyników została odczytana z wykresów, co stanowi ograniczenie metodologiczne w niniejszej analizie. Wyniki odczytane w wykresie dotyczyły remisji funkcjonalnej według skali PSP oraz remisji objawowej według skali PANSS w 48. tygodniu badania *Savitz 2016* (analiza *post-hoc Savitz 2017a*);
- ograniczenie badania *Savitz 2016* stanowi fakt, iż w przeciwieństwie do rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy uczestniczący w badaniu mieli tylko 2 możliwości dostosowania dawek PP3M. Natomiast zgodnie z *ChPL Trevicta®* dostosowanie dawek PP3M można przeprowadzać co 3 miesiące w oparciu o indywidualną odpowiedź chorego w zakresie 4 dawek: 175 mg, 263 mg, 350 mg oraz 525 mg – mając jednak na uwadze długość okresu obserwacji należy wnioskować, że w czasie jego trwania dostosowanie dawki możliwe byłoby maksymalnie 3 razy, dopuszczenie 2 zmian nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy;
- w badaniach *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016* w odniesieniu do danych ciągłych podawano wyniki autorów publikacji. W przypadku braku takich wyników wykonywano własne obliczenia. Obliczenia te wykonano w odniesieniu do oceny nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia (badanie *Savitz 2016* oraz *Berwaerts 2015*), zmiany masy ciała względem wartości początkowych (badania *Savitz 2016*) oraz zmiany wyniku

dotyczącego oceny poszczególnych objawów schizofrenii względem wartości początkowych (badanie *Berwaerts 2015*);

- w publikacji *Berwaerts 2015* czas trwania okresu obserwacji nie był jednakowy dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Był on zmienny, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania. Mediana czasu trwania leczenia w etapie zaślepionym badania wynosiła 169 dni dla chorych z grupy PP3M oraz 146 dni dla chorych z grupy PLC – nie powinno to jednak stanowić znaczącego ograniczenia, ponieważ ze względu na charakter analizowanych punktów końcowych, jakimi są nawroty, wymagała tego konstrukcja badania;
- w raporcie wykorzystano badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (publikacje *Tiihonen 2017* i *Taipale 2017*), w którym interwencję stanowił PP1M. Zdecydowano się przedstawić niniejsze publikacje, ponieważ stanowią one cenne uzupełnienie głównej analizy. Dodatkowo wykazano, że PP3M cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa jak PP1M;
- w raporcie przedstawiono również badanie *Weiden 2017*, stanowiące analizy *post-hoc* przeprowadzone na podstawie danych z 3 podobnie zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych badań randomizowanych. Ze względu na ograniczenia metodologiczne, wyniki z tej publikacji należy traktować z ostrożnością. Zdecydowano się je przedstawić, ponieważ opisuje ono niezwykle istotny w analizie ocenianego problemu zdrowotnego punkt końcowy, jakim jest czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu stosowania PP3M oraz PP1M.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia PP3M względem PP1M u chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. W analizie uwzględniono również efekty terapii PP3M w porównaniu z PLC.

Ocena skuteczności

Ocena skuteczności PP3M względem PLC na podstawie badania randomizowanego

W badaniu *Berwaerts 2015* wykazano znamienną statystycznie różnicę między grupami na korzyść PP3M względem PLC w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu choroby (HR: 3,81 (95% CI 2,08; 6,99)). Ponadto istotną statystycznie wyższą skuteczność PP3M nad PLC wykazano także w oparciu o ocenę na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, niezależnie od wieku, płci, BMI lub regionu pochodzenia chorych.

W analizie końcowej badania *Berwaerts 2015* nawrót choroby wystąpił u ok. 9% chorych z grupy PP3M i 29% chorych z grupy placebo. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

U chorych z grupy PP3M objawowa remisja choroby według skali PANSS utrzymywała się aż do 48. tygodnia etapu zaślepienia badania, natomiast w grupie PLC obserwowano stopniowy spadek odsetka chorych z utrzymującą się remisją choroby.

Ponadto w badaniu zaobserwowano znaczne korzyści ze stosowania ocenianej interwencji w zakresie łagodzenia różnych objawów klinicznych oraz poprawy wielu aspektów funkcjonowania chorego. Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść PP3M w porównaniu z PLC wykazano w odniesieniu do oceny objawów schizofrenii na podstawie skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS (za wyjątkiem oceny objawów negatywnych), CGI-S oraz PSP. Dodatkowo w ocenie wyniku według skali PSP wykazano istotną statystycznie przewagę PP3M m.in. dla przedziałów >70 i 81-90 punktów, które świadczą o dobrym funkcjonowaniu chorego lub minimalnych problemach (wynik taki jest równy remisji funkcjonalnej).

Ocena skuteczności PP3M względem PP1M na podstawie badania randomizowanego

W badaniu *Savitz 2016* odsetek chorych bez nawrotu choroby na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepienia etapu badania wynosił 91,2% chorych w grupie PP3M oraz 90,0% chorych w grupie PP1M (analiza dla populacji per protocol). Różnica pomiędzy badanymi

grupami wyniosła 1,2% (95% CI: -2,7%; 5,1%), spełniając warunek *non-inferiority*, co oznacza, że PP3M nie był nie mniej skuteczny od PP1M. Ponadto w przypadku analizy dla populacji *per protocol* w obu grupach odnotowano podobny odsetek chorych z nawrotem choroby, tj. 8,1% w grupie PP3M i 9,2% w grupie PP1M.

U większości chorych w grupie PP3M i PP1M odnotowano 6-miesięczną remisję objawową według skali PANSS. Odsetek ten wynosił odpowiednio 58,4% i 59,2%, natomiast różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W obu analizowanych grupach odnotowano również poprawę wyniku w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Zmiany wyniku ogółem w skali PANSS odnotowano u podobnego odsetka chorych z grup PP3M i PP1M.

Analiza *post-hoc* częstości występowania odpowiedzi w skali PSP wykazała, że u wysokiego odsetka chorych w obu grupach odnotowano umiarkowaną i dobrą odpowiedź, tj. odpowiednio z zakresu >30 do ≤70 punktów oraz >70 punktów.

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa PP3M względem PLC na podstawie badania randomizowanego

W czasie podwójnie zaślepionego etapu badania *Berwaerts 2015* w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zgonu, w tym zgonu z powodu próby samobójczej oraz nagłego zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie PLC (10,3% chorych) niż w grupie PP3M (2,5% chorych). Jak wskazują autorzy badania, były one związane głównie z nasileniem objawów z kategorii zaburzeń psychicznych.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z objawami pozapiramidowymi ogółem, związanymi z wydłużeniem odstępu QT, z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, ze stężeniem prolaktyny, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem odnotowano u 61,9% chorych z grupy PP3M oraz 57,9% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W grupie badanej u żadnego z chorych nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania stosowania

badanego leku. W grupie PLC zdarzenia te wystąpiły u 1 (0,7%) chorego (wzrost aktywności transaminaz).

Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia w skali VAS przez chorych nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy badanej odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych oraz wyłącznie z powodów psychiatrycznych.

Ocena bezpieczeństwa PP3M względem PP1M na podstawie badania randomizowanego

W czasie badania *Savitz 2016* zgony odnotowano u 0,2% chorych z grupy badanej oraz 0,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach, odpowiednio u 41,7% chorych z grupy PP3M oraz 40,8% chorych z grupy PP1M

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z wydłużeniem odstępu QT, z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, z prolaktyną, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia odnotowano ogółem u ok. 68% chorych z grupy PP3M oraz ok. 66% chorych z grupy PP1M. Różnica między grupami nie była istotną statystycznie. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w obu grupach były: zwiększenie masy ciała, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, lęk i ból głowy.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny częstości występowania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali BARS. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji.

Uzupełniająca analiza dotycząca stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że stosowanie PP3M prowadzi do osiągnięcia wskaźnika MPR $\geq 0,80$ u 90-98% chorych. Natomiast częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ mieści się w zakresie 60-97%.

W badaniu *DerSarkissian 2018* adherencja dla PP3M ogółem wyniosła 69,7%. Podobnie w badaniu *Emond 2018* adherencja dla leków przeciwpsychotycznych ogółem wynosiła 70,2% w przypadku stosowania PP3M oraz 66,2% w przypadku terapii PP1M.

W grupie chorych stosujących PP3M w porównaniu z chorymi otrzymującymi PP1M wykazano niższy odsetek hospitalizacji ogółem (14,7% vs 19,8%) oraz hospitalizacji powyżej 1 doby (17,3% vs 22,3%), jak również znamienne niższy odsetek chorych, u których konieczna była hospitalizacja w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym. Ponadto czas trwania hospitalizacji był krótszy u chorych stosujących PP3M.

Uzupełniająca analiza skuteczności leków przeciwpsychotycznych na podstawie obserwacyjnych badań

W ramach uzupełniającej analizy przedstawiono dane z badania rzeczywistej praktyki klinicznej w odniesieniu do PP1M. Najniższe ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji obserwowano w grupie chorych stosujących w monoterapii PP1M, inne długodziałające leki podawane w postaci iniekcji, w tym zuklopentyksol, perfenazynę, olanzapinę oraz doustną klozapinę.

Najniższe ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w porównaniu z zastosowaniem doustnej olanzapiny zaobserwowano w przypadku doustnej klozapiny oraz długodziałających leków podawanych w postaci iniekcji, w tym PP1M.

Najniższy wskaźnik częstości występowania zgonu zaobserwowano u chorych otrzymujących paliperydon w postaci iniekcji. Warto podkreślić, iż najniższe ryzyko zgonu również odnotowano w przypadku stosowania PP1M w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Wykazano także o 33% niższe ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji w porównaniu z odpowiadającą im terapią doustną.

Uzupełniająca analiza dotycząca występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP

Na podstawie publikacji *Weiden 2017*, stanowiącej analizę *post hoc* z trzech randomizowanych badań klinicznych oceniano czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP. Zgodnie z wynikami analizy czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP był dłuższy w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP3M, niż w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane pochodzące ze strony EMA (ChPL Trevicta®), ze strony FDA, ze strony URPLW MiPB oraz z rejestru ADRReports oraz WHO UMC.

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA oraz FDA wymieniane są: niepożądane reakcje naczyniowo-mózgowe, złośliwy zespół neuroleptyczny, wydłużenie odcinka QT, późne dyskinezy, zmiany metaboliczne, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, hiperprolaktynemia, upośledzenie funkcji poznawczych i motorycznych oraz drgawki. W rejestrze ADRReports do października 2018 roku odnotowano 1 274 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Trevicta® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia psychiczne, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Trevicta® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2016 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania PP3M. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Trevicta® oceniono jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności PP3M względem PP1M wykazała porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa badanej interwencji. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego Trevicta®. Produkt ten jest jedynym lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym co 3 miesiące, pozwala on kontrolować objawy choroby, wpływa na zmniejszenie częstości jak i czasu trwania hospitalizacji a co więcej czas jaki musi upłynąć od podania dawki leku do nawrotu jest wystraszająco długi, aby zwiększyć szanse na zidentyfikowanie przez lekarza pominięcia dawki leku przez chorego i podjęcie odpowiednich działań przed wystąpieniem nawrotu.

6. Dyskusja

Wyniki oparte o przeprowadzone porównanie terapii PP3M względem stosowania PLC wskazują na istotną statystycznie przewagę PP3M w ocenie wystąpienia objawowej remisji oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. Ponadto wyniki poszczególnych skal i domen służących do oceny objawów schizofrenii wskazują na istotne korzyści ze stosowania ocenianej interwencji w zakresie różnych aspektów funkcjonowania chorego. Dodatkowo wykazano nie gorszą skuteczność PP3M względem PP1M w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych oceniających efekty terapeutyczne stosowanego leczenia. Natomiast częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo PP3M jest akceptowalne. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jego stosowania.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016* oceniono na niskie.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia

do analizy. Badanie to nie zostało dotychczas opublikowane, ponieważ datą zakończenia jest marzec 2018 roku. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości, poprawnie zaprojektowanych badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne jak też badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto, stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono kilka opracowań wtórnych, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa długodziałających leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji, w tym PP3M. W większości publikacji w kontekście skuteczności paliperidonu odnoszono się do badań *Berwaerts 2015* oraz *Savitz 2016*, które spełniały również kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym *McDonagh 2017*, który cechował się najwyższą wiarygodnością w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa PP3M, podobnie jak w niniejszym opracowaniu, uwzględniono wyniki badania *Savitz 2016*, w którym wykazano m.in. nie gorszą skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa PP3M w porównaniu z PP1M (brak istotnych różnic w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych).

Schizofrenia jest jedną z najcięższych chorób psychicznych, a jej objawy uniemożliwiają choremu normalne funkcjonowanie. Nieskutecznie leczona schizofrenia wiąże się z wyższą śmiertelnością. W ujęciu społecznym choroba ta generuje ogromne koszty. Schizofrenia jest bardzo trudnym doświadczeniem dla całej rodziny chorego, na której najczęściej spoczywa ciężar opieki nad osobą chorą. Emocjonalne, społeczne i

materialne konsekwencje schizofrenii powodują ogromne obciążenie psychiczne najbliższych osób, prowadząc tym samym do nadmiernego stresu, rozwoju depresji i nerwic [Kulik 2015]. Należy również wziąć pod uwagę koszty pośrednie spowodowane trwałą lub czasową niezdolnością chorych do pracy, zwłaszcza że większość chorych to osoby w wieku produkcyjnym. Zgodnie z danymi ZUS wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy wyniosły w 2016 r. 1 111 392,7 tys. zł i stanowiły ok. 20% wydatków poniesionych w związku z chorobami z grupy z zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania [Gałązka-Sobotka 2018]. Powyższe informacje wskazują na wysoką potrzebę dostępności do odpowiedniego i skutecznego leczenia.

Główną przyczyną zaostrzeń w schizofrenii jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków lub ich całkowite odstawianie. Niski poziom współpracy z lekarzem, a w konsekwencji **niesystematyczność w leczeniu lub jego zaniechanie dotyczy 40–80% chorych** leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii paranoidalnej [Telichowska-Leśna 2007]. Szacuje się, że około 50% chorych na schizofrenię współpracuje w sposób niezadawalający (częściowa współpraca) lub nie współpracuje zupełnie [Jarema 2016]. Według informacji zawartych w wytycznych NICE 2014 przerwanie leczenia powoduje wysokie ryzyko wystąpienia choroby w ciągu 1-2 lat [NICE 2014].

Wyniki badań obserwacyjnych dostarczają dowodów potwierdzających korzyści wynikające z zastępowania preparatów doustnych długodziałającymi lekami w postaci iniekcji [Taipale 2017]. Ponadto dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej [Taipale 2018, Tiihonen 2017] wskazują na mniejsze ryzyko ponownej hospitalizacji, nieskuteczności terapii i zgonu u chorych stosujących w palmitynian paliperidonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu w porównaniu z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. **Produkt leczniczy Trevicta® jest jedynym dostępnym na rynku preparatem stosowanym raz na 3 miesiące.** Długodziałająca postać leku ułatwia jego podawanie, jednocześnie zwiększając odsetek chorych przestrzegających zalecenia jego stosowania, o czym świadczą wyniki badań obserwacyjnych [DerSarkissian 2018, Joshi 2017]. Dodatkowo w publikacji Weiden 2017 wykazano, że czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii jest istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania PP3M w porównaniu z PP1M. Ze względu na fakt, iż objawy schizofrenii bardzo często utrudniają lub uniemożliwiają chorym stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, niniejszy punkt końcowy ma zasadnicze znaczenie w praktyce klinicznej. Umożliwia bowiem lekarzowi prowadzącemu podjęcie

odpowiednich działań w momencie podejrzenia niezastosowania dawki leku przez chorego bez przerywania ciągłości terapii.

Ponadto, warto dodać, iż lek palmitynianu paliperydonu jest lekiem, którego profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany ze względu na wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej a stosunek korzyści do ryzyka dla PP3M określony został przez EMA jako korzystny.

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty omawiane w ramach niniejszej analizy, należy uznać za zasadne finansowanie PP3M w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc – lek ten w wydatny sposób wpłynie na poprawę adherencji leczenia, jak również będzie niósł za sobą zmniejszenie kosztów choroby – zarówno tych bezpośrednich (krótsze i rzadsze hospitalizacje), jak i pośrednich – skutecznie leczona schizofrenia pozwala na podejmowanie przez chorych wyzwań zawodowych i ogranicza zaangażowanie ich opiekunów.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 64

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla PP3M w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A 52-Week, Open-Label, Prospective, Multicenter, International Study of a Transition to the Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation In Patients With Schizophrenia Previously Stabilized on the Paliperidone Palmitate 1-Month Formulation</i>	NCT02713282 EudraCT: 2015-004835-10	Zakończona rekrutacja chorych.	Janssen-Cilag Ltd.	Badanie interwencyjne, fazy III, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Ocena częstości występowania remisji, odpowiedzi oraz tolerancji na leczenie po zastosowaniu PP3M (przez 12 miesięcy) u chorych ze schizofrenią wcześniej leczonych PP1M przez co najmniej 4 miesiące.	Maj 2016 r.	Marzec 2018 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych).

Data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2018 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Schizophrenia OR Schizophrenias OR "Schizophrenic Disorder" OR "Schizophrenic Disorders" OR "Dementia Praecox" OR "Dementia Praecox"	133621	14125	138855
#2	"paliperidone" OR "paliperidone palmitate" OR "R 76477" OR R76477 OR "R-76477" OR "ro 76477" OR "ro 92670" OR ro76477 OR ro92670 OR "9-OH-risperidone" OR "9 OH risperidone" OR "9-Hydroxy-risperidone" OR "9 Hydroxy risperidone" OR "9-Hydroxyrisperidone" OR "9-Hydroxy-risperidone" OR "9 Hydroxyrisperidone" OR "Invega Sustenna" OR Trevicta OR Invega OR "Invega Trinza" OR Xeplion	1329	544	2598 ^{^^}
#3	#1 AND #2	806	448	1510
#4	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	13856433	n/d	14365054 ^{^^^}
#5	#3 AND #4	653	n/d	1253
#6	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	n/d	646

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (XX), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews X, Technology Assessments X, Economic Evaluations X, Other Reviews X)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 20.09.2018 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 66.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Paliperidone	33
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Paliperidone	274
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Paliperidone	1*
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Paliperidone	1*
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Paliperidone	85
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Paliperidone	204
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	Paliperidone	36
URPLWMPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Paliperidon	1

*w bazach ADRReports oraz WHO UMC odnaleziono informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Trevicta®, wykorzystano dane dla tego produktu leczniczego, a nie dla substancji aktywnej, gdyż w przeciwieństwie do pozostałych baz, gdzie możliwa jest identyfikacja PP3M (w odróżnieniu od PP1M czy paliperidonu w postaci p.o.), w 2 powyższych bazach wskazana jest tylko substancja aktywna, bez podania drogi jej podania, przez co błędnie zostałyby uwzględnione informacje dla różnych postaci PP

**zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 18.10.2018 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 67.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Populacja pediatryczna				
<i>Jann 2018</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	Baza PubMed	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania długodziałających leków przeciwpsychotycznych 2-giej generacji w postaci iniekcji.</p>	<p>W badaniach porównujących długodziałające leki przeciwpsychotyczne, takie jak paliperydon, aripiprazol, olanzapina i rysperydon z PLC wykazano przewagę ich skuteczności względem grupy kontrolnej. Pod względem bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, badania wskazują na podobieństwo długodziałających leków przeciwpsychotycznych do ich doustnych odpowiedników (poza reakcjami w miejscu wstrzyknięcia). Ponadto, w badaniach porównujących poszczególne terapie (w tym w badaniach dot. zmiany jednego leku na drugi) wykazano porównywalną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>W przeglądzie opisano m.in. wnioski z badań <i>Berwaerts 2015</i> oraz <i>Savitz 2016</i>, w których wykazano że PP3M nie był mniej skuteczny od PP1M w odniesieniu do oceny nawrotów choroby oraz że stwierdzono znamienne statystycznie różnicę pomiędzy PP3M a PLC dotyczącą czasu do nawrotu na korzyść PP3M. Czas do nawrotu w grupie otrzymującej PLC był znamienne krótszy niż w grupie otrzymującej PP3M. Profil bezpieczeństwa PP3M był korzystny i podobny do profilu bezpieczeństwa innych zarejestrowanych postaci PP. Opisano także wyniki badania <i>Joshi 2017</i>, w którym wykazano, że 88% chorych odbyło wizytę ambulatoryjną w celu wykonania drugiego wstrzyknięcia PP3M, a 90% pojawiło się na wizycie w celu</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wykonania trzeciego wstrzyknięcia PP3M. W porównaniu z PP1M, podczas stosowania PP3M odnotowano zmniejszoną częstość wizyt w izbie przyjęć i w szpitalu, co sugeruje, że współpraca chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>) przy stosowaniu PP3M, a więc przy dawkowaniu leku w dłuższych odstępach czasu, zapewniło akceptowalne wyniki kliniczne.</p>
<p><i>Brasso 2017</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza PubMed (21.08.2017 r.)</p>	<p>Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji i kosztów terapii PP3M. Ocena częstości hospitalizacji, statusu zawodowego chorych, ich preferencji terapeutycznych, satysfakcji z leczenia i współpracy chorego z lekarzem oraz obciążenia opiekunów chorych ze schizofrenią uczestniczących w badaniach klinicznych dot. PP3M. Ocena aspektów etycznych, zalet i wad stosowania PP3M. Propozycja stworzenia nowych badań w celu dalszej oceny PP3M.</p>	<p>Na podstawie 9 włączonych do przeglądu badań (w tym m.in.: <i>Berwaerts 2015, Savitz 2016, Savitz 2017a, Chirila 2017, Joshi 2017, Weiden 2017</i>) wykazano, że w porównaniu z PLC, PP3M wykazywał dłuższy czas do nawrotu oraz korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji na lek. Ponadto, w badaniach porównujących PP3M z PP1M, u chorych stosujących PP3M wykazano: 1) nie mniejszą niż u chorych poddanych terapii PP1M: skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję, częstość hospitalizacji, remisję objawową i czynnościową oraz preferencje terapeutyczne i różnice w obciążeniu zawodowym; 2) dłuższy czas do nawrotu po przerwaniu leczenia i 3) podobne wyniki dot. zmniejszenia obciążenia opiekuna chorego.</p> <p>PP3M jest jedynym dostępnym na rynku długodziałającym lekiem przeciwpsychotycznym podawanym w postaci wstrzyknięć w 3-miesięcznych odstępach. W związku z powyższym, PP3M stanowi jedyną opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania przez chorych zarówno we wczesnej, jak i zaawansowanej fazie schizofrenii. Niemniej jednak, w celu dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa, oceny zalet tej nowej opcji leczenia i zdefiniowania podgrupy chorych, którzy mogą z niej najbardziej skorzystać, potrzebne są dłuższe, naturalistyczne badania z grupą kontrolną, badania dwuramienne porównujące bezpośrednio dane terapie, testujące hipotezę <i>superiority</i> oraz tzw. badania lustrzane (ang. <i>mirror study</i>), monitorujące wybrane aspekty praktyki</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Gentile 2017	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Bazy PubMed, EMBASE, PsycInfo, DARE, Cochrane Library (od stycznia 2001 r.). Referencje z włączonych badań.	Ocena bezpieczeństwa leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji w postaci iniekcji.	<p>klinicznej.</p> <p>Analiza ryzyka wystąpienia specyficznych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych ze stosowaniem leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji w postaci iniekcji potwierdza, że stosowanie tych leków nie zapewnia dodatkowych korzyści w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z lekami przeciwpyschotycznymi pierwszej generacji w postaci iniekcji lub doustnymi lekami przeciwpyschotycznymi, zwłaszcza u chorych ze schizofrenią we wczesnej fazie. Wdrażanie interwencji i strategii nefarmakologicznych może być skuteczne u chorych ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową, u których występuje niewystarczająca współpraca chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>).</p> <p>Na podstawie wyników badań dot. porównania PP3M z PLC lub PP1M (badania <i>Berwaerts 2015, Savitz 2016</i>), stwierdzono, iż profil bezpieczeństwa PP3M jest podobny do profilu bezpieczeństwa innych postaci PP. Ponadto, wykazano że u chorych stosujących PP3M i PP1M występuje podobna tolerancja na leczenie, a najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia było zwiększenie masy ciała.</p>
Mauri 2017	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza PubMed. Strony internetowe: http://www.fda.gov , http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda i http://www.clinicaltrials.gov (październik 2016 r.). Referencje z włączonych badań. Ulotki leków.	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji PP u chorych ze schizofrenią.	<p>W leczeniu schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych kluczową rolę odgrywa profil bezpieczeństwa, ponieważ może on poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>) przez chorych. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia są jedną z głównych przyczyn przerwania leczenia u tych chorych. W szczególności główne ograniczenie dot. stosowania PP może stanowić możliwość wystąpienia hiperprolaktynemii (zwłaszcza u kobiet) i parkinsonizmu o łagodnym stopniu nasilenia. PP ma istotne znaczenie w długoterminowej terapii schizofrenii, zwłaszcza w postaci</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	jakość			<p>podawanej co 3 miesiące.</p> <p>Na podstawie włączonych do przeglądu badań (w tym <i>Berwaerts 2015</i>) stwierdzono, że profil bezpieczeństwa i tolerancji PP3M jest podobny do PP1M. Ponadto, PP3M, zapewniając przedłużone uwalnianie PP, pozwala na znacznie wydłużony okres dawkowania (4 dawki/rok). Może to pomóc chorym i lekarzom w skutecznym leczeniu objawów spowodowanych brakiem współpracy chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>) i potencjalnie zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby. Wyniki dla PP3M były zgodne z wynikami z badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PP1M odnośnie utrzymania kontroli objawów schizofrenii.</p> <p>W związku z powyższym, PP3M potencjalnie stanowi opcję terapeutyczną do stosowania jako lek długodziałający pierwszego rzutu w terapii podtrzymującej u chorych ze schizofrenią. Jednakże konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych założeń. Ze względu na swoją skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo oraz korzyści płynące z możliwości podawania leku w dłuższych odstępach czasu, PP3M stanowi obecnie jedną z najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych i może przyczynić się do rozwiązania problemu niewłaściwej współpracy chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>), nawet we wczesnym etapie psychozy.</p>
<i>McDonagh 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: wysoka jakość	Bazy: Ovid MEDLINE, Cochrane Library, PsycINFO. Strona ClinicalTrials.gov. Referencje z włączonych badań. (dla interwencji farmakologicznych: styczeń 2011 r. (dla leków pierwszej generacji) i styczeń 2013 r. (dla leków drugiej generacji); aktualizacja 1.02.2017 r.; dla	Ocena terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię.	Większość badań dotyczących farmakoterapii obejmowało starsze leki, przy czym lepsze wyniki wykazano dla kłozapiny, olanzapiny i rysperydonu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Wykazano podobieństwo dot. skuteczności oraz przewagę dot. bezpieczeństwa starszych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w porównaniu z haloperydolem. Odnośnie interwencji niefarmakologicznych, większość z nich wpłynęła korzystnie na wyniki dot. funkcjonowania

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		interwencji nefarmakologicznych nie zastosowano ograniczeń dot. dat wyszukiwania).		chorych, ich jakość życia i ocenę podstawowych objawów choroby, a kilka z nich wpłynęło korzystnie na redukcję nawrotów choroby w porównaniu ze zwykłą opieką. Na podstawie badania <i>Savitz 2016</i> dot. PP3M wykazano m.in. nie gorszą skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa w porównaniu z PP1M (brak istotnych różnic w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych). Jak wskazali autorzy przeglądu, ze względu na niewielką liczbę dostępnych badań dla PP3M, wyniki te należy traktować z ostrożnością.
<i>Carpiniello 2016</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Bazy PubMed, Scopus, ISI Web of Knowledge (do 31.11.2015 r.). Postery. Ulotki leków. Referencje z włączonych badań.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PP3M i jego pozycji w schemacie leczenia chorych na schizofrenię.	Na podstawie włączonych badań (w tym: <i>Berwaerts 2015</i>), wykazano, że PP3M stanowi potencjalną opcję terapeutyczną do stosowania jako lek długodziałający pierwszego rzutu w leczeniu podtrzymującym u chorych ze schizofrenią. Konieczne są jednak dalsze badania, aby potwierdzić te założenia. Biorąc pod uwagę jego skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo oraz korzyści płynące z możliwości podawania leku w dłuższych odstępach czasu, PP3M stanowi obecnie jedną z najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych i może przyczynić się do rozwiązania problemu niewłaściwej współpracy chorego z lekarzem (ang. <i>adherence</i>), nawet na wczesnym etapie psychozy.
<i>Lamb 2016</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy Medline (od 1946 r.), PubMed (od 1946 r.), EMBASE (od 1996 r.). Aktualizacja wyszukiwania 14.09.2016 r. Referencje z włączonych badań. Rejestry badań klinicznych. Strony internetowe i informacje od producentów leków.	Ocena właściwości farmakologicznych i zastosowania klinicznego PP3M u leczenia podtrzymującym dorosłych chorych na schizofrenię.	Na podstawie włączonych badań (w tym: <i>Berwaerts 2015</i> , <i>Savitz 2016</i>), wykazano wyższą skuteczność PP3M w porównaniu z PLC w odniesieniu do opóźnienia czasu do wystąpienia nawrotu choroby i zmniejszaniu częstości nawrotów. Ponadto, PP3M nie był gorszy niż PP1M w odniesieniu do częstości występowania braku nawrotów choroby. PP3M był również skuteczniejszy niż PLC w kontrolowaniu objawów schizofrenii, nie różniąc się jednak istotnie od PP1M pod względem kontroli objawów. PP3M był ogólnie dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, z profilem tolerancji spójnym z profilem PP1M.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	jakość			Podsumowując, PP3M stanowi znaczącą opcję terapeutyczną dla dorosłych chorych ze schizofrenią, ustabilizowanych na PP1M, szczególnie dla tych, którzy woleliby lub mogliby skorzystać z dłuższych odstępów między podawanymi dawkami leku.

7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 68.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		<i>Jann 2018</i>	<i>Brasso 2017</i>	<i>Gentile 2017</i>	<i>Mauri 2017</i>	<i>McDonagh 2017</i>	<i>Carpiniello 2016</i>	<i>Lamb 2016</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		<i>Jann 2018</i>	<i>Brasso 2017</i>	<i>Gentile 2017</i>	<i>Mauri 2017</i>	<i>McDonagh 2017</i>	<i>Carpiniello 2016</i>	<i>Lamb 2016</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Berwaets 2015, Chirila 2017

Berwaets 2015, Chirila 2017
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Badanie składało się z 4 etapów: etap skringowy i oceny tolerancji na lek (≤3 tyg.; etap otwarty), otwarty etap przejściowy (17 tygodni; chorych poddano leczeniu zmiennymi dawkami PP1M), otwarty etap stabilizacji dawki (12 tyg.; chorym podawano PP3M w dawce 3,5 razy większej od ostatniej dawki PP1M), etap zaślepiony (różnicowany okres trwania, chory brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania; stała dawka leku)</p> <p>W ramach analizy uwzględniono wyniki dla etapu zaślepionego badania</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją przeprowadzoną względem ośrodka badawczego, listy randomizacyjne przygotowane przez sponsora, wygenerowane komputerowo z zastosowaniem IVRS/IWRS. Osoby, które uznano za stabilne klinicznie na końcu 12-tygodniowego etapu stabilizacji następnie przydzielono losowo w proporcjach 1:1 do grup otrzymujących PP3M lub PLC;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne (etap zaślepiony badania);</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli wszyscy chorzy. Chory nie mógł widzieć strzykawki. Dodatkowo opakowania PP oraz PLC były osłonięte tak by nie było widać ich zawartości. Do dokonywania iniekcji została wybrana jedna osoba z całego personelu badawczego na terenie jednego ośrodka. PLC (Intralipid 20%®) wyglądem przypominało PP1M i PP3M. Osoba uprzednio przeszkolona w zakresie poprawnego dokonywania iniekcji domięśniowej była jedyną osobą odpowiedzialną za kontrolę ilości zużycia leku, otrzymywanie informacji z IVRS/IWRS i przydział leków. Chorzy pozostali zaślepieni aż do wystąpienia nawrotu, wycofania zgody na udział w badaniu lub do czasu zakończenia badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w tym:</p> <p><u>Etap otwarty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • etap skringowy: spośród wszystkich 620 zakwalifikowanych chorych utracono łącznie 114 (18,4%) chorych, w tym 112 (18,1%) z powodu niespełnienia kryteriów etapu i 2 (0,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przed przyjęciem pierwszej dawki leku w etapie przejściowym; • etap przejściowy: spośród wszystkich 506 zakwalifikowanych chorych utracono łącznie 127 (25,1%) chorych, w tym 51 (10,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 19 (3,8%) z powodu braku skuteczności, 19 (3,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 16 (3,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (1,8%) z innych powodów, 4 (0,8%) z powodu ekspozycji na niedozwolone produkty lecznicze i 1 (0,2%) chorego z powodu zgonu; • etap stabilizacji dawki: spośród wszystkich 379 zakwalifikowanych chorych utracono łącznie 74 (19,5%) chorych, w tym 15 (4,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 13 (3,4%) z powodu niespełnienia kryteriów randomizacji, 10 (2,6%) z powodu ekspozycji na niedozwolone produkty lecznicze, 10 (2,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (2,4%) z powodu braku skuteczności, 8 (2,1%) z innych powodów, 5 (1,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,5%) z powodu zakończenia badania przez sponsora i 2 (0,5%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do etapu*; <p><u>Etap podwójnie zaślepiony:</u> spośród wszystkich 305 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 35 (11,5%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie PP3M: utracono 12 (7,5%) spośród 160 chorych, w tym 7 (4,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,3%) z innych powodów; • w grupie PLC: utracono 23 (15,9%) spośród 145 chorych, w tym 10 (6,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (5,5%) z innych powodów, 1 (0,7%) chorego z powodu ekspozycji na niedozwolony produkt leczniczy, 1 (0,7%) z powodu zniesienia zaślepienia przez badacza oraz 1 (0,7%) z powodu ciąży, 1 (0,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (0,7%) z powodu utraty z

Berwaerts 2015, Chirila 2017

okresu obserwacji;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

a śródkresowa (etap zaślepiiony) – populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę tego leku w etapie podwójnie zaślepiionym, gdy odnotowano 42. wystąpienie nawrotu (analiza pierwszorzędowego i końcowego skuteczności w analizie śródkresowej);

a końcowa (etap zaślepiiony) – populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę tego leku w etapie podwójnie zaślepiionym (analiza pozostałych punktów końcowych skuteczności w etapie ślepiionym);

otwartego badania – populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku w otwartym badaniu (analiza skuteczności i bezpieczeństwa w etapie otwartym badaniu);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 64 (8 krajów z całego świata, w tym Ukraina (36% chorych), Stany Zjednoczone (31%), Rumunia (8%), Kolumbia (8%), Malezja (6%), Meksyk (6%), Turcja (3%) i Korea Południowa (2%);

Okres obserwacji: etap skringowy: ≤ 3 tyg., otwarty etap przejściowy: 17 tyg., otwarty etap stabilizacji dawki: 12 tyg., etap zaślepiiony badania: zmienny czas trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; zakończenie badania zaplanowano po uzyskaniu wyników odpowiednich do oceny skuteczności (przy 2-stronnym poziomie istotności $p = 0,0101$) w wcześniej zaplanowanej analizie śródkresowej (po wystąpieniu 42 nawrotów). W przypadku stwierdzenia nieistotnych wyników i nie podjęciu decyzji o zakończeniu badania podczas analizy śródkresowej, analiza końcowa (po stwierdzeniu 70 nawrotów) była przeprowadzana przy założonym 2-stronnym poziomie istotności $p = 0,0464$. W celu oceny skuteczności pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do nawrotu) zastosowano metodę Kaplan-Meier. W celu porównania różnic między grupami wykorzystano dwustronny test logarytmiczny rang.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- 18.-70. r.ż.;
- zdiagnozowana schizofrenia w okresie co najmniej 1 roku przed etapem skringowym (według kryteriów DSM-IV-TR);
- wynik ogółem w skali PANSS < 120 punktów w czasie skringingu i na początku badania;
- chorzy objawowo stabilni stan podczas stosowania innych długodziałających leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji;
- stałe miejsce zamieszkania przez 3 miesiące przed etapem skringowym;
- BMI ≥ 17 kg/m² w czasie skringingu.

Kryteria wykluczenia:

- zdiagnozowane pierwotne, aktywne zaburzenie psychiczne inne niż schizofrenia (według kryteriów DSM-IV);
- znaczące ryzyko zachowań samobójczych;
- uzależnienie od substancji aktywnych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania w wywiadzie (uwzględniając kofeinę i nikotynę);
- przymusowy pobyt w szpitalu psychiatrycznym w czasie skringingu**;
- stwierdzony w wywiadzie złośliwy zespół neuroleptyczny, późna dyskineza lub jakiegokolwiek nowotwór złośliwy (oprócz raka podstawnokomórkowego skóry) w ciągu 5 ostatnich lat przed włączeniem do badania;
- stwierdzone w wywiadzie lub obecne w momencie rozpoczęcia badania zaburzenia sercowo-naczyniowe, układu oddechowego, neurologiczne (w tym drgawki, silne zaburzenia mózgowo-naczyniowe), nerek, wątroby, hematologiczne, endokrynologiczne (w tym niekontrolowana lub insulinozależna cukrzyca), otyłość olbrzymia (BMI > 40 kg/m²), immunologiczne lub inne zaburzenia systemowe, encefalopatia, opóźnienie umysłowe, czynniki ryzyka wystąpienia wydłużonego odcinka QT, *torsade de pointes* lub nagłego zgonu sercowego.

Dane demograficzne (etap podwójnie zaślepiiony)

<i>Berwaerts 2015, Chirila 2017</i>			
Parametr	PP3M	PLC	
Liczba chorych	160	145	
Mężczyźni, n (%)	118 (73,8)	110 (75,9)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,1 (10,87)	38,5 (11,6)	
Rasa, n (%)	Biała	104 (65,0)	91 (62,8)
	Czarna lub Afroamerykanie	24 (15,0)	21 (14,5)
	Azjatycka	14 (8,8)	15 (10,3)
	Inna	17 (10,6)	18 (12,4)
	Mieszana	1 (0,6)	0 (0,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	78,1 (14,97)	77,1 (15,53)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,2 (4,51)	26,2 (4,57)	
Wiek zdiagnozowania schizofrenii, średnia (SD) [lata]	26,3 (8,24)	27,7 (8,98)	
Stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu przed włączeniem do badania, n (%)	Tak	28 (17,5)	25 (17,2)
	Nie	132 (82,5)	120 (82,8)
Leki stosowane przed rozpoczęciem etapu otwartego badania, n (%)	Dowolny lek przeciwpsychotyczny o przedłużonym uwalnianiu	33 (20,6)	27 (18,6)
	Palmitynian paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu	15 (9,4)	12 (8,3)
	Dowolny atypowy lek przeciwpsychotyczny	99 (61,9)	85 (58,6)
	Risperidon (doustnie)	57 (35,6)	48 (33,1)
	Kwetiapina	15 (9,4)	13 (9,0)
	Olanzapina	12 (7,5)	9 (6,2)
	Paliperidon	11 (6,9)	9 (6,2)
	Amisulpryd	5 (3,1)	7 (4,8)
	Arypiprazol	8 (5,0)	2 (1,4)
	Dowolny typowy lek przeciwpsychotyczny	36 (22,5)	39 (26,9)
	Haloperydol	8 (5,0)	14 (9,7)
	Chlorpromazyna	6 (3,8)	8 (5,5)
	Trifluoperazyna	5 (3,1)	9 (6,2)
	Zuklopentiksol	6 (3,8)	8 (5,5)
	Lewomepromazyna	3 (1,9)	10 (6,9)
Hospitalizacje*** przed włączeniem do badania, n (%)	Brak	48 (32,9) / N=146	51 (39,8) / N=128
	1	48 (32,9) / N=146	44 (34,4) / N=128
	2	25 (17,1) / N=146	18 (14,1) / N=128

Berwaerts 2015, Chirila 2017			
	3	14 (9,6) / N=146	7 (5,5) / N=128
	≥4	11 (7,5) / N=146	8 (6,3) / N=128
Wynik w skali PANSS na początku etapu zaślepionego badania, średnia (SD) [punkty]		54,9 (9,95)	54,2 (9,34)
Wynik w skali PSP na początku etapu zaślepionego badania, średnia (SD) [punkty]		68,8 (9,27)	68,6 (9,01)
Wynik w skali CGI-S na początku etapu zaślepionego badania, średnia (SD) [punkty]		2,7 (0,67)	2,8 (0,65)
INTERWENCJA			
<u>Otwarty etap skringowy i oceny tolerancji na lek</u>			
Przed przystąpieniem do etapu otwartego badania chorzy niestosujący nigdy wcześniej doustnego lub podawanego w iniekcji rysperydonu lub paliperydonu zostali poddani doustnemu testowi tolerancji (paliperydon ER w dawce 6 mg w postaci tabletek, stosowany przez 4-6 kolejnych dni).			
<u>Otwarty etap przejściowy</u>			
Wszyscy chorzy (z wyjątkiem tych, którzy stosowali wcześniej inne długodziałające leki przeciwpsychotyczne w postaci iniekcji lub tych, którzy stosowali PP1M przed włączeniem do badania) otrzymywali PP1M przez 120 dni, podawany w iniekcji domięśniowej (dzień 1.: 150 mg eq. (wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego), dzień 8.: 100 mg eq. (wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego), dzień 36. i 64.: zmienna dawka (50, 75, 100 lub 150 mg eq. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego lub pośladowego), dzień 92.: ta sama dawka PP1M jak w dniu 64.).			
Mediana czasu leczenia wynosiła 120 dni.			
Spośród wszystkich chorych zakwalifikowanych do tego etapu 11 (2,2%) chorych otrzymało ostatnią dawkę PP1M równą 50 mg eq., 42 (8,3%) chorych dawkę 75 mg eq., 241 (47,6%) chorych dawkę 100 mg eq. i 212 (41,9%) chorych dawkę 150 mg eq.			
<u>Otwarty etap stabilizacji dawki</u>			
W 120. dniu chorzy otrzymali PP3M w jednorazowej iniekcji domięśniowej (mięsień. naramienny lub pośladowy) w dawce 3,5 razy większej od dawki PP1M otrzymanej w dniu 92.			
Mediana czasu leczenia wyniosła 85 dni.			
Spośród wszystkich chorych zakwalifikowanych do tego etapu. w 17. tyg. 9 (2,4%) chorych otrzymało dawkę PP3M równą 175 mg eq., 36 (9,5%) chorych dawkę 263 mg eq., 185 (48,8%) chorych dawkę 350 mg eq. i 149 (39,3%) chorych dawkę 525 mg eq.			
<u>Etap zaślepiony</u>			
Interwencja badana: PP3M – stała dawka – dawka jak w 120. dniu etapu stabilizacji dawki (175, 263, 350 lub 525 mg eq.) podawane w iniekcji domięśniowej.			
Mediana czasu leczenia PP3M wyniosła 169 dni. Czas leczenia PP3M w etapie stabilizacji dawki i w etapie zaślepionym wynosił od 16 do 540 dni.			
Do etapu zaślepionego włączono 6 (3,8%) chorych stosujących PP3M w dawce 175 mg eq., 15 (9,4%) chorych stosujących PP3M w dawce 263 mg eq., 78 (48,8%) chorych stosujących PP3M w dawce 350 mg eq. oraz 61 (38,1%) chorych stosujących PP3M w dawce 525 mg eq.			
Większy odsetek chorych włączonych do etapu zaślepionego stosujących PP3M w dawce 525 mg eq. kontynuowało leczenie aż do 36. tyg. badania (14 (23,0%) spośród 61 chorych) względem chorych stosujących inne dawki leku (żaden spośród 6 chorych otrzymujących PP3M w dawce 175 mg eq., 8 (10,3%) spośród 78 chorych stosujących dawkę 350 mg eq., 3 (20,0%) spośród 15 chorych otrzymujących PP3M w dawce 263 mg eq.).			
Interwencja kontrolna: placebo podawane w iniekcji co 3 miesiące. Placebo stanowił Intralipid 20%®.			
Mediana czasu stosowania PLC wyniosła 146 dni.			
Leczenie wspomagające:			
<ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwparkinsonowskie (trihexyfenidyl, benzatropina, biperyden inne leki antyhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym) – w przypadku pojawienia lub pogorszenia się objawów pozapiramidowych w okresie badania; • beta-blokery – w przypadku pojawienia lub pogorszenia się akatyzi w okresie badania; • lorazepam – doustnie w dawce do 6 mg/dzień w przypadku wystąpienia agitacji lub lęku. Jeśli 			

Berwaerts 2015, Chirila 2017

lorazepam jest niedostępny dozwolone jest podanie innego ekwiwalentnego leku z grupy BZD. W przypadku wystąpienia klinicznie uzasadnionej potrzeby podania lorazepamowi w iniekcji domięśniowej lub dożylniej, dozwolone było jego stosowanie począwszy od 4. tygodnia;

- zolpidem, zaleplon, zopiklon – w przypadku bezsenności i problemów ze snem. Dozwolone stosowanie nie więcej niż jednej dawki dziennie, nie dłużej niż 10 dni;
- leki przeciwdepresyjne (oprócz nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy) – tylko u chorych stosujących je w stabilnej dawce przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania;

Wszelkie formy terapii psychospołecznej i edukacji psychospołecznej były dozwolone. Indywidualna psychoterapia nie powinna być jednak wykonywana przez klinicystów stosujących jakiegokolwiek procedury badawcze.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- nawrót choroby;
- remisja choroby;
- ocena objawów schizofrenii:
 - zmiana wyniku w skali PANSS;
 - zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali PANSS;
 - zmiana wyniku w skali CGI-S;
 - zmiana wyniku w skali PSP;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- brak.

*2 chorych nie spełniło kryteriów włączenia do otwartego etapu stabilizacji dawki, jednak kontynuowali stosowanie leku w tym etapie przez pomyłkę (otrzymali oni dawkę PP3M podczas 8. wizyty). Chorzy ci zostali następnie wyłączeni z badania z powodu niespełniania kryteriów włączenia do tego etapu badania

**monitorzy badania nadzorowali stan chorych, nie dopuszczając do zatrzymywania ich w szpitalu, jeśli byli stabilni klinicznie po otrzymaniu drugiej dawki leku w 8. dniu otwartego etapu przejściowego. Niezależnie od prezentowanego stanu klinicznego, chory nie był włączany do otwartego etapu stabilizacji dawki, jeśli był hospitalizowany w momencie rozpoczęcia tego etapu. Chorzy mieli prawo do otrzymania pomocy od specjalnie do tego wyznaczonych osób w celu zapewnienia postępowania zgodnego z zasadami badania

***liczba hospitalizacji z powodu psychoz w czasie 24 miesięcy przed rozpoczęciem badania

7.6.2. Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017

Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe

Badanie składało się z 4 etapów: skriningowy (3 tyg.; okres wymycia* (ang. *wash-out*) wcześniej stosowanych leków psychotropowych, ocena doustnej tolerancji na lek), etap otwarty (17 tygodni;

Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017

stabilizacja dawki, chorzy stosowali wówczas PP1M w zróżnicowanych dawkach), etap zaślepiiony (48 tygodni, chorzy stosowali PP1M lub PP3M) i etap follow-up³⁷

W ramach analizy uwzględniono wyniki dla etapu zaślepiionego badania

Opis metody randomizacji: tak; listy randomizacyjne generowane komputerowo z wykorzystaniem IVRS, randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją przeprowadzoną centralnie przed rozpoczęciem etapu zaślepiionego badania;

Zaślepienie: tak, podwójne (48-tygodniowy etap zaślepiiony badania);

Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieniu podlegali chorzy oraz osoba wyznaczona do podawania leków (PP3M, PP1M, PLC). Chorzy z grupy PP3M otrzymywali co 3 miesiące lek, a w celu utrzymania zaślepienia w pozostałe miesiące otrzymywali dopasowane placebo (Intralipid 20%®). Osoba podająca lek nie była zaangażowana w działania związane z analizą bezpieczeństwa i skuteczności leku podczas etapu zaślepiionego badania;

Opis utraty chorych z badania: tak, w tym:

Etap otwarty: spośród wszystkich 1429 zakwalifikowanych chorych utracono 413 (28,9%) chorych, w tym 118 (8,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 117 (8,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, 70 (4,9%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do etapu zaślepiionego, 57 (4,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 21 (1,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,1%) z powodu zgonu oraz 28 (2,0%) z innych powodów;

Etap zaślepiiony: spośród wszystkich 1016 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 174 (17,1%) chorych, w tym:

- **z grupy PP3M:** utracono 82 (16,3%) z 504 chorych, w tym 50 (9,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 15 (3,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 28 (5,6%) z powodu ciąży, 1 (0,2%) z powodu zniesienia zaślepienia badacza, 1 (0,2%) z powodu zgonu oraz 5 (1,0%) z innych powodów;
- **z grupy PP1M:** utracono 92 (18,0%) z 512 chorych, w tym 53 (10,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 13 (2,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 12 (2,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,4%) z powodu zgonu oraz 12 (2,3%) z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- w etapie otwartym badania analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT (wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas etapu otwartego badania);
- w etapie zaślepiionym, analizę skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono dla populacji PP (wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas etapu zaślepiionego badania, bez stwierdzonych istotnych odchyień od protokołu, które mogą wpływać na skuteczność, takie jak dot. docelowej populacji w badaniu, błędów w przydzielaniu leczenia lub stosowania przez chorych niedozwolonych leków; PP3M: N=458, PP1M: N=490);
- w etapie zaślepiionym, analizę skuteczności dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono dla populacji mITT (wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas etapu zaślepiionego badania i u których nie stwierdzono błędów dot. dostarczenia aktywnego leczenia spowodowanych przez wytwórcę badanego leku; PP3M: N=483**, PP1M: N=512);

³⁷ chorym bez udokumentowanej uprzedniej ekspozycji na rysperydon lub paliperydon w postaci doustnej oraz chorym, którzy obecnie nie stosowali innych leków przeciwpsychotycznych podano paliperydon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg/dzień przez 4 do 6 dni kolejnych dni; chorzy, u których nie było konieczne wymywanie leku lub wykonanie doustnego testu tolerancji, zostali bezpośrednio włączeni do otwartego etapu stabilizacji dawki po uzyskaniu wyników badań skriningowych i badań EKG; do etapu zaślepiionego włączano klinicznie stabilnych chorych (wynik ogółem w skali PANSS <70, wynik poszczególnych domen skali PANSS (P1, P2, P3, P6, P7, G8, G14) ≤14, redukcja wyniku CGI-S o ≥1 punkt względem wartości z początku etapu otwartego badania) w tygodniu 14. i 17.

Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017

- w etapie zaślepionym, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas etapu zaślepionego badania;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 199 (26 krajów z całego świata, w tym Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Japonia, Meksyk, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Słowacja, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Ukraina i Stany Zjednoczone Ameryki) najwięcej chorych zakwalifikowano do badania w Europie (46%), Chinach (21%), Stanach Zjednoczonych (12%) i Japonii (12%);

Okres obserwacji: etap skringowy: 3 tyg., etap otwarty: 17 tygodni, etap zaślepiony: 48 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. W celu oszacowania odsetka chorych bez nawrotów choroby w czasie 48-tyg. etapu zaślepionego, zastosowano metodę Kaplan-Meier. Interwencja badana była uznawana za nie gorszą od interwencji kontrolnej (ang. *non-inferiority*), jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy wartości wskaźników chorych bez nawrotów choroby między PP3M i PP1M przekroczyła -15%. W przypadku gdy dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy wartości wskaźników chorych bez nawrotów choroby między PP3M a PP1M przekroczyła 0%, interwencja badana była uznawana za lepszą od interwencji kontrolnej. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były analizowane w sposób opisowy;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- 18.-70. r.ż.;
- zdiagnozowana schizofrenia (według wytycznych DSM-IV);
- wynik ogółem w skali PANSS: 70-120 punktów w czasie skringingu i na początku badania;
- nasilające się objawy;
- zaprzestanie stosowania leków przeciwpsychotycznych (innych niż PP) z powodu niewystarczającej skuteczności, bezpieczeństwa lub nietolerancji albo z powodu preferowania podawania leku w postaci iniekcji;
- odpowiednia antykoncepcja (albo, w przypadku kobiet, okres postmenopazalny lub ubezplodnienie).

Kryteria wykluczenia:

- aktywne zaburzenie psychiczne (według DSM-IV) inne niż schizofrenia;
- wysokie ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych;
- stwierdzone w wywiadzie uzależnienie od substancji aktywnych w czasie 6 miesięcy przed skringiem;
- przymusowy pobyt w szpitalu psychiatrycznym podczas skringingu;
- złośliwy zespół neuroleptyczny w wywiadzie;
- późna dyskineza;
- obecność niestabilnego lub istotnego z punktu medycznego lub neurologicznego schorzenia;
- otyłość olbrzymia ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$);
- choroba układuowa;
- opóźnienie umysłowe;
- ryzyko wystąpienia wydłużenia odcinka QT, *torsade de pointes* lub nagłego zgonu;
- nietolerancja, nadwrażliwość lub brak odpowiedzi na leczenie rysperydonem lub paliperidonem w wywiadzie;
- stosowanie jakiegokolwiek długodziałającego leku przeciwpsychotycznego w postaci iniekcji w czasie 4 tygodni przed skringiem.

Dane demograficzne

Parametry	Etap otwarty	Etap zaślepiony	
		PP3M	PP1M
Liczba chorych	1429	483	512
Mężczyźni, n (%)	782 (54,7)	247 (51,1)	281 (54,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,4 (11,86)	39,2 (11,90)	38,3 (12,24)

Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017				
Rasa, n (%)	Biała	780 (54,6)	280 (58,0)	296 (57,8)
	Czarna lub Afroamerykanie	113 (7,9)	25 (5,2)	36 (7,0)
	Azjatycka	513 (35,9)	172 (35,6)	175 (34,2)
	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	3 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
	Inna	10 (0,7)	2 (0,4)	2 (0,4)
	Mieszana	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)
	Nieznana	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Brak danych	7 (0,5)	2 (0,4)	2 (0,4)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	114 (8,0)	43 (8,9)	42 (8,2)
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	1299 (90,9)	435 (90,1)	466 (91,0)
	Brak danych	9 (0,6)	2 (0,4)	3 (0,6)
	Nieznane	7 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,2)
Masa ciała określona na początku etapu otwartego badania, średnia (SD) [kg]		75,89 (17,78)	75,96 (17,33)	75,66 (17,80)
BMI określone na początku etapu otwartego badania, średnia (SD) [kg/m ²]		26,48 (5,11)	26,55 (4,93)	26,44 (5,17)
Wiek zdiagnozowania schizofrenii, średnia (SD) [lata]		27,5 (9,19)	28,8 (9,44)	27,2 (9,06)
Wcześniejsze hospitalizacje ^{***} , n (%)	Brak	450 (31,5)	147 (30,4)	179 (35,0)
	1	426 (29,8)	147 (30,4)	144 (28,1)
	2	192 (13,4)	61 (12,6)	67 (13,1)
	3	42 (2,9)	16 (3,3)	10 (2,0)
	≥4	36 (2,5)	19 (3,9)	14 (2,7)
Wynik ogółem w skali PANSS, średnia (SD) [punkty]	Określony na początku etapu otwartego badania	85,7 (10,73)	84,8 (10,43)	85,2 (10,05)
	Określony na początku etapu zaślepionego badania	n/d	57,3 (8,57)	58,2 (9,07)
Wynik w skali PSP, średnia (SD) [punkty]	Określony na początku etapu otwartego badania	52,7 (12,39)	53,8 (12,03)	53,3 (12,37)
	Określony na początku etapu zaślepionego badania	n/d	65,5 (10,40)	64,8 (11,16)
Wynik w skali CGI-S, średnia (SD) [punkty]	Określony na początku etapu otwartego badania	4,4 (0,69)	4,4 (0,66)	4,4 (0,66)
	Określony na początku etapu zaślepionego badania	n/d	2,9 (0,57)	2,9 (0,67)
Leczenie towarzyszące, n (%)	BZD	Ogółem	457 (32,0)	238 (23,9)
		Lorazepam	300 (21,0)	129 (13,0)
		Klonazepam	100 (7,0)	60 (6,0)
		Diazepam	86 (6,0)	40 (4,0)

Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017				
	Inne niż BZD	Ogółem	843 (59,0)	631 (63,4)
		Risperidon	0 (0,0)	100 (10,0)
		Zolpidem	143 (10,0)	60 (6,0)
		Zopiklon	143 (10,0)	0 (0,0)
		Biperyden	0 (0,0)	60 (6,0)
		Triheksyfenidyl	0 (0,0)	60 (6,0)
INTERWENCJA				
<p>318 (22,3%) spośród 1423 chorych zostało poddanych doustnemu testowi tolerancji podczas etapu skryningowego. U żadnego z tych chorych nie stwierdzono objawów nietolerancji.</p> <p>Etap otwarty: PP1M przez 17 tygodni (dzień 1.: 150 mg eq.(wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego), dzień 8.: 100 mg eq. (wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego), tydzień 5. i 9.: zmienna, dostosowywana dawka (50, 75, 100 lub 150 mg eq. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego lub pośladowego), tydzień 13.: ta sama dawka jak w tygodniu 9.).</p> <p>Większość chorych (1129 (79,0%)) otrzymało 5 wstrzyknięć PP1M, w tym 448 (39,7%) chorych zostało ustabilizowanych stosując dawkę 100 mg eq., a 551 (48,8%) chorych dawkę 15 mg eq.</p> <p>Średni (SD) czas ekspozycji chorych na PP1M wynosił 106,1 (31,53) dni.</p> <p>Średnia (SD) dawka wynosiła 123,50 (16,742) mg eq.</p> <p>Etap zaślepiiony:</p> <p>Interwencja badana: PP3M – stała dawka leku, 3,5 x większa niż dawka PP1M otrzymana w 9. tygodniu (175, 263, 350 lub 525 mg eq.) podawana w 17., 29., 41. i 53. tygodniu + PLC w pozostałe miesiące, kiedy nie podawano PP3M.</p> <p>Większość chorych (386 (79,9%)) otrzymała 4 wstrzyknięcia PP3M.</p> <p>Średni (SD) czas ekspozycji chorych na PP3M wynosił 295,1 (88,12) dni.</p> <p>Średnia (SD) dawka wyniosła 414,75 (106,062) mg eq.</p> <p>Interwencja kontrolna: PP1M – stała, kontynuowana dawka leku z 9. tygodnia etapu otwartego (50, 75, 100 lub 150 mg eq.).</p> <p>Większość (374 (73,0%)) chorych otrzymała 12 wstrzyknięć PP1M.</p> <p>Średni (SD) czas ekspozycji chorych na PP1M wyniósł 286,7 (95,92) dnia.</p> <p>Średnia (SD) dawka wynosiła 119,11 (30,193) mg eq.</p> <p>Leczenie wspomagające: stosowanie leków przeciwpsychotycznych innych niż ten podawany w grupie, do której chory został zrandomizowany było zabronione. Natomiast dozwolone było stosowanie stałych dawek leków przeciwdepresyjnych jako kontynuację terapii rozpoczętej w czasie 30 dni przed włączeniem do badania. Lorazepam lub inne krótkodziałające BZD podawane doustnie były dopuszczalne w leczeniu agitacji lub lęku. Uczestnictwo we wszelkich formach terapii psychospołecznych i edukacji oraz stosowanie terapii przeciwparkinsonowej, beta-blokerów, zolpidemu, zaleplonu, zopiklonu było dozwolone.</p> <p>Zarówno w etapie otwartym, jak i zaślepionym badania niedozwolone było jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>W czasie etapu zaślepionego badania większy odsetek chorych z grupy PP3M (319 (66,0%)) stosował równocześnie dozwolone leki inne niż BZD (zolpidem, biperyden (po 19 (6,0%)[^]), paracetamol, triheksyfenidyl, zopiklon, preparaty ziołowe (po 16 (5,0%)[^])) w porównaniu do grupy PP1M (312 (60,9%)). W obu grupach odsetek chorych stosujących BZD (116 (24,0%) vs 123 (24,0%)), jak również beta-blokery (propranolol: 14 (2,9%) vs 10 (2,0%)[^]) był podobny.</p> <p>Leki przeciwdepresyjne były stosowane przez 154 (10,8%) chorych podczas etapu otwartego badania. W czasie etapu zaślepionego w grupie PP3M leki te stosowało 53 (11,0%) chorych i 61 (11,9%) chorych w grupie PP1M.</p> <p>Leczenie objawów pozapiramidowych zastosowano u 211 (14,8%) chorych w czasie etapu otwartego (najczęściej stosowane były: biperyden i triheksyfenidyl (11 (5,2%)^{^^} i 15 (7,1%)^{^^}). W etapie zaślepionym terapię tą stosował większy odsetek chorych w grupie PP3M (77 (15,9%)) niż w PP1M (67 (13,1%)).</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:				

Savitz 2016, Savitz 2017a, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017

- nawrót choroby;
- remisja choroby;
- ocena objawów schizofrenii:
 - zmiana wyniku w skali PANSS;
 - zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali PANSS;
 - zmiana wyniku w skali CGI-S;
 - zmiana wyniku w skali PSP;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- brak.

*w czasie etapu skringowego stosowanie produktów leczniczych takich jak: leki stabilizujące nastrój (w tym lit, walproinian, karbamazepina, fenytoina, gabapentyna i inne leki przeciwpadaczkowe), nieselektywne/nieodwracalne inhibitory MAO, preparaty ziołowe i leki bez recepty o działaniu psychotropowym, leki przeciwdepresyjne, których stosowanie rozpoczęto w czasie 4 tyg. od skringu i doustne leki przeciwpsychotyczne (w tym paliperidon o przedłużonym działaniu) musiało zostać zmniejszone, a następnie leki te zostały wypłukane (ang. *wash-out*)

**w grupie PP3M, 21 chorych otrzymało tylko około 75% planowanej dawki z powodu kwestii związanych z produktem (za krótki tłok strzykawki, uniemożliwiający podanie całej jej zawartości) i w związku z tym zostali wykluczeni z analizy dla populacji mITT (w etapie zaślepionym) oraz populacji PP

***liczba hospitalizacji z powodu psychoz w czasie 24 godzin przed rozpoczęciem badania

^obliczono dla N=319 chorych

^obliczono dla N=211

7.6.3. Weiden 2017

Weiden 2017

METODYKA

Analiza *post-hoc* danych z trzech kohort chorych, którzy ukończyli otwarty etap stabilizacji w badaniach dla PP stosowanego doustnie, PP1M i PP3M i zostali przydzieleni do grupy PLC w fazie podwójnie zaślepionej tych badań:

- **badanie PP stosowanego doustnie** – badanie przeprowadzono w latach 2004-2005;
- **badanie PP1M** – badanie przeprowadzono w latach 2005-2007;
- **badanie PP3M** – badanie przeprowadzono w latach 2012-2014;

Każde z badań obejmowało etap skringowy, otwarty etap przejściowy (rozpoczęcie podawania interwencji badanej, etap trwał 8 tyg. w badaniu dla PP stosowanego doustnie, 9 tyg. w badaniu PP1M i 17 tyg. w badaniu PP3M), etap stabilizacji (6 tyg. w badaniu dla PP stosowanego doustnie, 24 tyg. w badaniu PP1M i 12 tyg. w badaniu PP3M) oraz etap podwójnie zaślepiony (różny czas trwania, zależny od wystąpienia nawrotu). Chorych, którzy w etapie otwartym spełnili kryteria stabilizacji (ustalenie stałej dawki leku umożliwiającej kontrolę ostrych objawów choroby, definiowanej jako całkowity wynik w skali PANSS ≤ 70 w badaniu dla PP stosowanego doustnie, ≤ 75 w badaniu PP1M i < 70 w badaniu PP3M oraz wynik ≤ 4 w poszczególnych domenach skali PANSS i wynik ≤ 4 w skali CGI-S w badaniu dla PP stosowanego doustnie), losowo przydzielano do kontynuacji terapii PP lub zakończenia terapii (zmiana na PLC) w warunkach etapu podwójnie zaślepionego. Chorzy pozostawali w etapie podwójnie zaślepionym, w którym PLC podawano zgodnie ze schematem podawania PP (przerwa pomiędzy ostatnią dawką PP a rozpoczęciem podawania PLC dostosowana była do schematu podawania odpowiedniej formuły PP (1 dzień w badaniu dla PP stosowanego doustnie, 1 miesiąc w badaniu PP1M, 3 miesiące w badaniu PP3M)) do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania;

W badaniu Weiden 2017 punkt początkowy dla analizy stanowi początek etapu podwójnie zaślepionego 3 włączonych badań;

Opis utraty chorych z badania: n/d – analiza *post-hoc* (b/d dla badań dla PP stosowanego doustnie, PP1M i

Weiden 2017

PP3M);

Skala Jadad: n/d – analiza *post-hoc* (b/d dla badań dla PP stosowanego doustnie, PP1M i PP3M);

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizowano wyniki dla ostatecznych danych (ang. *final analysis set*), co obejmowało wykorzystanie danych dla populacji ITT z etapów podwójnie zaślepionych badań dla PP stosowanego doustnie, PP1M i PP3M, tj. wszystkich chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (przy czym do analizy *Weiden 2017* włączano jedynie chorych przypisanych do grup PLC);

Klasyfikacja AOTMiT: n/d – analiza *post-hoc* (IIA dla badań dla PP stosowanego doustnie, PP1M i PP3M);

Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji:

- badanie dla PP stosowanego doustnie: około 1,3 roku;
- PP1M: około 2 lata;
- PP3M: około 2 lata;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy w analizie *post-hoc* stanowił czas do wystąpienia nawrotu choroby po zaprzestaniu terapii PP w kohortach chorych przyjmujących doustny PP, PP1M oraz PP3M;

W badaniach dla PP stosowanego doustnie, PP1M oraz PP3M niezależne komitety obserwacji danych przeprowadziły analizę śródkresową po wystąpieniu określonej liczby nawrotów choroby, w czego następstwie wszystkie trzy badania zostały przedwcześnie zakończone ze względu na uzyskanie statystycznie znamiennej różnicy na korzyść grup badanych w analizach śródkresowych w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu choroby;

Podjęcie do testowania hipotezy: n/d – analiza *post-hoc* (*superiority* dla badań dla PP stosowanego doustnie, PP1M i PP3M).

POPULACJA

Kryteria włączenia do analizy *post-hoc*:

- ukończenie otwartego etapu stabilizacji w badaniach dla PP stosowanego doustnie, PP1M i PP3M i przydział do grupy PLC w fazie podwójnie zaślepionej tych badań;

Kryteria włączenia do badań włączonych do analizy *post-hoc*:

- 18.- 65. r.ż. (18-70 r.ż. w badaniu PP3M);
- zdiagnozowana schizofrenia w okresie co najmniej 1 roku przed etapem skringowym (według kryteriów DSM-IV);
- wynik ogółem w skali PANSS <120 punktów w czasie skringu i na początku badania (wynik w zakresie 70-120 w badaniu dla PP stosowanego doustnie);

Kryteria wykluczenia do badań włączonych do analizy *post-hoc*:

- zdiagnozowane zaburzenie psychiczne inne niż schizofrenia (według kryteriów DSM-IV);
- znaczące ryzyko zachowań samobójczych lub agresywnych;
- uzależnienie od substancji aktywnych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania w wywiadzie (w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem dla badania PP1M);
- przymusowy pobyt w szpitalu psychiatrycznym (w wywiadzie w badaniach PP1M i PP3M i w czasie skringu w badaniu dla PP stosowanego doustnie);
- ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży (badanie dla PP stosowanego doustnie i PP1M);
- stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu (4-tygodniowym) (w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania PP1M, w ciągu 120 dni przed włączeniem do badania dla PP stosowanego doustnie);
- choroba, która mogłaby wpłynąć na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leku badanego (badanie dla PP stosowanego doustnie);
- znacząca, niebędąca pod kontrolą choroba w wywiadzie (badanie dla PP stosowanego doustnie);
- reakcja alergiczna na barbiturany, karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę, paliperidon lub rysperydon (dla PP stosowanego doustnie);
- uprzedni błąd odpowiedzi na rysperydon (badanie dla PP stosowanego doustnie);
- ekspozycja na lek w fazie badań na 90 dni przed skringiem (badanie dla PP stosowanego doustnie);
- terapia elektrowstrząsami w ciągu 3 miesięcy przed skringiem (badanie dla PP stosowanego doustnie);
- oporność na leczenie (niepowodzenie 2 prób, minimum 4 tyg. leczenia antypsychotycznego) (PP1M);
- przerwana terapia lekami na chorobę Parkinsona, lekami przeciwpadaczkowymi, litem, beta blokerami (za wyjątkiem leków na nadciśnienie u ustabilizowanych chorych), inhibitorami monoaminooksydazy

Weiden 2017				
<p>przed włączeniem do badania (badanie dla PP stosowanego doustnie);</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 5 tygodni przed skringiem (PP1M); • stosowanie doustnych leków antypsychotycznych, stabilizatorów nastroju lub leków sprzedawanych bez recepty w ciągu 2 dni przed rozpoczęciem badania (PP1M); • stwierdzony w wywiadzie złośliwy zespół neuroleptyczny, późna dyskineza lub jakiegokolwiek nowotwór złośliwy (oprócz raka podstawnkomórkowego skóry) w ciągu 5 ostatnich lat przed włączeniem do badania (PP3M). 				
Dane demograficzne (grupy PLC – włączone do analizy <i>post-hoc</i> w badaniu Weiden 2017)				
Parametr		PP stosowany doustnie	PP1M	PP3M
Liczba chorych		101*	203	145
Mężczyźni, n (%)		63 (62,4)	111 (54,7)	110 (75,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,5 (10,4)	39,4 (10,8)	38,5 (11,2)
Rasa, n (%)	Biała	61 (60,4)	133 (65,5)	91 (62,8)
	Czarna	9 (8,9)	36 (17,7)	21 (14,5)
	Azjatycka	0 (0,0)	30 (14,8)	15 (10,3)
	Inna	31 (30,7)	4 (2,0)	18 (12,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,5 (7,9)	27,2 (6,0)**	26,2 (4,6)
Wiek w momencie rozpoznania schizofrenii, średnia (SD) [lata]		25,8 (9,4)	28,1 (9,1)	27,7 (9,0)
Wynik w skali PANSS, średnia (SD) [punkty]		53,4 (10,6)	53,1 (11,9)	54,2 (9,3)
Wynik w skali PSP, średnia (SD) [punkty]		72,6 (10,4)	72,8 (10,8)	68,6 (9,0)
Uprzednia hospitalizacja z powodu psychozy, n (%)	0	27 (26,7)	21 (10,3)	51 (39,8)***
	1	14 (13,9)	42 (20,7)	44 (34,4)***
	≥2	60 (59,4)	140 (69,0)	33 (25,8)***
Dane demograficzne (wszyscy chorzy włączeni do etapów zaślepionych)				
Parametr		PP stosowany doustnie	PP1M	PP3M
Liczba chorych		205	408	305
Mężczyźni, n (%)		121 (59,0)	220 (53,9)	228 (74,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,2 (10,5)	39,1 (11,1)	37,8 (11,0)
Rasa, n (%)	Biała	123 (60,0)	266 (65,2)	195 (63,9)
	Inna	82 (40,0)	142 (34,8)	110 (36,1)
Wiek w momencie rozpoznania schizofrenii, średnia (SD) [lata]		26,5 (9,3)	27,3 (9,2)	26,9 (8,6)
Wynik w skali PANSS, średnia (SD) [punkty]		52,2 (11,0)	52,6 (11,8)	54,5 (9,7)
Wynik w skali PSP, średnia (SD) [punkty]		71,7 (10,7)	72,4 (10,7)	68,7 (9,1)

Weiden 2017				
Uprzednia hospitalizacja z powodu psychozy ^A , n (%)	0	53 (25,9)	43 (10,5)	99 (32,5)
	1	29 (14,1)	88 (21,6)	92 (30,2)
	2	26 (12,7)	86 (21,1)	43 (14,1)
	3	28 (13,7)	67 (16,4)	21 (6,9)
	≥4	69 (33,7)	124 (30,4)	19 (6,2)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: PP3M:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap przejścia: chorzy w tej grupie początkowo otrzymywali PP1M (zakres dawek początkowych 78-234 mg) przez 120 dni (poza chorymi uprzednio stosującymi leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu lub PP1M). Dawki: dzień 1.: 234 mg (wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego), dzień 8.: 156 mg (mięsień naramienny), dzień 36. i 64: 78, 117, 156 lub 234 mg (zmiennie dawki; mięsień naramienny lub pośladowy). Ostatecznie dawki PP1M wynosiły: 78 mg (2% chorych), 117 mg (8%), 156 (48%), 234 mg (42%); • etap stabilizacji: chorzy otrzymali pojedynczą dawkę PP3M (wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego lub pośladowego). Dawka PP3M była 3,5 x większa niż ostatnia dawka PP1M podana w dniu 92. Dawki PP3M wynosiły: 273 mg (2% chorych), 410 mg (9%), 546 (49%), 819 mg (39%); • etap zaślepienie: chorzy otrzymywali PLC w schemacie odpowiadającym PP3M. <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PP1M: <ul style="list-style-type: none"> • etap przejścia: PP1M w dawce 39, 78 lub 156 mg (zmiennie dawki). Dawka początkowa: 78 mg w dniu 1. i 8. Chorzy ostatecznie otrzymywali w większości dawkę 78 mg (53%) lub 156 mg (46%); • etap stabilizacji: PP1M w zmiennych dawkach (39, 78 lub 156 mg) przez pierwsze 12 tyg., następnie PP1M w ustalonej dawce przez kolejne 12 tyg. Ostatecznie chorzy przyjmowali PP1M w dawce 39 mg (2% chorych), 78 mg (28%) i 156 mg (69%); • etap zaślepienie: chorzy otrzymywali PLC w schemacie odpowiadającym PP1M. • doustny PP: <ul style="list-style-type: none"> • etap przejścia: zakres dawek doustnego PP: 3-15 mg/dobę, dawka początkowa 9 mg/dobę. 45% chorych otrzymywało dawkę 9 mg/dobę, 47% chorych przyjmowało dawkę zwiększoną do 12 lub 15 mg/dobę, 8% chorych otrzymywało zmniejszoną dawkę (3 lub 6 mg/dobę); • etap stabilizacji: doustny PP w ustalonej dawce. Dawki: 9 mg/dobę (33% chorych), 12 mg/dobę (26% chorych), 15 mg/dobę (30% chorych); • etap zaślepienie: chorzy otrzymywali PLC w schemacie odpowiadającym doustnemu PP. <p>Po rozpoczęciu etapu zaślepienia chorzy rozpoczęli przyjmowanie PLC w schemacie odpowiadającym PP3M lub doustnemu PP.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania pierwszego nawrotu choroby (wraz z przyczynami nawrotu) <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie uwzględniono danych analizy wrażliwości porównującej pomiędzy sobą różne czynniki wpływające na ryzyko nawrotu. 				

7.6.4. Hough 2010

Hough 2010

METODYKA

Hough 2010

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe

Badanie składało się z 5 etapów: etap skринingowy i oceny tolerancji na lek (≤ 7 dni; etap otwarty), otwarty etap przejściowy (9 tyg.; chorych spełniających kryteria (wynik w skali PANSS < 120) poddano leczeniu zmiennymi dawkami PP1M), otwarty etap stabilizacji dawki (24 tyg.; stabilnym klinicznie chorym (wynik w skali PANSS ≤ 75 w 9. tyg.) podawano PP1M w zmiennych dawkach przez 12 tyg. (dostosowanie dawki do klinicznych potrzeb chorego), a następnie przez 12 tyg. w ustalonej dawce podtrzymującej), etap zaślepiony (chorzy zrandomizowani do grup PP1M lub PLC; zróżnicowany okres trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania; stała dawka leku), otwarty etap przedłużony (52 tyg.);

Badanie przeprowadzono w okresie od 4 marca 2005 do 16 lutego 2007 r.;

Opis metody randomizacji: tak; randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i wygenerowanych komputerowo list randomizacyjnych przygotowanych przez sponsora. Chorych uznanych za stabilnych klinicznie na końcu etapu stabilizacji (wynik ogółem w skali PANSS ≤ 75 i wyniki ≤ 4 w wybranych domenach skali PANSS) przydzielono losowo do grup PP1M oraz PLC w stosunku 1:1;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: PP i PLC dostarczano w uprzednio przygotowanych strzykawkach. PLC podawano według schematu podawania PP1M. Chorzy pozostali zaślepieni aż do wystąpienia nawrotu, wycofania zgody na udział w badaniu lub do czasu zakończenia badania;

Opis utraty chorych z badania: tak, w tym:

Etap otwarty:

- etap skринingowy: spośród wszystkich 951 zakwalifikowanych chorych utracono łącznie 102 (10,7%) chorych, w tym 25 (2,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 75 (7,9%) z innych powodów;
- etap przejściowy: spośród wszystkich 849 zakwalifikowanych chorych utracono łącznie 168 (19,8%) chorych, w tym 52 (6,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 27 (3,2%) z powodu niespełnienia kryteriów etapu, 25 (2,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 64 (7,5%) z innych powodów;
- etap stabilizacji dawki: spośród wszystkich 681 zakwalifikowanych chorych utracono łącznie 195 (28,6%) chorych, w tym 55 (8,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 26 (3,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 25 (3,7%) z powodu niespełnienia kryteriów etapu, 3 (0,4%) z powodu zgonu, 86 (12,6%) z innych powodów. W momencie zakończenia badania 76 chorych znajdowało się w etapie stabilizacji (chorych tych zgodnie z protokołem rozważa się jako chorych, którzy ukończyli badanie);

Etap podwójnie zaślepiony: spośród wszystkich 410* chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 58 (14,1%) chorych, w tym:

- **w grupie PP1M:** utracono 30 (14,6%) spośród 206 chorych, w tym 13 (6,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 14 (6,8%) z innych powodów;
- **w grupie PLC:** utracono 28 (13,7%) spośród 204 chorych, w tym 15 (7,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 11 (5,4%) z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- śródkresową i końcową analizę skuteczności oraz analizę bezpieczeństwa w etapie zaślepionym przeprowadzono dla populacji ITT, tj. wszystkich chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w etapie zaślepionym i dla których dostępne były dane dla daty odcięcia analizy wstępnej lub dla daty zakończenia badania;
- analizę skuteczności i bezpieczeństwa w etapie przejściowym i stabilizacji dawki przeprowadzono dla wszystkich leczonych chorych, tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę PP w trakcie etapu przejściowego;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.;

Hough 2010

Liczba ośrodków: 56 (w 9 krajach);

Okres obserwacji:

- etap skringowy: ≤7 dni, otwarty etap przejściowy: 9 tyg., otwarty etap stabilizacji dawki: 24 tyg., etap zaślepiiony badania: zmienny czas trwania, chorzy brali udział w tym etapie aż do czasu wystąpienia nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania;
- mediana ekspozycji na PP w etapie przejściowym i stabilizacji: 229 dni (zakres: 6-299 dni);
- mediana ekspozycji na PP w etapie podwójnie zaślepiionym: 171 dni (zakres: 1-407 dni);
- mediana ekspozycji na PLC w etapie podwójnie zaślepiionym: 105 dni (zakres: 8-441 dni);
- etap przedłużony: 52 tyg. – opcjonalny;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; zakończenie badania zaplanowano po uzyskaniu wyników odpowiednich do oceny skuteczności (przy poziomie istotności $p = 0,0106$) we wcześniej zaplanowanej analizie wstępnej (po wystąpieniu 68 nawrotów). W przypadku stwierdzenia nieistotnych wyników i nie podjęciu decyzji o zakończeniu badania podczas analizy wstępnej, analiza końcowa (po stwierdzeniu 136 nawrotów) była przeprowadzana przy założonym poziomie istotności $p = 0,0448$. W celu oceny skuteczności pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do nawrotu) zastosowano metodę Kaplan-Meier. W celu porównania różnic między grupami wykorzystano dwustronny test logarymiczny.

Badanie zakończono po uzyskaniu wyników odpowiednich do oceny skuteczności w analizie wstępnej. W konsekwencji analiza wstępna stała się pierwotną analizą *per protocol*. Analiza końcowa obejmująca wszystkie dane od początku badania do zakończenia etapu zaślepiionego miała charakter potwierdzający;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18.- 65. r.ż.;
- zdiagnozowana schizofrenia w okresie co najmniej 1 roku przed etapem skringowym (według kryteriów DSM-IV-TR);
- wynik ogółem w skali PANSS <120 punktów w czasie skringu i na początku badania;
- włączano zarówno chorych z objawami choroby, jak i stabilnych klinicznie.

Kryteria wykluczenia:

- zdiagnozowane pierwotne, aktywne zaburzenie psychiczne inne niż schizofrenia (według kryteriów DSM-IV);
- znaczące ryzyko zachowań samobójczych lub agresywnych;
- uzależnienie od substancji aktywnych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania w wywiadzie;
- przymusowy pobyt w szpitalu psychiatrycznym w wywiadzie;
- ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży;
- stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu (4-tygodniowym) w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;
- stosowanie rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 5 tygodni przed skringiem;
- znacząca klinicznie choroba;
- oporność na leczenie (niepowodzenie 2 prób, minimum 4 tyg. leczenia antypsychotycznego);
- stosowanie doustnych leków antypsychotycznych, stabilizatorów nastroju lub innych leków sprzedawanych na receptę lub bez recepty w ciągu 2 dni przed rozpoczęciem badania.

Dane demograficzne – analiza wstępna

Parametr		PP1M	PLC
Liczba chorych		156	156
Mężczyźni, n (%)		86 (55,1)	86 (55,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,7 (11,50)	39,6 (10,78)
Rasa, n (%)	Biała	100 (64,1)	105 (67,3)
	Czarna	29 (18,6)	28 (17,9)

<i>Hough 2010</i>			
	Azjatycka	24 (15,4)	21 (13,5)
	Inna	3 (1,9)	2 (1,3)
BMI [kg/m ²]**	Średnia (SD)	26,9 (5,61)	27,5 (5,92)
	W normie (<25), n (%)	63 (40,4)	61 (39,1)
	Nadwaga (25-30), n (%)	58 (37,2)	53 (34,0)
	Otyłość (≥30), n (%)	35 (22,4)	42 (26,9)
Wiek zdiagnozowania schizofrenii, średnia (SD) [lata]		26,5 (9,35)	27,9 (9,05)
Wynik w skali PANSS w momencie rozpoczęcia etapu przejściowego [punkty]	Średnia (SD)	69,3 (17,39)	69,5 (16,89)
	Zakres	32-115	33-111
Wynik w skali PANSS w momencie rozpoczęcia etapu zaślepionego [punkty]	Średnia (SD)	52,1 (12,20)	53,8 (12,21)
	Zakres	30-74	30-83
Wynik w skali CGI-S na początku etapu przejściowego, n (%)	Brak choroby	3 (1,9)	2 (1,3)
	Bardzo łagodne nasilenie choroby	18 (11,5)	19 (12,2)
	Łagodne nasilenie choroby	51 (32,7)	54 (34,6)
	Umiarkowane nasilenie choroby	66 (42,3)	66 (42,3)
	Znaczące nasilenie choroby	14 (9,0)	15 (9,6)
	Ciężkie nasilenie choroby	4 (2,6)	0 (0,0)
Wynik w skali CGI-S na początku etapu zaślepionego, n (%)	Brak choroby	9 (5,8)	8 (5,1)
	Bardzo łagodne nasilenie choroby	49 (31,4)	61 (39,1)
	Łagodne nasilenie choroby	76 (48,7)	59 (37,8)
	Umiarkowane nasilenie choroby	21 (13,5)	28 (17,9)
	Znaczące nasilenie choroby	1 (0,6)	0 (0,0)
Uprzednia hospitalizacja z powodu psychozy, średnia (SD)		2,5 (1,22)	2,6 (1,19)
Uprzednia hospitalizacja, n (%)	0	17 (11,0)	15 (9,6)
	1	39 (25,0)	34 (21,8)
	≥2	100 (64,1)	107 (68,6)
Dane demograficzne – analiza końcowa			
Parametr		PP1M	PLC

<i>Hough 2010</i>			
Liczba chorych		205	203
Mężczyźni, n (%)		109 (53,2)	111 (54,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,8 (11,35)	39,4 (10,77)
Rasa, n (%)	Biała	133 (64,9)	133 (65,5)
	Czarna	38 (18,5)	36 (17,7)
	Azjatycka	31 (15,1)	30 (14,8)
	Inna	3 (1,5)	4 (2,0)
BMI [kg/m ²]**	Średnia (SD)	27,3 (5,64)	27,2 (5,98)
	W normie (<25), n (%)	78 (38,0)	87 (42,9)
	Nadwaga (25-30), n (%)	72 (35,1)	68 (33,5)
	Otyłość (≥30), n (%)	55 (26,8)	48 (23,6)
Wiek zdiagnozowania schizofrenii, średnia (SD) [lata]		26,4 (9,24)	28,1 (9,12)
Wynik w skali PSP w momencie rozpoczęcia etapu zaślepionego, średnia (SD) [punkty]		72,0 (10,65)	72,9 (10,74)
Wynik w skali PANSS w momencie rozpoczęcia etapu przejściowego [punkty]	Średnia (SD)	69,6 (17,22)	69,9 (16,97)
	Zakres	32-115	33-111
Wynik w skali PANSS w momencie rozpoczęcia etapu zaślepionego [punkty]	Średnia (SD)	52,1 (11,81)	53,1 (11,86)
	Zakres	30-74	30-83
Wynik w skali CGI-S na początku etapu przejściowego, n (%)	Brak choroby	3 (1,5)	2 (1,0)
	Bardzo łagodne nasilenie choroby	26 (12,7)	25 (12,3)
	Łagodne nasilenie choroby	66 (32,2)	66 (32,5)
	Umiarkowane nasilenie choroby	86 (42,0)	86 (42,4)
	Znaczące nasilenie choroby	19 (9,3)	24 (11,8)
	Ciężkie nasilenie choroby	5 (2,4)	0 (0,0)
Wynik w skali CGI-S na początku etapu zaślepionego, n (%)	Mediana, zakres [punkty]	3,0 (1; 5)	3,0 (1; 4)
	Brak choroby	11 (5,4)	11 (5,4)
	Bardzo łagodne nasilenie choroby	69 (33,6)	77 (37,9)
	Łagodne nasilenie choroby	96 (46,8)	85 (41,9)
	Umiarkowane nasilenie choroby	27 (13,2)	30 (14,8)
	Znaczące nasilenie	2 (1,0)	0 (0,0)

<i>Hough 2010</i>			
	choroby		
Uprzednia hospitalizacja z powodu psychozy, średnia (SD)		2,6 (1,19)	2,7 (1,19)
Uprzednia hospitalizacja, n (%)	0	22 (10,7)	21 (10,3)
	1	46 (22,4)	42 (20,7)
	≥2	137 (66,8)	140 (69,0)
INTERWENCJA			
<p><u>Otwarty etap skringowy i oceny tolerancji na lek</u> Przed przystąpieniem do etapu otwartego badania chorzy, którzy nie otrzymali nigdy wcześniej co najmniej 4 dawek doustnego rysperydonu lub paliperydonu lub 1 dawki rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciu, zostali poddani doustnemu testowi tolerancji (paliperydon ER w dawce 3 mg w postaci tabletek, stosowany przez 4 kolejne dni).</p> <p><u>Otwarty etap przejściowy</u> Zmiana terapii z dotychczasowych leków przeciwpsychotycznych na PP1M w zmiennych dawkach (25, 50 lub 100 mg eq.). Dawki początkowe w dniu 1. i 8.: 50 mg eq.</p> <p><u>Otwarty etap stabilizacji dawki</u> Chorzy stabilni klinicznie otrzymywali PP1M w zmiennych dawkach (25, 50 lub 100 mg eq) przez pierwsze 12 tygodni. Zmiana dawki dostosowana była do potrzeb klinicznych chorego. Przez kolejne 12 tygodni chorzy otrzymywali PP1M w ustalonej dawce.</p> <p><u>Etap zaślepiony</u> Interwencja badana: PP1M – stała dawka, identyczna jak w ostatnich 12 tyg. etapu stabilizacji dawki. Interwencja kontrolna: placebo podawane w iniekcji co 1 miesiąc. Placebo stanowiła emulsja do wstrzykiwań Intralipid 20%®.</p> Interwencja badana i kontrolna były dostarczane we wcześniej przygotowanych strzykawkach zawierających PP w dawce 25, 50 lub 100 mg eq. lub placebo. Wstrzyknięcia wykonywano do mięśnia pośladkowego, zmieniając strony (prawą i lewą) przy każdym kolejnym podaniu.			
PUNKTY KOŃCOWE			
W analizie uwzględniono tylko punkty końcowe uwzględnione w publikacji post-hoc <i>Weiden 2017</i> . Nie uwzględniano innych danych dla porównania PPM1 vs PLC, ponieważ nie stanowiło to przedmiotu niniejszej analizy.			

7.7. Badanie Berwaerts 2015 bezpieczeństwo <5% w 1 z grup

Tabela 69.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym ciężkich), które odnotowano u < ok. 5% chorych z danej grupy na podstawie badania Berwaerts 2015

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M	
			n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
Berwaerts 2015	Analiza końcowa	Agitacja	2 (1,3)	160	3 (2,1)	145
		Drażliwość	1 (0,6)	160	3 (2,1)	145
		Grypa	3 (1,9)	160	3 (2,1)	145
		Kaszel	5 (3,1)	160	3 (2,1)	145
		Myśli samobójcze	0 (0,0)	160	3 (2,1)	145
		Zakażenie dróg moczowych	5 (3,1)	160	2 (1,4)	145
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (3,8)	160	3 (2,1)	145
		Zmniejszenie apetytu	1 (0,6)	160	3 (2,1)	145

7.8. Badanie Savitz 2016 bezpieczeństwo <5% w 1 z grup

Tabela 70.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym ciężkich), które odnotowano u < ok. 5% chorych z danej grupy na podstawie badania Savitz 2016

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
Savitz 2016	48 tyg.	Agitacja	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Aktywność	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Bakteryjne zapalenie opon mózgowych	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Bezsensowność	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Brak skuteczności leku	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Choroba zwyrodnieniowa stawów	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Cukrzyca	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Depresja	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Drażliwość	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M	
			n (%)	N	n (%)	N
		Dyskinezy	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Halucynacje	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Halucynacje słuchowe	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Hemoroidy	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Hipomania	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Hiponatremia	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Kamienie w moczowodzie	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Lęk	0 (0,0)	504	2 (0,4)	512
		Miażdżycza	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Myśli samobójcze	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Nadciśnienie	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Nadużywanie alkoholu	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Nadwrażliwość	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Napięcie	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Nastroj depresyjny	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Neuroza	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Niepokój	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Nowotwór prostaty	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Objawy psychiczne	2 (0,4)	504	2 (0,4)	512
		Odma płucna	0 (0,0)	504	2 (0,4)	512
		Omdlenie	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Ostra niewydolność trzustki	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Ostra psychoza	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Pancytopenia	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Próba samobójcza	0 (0,0)	504	4 (0,8)	512
		Przedawkowanie	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Rak prostaty	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Rak wątrobowokomórkowy	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Schizofrenia	12 (2,4)	504	11 (2,1)	512
		Schizofrenia paranoidalna	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Senność	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Stupor	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Sztywność mięśni	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512

Badanie	OBS	Punkt końcowy	PP3M		PP1M	
			n (%)	N	n (%)	N
		Toksyczność związana z różnymi czynnikami	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Trombocytopenia	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Urojenia	1 (0,2)	504	2 (0,4)	512
		Urojenia prześladowcze	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Uszkodzenie głowy	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Uszkodzenie łąkotki	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Wrogość	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Wymioty	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zaburzenia lękowe	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Zaburzenia menstruacyjne	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Zaburzenia psychotyczne	1 (0,2)	504	2 (0,4)	512
		Zaburzenia psychotyczne spowodowane zażyciem substancji	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Zaburzenia związane z dostosowaniem dawki	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zaburzenia żołądka i jelit	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
		Zachowanie samookolaczające	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zakrzepica	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zakrzepica tętnic obwodowych	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zapalenie uchyłków	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zatrucie alkoholowe	1 (0,2)	504	0 (0,0)	512
		Zatrzymanie akcji serca	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512
		Zawroty głowy	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512
Zespół odstawienia leku	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
Savitz 2016	48 tyg.	Biegunka	10 (2,0)	504	6 (1,2)	512
		Depresja	11 (2,2)	504	6 (1,2)	512
		Nadciśnienie	12 (2,4)	504	7 (1,4)	512
		Schizofrenia	18 (3,6)	504	14 (2,7)	512
		Senność	5 (1,0)	504	5 (1,0)	512
		Zmęczenie	10 (2,0)	504	5 (1,0)	512

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 71.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Attard 2014	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Attard A., Olofinjana O., Cornelius V., i.in.; Paliperidone palmitate long-acting injection--prospective year-long follow-up of use in clinical practice; Acta Psychiatr Scand. 2014 Jul; 130(1):46-51
Awad 2013	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej.	Awad AG, Voruganti LN.; The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported outcomes in schizophrenia; CNS Drugs. 2013 Aug; 27(8):625-36
Bai 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej.	Bai Z, Wang G, Cai S, i in.; Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: A network meta-analysis.; Schizophr Res. 2017 Jul; 185:73-79
Barry 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej.	Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R.; Schizophrenia; BMJ Clin Evid. 2012 Jun 28; 2012
Basu 2018	Niewłaściwa metodyka	Model decyzyjny oparty na wynikach z 3 badań.	Basu A, Benson C, Alphas L; Projecting the Potential Effect of Using Paliperidone Palmitate Once-monthly and Once-Every-3-months Long-Acting Injections Among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia.; J Manag Care Spec Pharm. 2018 Aug; 24(8):759-768
Bell Lynum 2018	Niewłaściwa populacja	Analiza post hoc do włączonego badania <i>Berwaerts 2015</i> , wyniki przedstawione jedynie dla podgrupy chorych nowozdiagnozowanych.	Bell Lynum KS, Turkoz I, Kim E; Paliperidone palmitate once-every-3-months in adults with early illness schizophrenia.; Early Interv Psychiatry. 2018 Jul 3. doi: 10.1111/eip.12685. [Epub ahead of print];
Bou Khalil 2012	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników w podziale na stosowaną terapię, w tym brak wyników dla PP3M.	Bou Khalil R; Atypical antipsychotic drugs, schizophrenia, and metabolic syndrome in non-Euro-American societies.; Clin Neuropharmacol. 2012 May-Jun; 35(3):141-7
Castle 2013	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej oraz PP1M.	Castle D, Keks N, Newton R, i in.; Pharmacological approaches to the management of schizophrenia: 10 years on; Australas Psychiatry. 2013 Aug; 21(4):329-34
Chou 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Chou PH, Chu CS, Lin CH, i in.; Use of atypical antipsychotics and risks of cataract development in patients with schizophrenia: A population-based, nested case-control study; Schizophr Res. 2016 Jul; 174(1-3):137-143
De Hert 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej.	De Hert M, Yu W, Detraux J, i in.; Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis; CNS Drugs. 2012 Sep 1; 26(9):733-59
Deslandes 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Deslandes PN, Ward EH, Norris K, Sewell RD; Effectiveness of paliperidone long-acting injection in clinical practice; Ther Adv Psychopharmacol. 2018 May; 8(5):139-145
Di Lorenzo 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Di Lorenzo R, Cameli M, Bolondi M, i in.; Paliperidone Palmitate Treatment in Outpatient Care Setting: A Naturalistic Study; Psychopharmacol Bull. 2016 Mar 1; 46(1):36-53
Emsley 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Emsley R, Kilian S; Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review; Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Jan 5; 14:205-223.
Fang 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej oraz PP1M.	Fang F, Sun H, Wang Z, i in.; Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management; CNS Drugs. 2016 Sep; 30(9):845-67
Fleischhacker 2009	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej.	Fleischhacker WW; Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review; Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov; 52:S29-36
Franza 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Franza F, Fasano V, De Guglielmo S, Solomita B.; Management of primary negative symptoms in schizophrenia: an one-year observational study; Psychiatr Danub. 2015 Sep; 27 Suppl 1:S245-9
Gentile 2013	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Gentile S; Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review; Pharmacotherapy. 2013 Oct; 33(10):1087-106
Gilday 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Gilday E, Nasrallah HA.; Clinical pharmacology of paliperidone palmitate a parenteral long-acting formulation for the treatment of schizophrenia; Rev Recent Clin Trials. 2012 Feb; 7(1):2-9
Gopal 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gopal S, Vermeulen A, Nandy P i in.; Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia; Curr Med Res Opin. 2015 Nov; 31(11):2043-54
Gopal 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc przeprowadzona na podstawie dwóch różnych badań, oceniająca obciążenie opiekunów zajmujących się chorymi na	Gopal S, Xu H, McQuarrie K, i in.; Caregiver burden in schizophrenia following paliperidone palmitate long acting injectables treatment: pooled analysis of two double-blind randomized phase three; NPJ Schizophr. 2017 Jul 27; 3(1):23

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		schizofrenię.	
Hamer 2014	Niewłaściwa metodyka	Brak publikacji pełnotekstowej.	Hamer J, Norman TR, Kanaan RA.; One-year treatment continuation in patients switched to paliperidone palmitate: a retrospective study.; J Clin Psychiatry. 2014 Nov; 75(11):1267-9
Harrington 2010	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Harrington CA, English C; Tolerability of paliperidone: a meta-analysis of randomized, controlled trials.; Int Clin Psychopharmacol. 2010 Nov; 25(6):334-41
Hsu 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Hsu WY, Lane HY, Lin CH; Medications Used for Cognitive Enhancement in Patients With Schizophrenia, Bipolar Disorder, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease; Front Psychiatry. 2018 Apr 4; 9:91
Jarema 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Jarema M, Bieńkowski P, Heitzman J, i in.; Paliperidone palmitate: effectiveness, safety, and the use for treatment of schizophrenia; Psychiatr Pol. 2017 Feb 26; 51(1):7-21
Katz 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie preferencji chorych i lekarzy w zakresie leków przeciwpsychotycznych.	Katz EG, Hauber B, Gopal S, i in.; Physician and patient benefit-risk preferences from two randomized long-acting injectable antipsychotic trials; Patient Prefer Adherence. 2016 Oct 21; 10:2127-2139
Kim 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR.; Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults; Patient Prefer Adherence. 2012; 6:533-45
Kirson 2013	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, i in.; Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs; J Clin Psychiatry. 2013 Jun; 74(6):568-75
Kishi 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Kishi T, Oya K, Iwata N; Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.; Psychiatry Res. 2016 Dec 30; 246:750-755
Kishi 2016a	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Kishi T, Matsunaga S, Iwata N; Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials.; Schizophr Bull. 2016 Nov; 42(6):1438-1445
Kishi 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Kishi T, Ikuta T, Matsunaga S, i in.; Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a network meta-analysis in a Japanese population; Neuropsychiatr Dis

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Treat. 2017 May 11; 13:1281-1302
Kruse 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Kruse G, Wong BJ, Duh MS, i in.; Systematic Literature Review of the Methods Used to Compare Newer Second-Generation Agents for the Management of Schizophrenia: A focus on Health Technology Assessment; Pharmacoeconomics. 2015 Oct; 33(10):1049-67
Llorca 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Llorca PM, Bobes J, Fleischhacker WW, i in.; Baseline results from the European non-interventional Antipsychotic Long acting injection in schizophrenia (ALTO) study; Eur Psychiatry. 2018 Aug; 52:85-94
Manchanda 2013	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników w podziale na stosowaną terapię, w tym brak wyników dla PP3M.	Manchanda R, Chue P, Malla A, i in.; Long-acting injectable antipsychotics: evidence of effectiveness and use.; Can J Psychiatry. 2013 May; 58(5 Suppl 1):5S-13S
Martino 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Martino D., Karnik V, Osland S i in.; Movement Disorders Associated With Antipsychotic Medication in People With Schizophrenia: An Overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis; Can J Psychiatry. 2018 Jan 1:706743718777392. [Epub ahead of print]
Mathews 2018	Niewłaściwa populacja	Analiza post hoc do włączonego badania Savitz 2016, wyniki przedstawione jedynie w podziale na chorych stosujących wcześniej rysperydon oraz PP w postaci doustnej.	Mathews M, Pei H, Savitz A, i in.; Paliperidone Palmitate 3-monthly Versus 1-Monthly Injectable in Patients With Schizophrenia With or Without Prior Exposure to Oral Risperidone or Paliperidone: A Post Hoc, Subgroup Analysis; Clin Drug Investig. 2018 Aug; 38(8):695-702
McDonagh 2010	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	McDonagh M, Peterson K, Carson S, 2010 Jul.; Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs: Final Update 3 Report [Internet]; Drug Class Reviews.;
Melnik 2010	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Melnik T, Soares BG, Puga ME, Atallah AN.; Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews; Sao Paulo Med J. 2010 May; 128(3):141-66.
Misawa 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, i in.; Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics; Schizophr Res. 2016 Oct; 176(2-3):220-230
Newton 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Newton R, Hustig H, Lakshmana R, i in.; Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia;

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Curr Med Res Opin. 2012 Apr; 28(4):559-67
Nikolić 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Nikolić N, Page N, Akram A, Khan M.; The impact of paliperidone palmitate long-acting injection on hospital admissions in a mental health setting; Int Clin Psychopharmacol. 2017 Mar; 32(2):95-102
Novakovic 2013	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Novakovic V, Adel T, Peselow E, Lindenmayer JP.; Long-acting injectable antipsychotics and the development of postinjection delirium/sedation syndrome (PDSS); Clin Neuropharmacol. 2013 Mar-Apr; 36(2):59-62
Nussbaum 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Nussbaum AM, Stroup TS.; Paliperidone palmitate for schizophrenia.; Schizophr Bull. 2012 Nov; 38(6):1124-7
Nussbaum 2012a	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Nussbaum AM, Stroup TS.; Paliperidone palmitate for schizophrenia.; Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13; (6):CD008296
Pae 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Pae CU, Wang SM, Han C, i in.; Comparison between long-acting injectable aripiprazole versus paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia: systematic review and indirect treatment comparison; Int Clin Psychopharmacol. 2017 Sep; 32(5):235-248
Pai 2018	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano doświadczenie lekarzy związane ze stosowaniem PP3M.	Pai N, Warden M; Early Australian experience in the maintenance of schizophrenia management with 3-monthly paliperidone palmitate; Australas Psychiatry. 2018 Jul 26:1039856218789770
Patel 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Patel R, Chesney E, Taylor M, Taylor D, McGuire P; Is paliperidone palmitate more effective than other long-acting injectable antipsychotics?; Psychol Med. 2018 Jul; 48(10):1616-1623
Peuskens 2014	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M.; The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review.; CNS Drugs. 2014 May; 28(5):421-53
Ravenstijn 2016	Niewłaściwa interwencja	Podanie pojedynczej dawki PP3M.	Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, i in.; Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study.; J Clin Pharmacol. 2016 Mar; 56(3):330-9
Rosso 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Rosso G, Pessina E, Martini A, i in.; Paliperidone Palmitate and Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia: A 12-Month Observational Prospective Cohort Study.; J Clin Psychopharmacol. 2016 Jun; 36(3):206-12

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Savitz 2017	Niewłaściwa populacja	Wyniki jedynie dla populacji chorych z Azji Południowej.	Savitz AJ, Xu H, Gopal S, i in.; Efficacy and safety of paliperidone palmitate three-monthly formulation in East Asian patients with schizophrenia: subgroup analysis of a global, randomized, double-blind, Phase III, noninferiority study; <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2017 Aug 17; 13:2193-2207
Sliwa 2014	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Sliwa JK, Fu DJ, Bossie CA, i in.; Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate; <i>BMC Psychiatry.</i> 2014 Feb 22; 14:52
Spertus 2018	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla różnych postaci PP przedstawione łącznie.	Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL; Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis; <i>NPJ Schizophr.</i> 2018 Jun 27; 4(1):12
Suzuki 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Suzuki H, Hibino H, Inoue Y, Takaya A; Comparisons of the effects of second-generation antipsychotics long-acting injections on treatment retention according to severity of patient condition; <i>Asian J Psychiatr.</i> 2018 Aug 11; 37:64-66
Taipale 2017a	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J; Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study With 20-Year Follow-up; <i>Schizophr Bull.</i> 2017 Dec 20. doi: 10.1093/schbul/sbx176. [Epub ahead of print]
Taylor 2014	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Taylor D, Olofinjana O.; Long-acting paliperidone palmitate - interim results of an observational study of its effect on hospitalization; 337. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2014 Jul; 29(4):229-34
Taylor 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Taylor DM, Sparshatt A, O'Hagan M, Dzahini O; Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study; <i>Eur Psychiatry.</i> 2016 Sep; 37:43-8
Tompsett 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Tompsett T, Masters K, Donyai P; The utility of novel outcome measures in a naturalistic evaluation of schizophrenia treatment; <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2018 Mar 2; 14:681-691
Tsai 2011	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP w postaci doustnej.	Tsai JK, Lin WK, Lung FW.; Social interaction and drug attitude effectiveness in patients with schizophrenia.; <i>Psychiatr Q.</i> 2011 Dec; 82(4):343-51
Werner 2014	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Werner FM, Coveñas R.; Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects; <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2014 Aug; 13(8):1031-42
Whale 2015	Niewłaściwa	Badanie, w którym chorzy	Whale R, Pereira M, Cuthbert S, Fialho R.;

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
	interwencja	stosowali PP1M.	Effectiveness and Predictors of Continuation of Paliperidone Palmitate Long-Acting Injection Treatment: A 12-Month Naturalistic Cohort Study; J Clin Psychopharmacol. 2015 Oct; 35(5):591-5
Williams 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Williams W, McKinney C, Martinez L, Benson C; Recovery outcomes of schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate in a community setting: patient and provider perspectives on recovery; J Med Econ. 2016; 19(5):469-76
Zhang 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Zhang L, Li J, Zhao Y, i in.; Critical evaluation of paliperidone in the treatment of schizophrenia in Chinese patients: a systematic literature review; Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Jan 11; 12:113-31
Leucht 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Leucht S., Tardy M, Komossa K, i in.; Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia; Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012 (5): 465-1858
Corell 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Correll CU, Citrome L., Haddad PM i in.; The use of long-acting injectable antipsychotics in Schizophrenia: evaluating the evidence; Journal of clinical psychiatry 2016, 77: 3-24
Emsley 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Emsley R, Nuamah I, Hough D., Gopal S; Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia; Schizophrenia research, 2012, 138 (1): 29-34
Mattila 2017	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników w podziale na stosowaną terapię, w tym brak wyników dla PP3M.	Mattila T., Koeter M., Wohlfarth T., i in.; The impact of second generation antipsychotics on insight in schizophrenia: results from 14 randomized, placebo controlled trials; European neuropsychopharmacology 2017, 27 (1): 82-86
Nerapusee 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Nerapusee O., Chinthammit C., Romyen C., i in.; Long-acting injectable antipsychotics in patients with schizophrenia: Systematic review and mixed treatment meta-analysis; Asian Biomedicine 2015 9 (6) (pp 741-750)
Gao 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy nie stosowali PP3M.	Gao K., Fang F., Wang Z., Calabrese J.R.; Subjective Versus Objective Weight Gain during Acute Treatment with Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder; Journal of Clinical Psychopharmacology 2016, 36 (6) (pp 637-642)
Einarson 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym chorzy stosowali PP1M.	Einarson T.R., Hemels M.E.H., Nuamah I., i in.; An analysis of potentially prolactin-related adverse events and abnormal prolactin values in randomized clinical trials with paliperidone palmitate; Annals of Pharmacotherapy 2012, 46 (10) (pp 1322-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			1330)

7.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 72.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 73.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i	Tak

Pytanie		Publikacja
	wykluczonych?	Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 74.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 75.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 76.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach

"Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 77.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	

kohort	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 78.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 79.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 80.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 81.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 82.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	TAK Rozdział: 3.3, 3.4, 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK Rozdział: 3.7, 7.4, 7.5
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdział: 3.13, 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział: 3.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział: 7.2, 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK Rozdział: 3.5, 7.9
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział: 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział: 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział: 7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział: 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział: 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział: 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział: 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział: 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdział: 3.12, 3.13, 3.14, 3.15
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK Rozdział: 3.19, 3.20

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	31
Tabela 3 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy uzupełniającej	34
Tabela 4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy uzupełniającej – kontynuacja.....	36
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Savitz 2016, Berwaerts 2015, Kern-Sliwa 2018 i Chirila 2017</i>.....	41
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	49
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Berwaerts 2015</i> oraz <i>Savitz 2016</i> wg zaleceń Cochrane.....	55
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	58
Tabela 9. Czas do wystąpienia nawrotu choroby na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	62
Tabela 10. Częstość występowania nawrotu choroby na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>	64
Tabela 11. Częstość występowania remisji choroby na podstawie badania <i>Berwaerts 2015*</i>	66
Tabela 12. Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	68

Tabela 13. Częstość występowania poszczególnych wyników w skali PSP na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	71
Tabela 14. Odsetek chorych bez nawrotu choroby oszacowany metodą Kaplan-Meier na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	73
Tabela 15. Częstość występowania nawrotu choroby na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	76
Tabela 16. Częstość występowania remisji choroby na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	78
Tabela 17. Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>	80
Tabela 18. Częstość występowania zmiany wyniku w skali PANSS na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	82
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi w skali PSP na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>	84
Tabela 20. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>....	87
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>	88
Tabela 22. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	90
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>	92
Tabela 24. Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>	98
Tabela 25. Wskaźnik hospitalizacji na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	99

Tabela 26. Prawdopodobieństwo hospitalizacji na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	99
Tabela 27. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	102
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia możliwie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>	103
Tabela 29. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	104
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	107
Tabela 31. Ocena nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>	116
Tabela 32. Częstość występowania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali BARS na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>	116
Tabela 33. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	117
Tabela 34. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	118
Tabela 35. Zmiana objawów pozapiramidowych względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	119
Tabela 36. Wskaźnik hospitalizacji na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	119
Tabela 37. Prawdopodobieństwo hospitalizacji na podstawie badania <i>Savitz 2016</i> ...	120
Tabela 38. Częstość występowania wskaźnika MPR i PDC $\geq 0,80$	122
Tabela 39. Średnia wartość wskaźnika MPR i PDC	123
Tabela 40. Częstość stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych.....	124

Tabela 41. Częstość stosowania leków przeciwpsychotycznych w czasie terapii	126
Tabela 42. Częstość występowania wskaźnika PDC $\geq 0,80$ dla leków przeciwpsychotycznych w czasie terapii PP1M i po co najmniej 6 miesiącach stosowania PP3M.....	128
Tabela 43. Średnia wartość wskaźnika PDC dla leków przeciwpsychotycznych w czasie terapii PP1M i po co najmniej 6 miesiącach stosowania PP3M	129
Tabela 44. Częstość hospitalizacji i wizyt w innych ośrodkach medycznych.....	130
Tabela 45. Średni czas trwania hospitalizacji i pobytu w innych ośrodkach medycznych	132
Tabela 46. Częstość występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej	135
Tabela 47. Wskaźnik występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej.....	136
Tabela 48. Ryzyko ponownej hospitalizacji psychiatrycznej w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z brakiem zastosowania terapii przeciwpsychotycznej.....	141
Tabela 49. Ryzyko hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej (z dowolnej przyczyny) w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w ramach monoterapii w porównaniu z brakiem zastosowania terapii przeciwpsychotycznej (kohorta A)	146
Tabela 50. Częstość występowania niepowodzenia leczenia	148
Tabela 51. Wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia.....	149
Tabela 52. Ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z zastosowaniem olanzapiny doustnie.....	154
Tabela 53. Częstość występowania ponownej hospitalizacji psychiatrycznej	159
Tabela 54. Wskaźnik występowania zgonu	160

Tabela 55. Skumulowany wskaźnik występowania zgonu	163
Tabela 56. Ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z brakiem terapii	164
Tabela 57. Ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji w porównaniu terapią doustną (kohorta A)	168
Tabela 58. Ryzyko wystąpienia zgonu w czasie stosowania leków przeciwpsychotycznych w monoterapii w porównaniu z zastosowaniem olanzapiny (kohorta A)	169
Tabela 59. Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby.....	173
Tabela 60. Częstość występowania pierwszego nawrotu choroby.....	174
Tabela 61. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych paliperidonem	182
Tabela 62. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta[®]	193
Tabela 63. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Trevicta[®]	194
Tabela 64. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla PP3M w populacji docelowej.....	206
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	207
Tabela 66. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	208
Tabela 67. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	209
Tabela 68. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	215

Tabela 69. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym ciężkich), które odnotowano u < ok. 5% chorych z danej grupy na podstawie badania <i>Berwaerts 2015</i>.....	228
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym ciężkich), które odnotowano u < ok. 5% chorych z danej grupy na podstawie badania <i>Savitz 2016</i>.....	228
Tabela 71. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	231
Tabela 72. Kryteria Cook.....	239
Tabela 73. Skala AMSTAR.....	239
Tabela 74. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	241
Tabela 75. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	241
Tabela 76. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	242
Tabela 77. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	243
Tabela 78. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	244
Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	245
Tabela 80. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	247
Tabela 81. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	247
Tabela 82. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	248

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji27

Rysunek 2. Odsetek chorych bez nawrotu choroby oszacowany metodą Kaplan-Meier –
dane przedstawione w badaniu *Savitz 2016*74

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	współpracy, https://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/raport_schizofrenia_rola_opiekunow_w_kreowaniu_wspolpracy.pdf (data dostępu: 19.11.2018 r.)
Morosini 2000	Morosini P. L., Magliano L., Brambilla L. i in., <i>Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning</i> , Acta Psychiatr. Scand. 2000; 101: 323-329
NICE 2014	NICE, The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management</i> , 2014, https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133 (data dostępu: 04.10.2018 r.)
NOS	Wells G. A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 22.10.2018 r.)
Reginster 2006	Reginster J.Y., Rabenda V., Neuprez A., <i>Adherence, patient preference and dosing frequency: Understanding the relationship</i> , Bone 2006, 38: 2-6
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sajatovic 2017	Sajatovic M., Cutler A.J., Farahmand K. i in., <i>Estimation of an MCID for AIMS Total Score Change in Tardive Dyskinesia</i> , 2017 Psych Congress, September 2017, New Orleans, LA
Simpson 1970	Simpson G. M., Angus J. W., <i>A rating scale for extrapyramidal side effects</i> , Acta Psychiatr Scand Suppl. 1970; 212: 11-9
Telichowska-Leśna 2007	Telichowska-Leśna A., <i>Zastosowanie i skuteczność terapii behawioralnej w leczeniu schizofrenii</i> , Psychiatria 2007, 4 (2): 60-68
Ustawa o refundacji	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
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Berwaerts 2015	Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. i in., <i>Efficacy and Safety of the 3-month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Psychiatry 2015, 72 (8): 830-9
Brasso 2017	Brasso C., Bellino S., Bozzatello P. i in., <i>Role of 3-monthly long-acting injectable paliperidone in the maintenance of schizophrenia</i> , Neuropsychiatr Dis Treat. 2017, 13: 2767-2779
Carpiniello 2016	Carpiniello B., Pinna F., <i>Critical appraisal of 3-monthly paliperidone depot injections in the treatment of schizophrenia</i> , Drug Des Devel Ther. 2016, 10: 1731-42
Chirila 2017	Chirila C., Nuamah I., Woodruff K., <i>Health care resource use analysis of paliperidone palmitate 3 month injection from two phase 3 clinical trials</i> , Curr Med Res Opin. 2017, 33 (6): 1083-1090
DerSarkissian 2018	DerSarkissian M., Lefebvre P., Joshi K. i in., <i>Health Care Resource Utilization and</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Costs Associated with Transitioning to 3-month Paliperidone Palmitate Among US Veterans, <i>Clin Ther.</i> 2018, 18: 1-13
Emond 2018	Emond B., Joshi K., Khoury A. C. E. i in., Adherence, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia Transitioning from Once-monthly to Once-Every-3-months Paliperidone Palmitate, <i>Pharmacoecoon Open.</i> 2018, doi: 10.1007/s41669-018-0089-9
Gentile 2017	Gentile S., Safety concerns associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment. A systematic update, <i>Horm Mol Biol Clin Investig.</i> 2017, doi: 10.1515/hmbci-2017-0004
Jann 2018	Jann M. W.; Penzak S. R., Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents, <i>CNS Drugs</i> 2018), 32 (3): 241-257
Joshi 2017	Joshi K., Lafeuille M. H., Brown B. i in., Baseline characteristics and treatment patterns of patients with schizophrenia initiated on once-every-three-months paliperidone palmitate in a real-world setting, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017, 33 (10):1763-1772
Kern Sliwa 2018	Kern-Sliwa J., Savitz A., Nuamah I. i in., An assessment of injection site reaction and injection site pain of 1-month and 3-month long-acting injectable formulations of paliperidone palmitate, <i>Perspect Psychiatr Care.</i> 2018, doi: 10.1111/ppc.12267
Lamb 2016	Lamb Y. N., Keating G. M., Paliperidone Palmitate Intramuscular 3-monthly Formulation: A Review in Schizophrenia, <i>Drugs</i> 2016, 76 (16): 1559-1566
Mauri 2017	Mauri M. C., Reggiori A., Paletta S. i in., Paliperidone for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders – a drug safety evaluation, <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2017, 16 (3): 365-379
McDonagh 2017	McDonagh M. S., Dana T., Selph S. i in., 33. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review, Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2017, Report No.: 17(18)-EHC031-EF
Savitz 2016	Savitz A. J., Xu H., Gop.I S. i in., Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study, <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2016, 19 (7): 1-14
Savitz 2017a	Savitz A.J., Xu H., Gopal S. i in., Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study, <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2017, 32 (6): 329-336
SIGN 2013	SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <i>Management of schizophrenia</i> , 2013, http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf (data dostępu: 29.11.2018 r.)
Taipale 2017	Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. i in., Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia, <i>Schizophr. Res.</i> 2017, https://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(17)30762-4/fulltext (data dostępu: 25.10.2018 r.)
Tiihonen 2017	Tiihonen J., Mittendorfer-Rutz E., Majak M. i in., Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia, <i>JAMA Psychiatry</i> 2017, 686-693
Weiden 2017	Weiden P.J., Kim E., Bermak J. i in.; Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone, <i>J Clin Psychiatry</i> 2017, 78(7): 813-820
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2018	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanym leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 22.10.2018 r.)
EMA 2016	European Medicines Agency, Assessment report, Trevicta, International non-proprietary name: paliperidone, Procedure No. EMEA/H/C/004066/X/0007/G, 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	(data dostępu: 16.11.2017 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information: Invega Trinza® https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207946s006lbl.pdf
URPLW MiPB 2013	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCPL_16_09_2013.pdf (22.10.2018 r.)
WHO UMC 2018	Dane zgłoszone do centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, https://www.who-umc.org/ (data dostępu: 22.10.2018 r.)