

ANALIZA KLINICZNA



LURAZYDON (LATUDA®) W TERAPII SCHIZOFRENII U MŁODZIEŻY W WIEKU 13–17 LAT

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 kwietnia 2021 roku

W dniu 30 lipca 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.13.2021.KDe.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Aleje Jerozolimskie 181 B
02-222 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
.....	8
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	17
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
2.3. Wyszukiwanie badań	19
2.3.1. Strategia wyszukiwania badań.....	20
2.3.2. Przeszukanie elektronicznej bazy informacji medycznej.....	21
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	21
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	22
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	23
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	23
2.6. Analiza wyników.....	23
2.7. Metodyka metaanalizy sieciowej.....	24
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	26
3.1. Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby	26
3.2. Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej	29
3.3. Charakterystyka badań klinicznych dla lurazydonu	33
3.3.1. Badanie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby (Goldman 2017).....	33
3.3.2. Badanie dla LUR w terapii podtrzymującej (Correll 2020).....	34
3.4. Analiza homogeniczności badań	35
3.4.1. Badania dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby.....	35
3.4.2. Badania dotyczące terapii podtrzymującej	42
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	45

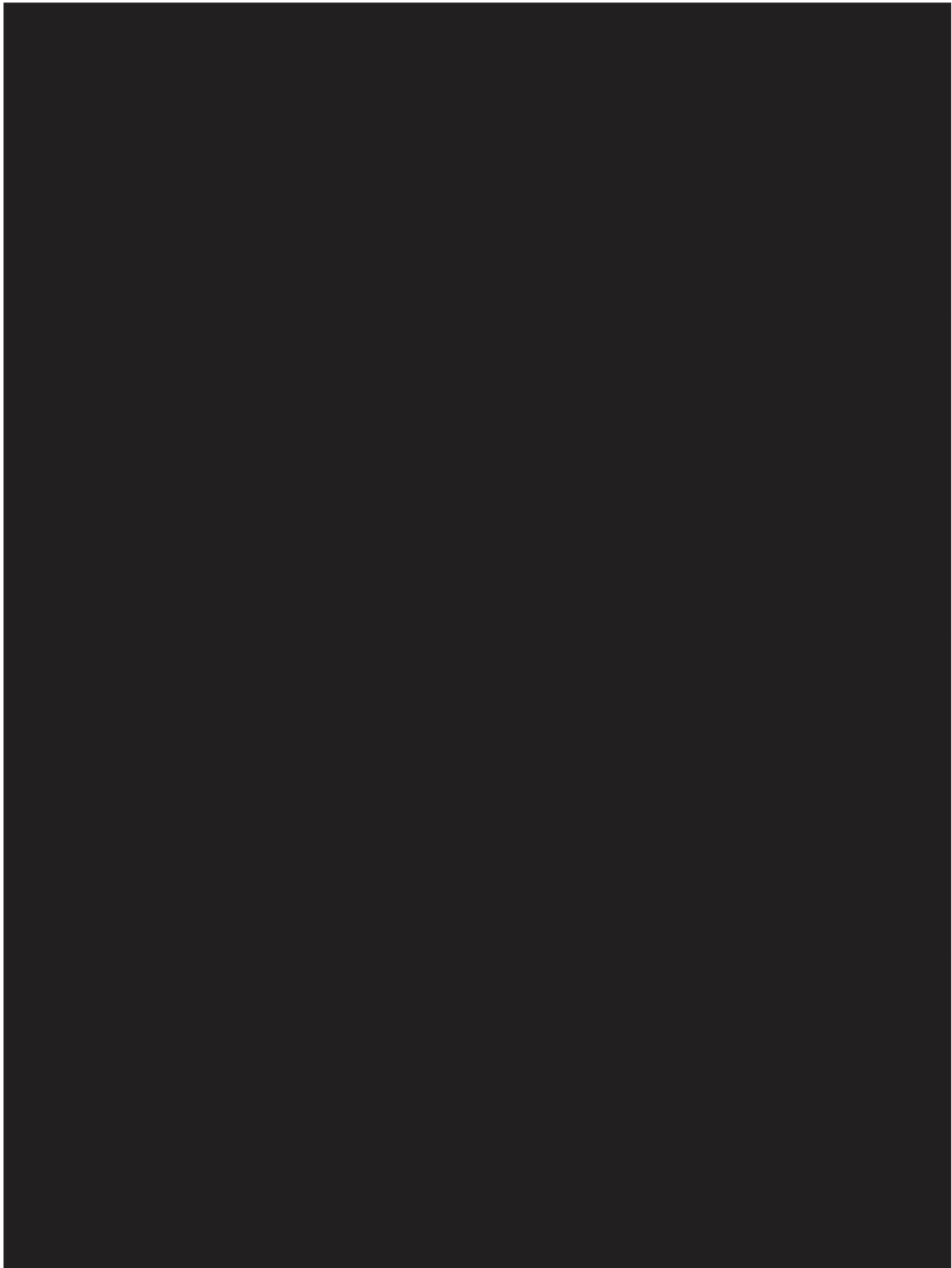
4.1.	Wyniki badania dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby.....	45
4.1.1.	Zmiana wyniku w skali PANSS	45
4.1.2.	Zmiana wyniku w skali CGI-S	47
4.1.3.	Zmiana wyniku w skali CGAS	49
4.1.4.	Odpowiedź na leczenie	49
4.1.5.	Zmiana w masie ciała.....	51
4.1.6.	Zaprzestanie terapii.....	51
4.1.7.	Zdarzenia niepożądane.....	52
4.1.8.	Jakość życia.....	57
4.2.	Wyniki badania dla LUR w terapii podtrzymującej.....	57
4.2.1.	Zmiana wyniku w skali PANSS	57
4.2.2.	Zmiana wyniku w skali CGI-S	59
4.2.3.	Zmiana wyniku w skali CGAS	60
4.2.4.	Odpowiedź na leczenie	61
4.2.5.	Zmiana w masie ciała.....	64
4.2.6.	Zaprzestanie terapii.....	65
4.2.7.	Zdarzenia niepożądane.....	66
4.2.8.	Jakość życia.....	69
4.3.	Porównanie pośrednie LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS	70
4.3.1.	Terapia epizodu zaostrzenia choroby	70
4.3.2.	Terapia podtrzymująca.....	72
5.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	75
6.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	80
7.	WNIOSKI	82
8.	OGRANICZENIA.....	84
9.	DYSKUSJA	85
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	89
11.	BIBLIOGRAFIA	90
12.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	97

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARI	Arypiprazol (<i>Aripiprazole</i>)
ASN	Asenapina
bd	brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CGAS	Skala ogólnej oceny dzieci (<i>Children's Global Assessment Scale</i>)
CGI-S	Skala ogólnej oceny klinicznej mierząca ciężkość obecnych objawów (<i>Clinical Global Impression - Severity</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CLO	Klozapina (<i>Clozapine</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (<i>Credible interval</i>)
DB	Podwójnie zaślepią faza badania (<i>Double-blind</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FGA	Leki przeciwpsychotyczne I generacji (<i>First-generation antipsychotic medication</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least squares mean</i>)
LUR	Lurazydon

MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OL	Otwarta faza badania (<i>Open-label</i>)
OLA	Olanzapina
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PAL	Paliperydon
PANSS	Skala objawów pozytywnych i negatywnych (<i>Positive and negative syndrome scale</i>)
PLC	Placebo
PRT	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu (<i>Prolonged release tablets</i>)
PQ-LES-Q	Kwestionariusz jakości życia dla dzieci (<i>Pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire</i>)
QUE	Kwetiapina (<i>Quetiapine</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RIS	Rysperydon (<i>Risperidone</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SGA	Leki przeciwpsychotyczne II generacji (<i>Second-generation antipsychotic medication</i>)

ZIP Zyprazydon
 (*Ziprasidone*)



Streszczenie

■ Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lurazydonem (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie lurazydonu (LUR) z komparatorami, tj. aripiprazolem (ARI, ang. *aripiprazole*), olanzapiną (OLA), rysperydonem (RIS, ang. *risperidone*), i kwetiapiną (QUE, ang. *quetapine*).

W ramach niniejszej analizy poszukiwano dowodów naukowych w postaci badań eksperymentalnych oraz badań efektywności rzeczywistej dla:

- terapii epizodu zaostrzenia choroby oraz
- terapii podtrzymującej.

Podstawę przeszukania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby stanowił przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Arango 2019 [3], którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności LUR w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi stosowanych u młodzieży ze schizofrenią. Do przeglądu systematycznego Arango 2019 włączano kliniczne badania randomizowane dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie także drugiego przeszukania mającego na celu odnalezienie badań eksperymentalnych dla terapii podtrzymującej, a także dowodów naukowych w postaci badań efektywności rzeczywistej (niezależnie od typu terapii – fazy zaostrzenia choroby jak i fazy podtrzymującej).

W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej:

- pierwsze dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019, a także przeszukanie innych źródeł informacji naukowej,
- drugie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.

Ze względu na brak porównania bezpośredniego z komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE) wnioskowanie pośrednie przeprowadzono:

- dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – na podstawie metaanalizy sieciowej Arango 2019 [3],
- dla terapii podtrzymującej – w postaci porównania jakościowego tj. tabelarycznego zestawienia wyników badań dla interwencji i komparatorów.

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne (Krause 2018, Arango 2019). Opracowanie Arango 2019 stanowiło podstawę analizy klinicznej w obszarze oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji i komparatorów stosowanych w fazie zaostrzenia choroby.

Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby

Do przeglądu systematycznego Arango 2019 włączono 12 badań klinicznych z randomizacją dotyczących terapii epizodu zaostrzenia choroby u młodzieży ze schizofrenią, w tym:

- 1 badanie randomizowane Goldman 2017 dla porównania LUR vs PLC,
- 11 badań randomizowanych, w których porównywano ARI, OLA, RIS, QUE, paliperydon (PAL), asenapinę (ASN), klozapinę (CLO, ang. *clozapine*), zyprazydon (ZIP, ang. *ziprasidone*) względem siebie lub względem placebo (PLC).

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego Arango 2019 do analizy klinicznej nie włączono nowych badań RCT.

Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 13 badań klinicznych z randomizacją oraz bez randomizacji dotyczących terapii podtrzymującej u młodzieży ze schizofrenią, w tym:

- 1 jednoramienne badanie Correll 2020 stanowiące przedłużenie badania Goldman 2017, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LUR,
- 12 badań z randomizacją lub badań jednoramiennych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ARI, OLA, RIS, QUE.

Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla LUR stosowanego w populacji docelowej, w związku z czym odstąpiono od poszukiwania badań efektywności rzeczywistej dla komparatorów tj. ARI, RIS, QUE, OLA.

■ Charakterystyka badań klinicznych

Charakterystyka badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby

Do badania Goldman 2017 dla porównania LUR vs PLC włączono 327 pacjentów w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, w tym 108 do grupy stosującej LUR w dawce 40 mg, 106 do grupy leczonych LUR w dawce 80 mg oraz 113 do grupy kontrolnej otrzymującej PLC. Badanie trwało 6 tygodni, a pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była zmiana wyniku w skali PANSS (ang. *Positive and negative syndrome scale*). Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Arango 2019 oraz do analizy klinicznej trwały od 6 do 12 tygodni, a liczba biorących udział w badaniu wynosiła od 25 do 306 chorych. Populacja pacjentów była porównywalna pomiędzy badaniami. Ponadto w zdecydowanej większości badań skuteczność i bezpieczeństwo terapii wybranym lekiem przeciwpsychotycznym zostało porównane względem PLC, natomiast w 4 badaniach analizowano porównanie pomiędzy różnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Charakterystyka badań dla terapii podtrzymującej

Do jednoramiennego, nierandomizowanego badania Correll 2020, w ramach którego pacjenci otrzymywali terapię LUR włączono 271 pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią uprzednio biorących udział w badaniu Goldman 2017. Badanie trwało 104 tygodnie. W badaniach dla komparatorów (ARI, OLA, RIS, QUE) liczebność wynosiła się od 19 do 390 chorych, natomiast okres leczenia wynosił od 12 tygodni do 72 miesięcy. W przypadku większości badań populację stanowiła młodzież w wieku 13–17 ze zdiagnozowaną schizofrenią. Do 3 badań włączono także chorych z zaburzeniami schizofrenopodobnymi oraz schizoafektywnymi, jednak w tych badaniach odsetek pacjentów z diagnozą schizofrenii wynosił od 61 do 84%. W 5 badaniach wiek pacjentów cierpiących z powodu schizofrenii był szerszy niż 13–17 lat (zakres wieku: 6–21 lat).

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby

Wykazano istotną statystycznie przewagę LUR nad PLC w odniesieniu do:

- zmiany wyniku w skali PANSS (dla LUR 40 mg MD = -8,10 [-12,53; -3,67], dla LUR 80 mg MD = -7,80 [-12,23; -3,37]),
- zmiany wyniku w skali CGI-S (ang. *Clinical Global Impression - Severity*; dla LUR 40 mg MD = -0,50 [-0,78; -0,22], dla LUR 80 mg MD = -0,50 [-0,78; -0,22]),
- zmiany wyniku w skali CGAS (ang. *Children's Global Assessment Scale*; dla LUR 40 mg MD = -0,50 [-0,78; -0,22], dla LUR 80 mg MD = -0,50 [-0,78; -0,22]),
- odpowiedzi na leczenie (dla LUR 40 mg OR = 2,42 [1,41; 4,15], NNT = [3; 12], dla LUR 80 mg OR = 2,61 [1,51; 4,53], NNT = 5 [3; 10])

Porównanie pośrednie LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE w terapii epizodu zaostrzenia choroby

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ocenie skuteczności terapii LUR w porównaniu z terapią:

- ARI (zmiana w skali PANSS MD = -0,74 [-5,97; 4,47], zmiana w skali CGI-S MD = -0,09 [-0,42; 0,24]),
- OLA (zmiana w skali PANSS MD = 8,06 [-3,02; 19,17]; zmiana w skali CGI-S MD = 8,06 [-3,02; 19,17]),
- RIS (zmiana w skali PANSS MD = 0,50 [0,13; 1,93]; zmiana w skali CGI-S – brak możliwości przeprowadzenia porównania),
- QUE (zmiana w skali PANSS MD = 0,98 [-6,63; 8,64]; zmiana w skali CGI-S MD = 0,98 [-6,63; 8,64]).

Porównanie bezpośrednie LUR vs PLC w terapii podtrzymującej

Obserwowano dalszą zmianę (poprawę) średnich wyników w skali PANSS (-18,4 pkt.), CGI-S (-1,20 pkt.) i CGAS (19,8 pkt.) względem wartości początkowej z badania dla terapii podtrzymującej, a także wzrost odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Od 28. tygodnia stosowania LUR średni wynik w skali CGAS wynosił powyżej 70 pkt., co wskazuje na brak klinicznie istotnych zaburzeń czynnościowych. W 104. tygodniu terapii odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (poprawa wyniku w skali PANSS $\geq 20\%$) wynosił 91%.

Porównanie pośrednie LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE w terapii podtrzymującej

Zestawienie tabelaryczne wyników wskazuje na wyższą długoterminową skuteczność LUR w odniesieniu do średnich wyników w skali PANSS (-18,4 pkt.), CGI-S (-1,20 pkt.) i CGAS (19,8 pkt.) w porównaniu do pozostałych leków przeciwpsychotycznych:

- ARI (PANSS: od -7,9 do -1,31 pkt; CGI-S: od -0,3 do 0,05 pkt; CGAS: od 2,35 do 5,6 pkt),
- OLA (PANSS: od -61,9 do 4,5 pkt; CGI-S: od -2,15 do 0,1; CGAS: 7,1 pkt),
- RIS (PANSS: od -20,24 do 5,1 pkt; CGI-S: 0,1 pkt; CGAS: 10,1 pkt),
- QUE (PANSS: -9,8 pkt.; CGI-S: -0,5 pkt.; CGAS: 8,2 pkt.).

Niemniej jednak ze względu na charakter porównania wyniki należy traktować z ostrożnością.

Wyniki analizy bezpieczeństwa**Porównanie bezpośrednie LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmianie masy ciała pomiędzy ramionami LUR i PLC (dla LUR 40 mg MD = 0,12 [-0,43; 0,67]; dla LUR 80 mg MD = 0,44 [-0,11; 0,99]).

Odsetek pacjentów zaprzestających terapii ogółem był wyższy w ramieniu PLC w porównaniu z LUR, jednak różnice te nie były istotne statystycznie (dla LUR 40 mg OR = 0,44 [-0,11; 0,99]; dla LUR 80 mg OR = 0,48 [0,22; 1,09]). Podobną zależność obserwowano w odniesieniu do zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (dla LUR 40 mg OR = 0,48 [0,22; 1,09]; dla LUR 80 mg OR = 0,34 [0,09; 1,28]).

Wśród pacjentów otrzymujących LUR istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PLC było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (dla LUR 40 mg OR=0,85 [1,06; 3,23]; dla LUR 80 mg OR=1,90 [1,08; 3,33]), a także szczegółowych zdarzeń niepożądanych: nudności (dla LUR 40 mg OR=5,30 [1,48; 19,00], dla LUR 80 mg OR=6,12 [1,72; 21,82]), akatyzi (dla LUR 40 mg OR=5,50 [1,18; 25,71], dla LUR 80 mg OR=5,21 [1,10; 24,71]), a także wymiotów wyłącznie dla porównania LUR 40 mg względem PLC (OR=4,90 [1,03; 23,23]).

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych były porównywalne pomiędzy ramionami badania, z wyjątkiem poziomu cholesterolu całkowitego oraz poziomu prolaktyny u kobiet, dla których odnotowano istotnie statystycznie wyższe wyniki w grupie LUR 80 mg w porównaniu z grupą PLC (cholesterol całkowity MD = 9,20 [2,04; 16,36]; prolaktyna u kobiet MD = 10,20 [5,15; 15,25]).

Porównanie pośrednie LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE w terapii epizodu zaostrzenia choroby

Wyniki metaanalizy wykazały, że terapia LUR charakteryzowała się istotną statystycznie przewagą w odniesieniu do zmiany masy ciała w porównaniu z terapią:

- OLA (MD = -3,62 [-4,84; -2,41]),
- RIS (MD = -1,16 [-2,14; -0,17]),
- QUE (MD = -2,13 [-3,20; -1,08]).

Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku LUR niż ARI (OR = 0,28 [0,10; 0,76]), oraz porównywalne z terapią OLA (OR = 1,58 [0,60; 4,22]), RIS (OR = 1,52 [0,59; 3,92])

i QUE (OR = 1,17 [0,49; 2,82]). Z kolei prawdopodobieństwo zaprzestania terapii LUR z powodu zdarzeń niepożądanych było zbliżone do terapii RIS (OR = 0,18 [0,02; 1,08]), ale niższe w porównaniu z terapią:

- ARI (OR = 0,17 [0,02; 0,90]),
- OLA (OR = 0,06 [0,00; 0,47]),
- QUE (OR = 0,13 [0,02; 0,70]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami LUR, ARI, OLA, QUE i RIS odnośnie do objawów pozapiramidowych, akatyzzji, sedacji i senności, a także zmian w stężeniu glukozy, poziomie cholesterolu całkowitego i poziomie triglicerydów (z wyjątkiem porównania dla LUR vs OLA, MD = -32,44 [-60,36; -4,44]).

Porównanie bezpośrednie LUR vs PLC w terapii podtrzymującej

Średnia rzeczywista zmiana w masie ciała wśród pacjentów otrzymujących LUR w terapii podtrzymującej wynosiła 4,90 kg i była niższa do zmiany oczekiwanej określonej w oparciu o karty wzrostu dzieci i młodzieży (5,74 kg).

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii wynosił 42%, a najczęstszą przyczyną były zdarzenia niepożądane (11%) lub wycofanie zgody przez pacjenta (14%).

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *severe*) wystąpiły u 7% leczonych LUR, a ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano dla 10% pacjentów. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (24%). Ponadto obserwowano niewielkie zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem wyników z badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby odnośnie do poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, triglicerydów, glukozy, HbA1C, insuliny i prolaktyny.

Porównanie pośrednie LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE w terapii podtrzymującej

Średni wzrost masy ciała w badaniu dla LUR (4,47 kg) był porównywalny do wyników raportowanych w badaniach dla ARI (2,83 kg) i QUE (3,3 kg), natomiast w części badań dla OLA i RIS średni wzrost masy ciała był wyższy w porównaniu do terapii LUR i wynosił do 12,8 kg w badaniach dla OLA i do 6,1 kg w badaniach dla RIS.

Zaprzestanie terapii podtrzymującej LUR ogółem (42%) oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (11%) było zbliżone do odsetków raportowanych w badaniach dla pozostałych leków przeciwpsychotycznych (zaprzestanie ogółem: 34–49%, zaprzestanie z powodu zdarzeń niepożądanych: 5–10%).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) były zbliżone w badaniach dla:

- LUR (7%; 10%),
- ARI (4%; 8%),
- OLA (brak danych; 3%),
- RIS (brak danych; 16%).

Porównanie zmian w wynikach badań laboratoryjnych pomiędzy terapiami nie było możliwe ze względu na różnice w sposobie raportowania danych.

■ Wyniki analizy jakości życia

Porównanie bezpośrednie LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby

Wykazano istotną statystycznie przewagę LUR nad PLC w ocenie jakości życia (dla LUR 40 mg MD = 4,10 [0,50; 7,70], dla LUR 80 mg MD = 5,40 [1,80; 9,00]).

Porównanie bezpośrednie LUR vs PLC w terapii podtrzymującej

Obserwowano dalszą poprawę jakości życia w porównaniu z wartością początkową, 25,2% względem wartości początkowej z badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby oraz 14,7% względem wartości początkowej z badania dla terapii podtrzymującej.

■ Wnioski końcowe

[Redacted content]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy problemu decyzyjnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lurazydonem (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Rozdz. 2.1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Populacja

- Schizofrenia u młodzieży w wieku 13–17 lat.

Interwencja

- Lurazydon.

Komparatory

- Arypiprazol,
- kwetiapina,
- olanzapina,
- rysperydon.

Punkty końcowe

- Skuteczność terapii
 - ocena w skali PANSS,
 - ocena w skali CGI-S,

- ocena w skali CGAS,
- odpowiedź na leczenie,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia.

Metodyka badań

- Badania dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby:
 - badania kliniczne z randomizacją,
 - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- badania dotyczące terapii podtrzymującej:
 - badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji, w tym przedłużenia badań randomizowanych dla fazy zaostrzenia choroby,
 - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach niniejszej analizy poszukiwano dowodów naukowych w postaci badań eksperymentalnych oraz badań efektywności rzeczywistej dla terapii epizodu zaostrzenia choroby oraz dla terapii podtrzymującej, a także przeglądów systematycznych dla interwencji.

W pierwszym etapie prac przeprowadzono przeszukanie systematyczne baz informacji medycznej (szczegółowo opisane w Aneksie A1 [4]) w celu odnalezienia opublikowanych badań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych dla interwencji i komparatorów przeprowadzonych w populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej. W jego wyniku zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne (Rozdz. 6), z których jeden przeprowadzony w populacji docelowej uznano za podstawę do oparcia na nim analizy klinicznej:

- przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa Arango 2019 [5] oparty o badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności lurazydonu (LUR) w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi u młodzieży ze schizofrenią.

Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego Arango 2019, strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz badania wykluczone z przeglądu systematycznego Arango 2019 przedstawiono w Aneksie A2 [4].

W drugim etapie prac przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego Arango 2019, a także przeszukanie innych źródeł informacji naukowej. Ponadto ze względu na fakt, że do przeglądu systematycznego Arango 2019 włączano jedynie badania eksperymentalne dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono także drugie przeszukanie mające na celu odnalezienie badań eksperymentalnych dla terapii podtrzymującej, a także dowodów naukowych w postaci badań efektywności rzeczywistej.

Przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań pierwotnych:

- pierwsze przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019 (Tabela 1),
- drugie przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej (Tabela 2).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 1.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby - aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Młodzież w wieku 13–17 lat ze schizofrenią, w tym podgrupy tego przedziału wiekowego.	Schizofrenia u pacjentów dorosłych.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Lurazydon (LUR), • aripiprazol (ARI), • asenapina (ASN), • kłozapina (CLO), • olanzapina (OLA), • paliperydon (PAL), • rysperydon (RIS), • kwetiapina (QUE), • zyprazydon (ZIP). 	x
Komparator	Dowolny lek z listy interwencji lub PLC.	x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena w skali CGI-S, • ocena w skali PANSS, • odpowiedź na leczenie, • nawrót choroby, • zmiana w masie ciała, • zmiana w BMI, • zmiana w poziomie cholesterolu HDL, • zmiana w poziomie cholesterolu LDL, • zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego, • zmiana w poziomie triglicerydów, • zmiana w poziomie glukozy, • zaprzestanie terapii ogółem, • zaprzestanie terapii z powodu braku efektywności, • zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, • akatyzja, • objawy pozapiramidowe, • sedacja, • senność. 	x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Młodzież w wieku 13–17 lat ze schizofrenią.	
Populacja	Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację <u>możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej</u> .	Schizofrenia u pacjentów dorosłych.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Lurazydon (LUR). 	x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Arypiprazol (ARI), • olanzapina (OLA), • rysperydon (RIS), • kwetiapina (QUE), • PLC, • lub brak komparatora. 	x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena w skali PANSS, • ocena w skali CGI-S, • ocena w skali CGAS, • odpowiedź na leczenie, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia. 	x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji, w tym przedłużenia badań randomizowanych dla fazy zaostrzenia choroby • badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr). 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania badań

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej (szczegółowo opisane w Rozdz. 2.2) w celu identyfikacji badań pierwotnych:

- przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019 [5],
- przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.

Podstawę przeszukania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby stanowiła strategia przedstawiona w przeglądzie systematycznym Arango 2019 (Aneks A2 [4]). W ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego Arango 2019, a także przeszukanie innych źródeł informacji naukowej.

Strategia dla przeszukania dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej oraz przeszukania dla przeglądów systematycznych dla interwencji została zaprojektowana przez autorów niniejszej analizy. W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalne wersje strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A3 [4].

2.3.2. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Aneks A4 [4]),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką zaburzeń psychicznych (Aneks A4 [4]),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A4 [4]),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA, Rozdz. 5).

Przeszukanie baz informacji medycznej dla terapii epizodu zaostrzenia choroby przez autorów przeglądu systematycznego Arango 2019 [5] przeprowadzono 4 czerwca 2016 roku.

W ramach niniejszej analizy przeszukiwanie aktualizacyjne przeglądu systematycznego Arango 2019 przeprowadzono 13 stycznia 2021 roku, a przeszukiwanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej przeprowadzono 17 lutego 2021 roku. Oba przeszukania zaktualizowano 28 kwietnia 2021 roku (w wyniku aktualizacji nie odnaleziono nowych badań i publikacji kwalifikujących się do analizy klinicznej).

Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami przeszukania przedstawiono w Aneksie A3 [4].

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II),

ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [7, 8].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, typ choroby, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE [9], w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Metaanaliza sieciowa badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby została przeprowadzona przez autorów przeglądu systematycznego Arango 2019 [5]. Dodatkowo ekstrakcja danych surowych z badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■), a następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Ekstrakcja danych z badań dla terapii podtrzymującej włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o źródle.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/błędu standardowego (SD / SE) lub mediany oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p . Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.7. Metodyka metaanalizy sieciowej

Metoda metaanalizy sieciowej pozwala na porównanie różnych interwencji dla których nie jest dostępne porównanie bezpośrednie lub pośrednie poprzez wspólny komparator. W niniejszej analizie klinicznej wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów przeglądu systematycznego Arango 2019 [5]. Metaanaliza została przeprowadzona metodą bayesowską z wykorzystaniem narzędzia analitycznego WinBUGS v. 1.4.3. Analizy wykonano na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM, ang. *mixed model for repeated measures*) lub dane z ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*) w przypadku brakujących danych.

Punkty końcowe dla których przeprowadzono metaanalizę obejmowały:

- zmianę wyniku w skali PANSS,
- zmianę wyniku w skali CGI-S,
- odpowiedź na leczenie,
- zmianę w masie ciała,
- zaprzestanie terapii ogółem,
- zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*),
- objawy pozapiramidowe,
- akatyzię,
- senność,
- sedację,
- zmianę stężenia glukozy,
- zmianę poziomu cholesterolu,
- zmianę poziomu triglicerydów.

W metaanalizie uwzględniano wyniki raportowane dla finalnego okresu obserwacji badania, niezależnie od faktu czy wynosił on 6, 8 czy 12 tygodni. W przypadku badań, w których różna dawka tego samego leku stosowana była w różnych ramionach badania, wyniki dla tego samego leku poddano kumulacji. W pracy nie przedstawiono rankingowania leków.

Wyniki dla danych ciągłych prezentowano w postaci różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) w zmianie względem wartości początkowej, natomiast wyniki dla danych dychotomicznych prezentowano w postaci parametrów względnych (OR). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami wiarygodności (CrI, ang. *credible interval*).

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych dla wszystkich punktów końcowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności wartości parametru DIC (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. W oparciu o wartości parametru DIC wyniki dla modeli losowych zostały wybrane jako główne wyniki.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W ramach niniejszej analizy poszukiwano dowodów naukowych w postaci badań eksperymentalnych oraz badań efektywności rzeczywistej dla terapii epizodu zaostrzenia choroby oraz dla terapii podtrzymującej. Szczegółowe postępowanie w ramach analizy klinicznej opisano w Rozdz. 2.2.

3.1. Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby

Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego Arango 2019 stanowiącego podstawę do analizy klinicznej w obszarze oceny terapii stosowanych w trakcie epizodu zaostrzenia choroby, strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz badania wykluczone z przeglądu systematycznego Arango 2019 [5] przedstawiono w Aneksie [4]. Do przeglądu systematycznego Arango 2019 włączono 12 badań RCT opublikowanych w 12 publikacjach (Tabela 3).

Natomiast w ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego Arango 2019, a także przeszukanie innych źródeł informacji naukowej, w wyniku których odnaleziono łącznie 1 124 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 868 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 47 pozycji bibliograficznych.

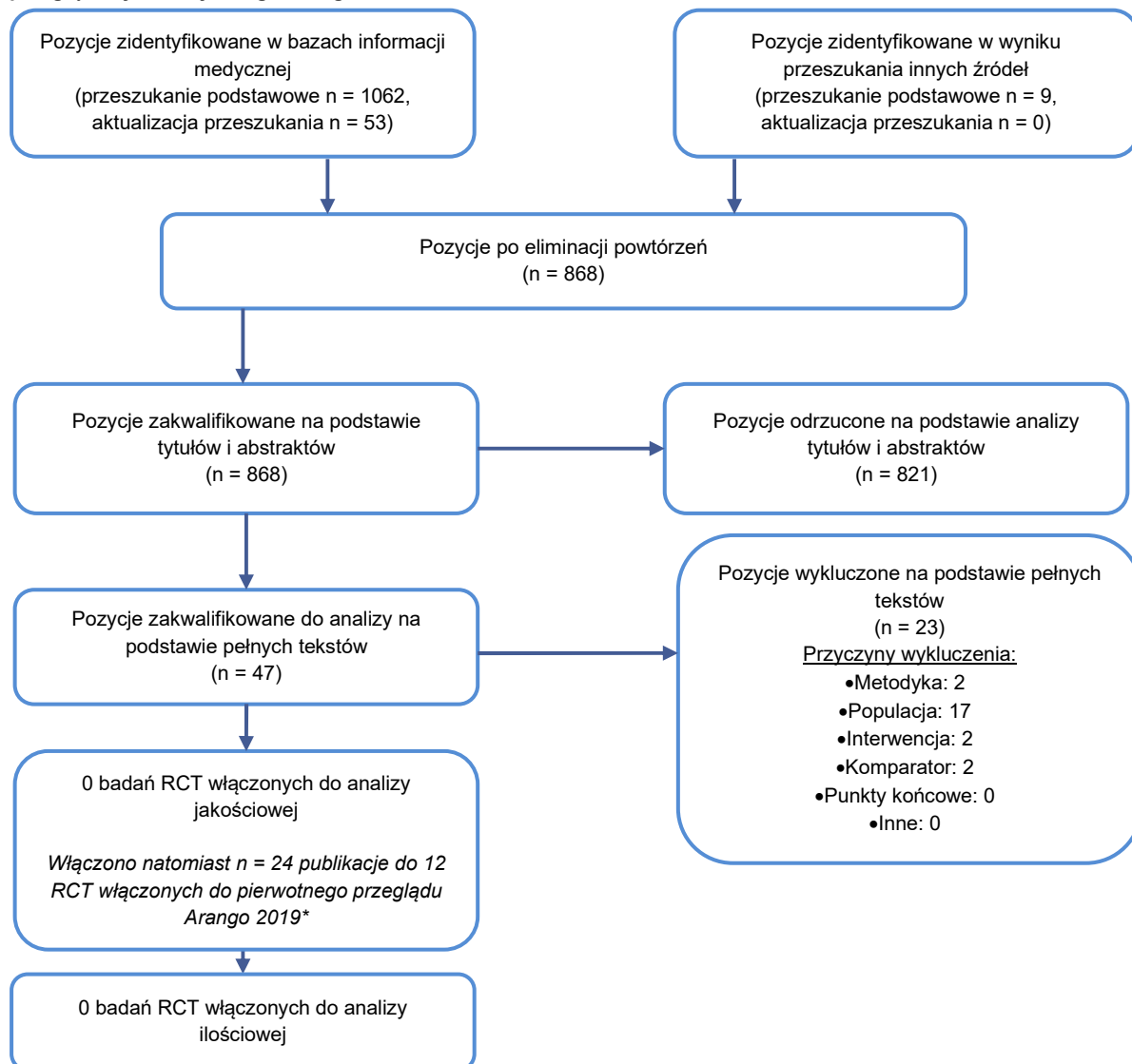
W toku aktualizacji nie zidentyfikowano nowych badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Natomiast do analizy klinicznej włączono dodatkowo 24 publikacje do ww. 12 badań RCT.

Podsumowując, w oparciu o przegląd systematyczny Arango 2019 oraz jego aktualizację do analizy klinicznej włączono:

- 1 badanie dla porównania LUR vs PLC (Goldman 2017) opisane w 13 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania ARI vs PLC (Findling 2008) opisane w 3 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania ASN vs PLC (Findling 2015) opisane w 2 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania CLO vs OLA (Shaw 2006) opisane w 2 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania OLA vs PLC (Kryzhanovskaya 2009) opisane w 2 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania OLA vs RIS (Mozes 2006) opisane w 1 publikacji,
- 1 badanie dla porównania PAL PRT vs PLC (Singh 2011) opisane w 2 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania PAL PRT vs ARI (Savitz 2015) opisane w 2 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania QUE vs PLC (Findling 2012) opisane w 3 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania RIS vs OLA vs QUE (Jensen 2008) opisane w 2 publikacjach,
- 1 badanie dla porównania RIS vs PLC (Haas 2009) opisane w 3 publikacjach,

- 1 badanie dla porównania ZIP vs PLC (Findling 2013a) opisane w 2 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 3).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019



* Podane w diagramie PRISMA 12 RCT włączono w ramach pracy Arango 2019 [4]. W toku aktualizacji do tych 12 RCT włączono dodatkowe 24 publikacje.

Tabela 3.
Badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
LUR vs PLC: Goldman 2017			
1.	Correll 2016	Abstrakt konferencyjny	[10]
2.	Correll 2017a	Abstrakt konferencyjny	[11]
3.	Correll 2019a	Abstrakt konferencyjny	[12]
4.	Correll 2019e	Poster konferencyjny	[13]
5.	Findling 2017	Abstrakt konferencyjny	[14]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
6.	Goldman 2016a	Abstrakt konferencyjny	[15]
7.	Goldman 2016b	Abstrakt konferencyjny	[16]
8.	Goldman 2017a*	Publikacja pełnotekstowa	[17]
9.	Goldman 2017b	Abstrakt konferencyjny	[18]
10.	NCT01911429	Raport z clinicaltrials.gov	[19]
11.	2013-001695-38	Raport z rejestru badań EMA	[20]
12.	Raport EMA 2016 oceniający lek Latuda		[21]
13.	Raport EMA 2021 oceniający lek Latuda		[22]
ARI vs PLC: Findling 2008			
1.	Findling 2008*	Publikacja pełnotekstowa	[23]
2.	NCT00102063	Raport z clinicaltrials.gov	[24]
3.	Raport NICE 2010 oceniający ARI		[25]
ASN vs PLC: Findling 2015			
1.	Findling 2015*	Publikacja pełnotekstowa	[26]
2.	NCT01190254	Raport z clinicaltrials.gov	[27]
CLO vs OLA: Shaw 2006			
1.	Shaw 2006*	Publikacja pełnotekstowa	[28]
2.	NCT00001656	Raport z clinicaltrials.gov	[29]
OLA vs PLC: Kryzhanovskaya 2009			
1.	Kryzhanovskaya 2009*	Publikacja pełnotekstowa	[30]
2.	NCT00051298	Raport z clinicaltrials.gov	[31]
OLA vs RIS: Mozes 2006			
1.	Mozes 2006*	Publikacja pełnotekstowa	[32]
PAL ER vs PLC: Singh 2011			
1.	Singh 2011*	Publikacja pełnotekstowa	[33]
2.	NCT00518323	Raport z clinicaltrials.gov	[34]
PAL ER vs ARI: Savitz 2015			
1.	Savitz 2015*	Publikacja pełnotekstowa	[35]
2.	NCT01009047	Raport z clinicaltrials.gov	[36]
QUE vs PLC: Findling 2012			
1.	Findling 2012*	Publikacja pełnotekstowa	[37]
2.	NCT00090324	Raport z clinicaltrials.gov	[38]
3.	2004-000750-22	Raport z rejestru badań EMA	[39]
RIS vs OLA vs QUE: Jensen 2008			
1.	Jensen 2008*	Publikacja pełnotekstowa	[40]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
2.	NCT00222495	Raport z clinicaltrials.gov	[41]
RIS vs PLC: Haas 2009			
1.	Haas 2009*	Publikacja pełnotekstowa	[42]
2.	NCT00088075	Raport z clinicaltrials.gov	[43]
3.	Raport FDA 2007 oceniający lek Risperidal		[44]
ZIP vs PLC: Findling 2013a			
1.	Findling 2013a*	Publikacja pełnotekstowa	[45]
2.	NCT00257192	Raport z clinicaltrials.gov	[46]

* Publikacje włączone do przeglądu systematycznego Arango 2019 [5], publikacje główne.

3.2. Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 5145 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 4156 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 428 pozycji bibliograficznych.

Ostatecznie do analizy włączono 13 badań dotyczących terapii podtrzymującej opisanych w 48 publikacjach:

- 1 badanie dla LUR:
 - Correll 2020 opisane w 24 publikacjach,
- 3 badania dla ARI:
 - 31-05-243 Study opisane w 1 publikacji,
 - Correll 2017 opisane w 5 publikacjach,
 - Matsumoto 2018 opisane w 2 publikacjach,
- 5 badań dla OLA:
 - Dabkowska 2002 opisane w 1 publikacji,
 - Detke 2016 opisane w 3 publikacjach,
 - Dittmann 2008 opisane w 1 publikacji,
 - Kumra 2008 opisane w 1 publikacji,
 - Ross 2003 opisane w 1 publikacji,
- 1 badanie dla QUE:
 - Findling 2013b opisane w 3 publikacjach,
- 1 badanie dla RIS, OLA:
 - Findling 2010) opisane w 3 publikacjach,
- 2 badania dla RIS:
 - Pandina 2012 opisane w 2 publikacjach,
 - Ruan 2010 opisane w 1 publikacji (Rysunek 2, Tabela 4).

Dodać należy, że do przeglądu systematycznego Arango 2019 włączono badanie dla porównania OLA vs PLC (Kryzhanovskaya 2009 [30]), do którego zaplanowano przedłużenie dotyczące oceny OLA w terapii podtrzymującej. Nie odnaleziono jednak wyników dla przedłużenia tego badania. Prawdopodobnie ujęte zostały one w publikacji Kryzhanovskaya 2009 [47], w której wyniki raportowane są łącznie dla pacjentów ze schizofrenią oraz chorobą afektywną dwubiegunową – stąd publikacja ta [47] nie została włączona do analizy klinicznej.

Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla LUR, w związku z czym odstąpiono od poszukiwania badań efektywności rzeczywistej dla komparatorów tj. ARI, RIS, QUE, OLA.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

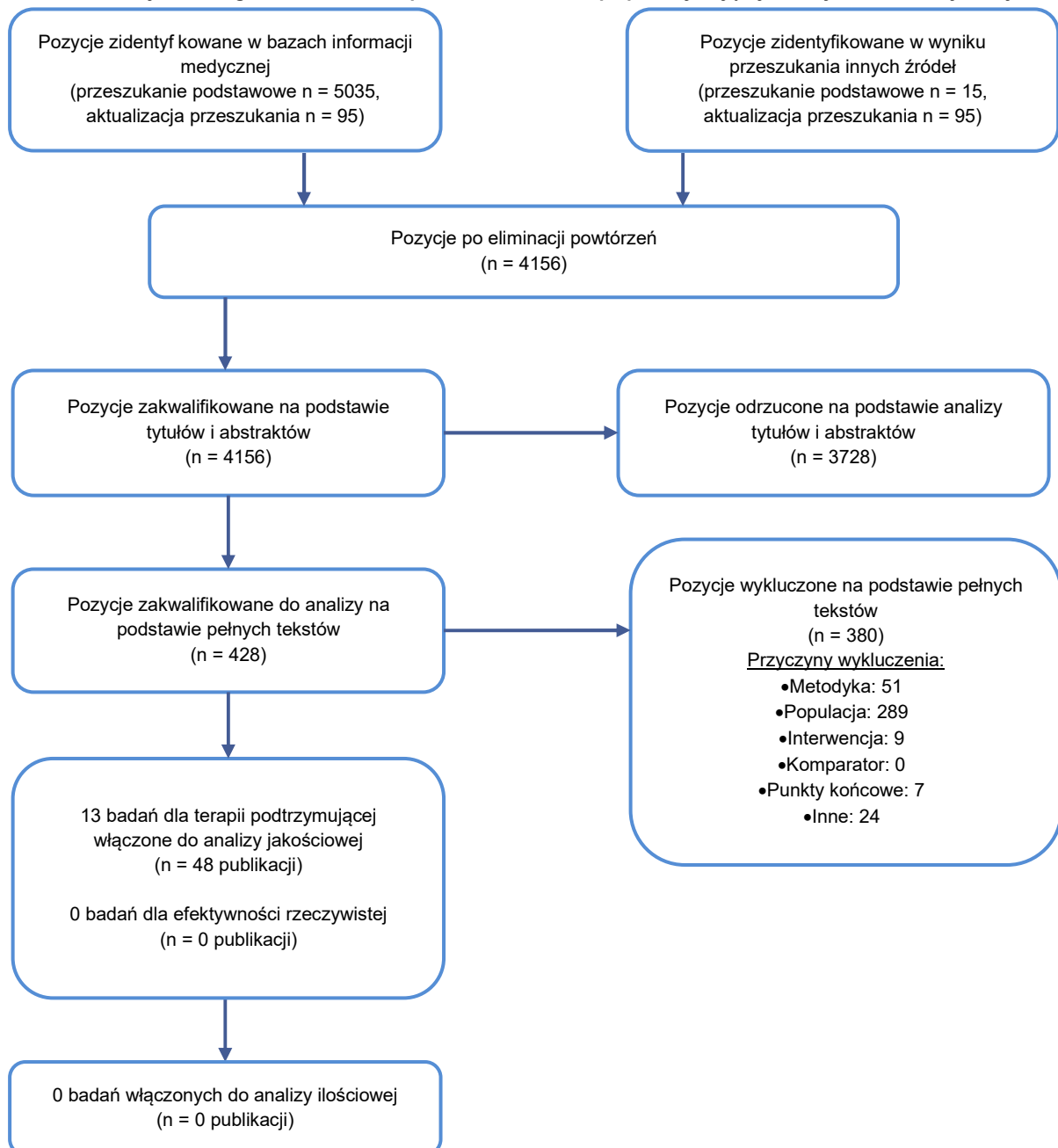


Tabela 4.
Badania dla terapii podtrzymującej włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
LUR: badanie Correll 2020			
1.	Correll 2017b	Abstrakt konferencyjny	[48]
2.	Correll 2017c	Abstrakt konferencyjny	[49]
3.	Correll 2018	Abstrakt konferencyjny	[50]
4.	Correll 2019b	Abstrakt konferencyjny	[51]
5.	Correll 2019c	Abstrakt konferencyjny	[52]
6.	Correll 2019d	Abstrakt konferencyjny	[53]
7.	Correll 2019e	Poster konferencyjny	[13]
8.	Correll 2020a*	Publikacja pełnotekstowa	[54]
9.	Correll 2020b	Abstrakt konferencyjny	[55]
10.	Correll 2020c	Poster konferencyjny	[56]
11.	Goldman 2018a	Abstrakt konferencyjny	[57]
12.	Goldman 2018b	Abstrakt konferencyjny	[58]
13.	Goldman 2019	Abstrakt konferencyjny	[59]
14.	Harvey 2018a	Abstrakt konferencyjny	[60]
15.	Harvey 2018b	Abstrakt konferencyjny	[61]
16.	Tocco 2017a	Abstrakt konferencyjny	[62]
17.	Tocco 2017b	Abstrakt konferencyjny	[63]
18.	Tocco 2018	Abstrakt konferencyjny	[64]
19.	Tocco 2019	Abstrakt konferencyjny	[65]
20.	Tocco 2020	Abstrakt konferencyjny	[66]
21.	NCT01914393	Raport z clinicaltrials.gov	[67]
22.	2013-001694-24	Raport z rejestru badań EMA	[68]
23.	Raport EMA 2019 oceniający lek Latuda		[69]
24.	Raport EMA 2021 oceniający lek Latuda		[22]
ARI: badanie 31-05-243 Study			
1.	NCT01001702*	Raport z clinicaltrials.gov	[70]
ARI: badanie Correll 2017			
1.	Correll 2014	Abstrakt konferencyjny	[71]
2.	Correll 2017d*	Publikacja pełnotekstowa	[72]
3.	NCT01149655	Raport z clinicaltrials.gov	[73]
4.	2010-020987-39	Raport z rejestru badań EMA	[74]
5.	Raport EMA 2016 oceniający lek Abilify		[75]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
ARI: badanie Matsumoto 2018			
1.	Matsumoto 2018*	Publikacja pełnotekstowa	[76]
2.	NCT01942148	Raport z clinicaltrials.gov	[77]
OLA: badanie Dabkowska 2002			
1.	Dabkowska 2002*	Publikacja pełnotekstowa	[78]
OLA: badanie Detke 2016			
1.	Detke 2014	Abstrakt konferencyjny	[79]
2.	Detke 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[80]
3.	NCT00982020	Raport z clinicaltrials.gov	[81]
OLA: badanie Dittmann 2008			
1.	Dittmann 2008*	Publikacja pełnotekstowa	[82]
OLA: badanie Kumra 2008			
1.	Kumra 2008*	Publikacja pełnotekstowa	[83]
OLA: badanie Ross 2003			
1.	Ross 2003*	Publikacja pełnotekstowa	[84]
QUE: Findling 2013b			
1.	Findling 2013b*	Publikacja pełnotekstowa	[85]
2.	NCT00227305	Raport z clinicaltrials.gov	[86]
3.	2004-000751-42	Raport z rejestru badań EMA	[87]
OLA, RIS: Findling 2010			
1.	Findling 2010*	Publikacja pełnotekstowa	[88]
2.	Frazier 2012	Abstrakt konferencyjny	[89]
3.	NCT00053703	Raport z clinicaltrials.gov	[90]
RIS: Pandina 2012			
1.	Pandina 2012*	Publikacja pełnotekstowa	[91]
2.	NCT00246285	Raport z clinicaltrials.gov	[92]
RIS: Ruan 2010			
1.	Ruan 2010*	Publikacja pełnotekstowa	[93]

* Publikacje główne.

3.3. Charakterystyka badań klinicznych dla lurazydonu

3.3.1. Badanie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby (Goldman 2017)

Badanie Goldman 2017 (NCT01911429, D1050301 [17]) stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną (DB, ang. *double blind*) próbę kliniczną, w ramach której porównano 6-tygodniowe stosowanie LUR z PLC u pacjentów w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LUR z PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii w populacji młodzieży.

Pacjenci kwalifikowani do badania byli w fazie ostrego epizodu choroby (o czasie trwania krótszym niż 2 miesiące), z wynikiem w skali PANSS przynajmniej 70 pkt oraz wynikiem w skali CGI-S przynajmniej 4 pkt. Im wyższy wynik w skali PANSS oraz CGI-S tym gorszy stan psychiczny pacjenta. Pacjenci stosowali leczenie przeciwpsychotyczne w monoterapii (LUR lub PLC). Do badania włączono 327 chorych, w tym 108 do grupy stosującej LUR w dawce 40 mg, 106 do grupy leczonych LUR w dawce 80 mg oraz 113 do grupy kontrolnej otrzymującej PLC. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na:

- wiek (13–15 lat vs 16–17 lat),
- kraj pochodzenia pacjenta.

Charakterystyka pacjentów była porównywalna pomiędzy ramionami badania. Średni wiek pacjentów w momencie włączania do badania wynosił 15 lat, natomiast średni wiek w momencie zdiagnozowania schizofrenii wynosił około 13 lat. U większości pacjentów występował paranoidalny podtyp schizofrenii (76–80%). Ponad połowa pacjentów była już wcześniej hospitalizowana z powodu choroby, a około 80% pacjentów stosowało już wcześniej leczenie przeciwpsychotyczne.

Leczenie trwało 6 tygodni, a *cross-over* pomiędzy ramionami badania był niedozwolony. Wszyscy pacjenci przyjmowali raz dziennie doustnie 2 tabletki:

- LUR 40 mg: 1 tabletkę LUR 40 mg, 1 tabletkę PLC,
- LUR 80 mg: 1 tabletkę LUR 40 mg, 1 tabletkę PLC w dniach 1.–3., a następnie 2 tabletki LUR 40 mg,
- PLC: 2 tabletki PLC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena skuteczności terapii obejmująca zmianę wyniku w skali PANSS (ang. *Positive and negative syndrome scale*). Ponadto oceniano także skuteczność wyrażoną poprzez zmianę wyniku w skali CGI-S (ang. *Clinical Global Impression - Severity*) i CGAS (ang. *Children's Global Assessment Scale*), odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub remisję choroby, zmianę z masy ciała, toksyczność terapii oraz jakość życia.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności. Z kolei bezpieczeństwo terapii oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku.

Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu Goldman 2017 mogli kontynuować lub rozpocząć terapię podtrzymującą LUR w ramach 2-letniego przedłużenia badania (Correll 2020), opisanego w Rozdz. 3.3.2.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich domenach (Tabela 5).

Sponsorem badania była firma Sunovion Pharmaceuticals. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania Goldman 2017 przedstawiono w Aneksie B [4].

Tabela 5.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane

Domena	Goldman 2017
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Kompletność danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; **N** – niskie; **PW** – pewne zastrzeżenia

Ocena w domenach 3., 4. obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

3.3.2. Badanie dla LUR w terapii podtrzymującej (Correll 2020)

Badanie Correll 2020 (D1050302, NCT01914393 [54]) stanowiło wieloośrodkową, nierandomizowaną, otwartą (OL, ang. *open-label*), jednoramienną próbę kliniczną. Badanie jest przedłużeniem badania Goldman 2017 (opisanego w Rozdz. 3.1). Celem badania była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa LUR w terapii podtrzymującej pacjentów pediatrycznych. Do badania Correll 2020 włączano pacjentów, którzy uprzednio ukończyli jedno z 3 badań klinicznych dla LUR: D1050301 dla pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, D1050325 dla pacjentów ze zdiagnozowanym autyzmem, D1050326 dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą dwubiegunową. Ze względu na fakt, że przedmiotem niniejszej analizy są wyłączenie pacjenci ze schizofrenią, w szczególności skupiono się na tej grupie pacjentów z badania Correll 2020.

Do badania włączono 271 pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, którzy kontynuowali terapię LUR stosowanym w fazie randomizowanej lub rozpoczęli leczenie LUR po uprzednim stosowaniu PLC. Średni wiek w momencie rozpoczęcia badania OL wynosił 15,5 roku, a 2/3 pacjentów było w wieku od 15 do 17 lat. W badaniu przeważali pacjenci płci męskiej.

Okres leczenia wynosił 104 tygodnie, w trakcie którego wszyscy pacjenci otrzymywali LUR. Przez pierwszy tydzień uczestnicy badania otrzymywali 40 mg LUR, niezależnie od schematu leczenia przypisanego w badaniu DB. Następnie dawka LUR mogła być dostosowywana (20, 40, 60, 80 mg) w trakcie regularnych wizyt, które miały miejsce początkowo co 2 tyg. (do 8. tyg.), a następnie co miesiąc. Dostosowywanie dawki powinno dotyczyć zwiększenia lub zmniejszenia o jeden poziom (20 mg) w trakcie wizyty.

Parametrami ocenianymi w ramach badania było bezpieczeństwo, w tym wpływ na masę ciała pacjentów, a także skuteczność terapii mierzona w skali PANSS, CGI-S i CGAS oraz jakość życia.

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku w ramach OL.

Wiarygodność badania oceniono na 7 pkt. w skali NICE. Nie przyznano punktu z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny.

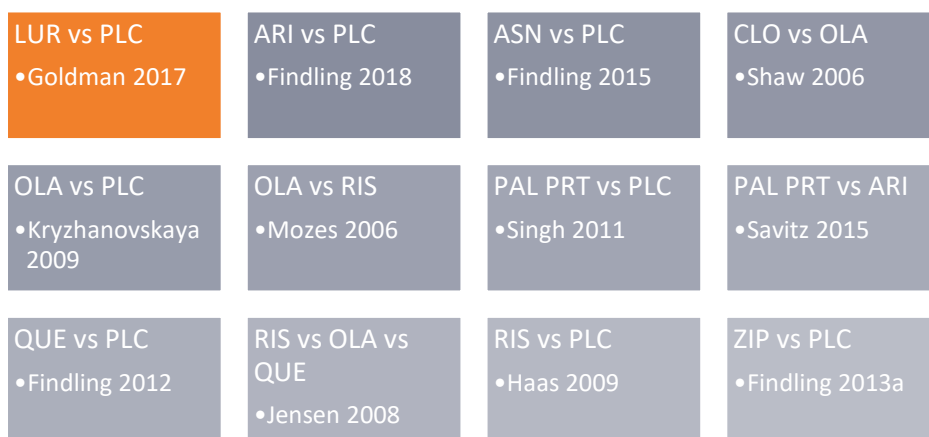
Sponsorem badania była firma Sunovion Pharmaceuticals. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania Correll 2020 przedstawiono w Aneksie B [4].

3.4. Analiza homogeniczności badań

3.4.1. Badania dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby

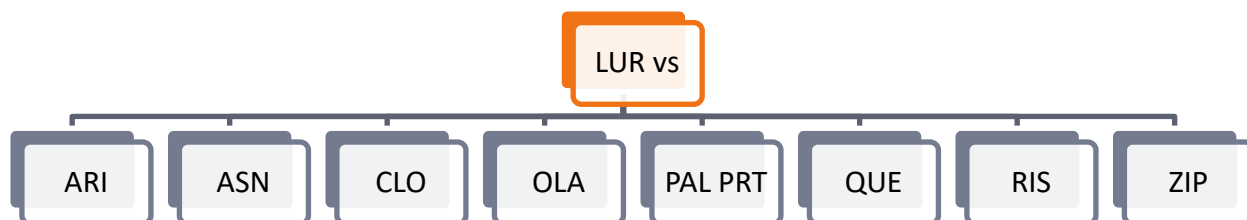
Do analizy klinicznej włączono 12 badań randomizowanych dotyczących terapii epizodu zaostrzenia choroby u młodzieży ze schizofrenią (Rysunek 6), które zostały włączone do przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Arango 2019 [5]. W metaanalizie sieciowej porównywano LUR z ARI, ASN, CLO, OLA, PAL o przedłużonym uwalnianiu (PRT, ang. *prolonged release tablets*), QUE, RIS i ZIP (Rysunek 4). Skróconą charakterystykę przeglądu systematycznego Arango 2019 oraz sieć porównań przedstawiono poniżej (Tabela 6, Rysunek 5).

Rysunek 3.
Badania dotyczące terapii podtrzymującej włączone do analizy klinicznej



PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*)

Rysunek 4.
Interwencje oceniane w metaanalizie sieciowej Arango 2019 [5]

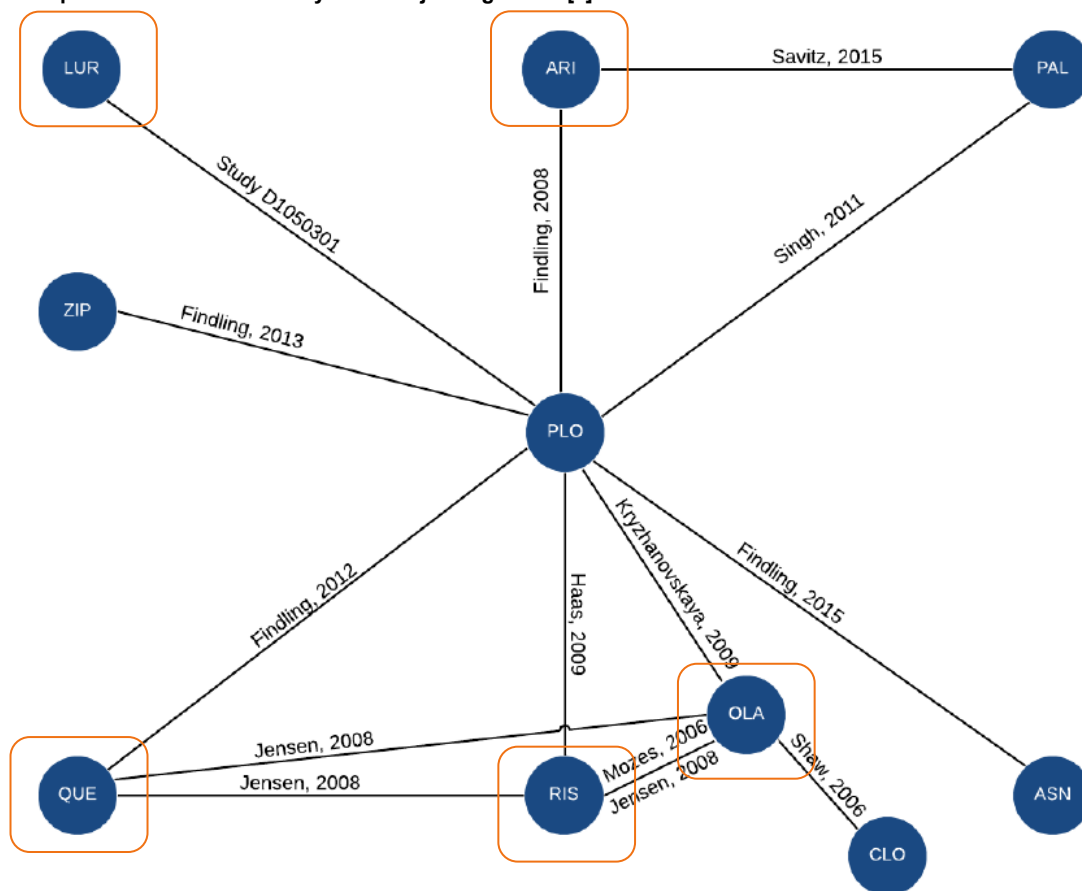


PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*)

Tabela 6.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Arango 2019 [5]

Metodyka	Oceniane interwencje
<p>Populacja: Pacjenci w wieku 13–17 lat, u których zdiagnozowano schizofrenię.</p> <p>Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: EMBASE (przez Ovid), MEDLINE (przez Ovid), The Cochrane Library (przez Ovid)</p> <p>Data ostatniego przeszukania: 04.06.2016 roku</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LUR, • ARI, • ASN, • CLO, • OLA, • RIS, • PAL ER, • QUE, • ZIP, • PLC

Rysunek 5.
Sieć porównań dla metaanalizy sieciowej Arango 2019 [5]



Pomarańczową ramką oznaczono interwencję i komparatory w niniejszej analizie klinicznej.

Badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączone do analizy klinicznej trwały od 6 do 12 tygodni, a liczba biorących udział w badaniu wynosiła od 25 (Shaw 2006, Mozes 2006) do 327 pacjentów (Goldman 2017). Większość badań stanowiła podwójnie zaślepienie randomizowane próby kliniczne, z wyjątkiem 2 badań (Mozes 2006, Jensen 2008), które stanowiły badania otwarte. Populacja pacjentów była zbliżona pomiędzy badaniami. W większości badań byli to wyłącznie pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią, z wyjątkiem jednego z mniejszych badań (N = 30) tj. pracy Jensen 2008 do którego włączano pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi, zaburzeniami schizotypowymi lub innymi nieokreślonymi zaburzeniami psychiatrycznymi, przy czym pacjenci z rozpoznaniem F20 (schizofrenia) / F21 (zaburzenia schizotypowe) / F25 (zaburzenia schizoafektywne) stanowili 70% (21 z 30 chorych). Ze względu na niską liczebność pacjentów w badaniu potencjalny wpływ ww. kwestii na wynik porównania sieciowego określono jako niski.

Ponadto do badania Shaw 2006 dla porównania CLO vs OLA włączano wyłącznie pacjentów opornych na leczenie co najmniej 2 lekami antypsychotycznymi. W 6 badaniach wiek pacjentów włączanych do próby klinicznej wynosił 13–17 lat, natomiast w pozostałych 6 badaniach zakres wieku pacjentów był nieznacznie szerszy i obejmował także starszych lub młodszych pacjentów (Tabela 7).

Wymagany wynik w skali PANSS odzwierciedlający stan zdrowia pacjenta był zróżnicowany w badaniach – w 3 badaniach (Singh 2011, Savitz 2015, Haas 2009) był to zakres od 60–120 pkt, w 4 badaniach (Goldman 2017, Findling 2008, Findling 2015, Findling 2012) kryterium włączenia stanowił wynik odpowiednio ≥ 70 , ≥ 70 , ≥ 80 , ≥ 60 pkt. W pozostałych 5 badaniach nie określono wymaganego wyniku w skali PANSS. Warto wspomnieć, że wyższy wynik w skali PANSS oznacza gorszy stan zdrowia pacjenta (Tabela 7).

W zdecydowanej większości badań skuteczność i bezpieczeństwo terapii wybranym lekiem przeciwpsychotycznym zostało porównane względem PLC, natomiast w 4 badaniach analizowano porównanie pomiędzy różnymi lekami przeciwpsychotycznymi. W 9 badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana wyniku w skali PANSS, a w pozostałych badaniach była to zmiana w skalach BPRS (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*), CGI-S, SANS (ang. *Schedule for the Assessment for Negative Symptoms*), SAPS (ang. *Schedule for the Assessment of Positive Symptoms*) oraz w skalach Bunney’a-Hamburga dla psychozy, depresji, manii i lęku. Ponadto w badaniach oceniano także odpowiedź na leczenie, zmianę w masie ciała oraz bezpieczeństwo terapii. Definicja odpowiedzi na leczenie różniła się pomiędzy badaniami i została szczegółowo przedstawiona poniżej (Tabela 8).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie C [4].

Tabela 7.
Analiza homogeniczności badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączonych do analizy klinicznej – populacja, interwencja i komparator

Badanie	Porównanie	Populacja	Odsetek pacjentów ze schizofrenią	Wymagany wynik w skali PANSS	Interwencja	Komparator	Liczebność	Okres leczenia
Goldman 2017 (DB)	LUR vs PLC	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	327/327 (100%)	≥70	<ul style="list-style-type: none"> LUR 40 mg LUR 80 mg 	<ul style="list-style-type: none"> PLC 	<ul style="list-style-type: none"> LUR 40 mg: 108 LUR 80 mg: 106 PLC: 112 	6 tygodni
Findling 2008 (DB)	ARI vs PLC	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	302/302 (100%)	≥70	<ul style="list-style-type: none"> ARI 10 mg ARI 30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> PLC 	<ul style="list-style-type: none"> ARI 10 mg: 100 ARI 30 mg: 102 PLC: 100 	6 tygodni
Findling 2015 (DB)	ASN vs PLC	Pacjenci w wieku 12–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	306/306 (100%)	≥80	<ul style="list-style-type: none"> ASN 2,5 mg ASN 5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> PLC 	<ul style="list-style-type: none"> ASN 2,5 mg: 98 ASN 5 mg: 106 PLC: 102 	8 tygodni
Shaw 2006 (DB)	CLO vs OLA	Pacjenci w wieku 7–16 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, oporni na leczenie co najmniej 2 lekami antypsychotycznymi	25/25 (100%)	bd	<ul style="list-style-type: none"> CLO 12,5-900 mg 	<ul style="list-style-type: none"> OLA 5-20 mg 	<ul style="list-style-type: none"> CLO 12,5-900 mg: 12 OLA 5-20 mg: 13 	8 tygodni
Kryzhanovskaya 2009 (DB)	OLA vs PLC	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	107/107 (100%)	bd	<ul style="list-style-type: none"> OLA 2,5-20 mg 	<ul style="list-style-type: none"> PLC 	<ul style="list-style-type: none"> OLA 2,5-20 mg: 72 PLC: 35 	6 tygodni
Mozes 2006 (OL)	OLA vs RIS	Pacjenci w wieku 9–14 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	25/25 (100%)	bd	<ul style="list-style-type: none"> OLA 2,5-20 mg 	<ul style="list-style-type: none"> RIS 0,25-4,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> OLA 2,5-20 mg: 12 RIS 0,25-4,5 mg: 13 	12 tygodni
Singh 2011 (DB)	PAL PRT vs PLC	Pacjenci w wieku 12–17 lat o wadze co najmniej 29 kg ze zdiagnozowaną schizofrenią, uprzednio biorący udział w co najmniej jednym badaniu dotyczącym leku antypsychotycznego	200/200 (100%)	60-120	<ul style="list-style-type: none"> PAL PRT 1,5 mg PAL PRT 3/6 mg PAL PRT 6/12 mg 	<ul style="list-style-type: none"> PLC 	<ul style="list-style-type: none"> PAL PRT 1,5 mg: 54 PAL PRT 3/6 mg: 48 PAL PRT 6/12 mg: 47 PLC: 51 	6 tygodni
Savitz 2015 (DB)	PAL PRT vs ARI	Pacjenci w wieku 12–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	228/228 (100%)	60-120	<ul style="list-style-type: none"> PAL PRT 3-9 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ARI 5-15 mg 	<ul style="list-style-type: none"> PAL PRT 3-9 mg: 112 ARI 5-15 mg: 114 	8 tygodni

Badanie	Porównanie	Populacja	Odsetek pacjentów ze schizofrenią	Wymagany wynik w skali PANSS	Interwencja	Komparator	Liczebność	Okres leczenia
Findling 2012 (DB)	QUE vs PLC	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	220/220 (100%)	≥60	<ul style="list-style-type: none"> • QUE 400 mg • QUE 800 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • QUE 400 mg: 73 • QUE 800 mg: 74 • PLC: 73 	6 tygodni
Jensen 2008 (OL)	RIS vs OLA vs QUE	Pacjenci w wieku 10–18 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi, zaburzeniami schizotypowymi lub innymi nieokreślonymi zaburzeniami psychotycznymi	21/30 (70%)*	bd	<ul style="list-style-type: none"> • RIS 0,5-6 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • OLA 5-20 mg • QUE 100-800 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • RIS 0,5-6 mg: 10 • OLA 5-20 mg: 10 • QUE 100-800 mg: 10 	12 tygodni
Haas 2009 (DB)	RIS vs PLC	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	160/160 (100%)	60-120	<ul style="list-style-type: none"> • RIS 1-3 mg • RIS 4-6 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • RIS 1-3 mg: 55 • RIS 4-6 mg: 51 • PLC: 54 	6 tygodni
Findling 2013a (DB)	ZIP vs PLC	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią	283/283 (100%)	bd	<ul style="list-style-type: none"> • ZIP 80-160 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC 	<ul style="list-style-type: none"> • ZIP 80-160 mg: 193 • PLC: 90 	6 tygodni

DB – podwójnie zaślepienie faz badania (ang. *double-blind*); OL – otwarta faza badania (ang. *open-label*); PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*)

* ICD-10: F20 (schizofrenia) / F21 (zaburzenia schizotypowe) / F25 (zaburzenia schizoafektywne).

Tabela 8.

Analiza homogeniczności badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączonych do analizy klinicznej – punkty końcowe

Badanie	Porównanie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Najważniejsze pozostałe punkty końcowe	Definicja odpowiedzi na leczenie
Goldman 2017 (DB)	LUR vs PLC	Zmiana w skali PANSS (w 6 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, jakość życia, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥20% względem wartości początkowej
Findling 2008 (DB)	ARI vs PLC	Zmiana w skali PANSS (w 6 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S i CGI-I, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, zmiana masy ciała, jakość życia, bezpieczeństwo terapii	Nie oceniano
Findling 2015 (DB)	ASN vs PLC	Zmiana w skali PANSS (w 8 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥30% względem wartości początkowej oraz w podskalach dotyczących objawów pozytywnych i negatywnych

Badanie	Porównanie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Najważniejsze pozostałe punkty końcowe	Definicja odpowiedzi na leczenie
Shaw 2006 (DB)	CLO vs OLA	Zmiana w skalach CGI-S, SANS, SAPS, BPRS-24 oraz w skalach Bunney'a-Hamburga dla psychozy, depresji, manii i lęku (w 8. tyg.)	Zmiana w skali CGI-S, zmiana w skali BPRS-24, zmiana w skali Bunney-Hamburg, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali BPRS-24 o >20% względem wartości początkowej oraz wynik w skali CGI-S <3 pkt. lub wynik w skali BPRS-24 po zakończeniu leczenia ≤35 pkt.
Kryzhanovskaya 2009 (DB)	OLA vs PLC	Zmiana w skali BPRS-C (w 6 tyg.)	Zmiana w skali PANSS, zmiana w skali CGI-S i CGI-I, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali BPRS-C o ≥30% względem wartości początkowej oraz wynik w skali CGI-S ≤3 pkt.
Mozes 2006 (OL)	OLA vs RIS	Zmiana w skali PANSS (w 12 tyg.)	Zmiana w skali BPRS, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, bezpieczeństwo terapii	Nie oceniano
Singh 2011 (DB)	PAL PRT vs PLC	Zmiana w skali PANSS (w 6 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S, zmiana w skali CGAS, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥20% względem wartości początkowej
Savitz 2015 (DB)	PAL PRT vs ARI	Zmiana w skali PANSS (w 8 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S, zmiana w skali PSP, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥20% względem wartości początkowej
Findling 2012 (DB)	QUE vs PLC	Zmiana w skali PANSS (w 6 tyg.)	Zmiana w skali BPRS, zmiana w skali CGI-S i CGI-I, zmiana w skali CGAS, zmiana w skali CGSQ, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥30% względem wartości początkowej
Jensen 2008 (OL)	RIS vs OLA vs QUE	Zmiana w skali PANSS (w 12 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana w skali CGAS, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥40% względem wartości początkowej
Haas 2009 (DB)	RIS vs PLC	Zmiana w skali PANSS (w 6 tyg.)	Zmiana w skali CGI-S i CGI-I, ocena w skali CGAS, ocena objawów pozytywnych, negatywnych, odpowiedź na leczenie, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Zmniejszenie wyniku w skali PANSS o ≥20% względem wartości początkowej
Findling 2013a (DB)	ZIP vs PLC	Zmiana w skali BPRS-C (w 6 tyg.)	Zmiana w skali PANSS, zmiana w skali CGI-S i CGI-I, zmiana w skali CGAS, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo terapii	Nie oceniano

BPRS - Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej-24 (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale-24*), CGAS – skala ogólnej oceny dzieci (ang. *Children's global assessment scale*); CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę stanu pacjenta (ang. *Clinical global impression – improvement scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical global impression – severity of illness*); CGSQ – ang. *Caregiver Strain Questionnaire*, DB – podwójnie zaślepiena faza badania (ang. *double-blind*); GAPD – *Global Assessment of Psychosocial Disability*; OL – otwarta faza badania (ang. *open-label*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); PRT – tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged release tablets*); PSP - *Personal and Social Performance*; SANS – Skala Oceny Objawów Negatywnych (ang. *Schedule for the Assessment for Negative Symptoms*); SAPS – Skala Oceny Objawów Pozytywnych (ang. *Schedule for the Assessment of Positive Symptoms*).

3.4.2. Badania dotyczące terapii podtrzymującej

Do analizy klinicznej włączono 13 badań dotyczących terapii podtrzymującej u młodzieży ze schizofrenią (Rysunek 6), w których liczebność wahała się w zakresie od 19 do 390 uczestników, natomiast okres leczenia wynosił od 12 tygodni do 72 miesięcy. W przypadku większości badań populację stanowiła młodzież w wieku 13–17 ze zdiagnozowaną schizofrenią. W 3 badaniach (Dittmann 2008, Kumra 2008, Findling 2010) uwzględniono również zaburzenia schizofrenopodobne oraz schizoafektywne, jednak w tych badaniach odsetek pacjentów z diagnozą schizofrenii wynosił od 61 do 84%. Ponadto w 5 badaniach (Dabkowska 2002, Dittmann 2008, Kumra 2008, Ross 2003, Findling 2010) wiek pacjentów cierpiących z powodu schizofrenii był szerszy niż 13–17 lat (zakres wieku: 6-21 lat). Najczęściej ocenianym pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku w skali PANSS. W pozostałych badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: bezpieczeństwo terapii, zmiana wyniku w innych skalach oceny stanu psychicznego pacjenta, zmiana wartości BMI oraz czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych (Tabela 9).

Szczegółową charakterystykę badań oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie D [4].

Rysunek 6.
Badania dotyczące terapii podtrzymującej włączone do analizy klinicznej

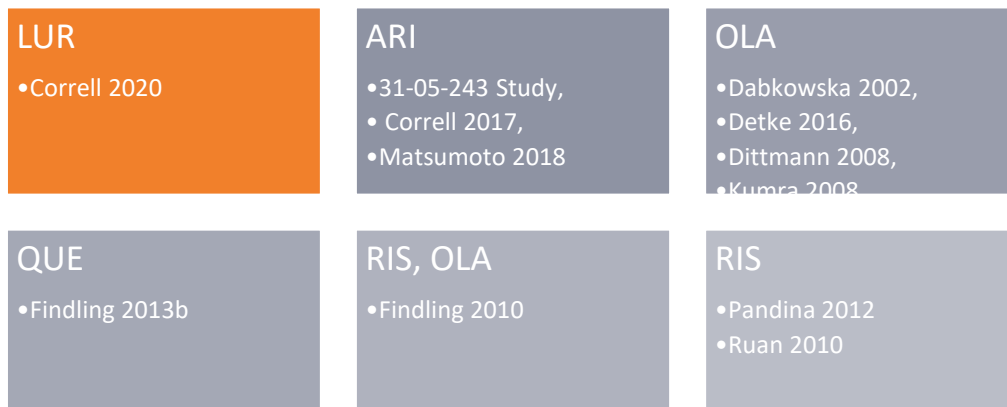


Tabela 9.
Analiza homogeniczności badań dla terapii podtrzymującej włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Oceniane interwencje	Liczebność	Populacja	Odsetek pacjentów ze schizofrenią	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Okres leczenia
Corell 2020 (OL, nRCT)	LUR	271	Pacjenci w wieku 13–17 ^b lat ze zdiagnozowaną schizofrenią ^a	271/271 (100%) ^a	Bezpieczeństwo terapii	104 tygodnie
31-05-243 (OL, nRCT)	ARI	85	Pacjenci w wieku 13–17 ^c lat ze zdiagnozowaną schizofrenią.	85/85 (100%)	Bezpieczeństwo terapii	72 miesiące
Corell 2017 (DB, RCT)	ARI vs PLC	146	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią.	146/146 (100%)	Czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego się nawrotu w DB fazie badania	52 tygodnie
Matsumoto 2018 (OL, nRCT)	ARI	68	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią.	68/68 (100%)	Zmiana wyniku w skali PANSS (52. tydzień)	52 tygodnie
Dabkowska 2002 (OL, nRCT)	OLA	19	Pacjenci w wieku 12–19 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią.	19/19 (100%)	Zmiana wyniku w skali PANSS (18. miesiąc)	18 miesięcy
Detke 2016 (OL, RCT)	OLA (standardowa terapia behawioralna) vs OLA (intensywna terapia behawioralna)	87	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią ^d	87/87 (100%) ^d	Zmiana wartości BMI (52. tydzień)	52 tygodnie
Dittmann 2008 (OL, nRCT)	OLA	96	Pacjenci w wieku 12–21 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi lub schizofrenopodobnymi	81/96 (84%)	Zmiana wyniku w skali BPRS (6. tydzień)	24 tygodnie
Kumra 2008 (OL, RCT)	CLO vs OLA	33	Pacjenci w wieku 10–18 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią lub chorobą schizoafektywną	20/33 (61%)	Zmiana wyniku w skali BPRS (24. tydzień) ^e , zmiana wyn ku w skali CGI-S (24. tydzień) ^e , zmiana wyniku w skali SANS (24. tydzień) ^e , zmiana wyn ku w skali CGAS (24. tydzień) ^e , zmiana wyniku w skali STESS (24. tydzień) ^e .	12 tygodni
Ross 2003 (OL, nRCT)	OLA	19	Pacjenci w wieku 6–15 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią dziecięcą	19/19 (100%)	Zmiana wyniku w skali BPRS-C (12. miesiąc), zmiana wyn ku w skali SAPS (12. miesiąc), zmiana wyniku w skali SANS (12. miesiąc), zmiana wyniku w skali CGAS (12. miesiąc).	12 miesięcy

Badanie	Oceniane interwencje	Liczebność	Populacja	Odsetek pacjentów ze schizofrenią	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Okres leczenia
Findling 2013 (OL, nRCT)	QUE	175	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią ^f	175/175 (100%) ^f	Bezpieczeństwo terapii	26 tygodni
Findling 2010 (DB, RCT)	OLA vs RIS vs MOL	54	Pacjenci w wieku 8–19 ^b lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizofrenopodobnymi lub chorobą schizoafektywną.	35/54 (65%)	Zmiana wyniku w skali PANSS (52. tydzień) ^h	44 tygodni
Pandina 2012 (OL, nRCT)	RIS	390	Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią.	386/390 (99%) ^g	Zmiana wyniku w skali PANSS (6. miesiąc)	6–12 miesięcy
Ruan 2010 (OL, nRCT)	RIS	31	Pacjenci w wieku 13–18 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią.	31/31 (100%)	Zmiana wyniku w skali PANSS (24. tydzień)	24 tygodnie

BPRS - Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej-24 (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale-24*), CGAS – skala ogólnej oceny dzieci (ang. *Children's global assessment scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical global impression – severity of illness*); DB – podwójnie zaślepienie faz badania (ang. *double-blind*); OL – otwarta faza badania (ang. *open-label*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SANS – Skala Oceny Objawów Negatywnych (ang. *Schedule for the Assessment for Negative Symptoms*); SAPS – Skala Oceny Objawów Pozytywnych (ang. *Schedule for the Assessment of Positive Symptoms*)

- a) W badaniu brały również osoby ze zdiagnozowanym autyzmem oraz chorobą dwubiegunową, jednak wyniki oraz charakterystyka pacjentów ze schizofrenią raportowana była oddzielnie, w związku z czym w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów ze schizofrenią.
- b) Wiek w momencie rozpoczęcia badania podwójnie zaślepieniego (DB, ang. *double-blinded*).
- c) Do badania włączono również osoby dorosłe, które ukończyły 18 lat w trakcie badania 31-03-241 lub poprzedzającego je podwójnie zaślepieniego badania 31-03-239.
- d) W badaniu brały również osoby ze zdiagnozowaną chorobą afektywną dwubiegunową typu I, jednak wyniki oraz charakterystyka pacjentów ze schizofrenią raportowana była oddzielnie, w związku z czym w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów ze schizofrenią.
- e) Okres obejmujący 12 tygodni terapii zaostrzenia choroby oraz 12 tygodni terapii podtrzymującej.
- f) W badaniu brały również osoby z epizodem manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, jednak wyniki oraz charakterystyka pacjentów ze schizofrenią raportowana była oddzielnie, w związku z czym w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów ze schizofrenią.
- g) U 4 pacjentów (1%) zdiagnozowano zaburzenia schizofrenopodobne.
- e) Okres obejmujący 8 tygodni terapii zaostrzenia choroby oraz 44 tygodnie terapii podtrzymującej.

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Wyniki badania dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby

4.1.1. Zmiana wyniku w skali PANSS

Stosowanie LUR w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży przyczyniło się do istotnego statystycznie spadku wyniku w skali PANSS, w porównaniu ze stosowaniem PLC, co odzwierciedla poprawę stanu psychicznego pacjenta. Znamienne statystycznie różnice w zmianie wyniku w skali PANSS ogółem pomiędzy ramionami LUR i PLC odnotowano zarówno dla dawki 40 mg (MD = -8,10 [-12,53; -3,67], wartość $p < 0,001$), jak i 80 mg (MD = -7,80 [-12,23; -3,37], wartość $p < 0,05$). Także w odniesieniu do zmiany poszczególnych podskalach PANSS, tj. dotyczących objawów pozytywnych, objawów negatywnych, psychopatologii ogólnej i pobudliwości, odnotowano istotną statystycznie przewagę LUR nad PLC (Tabela 10, Wykres 1).

Poprawa wyniku w skali PANSS była zbliżona w grupie pacjentów w wieku 13–15 lat oraz wśród starszych pacjentów w wieku 16–17 lat (Tabela 11). Wyniki w skali PANSS były także spójne niezależnie od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej. Terapia LUR wiązała się istotnym statystycznie spadkiem wyniku w skali PANSS ogółem względem grupy otrzymującej PLC zarówno wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (wartość $p < 0,05$), jak i wśród pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (wartość $p < 0,001$, Tabela 11, Wykres 2).

Tabela 10.
Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR		PLC		LUR vs PLC	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
LUR 40 mg						
Zmiana wyniku w skali PANSS w 6. tyg.	Ogółem	110	-18,6 (1,6)*	112	-10,5 (1,6)	-8,10 [-12,53; -3,67]
	Objawy pozytywne	110	-6,3 (0,5)*	112	-3,1 (0,5)	-3,20 [-4,59; -1,81]
	Objawy negatywne	110	-4,0 (0,5)**	112	-2,3 (0,5)	-1,70 [-2,68; -0,72]
	Psychopatologia ogólna	110	-8,1 (0,8)**	112	-5,3 (0,8)	-2,80 [-5,02; -0,58]
	Pobudliwość	110	-1,7 (0,3)**	112	-0,6 (0,3)	-1,10 [-1,93; -0,27]

Punkt końcowy	LUR		PLC		LUR vs PLC	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
LUR 80 mg						
Zmiana wyniku w skali PANSS w 6. tyg	Ogółem	104	-18,3 (1,6)*	112	-10,5 (1,6)	-7,80 [-12,23; -3,37]
	Objawy pozytywne	104	-6,3 (0,5)*	112	-3,1 (0,5)	-3,20 [-4,59; -1,81]
	Objawy negatywne	104	-3,8 (0,5)**	112	-2,3 (0,5)	-1,50 [-2,89; -0,11]
	Psychopatologia ogólna	104	-8,1 (0,8)**	112	-5,3 (0,8)	-2,80 [-5,02; -0,58]
	Pobudliwość	104	-2,4 (0,3)*	112	-0,6 (0,3)	-1,80 [-2,63; -0,97]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,001.

** Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,05.

Tabela 11.

Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od wieku pacjentów

Punkt końcowy	Podgrupa	LUR		PLC		LUR vs PLC
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
LUR 40 mg						
Zmiana wyniku w skali PANSS ogółem w 6. tyg.	13–15 lat	50	-18,0 (bd)	55	-10,1 (bd)	-7,9 [bd; bd]
	16–17 lat	58	-16,2 (bd)	57	-7,7 (bd)	-8,5 [bd; bd]
LUR 80 mg						
Zmiana wyniku w skali PANSS ogółem w 6. tyg.	13–15 lat	55	-17,8 (bd)	55	-10,1 (bd)	-7,7 [bd; bd]
	16–17 lat	51	-15,7 (bd)	57	-7,7 (bd)	-8,0 [bd; bd]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

Tabela 12.

Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

Punkt końcowy	LUR		PLC		LUR vs PLC	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Nieleczeni uprzednio						
Zmiana wyniku w skali PANSS w 6. tyg.	Ogółem	39	-25,0 (bd)*	18	-14,4 (bd)*	-10,60 [bd; bd]
	Objawy pozytywne	39	-8,8 (bd)**	18	-4,5 (bd)**	-4,3 [bd; bd]
	Objawy negatywne	39	-4,8 (bd)	18	-3,0 (bd)	-1,8 [bd; bd]
Leczeni uprzednio						
Zmiana wyniku w skali PANSS w 6. tyg.	Ogółem	175	-17,3 (bd)**	94	-10,0 (bd)**	-7,30 [bd; bd]
	Objawy pozytywne	175	-5,9 (bd)*	94	-3,1 (bd)*	-2,8 [bd; bd]
	Objawy negatywne	175	-3,7 (bd)**	94	-2,2 (bd)**	-1,5 [bd; bd]

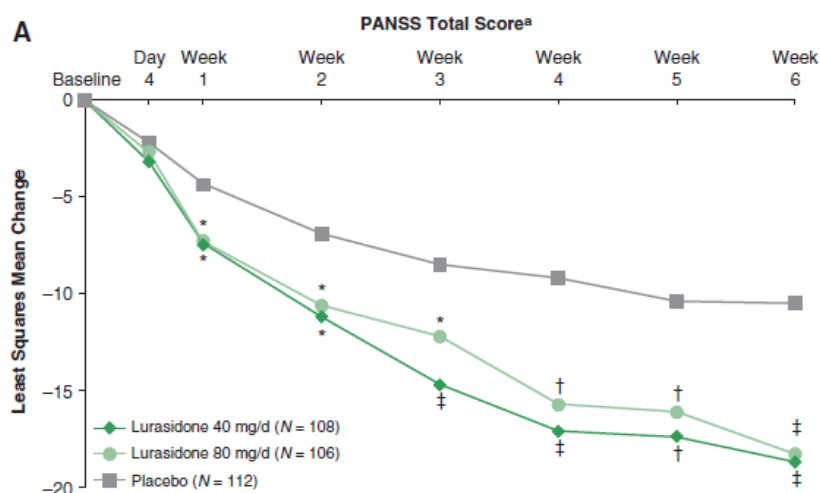
Dane z publikacji Correll 2019e.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,05.

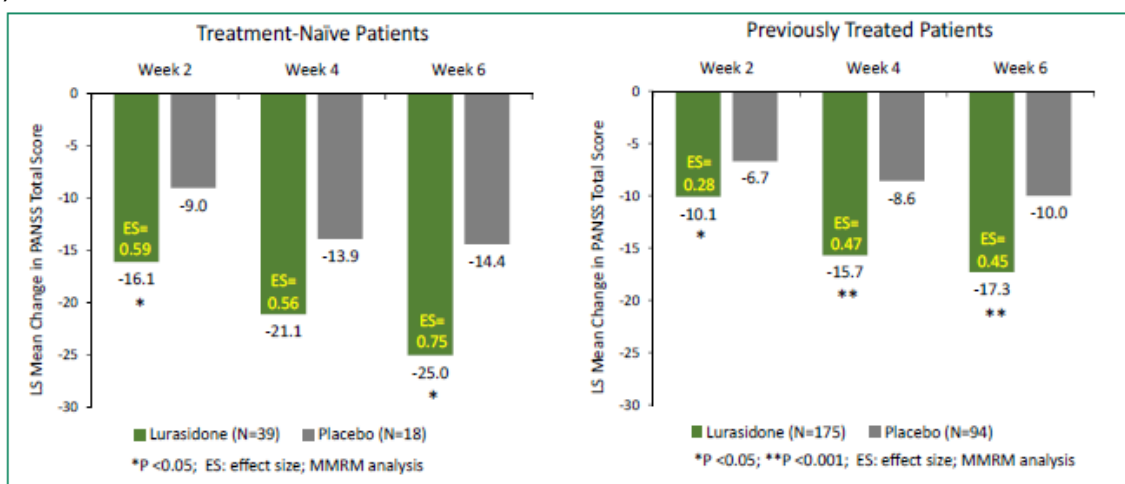
** Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,001.

Wykres 1.
Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży



Źródło: Goldman 2017.

Wykres 2.
Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)



Źródło: Correll 2019e.

4.1.2. Zmiana wyniku w skali CGI-S

Terapia LUR wśród młodzieży z epizodem zaostrzenia choroby spowodowała istotny statystycznie spadek wyniku w skali CGI-S względem ramienia PLC zarówno wśród pacjentów otrzymujących LUR w dawce 40 mg (MD = -0,50 [-0,78; -0,22], wartość p <0,001), jak i wśród pacjentów otrzymujących LUR w dawce 80 mg (MD = -0,40 [-0,68; -0,12], wartość p <0,01). Spadek wyniku w skali CGI-S oznacza poprawę stanu pacjenta (Tabela 13, Wykres 3).

Istotna statystycznie przewaga LUR nad PLC w odniesieniu do zmiany wyniku w skali CGI-S była obserwowana niezależnie od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (Tabela 14, Wykres 4).

Tabela 13.
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR		PLC		LUR vs PLC
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
LUR 40 mg					
Zmiana wyniku w skali CGI-S w 6. tyg.	110	-1,0 (0,1)*	112	-0,5 (0,1)	-0,50 [-0,78; -0,22]
LUR 80 mg					
Zmiana wyniku w skali CGI-S w 6. tyg.	104	-0,9 (0,1)**	112	-0,5 (0,1)	-0,40 [-0,68; -0,12]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,001.

** Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,01.

Tabela 14.
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

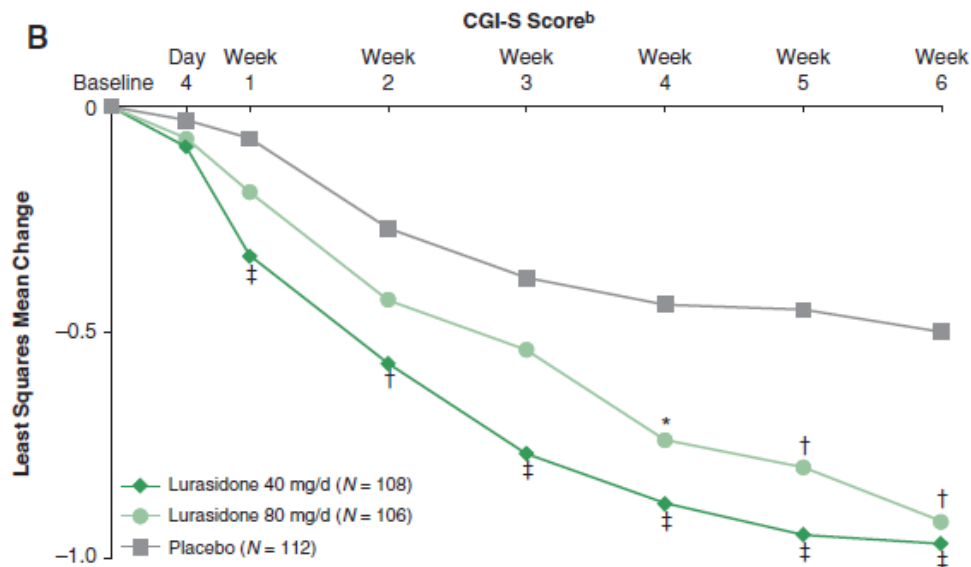
Punkt końcowy	LUR		PLC		LUR vs PLC
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
Nieleczeni uprzednio					
Zmiana wyniku w skali CGI-S w 6. tyg.	39	-1,1 (bd)*	18	-0,3 (bd)*	-0,80 (bd)
Leczeni uprzednio					
Zmiana wyniku w skali CGI-S w 6. tyg.	175	-0,91 (bd)*	94	-0,55 (bd)*	-0,36 (bd)

Dane z publikacji Correll 2019e.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,01.

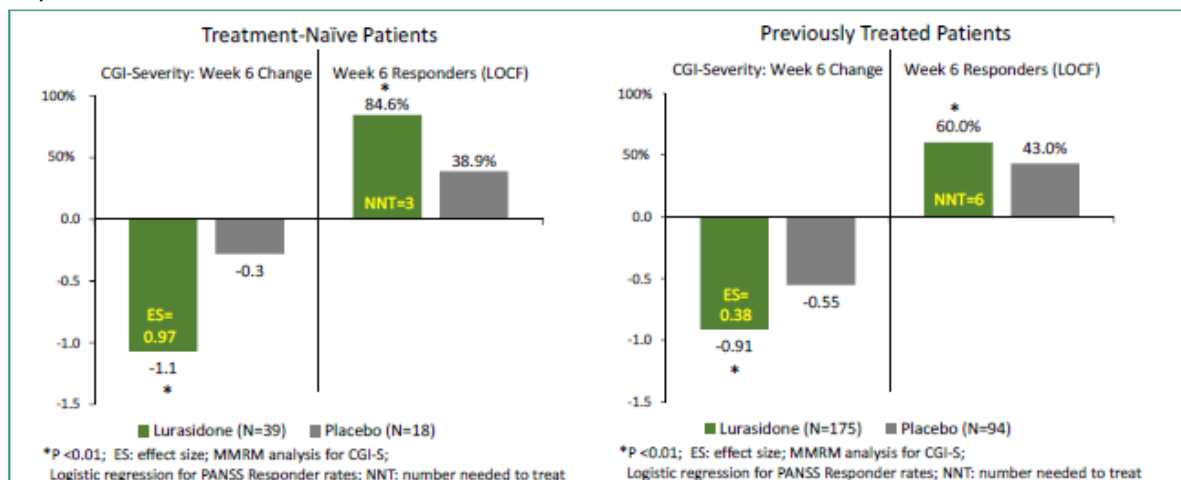
Wykres 3.
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii schizofrenii u młodzieży



Źródło: Goldman 2017.

Wykres 4.

Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)



Źródło: Correll 2019e.

4.1.3. Zmiana wyniku w skali CGAS

Wśród pacjentów leczonych LUR odnotowano istotny statystycznie wzrost wyniku w skali CGAS w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących PLC. Również w tym przypadku istotną statystycznie przewagę względem PLC obserwowano wśród pacjentów otrzymujących LUR w dawce 40 mg (MD = 4,60 [1,55; 7,65], wartość p<0,01), jak i wśród pacjentów otrzymujących LUR w dawce 80 mg (MD = 4,90 [1,71; 8,09], wartość p<0,001). W przeciwieństwie do skali PANSS i CGI-S, w skali CGAS poprawę stanu pacjenta odzwierciedla wzrost wyniku (Tabela 15).

Tabela 15.

Zmiana wyniku w skali CGAS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR		PLC		LUR vs PLC
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
LUR 40 mg					
Zmiana wyniku w skali CGAS w 6. tyg.	110	10,7 (1,1)*	112	6,1 (1,1)	4,60 [1,55; 7,65]
LUR 80 mg					
Zmiana wyniku w skali CGAS w 6. tyg.	104	11,0 (1,2)**	112	6,1 (1,1)	4,90 [1,71; 8,09]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,01.

** Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,001.

4.1.4. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie definiowaną jako $\geq 20\%$ poprawę (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej był wyższy wśród pacjentów otrzymujących LUR w dawce 40 mg (64%) oraz LUR w dawce 80 mg (65%) w porównaniu z grupą pacjentów

otrzymujących PLC (42%), a różnice te były istotne statystycznie (wartość $p < 0,001$, Tabela 16; Tabela 17, Wykres 5).

Ponadto odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję choroby definiowaną jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności) był wyższy wśród pacjentów leczonych LUR (36% dla obu dawek) niż u pacjentów z ramienia PLC (30%; Tabela 16).

Tabela 16.
Odpowiedź na leczenie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
LUR 40 mg				
Odpowiedź na leczenie 20% w 6. tyg. ^a	70/110 (64%)*	47/112 (42%)	2,42 [1,41; 4,15]	NNT = 5 [3; 12]
Remisja w 6. tyg. ^b	40/110 (36%)	33/112 (30%)	1,37 [0,78; 2,40]	0,07 [-0,05; 0,19]
LUR 80 mg				
Odpowiedź na leczenie 20% w 6. tyg. ^a	68/104 (65%)*	47/112 (42%)	2,61 [1,51; 4,53]	NNT = 5 [3; 10]
Remisja w 6. tyg. ^b	37/104 (36%)	33/112 (30%)	1,32 [0,75; 2,34]	0,06 [-0,06; 0,19]

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC $< 0,001$.

a) Odpowiedź na leczenie definiowana jako $\geq 20\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej.

b) Remisja definiowana jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności).

Tabela 17.
Odpowiedź na leczenie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

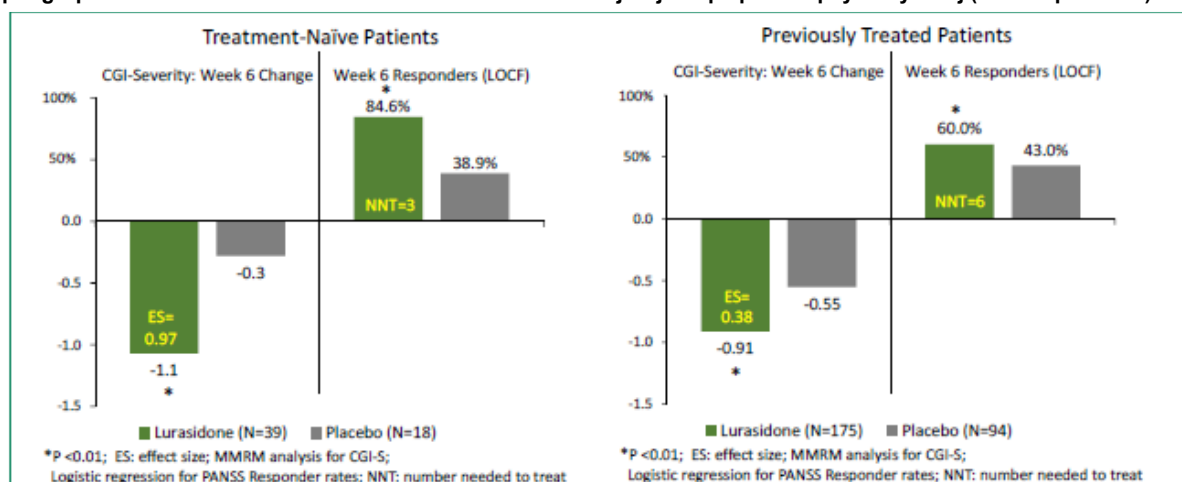
Punkt końcowy	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]
Nieleczeni uprzednio				
Odpowiedź na leczenie 20% w 6. tyg. ^a	33/39 (85%)	7/18 (39%)	8,64 [2,39; 31,28]	NNT = 3 [2; 5]
Leczeni uprzednio				
Odpowiedź na leczenie 20% w 6. tyg. ^a	105/175 (60%)	40/94 (43%)	2,03 [1,22; 3,37]	NNT = 6 [4; 20]

Dane z publikacji Correll 2019e.

a) Odpowiedź na leczenie definiowana jako $\geq 20\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej.

Wykres 5.

Odpowiedź na leczenie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)



Źródło: Correll 2019e.

4.1.5. Zmiana w masie ciała

Zmiana w masie ciała była nieznacznie wyższa wśród pacjentów stosujących terapię LUR (LUR 40 mg: 0,17 kg, LUR 80 mg: 0,49 kg) w porównaniu z grupą stosującą PLC (0,05 kg). Różnice te nie były istotne statystycznie, co dowodzi, że terapia LUR nie wpływa na wzrost masy ciała pacjentów ze schizofrenią (Tabela 18).

Tabela 18.

Zmiana w masie ciała dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR 40 mg		PLC		LUR vs PLC
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
LUR 40 mg					
Zmiana w masie ciała w kg	110	0,17 (0,2)	112	0,05 (0,2)	0,12 [-0,43; 0,67]
LUR 80 mg					
Zmiana w masie ciała w kg	104	0,49 (0,2)	112	0,05 (0,2)	0,44 [-0,11; 0,99]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)
Okres obserwacji: 6 tyg.

4.1.6. Zaprzestanie terapii

Odsetki pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu zdarzeń niepożądanych czy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej były wyższe w grupie pacjentów otrzymujących PLC w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali terapię LUR w dawce 40 mg lub 80 mg. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie (Tabela 19).

Tabela 19.
Zaprzestanie terapii dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Przyczyna	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
LUR 40 mg				
Ogółem	12/108 (11%)	20/113 (18%)	0,58 [0,27; 1,26]	-0,07 [-0,16; 0,03]
Zdarzenia niepożądane^a	5/108 (5%)	9/113 (8%)	0,56 [0,18; 1,73]	-0,03 [-0,10; 0,03]
Niewystarczająca odpowiedź kliniczna	1/108 (1%)	4/113 (4%)	0,25 [0,03; 2,32]	-0,03 [-0,06; 0,01]
LUR 80 mg				
Ogółem	10/106 (9%)	20/113 (18%)	0,48 [0,22; 1,09]	-0,08 [-0,17; 0,01]
Zdarzenia niepożądane^a	3/106 (3%)	9/113 (8%)	0,34 [0,09; 1,28]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Niewystarczająca odpowiedź kliniczna	2/106 (2%)	4/113 (4%)	0,52 [0,09; 2,92]	-0,02 [-0,06; 0,03]

Okres obserwacji: 6 tyg.

a) Zdarzenia niepożądane najczęściej prowadzące do zaprzestania terapii to pogorszenie schizofrenii – 2% w ramieniu LUR 40 mg, 1% w ramieniu LUR 80 mg, 5% w ramieniu PLC. Pozostałe zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii obejmowały niepokój, myśli samobójcze, nadwrażliwość, rozdrażnienie i myśli o zabiciu innej osoby. Każde z tych zdarzeń wystąpiło u 1 pacjenta.

4.1.7. Zdarzenia niepożądane

W populacji pacjentów otrzymujących terapię LUR w dawce 40 mg i 80 mg istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PLC było ryzyko wystąpienia AE uznanych za związane z leczeniem (Tabela 20).

Ponadto wśród pacjentów otrzymujących LUR istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC było ryzyko wystąpienia szczegółowych AE:

- dla porównania LUR 40 mg vs PLC:
 - nudności,
 - akatyzyja,
 - wymioty,
- dla porównania LUR 80 mg vs PLC:
 - nudności,
 - akatyzyja (Tabela 21).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badań odnośnie do ryzyka wystąpienia szczegółowych SAE, które raportowane były dla nielicznej grupy pacjentów (Tabela 22).

Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami LUR 40 mg i PLC odnośnie do ryzyka zmian w wynikach badań laboratoryjnych. Z kolei dla porównania LUR 80 mg vs PLC odnotowano następujące różnice, które były istotne statystycznie:

- wzrost poziomu cholesterolu całkowitego w ramieniu LUR 80 mg,
- wzrost poziomu prolaktyny u kobiet w ramieniu LUR 80 mg (Tabela 23).

Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi oceniano zgodnie ze skalą do oceny skłonności samobójczych opracowaną na Uniwersytecie Columbia (C-SSRS, ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*), która zawiera pytania dotyczące myśli i zachowań samobójczych oraz pozwala na przewidzenie próby samobójczej. Odsetek ten był najwyższy wśród pacjentów otrzymujących LUR w dawce 40 mg i wynosił 6%, jednak w grupie pacjentów otrzymujących LUR w dawce 80 mg był najniższy i wynosił 1%. W grupie PLC odsetek pacjentów z myślami samobójczymi był zbliżony do odsetka dla LUR 40 mg wynosił 5%. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (Tabela 24).

W badaniu oceniano także występowanie i nasilenie wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów z wykorzystaniem skali nieprawidłowych ruchów mimowolnych (AIMS, ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*), skali akatyzji Barnesa (BARS, ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*), skróconej skali pozwalającej na ocenę funkcji poznawczych (CBB, ang. *Cogstate Brief Battery*) oraz skali objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (SAS, ang. *Simpson-Angus Scale*). Różnice w wynikach tych skal pomiędzy ramionami badań były niewielkie i nieistotne klinicznie oraz statystycznie (Tabela 25).

Tabela 20.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Zdarzenie niepożądane	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
LUR 40 mg				
AE ogółem	70/110 (64%)	64/112 (57%)	1,31 [0,77; 2,25]	0,06 [-0,06; 0,19]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	6/110 (6%)*	9/112 (8%)*	0,66 [0,23; 1,92]	-0,03 [-0,09; 0,04]
AE uznane za związane z leczeniem	48/110 (44%)*	33/112 (30%)*	1,85 [1,06; 3,23]	NNH = 7 [3; 61]
Poważne AE ogółem (ang. severe)	7/110 (6%)	6/112 (5%)	1,20 [0,39; 3,69]	0,01 [-0,05; 0,07]
SAE ogółem	4/110 (4%)	9/112 (8%)	0,43 [0,13; 1,45]	-0,04 [-0,11; 0,02]
SAE prowadzące do zaprzestania terapii	3/110 (3%)*	7/112 (6%)*	0,42 [0,11; 1,67]	-0,04 [-0,09; 0,02]
SAE uznane za związane z leczeniem	1/110 (1%)*	4/112 (4%)*	0,25 [0,03; 2,25]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Zgon	0/110 (0%)	0/112 (0%)	nd	nd
LUR 80 mg				
AE ogółem	67/104 (64%)	64/112 (57%)	1,36 [0,78; 2,35]	0,07 [-0,06; 0,20]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	2/104 (2%)*	9/112 (8%)*	0,22 [0,05; 1,06]	NNT = 17 [9; 134]
AE uznane za związane z leczeniem	46/104 (44%)*	33/112 (30%)*	1,90 [1,08; 3,33]	NNH = 6 [3; 49]
Poważne AE ogółem (ang. severe)	0/104 (0%)	6/112 (5%)	0,08 [0,004; 1,41]	NNT = 19 [11; 116]
SAE ogółem	2/104 (2%)	9/112 (8%)	0,22 [0,05; 1,06]	NNT = 17 [9; 234]
SAE prowadzące do zaprzestania terapii	1/104 (1%)*	7/112 (6%)*	0,15 [0,02; 1,20]	NNT = 19 [10; 234]

Zdarzenie niepożądane	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
SAE uznane za związane z leczeniem	1/104 (1%)*	4/112 (4%)*	0,26 [0,03; 2,38]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Zgon	0/104 (0%)	0/112 (0%)	nd	nd

Okres obserwacji: 6 tyg.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

Tabela 21.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Zdarzenie niepożądane	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
LUR 40 mg				
Nudności	14/110 (13%)	3/112 (3%)	5,30 [1,48; 19,00]	NNH = 9 [5; 31]
Niepokój	11/110 (10%)	9/112 (8%)	1,27 [0,51; 3,20]	0,02 [-0,06; 0,09]
Akatzja	10/110 (9%)	2/112 (2%)	5,50 [1,18; 25,71]	NNH = 13 [7; 71]
Senność	10/110 (9%)	6/112 (5%)	1,77 [0,62; 5,04]	0,04 [-0,03; 0,11]
Wymioty	9/110 (8%)	2/112 (2%)	4,90 [1,03; 23,23]	NNH = 15 [8; 139]
Ból głowy	7/110 (6%)	14/112 (13%)	0,48 [0,18; 1,23]	-0,06 [-0,14; 0,02]
Bezsennaść	6/110 (6%)	10/112 (9%)	0,59 [0,21; 1,68]	-0,03 [-0,10; 0,03]
Sedacja	6/110 (6%)	2/112 (2%)	3,17 [0,63; 16,08]	0,04 [-0,01; 0,09]
Pobudzenie	5/110 (5%)	5/112 (5%)	1,02 [0,29; 3,62]	0,001 [-0,05; 0,06]
Objawy pozapirazmidowe	7/110 (6%)	2/112 (2%)	3,74 [0,76; 18,41]	0,05 [-0,01; 0,10]
LUR 80 mg				
Nudności	15/104 (14%)	3/112 (3%)	6,12 [1,72; 21,82]	NNH = 8 [5; 22]
Niepokój	3/104 (3%)	9/112 (8%)	0,34 [0,09; 1,29]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Akatzja	9/104 (9%)	2/112 (2%)	5,21 [1,10; 24,71]	NNH = 14 [7; 107]
Senność	12/104 (12%)	6/112 (5%)	2,30 [0,83; 6,38]	0,06 [-0,01; 0,14]
Wymioty	7/104 (7%)	2/112 (2%)	3,97 [0,81; 19,56]	0,05 [-0,005; 0,10]
Ból głowy	11/104 (11%)	14/112 (13%)	0,83 [0,36; 1,92]	-0,02 [-0,10; 0,07]
Bezsennaść	7/104 (7%)	10/112 (9%)	0,74 [0,27; 2,01]	-0,02 [-0,09; 0,05]
Sedacja	2/104 (2%)	2/112 (2%)	1,08 [0,15; 7,80]	0,001 [-0,03; 0,04]
Pobudzenie	6/104 (6%)	5/112 (5%)	1,31 [0,39; 4,43]	0,01 [-0,05; 0,07]
Objawy pozapirazmidowe	4/104 (4%)	2/112 (2%)	2,20 [0,39; 12,27]	0,02 [-0,02; 0,06]

Okres obserwacji: 6 tyg.

Tabela 22.
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Zdarzenie niepożądane	LUR		PLC		LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]		
LUR 40 mg						
Biegunka	1/110 (1%)	0/112 (0%)	3,08 [0,12; 76,48]	0,01 [-0,02; 0,03]		
Schizofrenia	2/110 (2%)	7/112 (6%)	0,28 [0,06; 1,37]	-0,04 [-0,10; 0,01]		
Myśli o zabiciu innej osoby	1/110 (1%)	0/112 (0%)	3,08 [0,12; 76,48]	0,01 [-0,02; 0,03]		
Zaburzenia psychiczne	0/110 (0%)	1/112 (1%)	0,34 [0,01; 8,35]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
Myśli samobójcze	0/110 (0%)	1/112 (1%)	0,34 [0,01; 8,35]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
LUR 80 mg						
Biegunka	0/104 (0%)	0/112 (0%)	1,08 [0,02; 54,75]	0,00 [-0,02; 0,02]		
Schizofrenia	2/104 (2%)	7/112 (6%)	0,29 [0,06; 1,45]	-0,04 [-0,10; 0,01]		
Myśli o zabiciu innej osoby	0/104 (0%)	0/112 (0%)	nd	nd		
Zaburzenia psychiczne	0/104 (0%)	1/112 (1%)	0,36 [0,01; 8,83]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
Myśli samobójcze	0/104 (0%)	1/112 (1%)	0,36 [0,01; 8,83]	-0,01 [-0,03; 0,02]		

Okres obserwacji: 6 tyg.
Dane pochodzą z raportu z rejestru badań EMA.

Tabela 23.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Parametr	LUR			PLC			LUR vs PLC
	N	Średnia (SD)	Mediana	N	Średnia (SD)	Mediana	MD [95% CI]
LUR 40 mg							
Cholesterol całkowity [mg/dl]	110	-5,2 (24,9)	-4,0	112	-8,2 (23,9)	-7,0	3,00 [-3,42; 9,42]
Cholesterol LDL [mg/dl]	110	-4,4 (19,9)	-3,5	112	-5,1 (19,5)	-4,0	0,70 [-4,48; 5,88]
Triglicerydy [mg/dl]	110	-6,1 (62,4)	-2,0	112	0,8 (51,2)	-2,0	-6,90 [-21,93; 8,13]
Glukoza [mg/dl]	110	-0,3 (11,1)	0,0	112	-0,3 (14,1)	0,0	0,00 [-3,33; 3,33]
HbA1C [%]	110	0,0 (0,2)	0,0	112	0,0 (0,2)	0,0	0,00 [-0,05; 0,05]
Insulina [mU/l]	110	-4,6 (46,0)	-0,4	112	-3,6 (51,6)	-0,3	-1,00 [-13,85; 11,85]
Prolaktyna u mężczyzn [ng/ml]	110	-0,1 (11,1)	0,8	112	0,1 (22,0)	0,0	-0,20 [-4,77; 4,37]
Prolaktyna u kobiet [mg/ml]	110	2,4 (35,3)	0,6	112	-2,3 (22,8)	0,7	4,70 [-3,13; 12,53]
LUR 80 mg							
Cholesterol całkowity [mg/dl]	104	1,0 (29,3)	-2,0	112	-8,2 (23,9)	-7,0	9,20 [2,04; 16,36]
Cholesterol LDL [mg/dl]	104	0,6 (24,9)	0,0	112	-5,1 (19,5)	-4,0	5,70 [-0,30; 11,70]
Triglicerydy [mg/dl]	104	8,7 (55,6)	7,0	112	0,8 (51,2)	-2,0	7,90 [-6,39; 22,19]

Parametr	LUR			PLC			LUR vs PLC
	N	Średnia (SD)	Mediana	N	Średnia (SD)	Mediana	MD [95% CI]
Glukoza [mg/dl]	104	0,8 (11,6)	1,0	112	-0,3 (14,1)	0,0	1,10 [-2,33; 4,53]
HbA1C [%]	104	0,0 (0,2)	0,0	112	0,0 (0,2)	0,0	0,00 [-0,05; 0,05]
Insulina [mU/l]	104	2,6 (26,0)	0,1	112	-3,6 (51,6)	-0,3	6,20 [-4,58; 16,98]
Prolaktyna u mężczyzn [ng/ml]	104	2,1 (15,0)	1,0	112	0,1 (22,0)	0,0	2,00 [-2,99; 6,99]
Prolaktyna u kobiet [mg/ml]	104	7,9 (14,4)	4,4	112	-2,3 (22,8)	0,7	10,20 [5,15; 15,25]

Okres obserwacji: 6 tyg.

Tabela 24.

Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR	PLC	LUR vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
LUR 40 mg				
Myśli samobójcze zgodnie ze skalą C-SSRS	7/110 (6%) ^a	5/112 (5%)	1,45 [0,45; 4,73]	0,02 [-0,04; 0,08]
LUR 80 mg				
Myśli samobójcze zgodnie ze skalą C-SSRS	1/104 (1%)	5/112 (5%)	0,21 [0,02; 1,81]	-0,04 [-0,08; 0,01]

C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*)

a) Jeden pacjent zaprzestał udziału w badaniu ze względu na myśli samobójcze.

Tabela 25.

Zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB związanych z oceną bezpieczeństwa dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Skala	LUR		PLC		LUR vs PLC
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
LUR 40 mg					
SAS	110	0,01 (bd)	112	0,01 (bd)	0,00 [bd; bd]
BARS	110	0,16 (bd)	112	0,07 (bd)	0,09 [bd; bd]
AIMS	110	0,04 (bd)	112	-0,02 ^a (bd)	0,06 [bd; bd]
CBB	110	-0,09 (bd)	112	-0,10 (bd)	0,01 [bd; bd]
LUR 80 mg					
SAS	104	0,02 (bd)	112	0,01 (bd)	0,01 [bd; bd]
BARS	104	0,16 (bd)	112	0,07 (bd)	0,09 [bd; bd]
AIMS	104	0,08 (bd)	112	-0,02 ^a (bd)	0,10 [bd; bd]
CBB	104	0,11 (bd)	112	-0,10 (bd)	0,21 [bd; bd]

AIMS – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzy Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CBB – skrócona skala pozwalająca na ocenę funkcji poznawczych (ang. *Cogstate Brief Battery*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*)

a) Jeden pacjent zaprzestał udziału w badaniu ze względu na zaburzenia ruchów mimowolnych (akatyzyę).

4.1.8. Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu oceniano przy wykorzystaniu kwestionariusza PQ-LES-Q, który składa się z 15 pytań dotyczących ogólnego samopoczucia, a wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta. Chorzy, którzy otrzymali terapię LUR, niezależnie od dawki, charakteryzowali się wyższą średnią poprawą wyniku jakości życia w porównaniu z pacjentami z ramienia PLC. Różnice te były istotne statystycznie, a wartość p dla porównania LUR 40 mg vs PLC oraz LUR 80 mg vs PLC wynosiła odpowiednio <0,05 oraz <0,001 (Tabela 26).

Tabela 26.
Jakość życia dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Kwestionariusz	LUR		PLC		LUR vs PLC
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]
LUR 40 mg					
PQ-LES-Q	110	5,5 (1,3)*	112	1,4 (1,3)	4,10 [0,50; 7,70]
LUR 80 mg					
PQ-LES-Q	104	6,8 (1,3)**	112	1,4 (1,3)	5,40 [1,80; 9,00]

Okres obserwacji: 6 tyg.

* Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,05. ** Wartość p raportowana w publikacji dla porównania vs PLC <0,001.

4.2. Wyniki badania dla LUR w terapii podtrzymującej

4.2.1. Zmiana wyniku w skali PANSS

Wśród pacjentów otrzymujących LUR w ramach terapii podtrzymującej obserwowano dalszy spadek wyniku w skali PANSS, co oznacza poprawę stanu pacjentów. W momencie pomiaru w 104. tygodniu trwania badania średnia zmiana wyniku w skali PANSS względem wartości początkowej z badania dla epizodu zaostrzenia choroby wynosiła -34,3 pkt. (Tabela 27, Wykres 6).

Po 6 tygodniach stosowania LUR w terapii podtrzymującej średnia zmiana wyniku w skali PANSS była wyższa wśród pacjentów otrzymujących w trakcie terapii epizodu zaostrzenia choroby LUR (-19,8 pkt.) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali PLC (-12,9 pkt.). Po 12 tygodniach stosowania LUR w terapii podtrzymującej średnia zmiana wyniku w skali PANSS była jednak porównywalna wśród pacjentów uprzednio otrzymujących LUR lub PLC (Tabela 28).

Ponadto zmiana wyniku w skali PANSS była porównywalna wśród pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych terapią przeciwpsychotyczną (Tabela 29, Wykres 7).

Tabela 27.
Zmiana wyniku w skali PANSS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt pomiaru	LUR		
	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej ^a [95%CI]	Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy przedłużonej ^b [95%CI]
28. tydzień	215	-29,2 [-31,1; -27,2]	-11,9 [-13,7; -10,0]
52. tydzień	189	-32,4 [-34,5; -30,3]	-15,6 [-17,8; -13,5]
104. tydzień	156	-34,3 [-36,9; -31,7]	-18,4 [-21,0; -15,7]

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Goldman 2017.

b) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Corell 2020.

Tabela 28.
Zmiana wyniku w skali PANSS^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od stosowanej interwencji w fazie ostrej badania

Punkt pomiaru	N	LUR (LUR w fazie ostrej), N = 181	LUR (PLC w fazie ostrej), N = 90
		Średnia zmiana (SE)	Średnia zmiana (SE)
6. tydzień	257	-19,8 (bd)	-12,9 (bd)
12. tydzień	239	-27,8 (bd)	-26,8 (bd)

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Goldman 2017).

Tabela 29.
Zmiana wyniku w skali PANSS^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

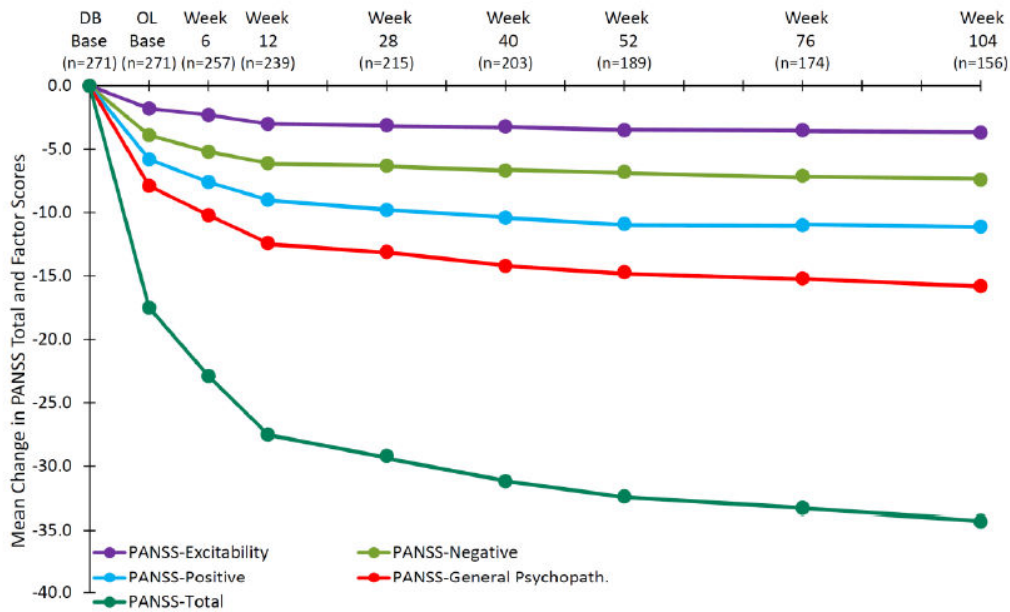
Punkt pomiaru	LUR, nieleczeni uprzednio		LUR, leczeni uprzednio	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)
28. tydzień	41	-28,0 (bd)	174	-26,8 (bd)
52. tydzień	38	-28,4 (bd)	151	-27,3 (bd)
104. tydzień	30	-29,4 (bd)	126	-28,4 (bd)

Dane z publikacji Corell 2019e.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Goldman 2017).

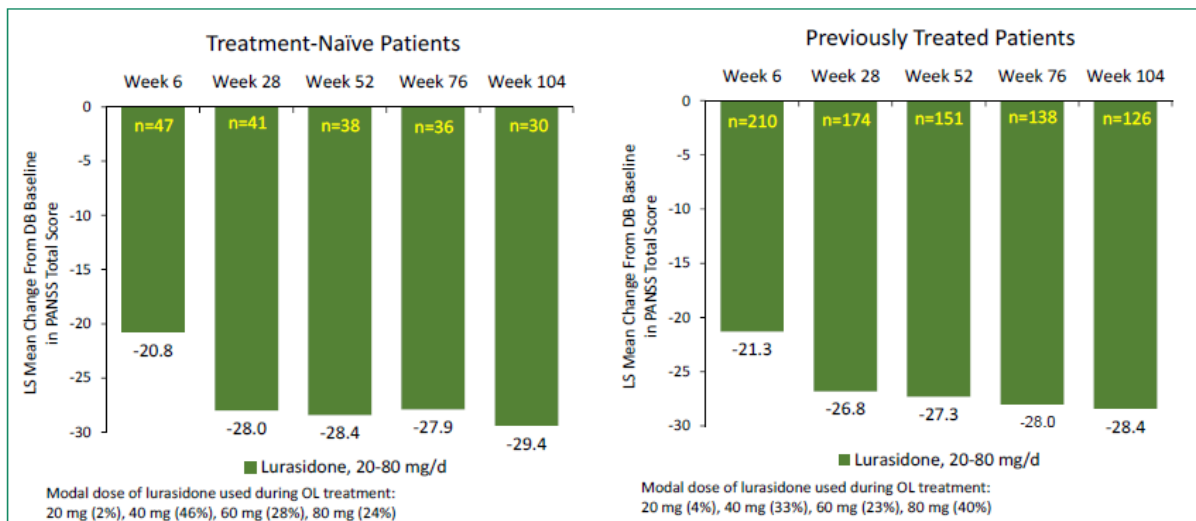
Wykres 6.
Zmiana wyniku w skali PANSS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



During the initial 6 weeks of double-blind treatment, N=90 patients received placebo prior to being switched to open-label lurasidone

Źródło: Correll 2020a.

Wykres 7.
Zmiana wyniku w skali PANSS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)



Źródło: Correll 2019e.

4.2.2. Zmiana wyniku w skali CGI-S

Wśród pacjentów otrzymujących LUR w ramach terapii podtrzymującej obserwowano spadek wyniku w skali CGI-S, zarówno względem wartości początkowej z badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby, jak i względem wartości początkowej z badania dla terapii podtrzymującej (Tabela 30, Wykres 8, Tabela 31).

Tabela 30.
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt pomiaru	LUR		
	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej ^a [95%CI]	Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy przedłużonej ^b [95%CI]
28. tydzień	215	-1,68 [bd]	-0,84 [bd]
52. tydzień	189	-1,88 [bd]	-1,04 [bd]
104. tydzień	156	-2,04 [bd]	-1,20 [bd]

Dane odczytano z wykresu (Wykres 8).

- a) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Goldman 2017.
b) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Corell 2020.

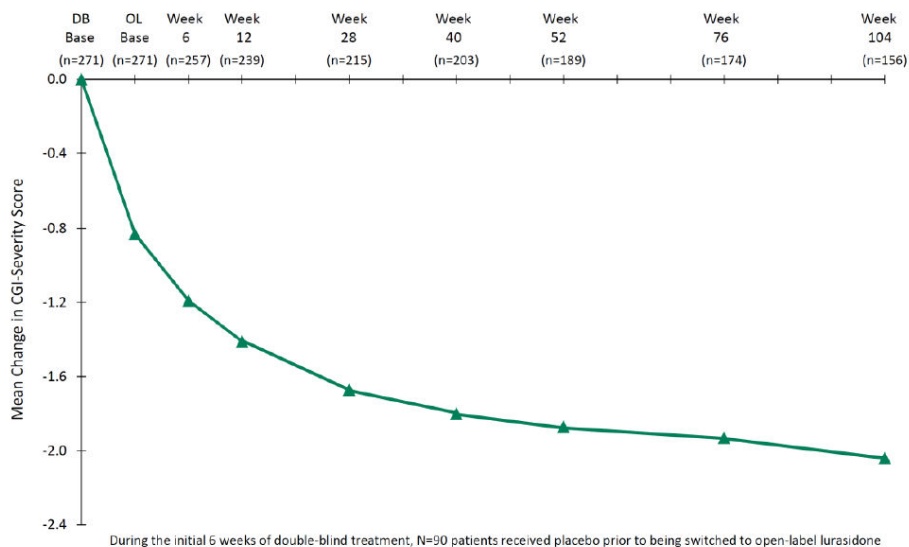
Tabela 31.
Zmiana wyniku w skali CGI-S^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

Punkt pomiaru	LUR, nieleczeni uprzednio		LUR, leczeni uprzednio	
	N	Średnia zmiana (SE)	N	Średnia zmiana (SE)
51. tydzień	bd	-1,76 (bd)	bd	-1,47 (bd)
104. tydzień	bd	-1,77 (bd)	bd	-1,54 (bd)

Dane z publikacji Corell 2019e.

- a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Goldman 2017).

Wykres 8.
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Correll 2019e.

4.2.3. Zmiana wyniku w skali CGAS

Wśród pacjentów stosujących LUR w terapii podtrzymującej obserwowano wzrost wyniku w skali CGAS, co zgodnie z zasadą interpretacji tej skali świadczy o poprawie stanu pacjentów. Warto podkreślić, że od 28. tygodnia stosowania LUR średni wynik w skali CGAS wynosił powyżej 70 pkt., co wskazuje na brak klinicznie istotnych zaburzeń czynnościowych (Tabela 32, Wykres 9, Tabela 33).

Tabela 32.
Zmiana wyniku w skali CGAS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt pomiaru	LUR		
	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej ^a [95%CI]	Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy przedłużonej ^b [95%CI]
28. tydzień	215	22,1 [bd]	10,0 [bd]
52. tydzień	189	25,2 [bd]	13,1 [bd]
104. tydzień	156	31,9 [bd]	19,8 [bd]

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Goldman 2017.
b) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Corell 2020.

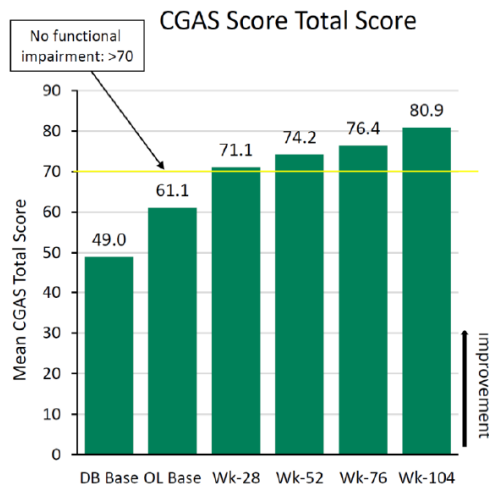
Tabela 33.
Zmiana wyniku w skali CGAS^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

Punkt pomiaru	LUR, nieleczeni uprzednio		LUR, leczeni uprzednio	
	N	Średnia zmiana (SE)	N	Średnia zmiana (SE)
52. tydzień	bd	22,0 (bd)	bd	21,1 (bd)
104. tydzień	bd	22,9 (bd)	bd	22,9 (bd)

Dane z publikacji Corell 2019e.

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Goldman 2017).

Wykres 9.
Zmiana wyniku w skali CGAS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Correll 2020a.

4.2.4. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów otrzymujących LUR, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie definiowaną jako $\geq 20\%$ poprawę (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej zwiększał się stopniowo w trakcie trwania badania i wynosił 91% w 104. tygodniu. Ponadto w 104. tygodniu terapii ponad połowa pacjentów (58%) uzyskała odpowiedź na leczenie definiowaną jako $\geq 50\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej (Tabela 34, Wykres 10, Tabela 36, Wykres 11).

Także odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby definiowaną jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności) zwiększał się w trakcie trwania badania i wynosił 66% w 104. tygodniu. Remisja utrzymująca się przez co najmniej 6 mies. (trwała remisja) wystąpiła u 53% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia trwałej remisji wynosiła 64,1 tyg. (Tabela 34, Wykres 10, Tabela 35).

Wyzdrowienie, czyli remisję oraz wynik w skali CGAS ≥ 70 pkt. odnotowano u 51% pacjentów, natomiast wyzdrowienie utrzymujące się przez co najmniej 6 mies. (trwałe wyzdrowienie) raportowano dla 29% chorych otrzymujących LUR. Mediana czasu do wystąpienia trwałego wyzdrowienia wynosiła 104,6 tyg. (Tabela 34, Wykres 10, Tabela 35).

Tabela 34.
Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR, n/N (%)			
	Wartość początkowa fazy przedłużonej ^a	28. tydzień	52. tydzień	104. tydzień
Odpowiedź na leczenie 20% ^b	171/271 (63%)	192/215 (89%)	174/189 (92%)	142/156 (91%)
Odpowiedź na leczenie 50% ^c	50/271 (18%)	bd	158/271 (58%)	158/271 (58%)
Remisja ^d	103/271 (38%)	136/215 (63%)	124/189 (66%)	103/156 (66%)
Trwała remisja ^e	bd	bd	bd	143/271 (53%)
Wyzdrowienie ^f	bd (12%) ^g	bd	83/189 (44%)	80/156 (51%)
Trwałe wyzdrowienie ^h	bd	bd	bd	78/271 (29%)

a) Wartość początkowa w badaniu Corell 2020.

b) Odpowiedź na leczenie 20% definiowana jako $\geq 20\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej fazy ostrej (wartości początkowej w badaniu Goldman 2017).

c) Odpowiedź na leczenie 50% definiowana jako $\geq 50\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej fazy ostrej (wartości początkowej w badaniu Goldman 2017).

d) Remisja definiowana jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności).

e) Trwała remisja definiowana jako remisja utrzymująca się przez co najmniej 6 mies.

f) Wyzdrowienie (ang. *recovery*) definiowane jako remisja oraz wynik w skali CGAS ≥ 70 pkt. (wskazujący na brak klinicznie istotnych zaburzeń czynnościowych).

g) Dane z publikacji Tocco 2019.

h) Trwałe wyzdrowienie (ang. *sustained recovery*) definiowane jako wyzdrowienie utrzymujące się przez co najmniej 6 mies.

Tabela 35.
Czas do pierwszego wystąpienia trwałej remisji^a oraz trwałego wyzdrowienia^b dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Parametr	LUR
	Mediana [95%CI]
Czas do pierwszego wystąpienia trwałej remisji ^a	64,1 tyg. [40,4; 76,1]
Czas do pierwszego wystąpienia trwałego wyzdrowienia ^b	104,6 tyg. [bd]

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

a) Trwała remisja definiowana jako remisja (wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności)) utrzymująca się przez co najmniej 6 mies.

b) Trwałe wyzdrowienie (ang. *sustained recovery*) definiowane jako wyzdrowienie (remisja oraz wynik CGAS ≥ 70 (wskazujący na brak klinicznie istotnych zaburzeń czynnościowych)) utrzymujące się przez co najmniej 6 mies. Dane z publikacji Tocco 2020.

Tabela 36.

Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

Punkt pomiaru	LUR, nieleczeni uprzednio		LUR, leczeni uprzednio	
	Odpowiedź na leczenie 20% ^a , n/N (%)	Odpowiedź na leczenie 50% ^b , n/N (%)	Odpowiedź na leczenie 20% ^a , n/N (%)	Odpowiedź na leczenie 50% ^b , n/N (%)
52. tydzień	38/38 (100%)	31/38 (82%)	136/151 (90%)	79/151 (52%)
104. tydzień	30/30 (100%)	23/30 (77%)	100/112 (89%)	60/112 (54%)

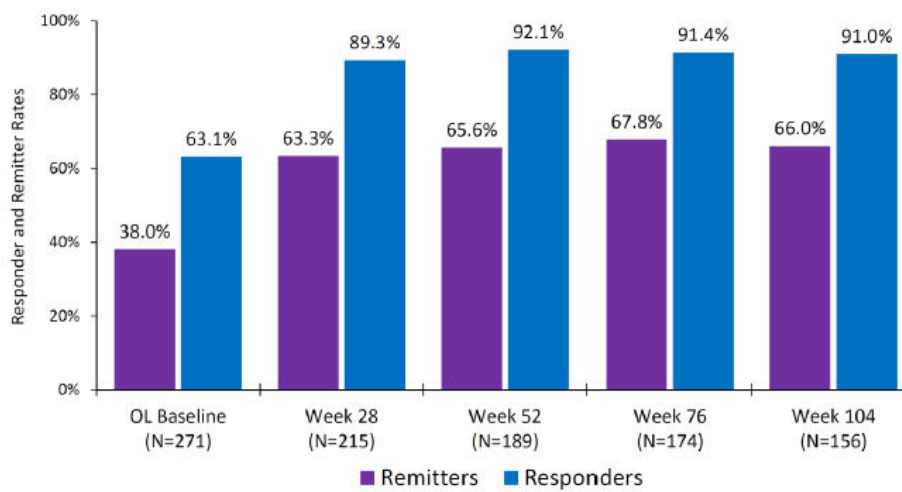
Dane z publikacji Correll 2019e.

a) Odpowiedź na leczenie 20% definiowana jako $\geq 20\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej fazy ostrej (wartości początkowej w badaniu Goldman 2017).

b) Odpowiedź na leczenie 50% definiowana jako $\geq 50\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej fazy ostrej (wartości początkowej w badaniu Goldman 2017).

Wykres 10.

Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

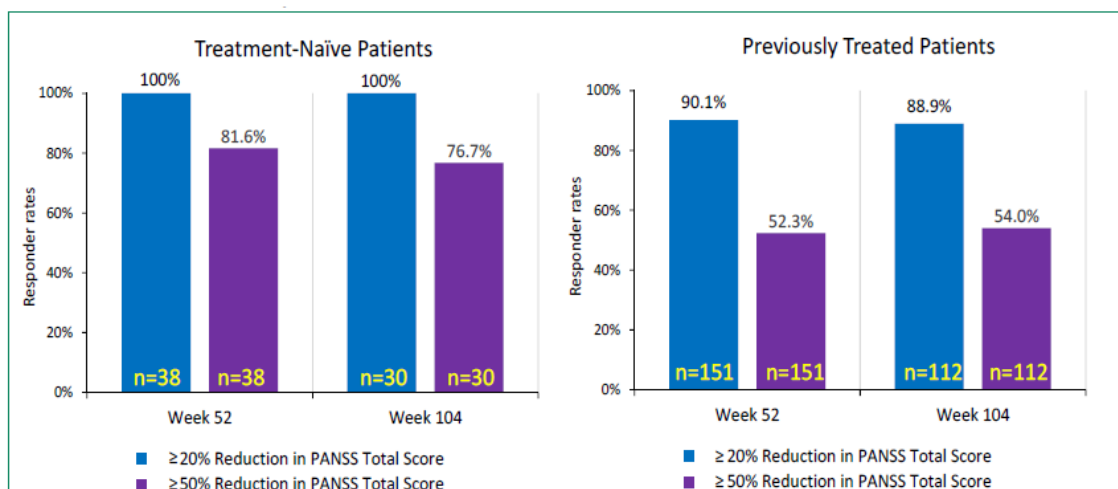


OL Baseline: open-label baseline, after 6 weeks of double-blind treatment with lurasidone vs. placebo
 Responder criteria: $\geq 20\%$ reduction from DB baseline PANSS total score (observed case analysis)
 Remission criteria: PANSS item scores of ≤ 3 at one assessment visit on the following PANSS items (N=8 items):
 P1 (delusions), P2 (conceptual disorganization), P3 (hallucinatory behavior), G5 (mannerisms/posturing),
 G9 (unusual thought content), N1 (blunted affect), N4 (social withdrawal), N6 (lack of spontaneity)

Źródło: Correll 2020a.

Wykres 11.

Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)



Źródło: Correll 2020a.

4.2.5. Zmiana w masie ciała

Średnia rzeczywista zmiana w masie ciała wśród pacjentów otrzymujących LUR w terapii podtrzymującej w 104. tygodniu nawet niższa niż oczekiwana zmiana określona w oparciu o karty wzrostu dzieci i młodzieży. Rzeczywista zmiana w masie ciała w 104. tygodniu względem wartości początkowej z badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby wynosiła 4,90 kg, podczas gdy oczekiwana zmiana wynosiła 5,74 kg (Tabela 37, Wykres 12, Tabela 38).

Tabela 37.
Zmiana w masie ciała dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt pomiaru	N	LUR			
		Średnia zmiana w kg względem wartości początkowej fazy ostrej ^a [95%CI]		Średnia zmiana w kg względem wartości początkowej fazy przedłużonej ^b [95%CI]	
		Zmiana rzeczywista	Zmiana oczekiwana	Zmiana rzeczywista	Zmiana oczekiwana
28. tydzień	215	2,17 [bd]	2,09 [bd]	1,74 [bd]	1,71 [bd]
52. tydzień	189	3,27 [bd]	3,40 [bd]	2,84 [bd]	3,02 [bd]
104. tydzień	156	4,90 [bd]	5,74 [bd]	4,47 [bd]	5,36 [bd]

Dane odczytano z wykresu (Wykres 12).

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Goldman 2017.

b) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Corell 2020.

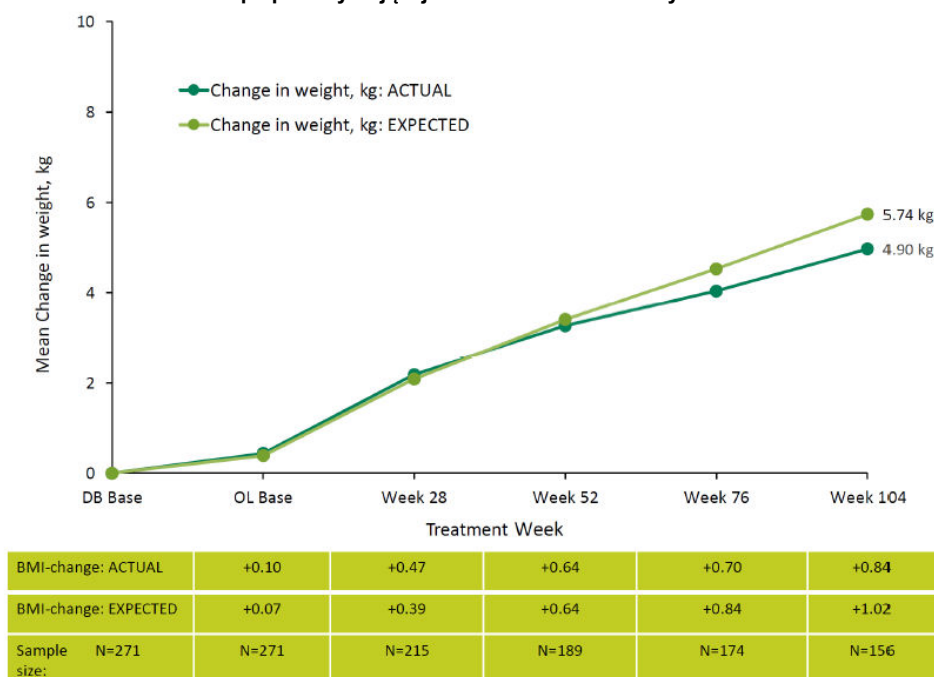
Tabela 38.
Zmiana w masie ciała^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

Punkt pomiaru	LUR, nieleczeni uprzednio		LUR, leczeni uprzednio	
	N	Średnia zmiana w kg (SE)	N	Średnia zmiana w kg (SE)
52. tydzień	bd	4,2 (bd)	bd	4,0 (bd)
104. tydzień	bd	4,8 (bd)	bd	5,0 (bd)

Dane z publikacji Corell 2019e.

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Goldman 2017).

Wykres 12.
Zmiana w masie ciała dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Expected weight values are based on CDC growth charts, and expected BMI values (in kg/m²) are based on WHO reference growth charts
Note: the x-axis (DB to OL Baseline) is not proportional to the number of weeks between each assessment time-point

Źródło: Correll 2020a.

4.2.6. Zaprzeszczenie terapii

Do 52. tygodnia 31% pacjentów zaprzestało terapii LUR niezależnie od przyczyny, a do 104. tygodnia odsetek ten wzrósł do 42%. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii były zdarzenia niepożądane lub wycofanie zgody przez pacjenta (Tabela 39).

Tabela 39.
Zaprzeszczenie terapii dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Przyczyna	LUR
	n/N (%)
Zaprzeszczenie terapii do 52. tyg.	
Ogółem	85/271 (31%)
Brak skuteczności	10/271 (4%)
Zdarzenia niepożądane	24/271 (9%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	7/271 (3%)
Wycofanie zgody	29/271 (11%)
Inne	15/271 (6%)
Zaprzeszczenie terapii do 104. tyg.^a	
Ogółem	115/271 (42%)
Brak skuteczności	11/271 (4%)
Zdarzenia niepożądane	29/271 (11%)

Przyczyna	LUR
	n/N (%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	12/271 (4%)
Wycofanie zgody	38/271 (14%)
Inne	25/271 (9%)

a) Suma pacjentów, którzy zaprzestali terapii do 52. tyg. oraz pomiędzy 52. a 104. tyg.

4.2.7. Zdarzenia niepożądane

Poważne AE ogółem (ang. *severe*) wystąpiły u 7% leczonych LUR w terapii podtrzymującej, a przynajmniej jedno SAE raportowano u 10% pacjentów. Do AE występujących u co najmniej 10% pacjentów należały:

- ból głowy (24%),
- niepokój (13%),
- nudności (13%),
- schizofrenia (13%),
- senność (12%),
- objawy pozapiramidowe (10%, Tabela 40, Tabela 41).

Najczęściej występujące SAE wśród pacjentów leczonych LUR stanowiły:

- schizofrenia (4%),
- myśli samobójcze (3%),
- zaburzenia psychiczne (2%),
- celowe przedawkowanie leku (1%, Tabela 42).

Pozostałe SAE raportowane były dla pojedynczych pacjentów (<1%, Tabela 42).

Wśród pacjentów leczonych LUR w ramach terapii podtrzymującej zaobserwowano niewielkie zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem wyników z badania dla terapii epizodu zaostrenia choroby odnośnie do poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, triglicerydów, glukozy, HbA1C i insuliny. Mediana zmiany w poziomie prolaktyny była minimalna zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet (Tabela 43).

Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla LUR w terapii podtrzymującej wynosił 5%, a odsetek pacjentów z pojawiającymi się zachowaniami samobójczymi wynosił 1% (Tabela 44).

Różnice w ocenie występowania i nasilenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów z wykorzystaniem skali AIMS, BARS, CBB, i SAS względem wartości początkowej były niewielkie i klinicznie nieistotne (Tabela 45).

Tabela 40.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Zdarzenie niepożądane	LUR
	n/N (%)
Poważne AE ogółem (ang. <i>severe</i>)	20/271 (7%)
SAE ogółem	28/271 (10%)
Zgony ogółem	0/271 (0%)

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

Tabela 41.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Zdarzenie niepożądane	LUR
	n/N (%)
Ból głowy	65/271 (24%)
Niepokój	35/271 (13%)
Nudności	34/271 (13%)
Schizofrenia	34/271 (13%)
Senność ^a	33/271 (12%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	24/271 (9%)
Bezsenność	23/271 (9%)
Akatzja	22/271 (8%)
Pobudzenie	21/271 (8%)
Zwiększenie masy ciała	21/271 (8%)
Ból zęba	19/271 (7%)
Depresja	19/271 (7%)
Infekcja wirusowa	17/271 (6%)
Nieukładowe zawroty głowy	17/271 (6%)
Wymioty	16/271 (6%)
Zaparcia	14/271 (5%)
Objawy pozapiramidowe ^b	26/271 (10%)

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

a) Nadmierna senność (ang. *hypersomnia* oraz *hypersomnolence*), sedacja, senność.

b) Parkinsonizm, dyskineza, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, nadmierne wydzielanie śliny, późna dyskineza, kręcz szyi lub nadpobudliwość psychomotoryczna.

Tabela 42.
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Zdarzenie niepożądane	LUR
	n/N (%)
Gorączka	1/271 (<1%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/271 (<1%)
Krwiomocz	1/271 (<1%)

Zdarzenie niepożądane	LUR
	n/N (%)
Wstrząs mózgu (ang. <i>concussion</i>)	1/271 (<1%)
Złamanie stopy	1/271 (<1%)
Uszkodzenie tkanek miękkich	1/271 (<1%)
Cukrzyca typu 1.	1/271 (<1%)
Schizofrenia	11/271 (4%)
Myśli samobójcze	8/271 (3%)
Zaburzenia psychotyczne	5/271 (2%)
Celowe przedawkowanie leku	2/271 (1%)
Nieprawidłowe zachowanie (ang. <i>abnormal behavior</i>)	1/271 (<1%)
Agresja	1/271 (<1%)
Pobudzenie	1/271 (<1%)
Stan splątania	1/271 (<1%)
Depresja	1/271 (<1%)
Objawy depresyjne	1/271 (<1%)
Zachowanie samobójcze	1/271 (<1%)
Próba samobójcza	1/271 (<1%)

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

Tabela 43.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Parametr	LUR, 52. tydzień		LUR, 104. tydzień	
	N	Mediana	N	Mediana
Cholesterol całkowity [mg/dl] (na czczo)	189	-3,0 (-3,0)	156	-2,0 (-3,0)
Cholesterol HDL [mg/dl] (na czczo)	189	-3,0 (-3,0)	156	-3,0 (-3,0)
Cholesterol LDL [mg/dl] (na czczo)	189	0,0 (0,0)	156	1,0 (1,0)
Triglicerydy [mg/dl] (na czczo)	189	3,0 (3,5)	156	9,0 (8,0)
Glukoza [mg/dl] (na czczo)	189	1,0 (1,0)	156	1,0 (2,0)
HbA1C [%]	189	0,0	156	0,0
Insulina [mU/l] (na czczo)	189	0,5 (0,7)	156	-1,3 (-2,4)
Prolaktyna u mężczyzn [ng/ml]	189	0,2	156	0,3
Prolaktyna u kobiet [mg/ml]	189	1,2	156	0,5

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

Tabela 44.

Odsetek pacjentów z myślami oraz zachowaniami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt końcowy	LUR
	n/N (%)
Myśli samobójcze (pojawiające się lub nasilające się ^a)	13/271 (5%)
Zachowania samobójcze (pojawiające się)	3/271 (1%)

C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*)

a) Nasilające się w stosunku do okresu leczenia w fazie ostrej.

Tabela 45.

Zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB^a związanych z oceną bezpieczeństwa dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Skala	LUR, średnia zmiana względem wartości początkowej ^a (SD)			
	N	52. tydzień	N	104. tydzień
SAS	bd	-0,01 (bd)	bd	-0,01 (bd)
BARS	bd	-0,1 (bd)	bd	-0,1 (bd)
AIMS	bd	-0,02 (bd)	bd	-0,05 (bd)
CBB ^b	183	0,19 (bd)	148	0,07 (bd)

AIMS – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CBB – skrócona skala pozwalająca na ocenę funkcji poznawczych (ang. *Cogstate Brief Battery*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*)

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy przedłużonej (w badaniu Corell 2020), z wyjątkiem skali CBB, gdzie raportowano średnie zmiany względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Corell 2020).

b) Dane z publikacji Harvey 2018a.

4.2.8. Jakość życia

U pacjentów leczonych LUR w terapii podtrzymującej obserwowano poprawę jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q. W 104. tygodniu średnia zmiana odsetka maksymalnej wartości wynosiła 25,2% względem wartości początkowej z badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby oraz 14,7% względem wartości początkowej z badania dla terapii podtrzymującej (Tabela 46, Wykres 13, Tabela 47). Należy również podkreślić, że w momencie rozpoczęcia terapii podtrzymującej średni wynik w skali PQ-LES-Q wynosił ponad 58 pkt., co uznawane jest za prawidłowy wyniki (ang. *normative quality of life*, Wykres 13).

Tabela 46.

Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Punkt pomiaru	LUR		
	N	Średnia zmiana* względem wartości początkowej fazy ostrej ^a	Średnia zmiana* względem wartości początkowej fazy przedłużonej ^b
28. tydzień	215	17,6%	7,1%
52. tydzień	189	20,4%	9,9%
104. tydzień	156	25,2%	14,7%

* Zmiana odsetka maksymalnej wartości (ang. *%-maximum score*)

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Goldman 2017.

b) Średnia zmiana względem wartości początkowej w badaniu Corell 2020.

Tabela 47.

Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)

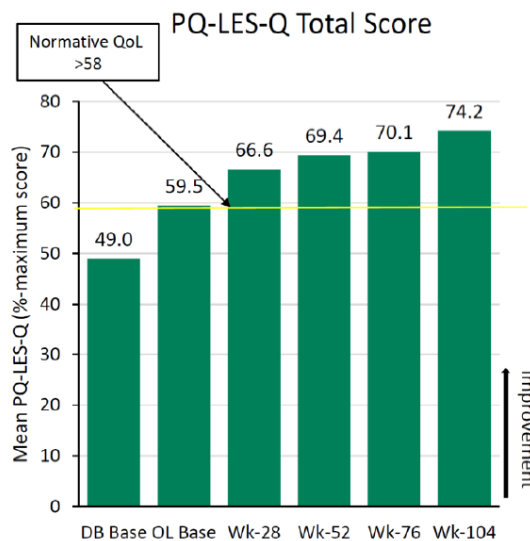
Punkt pomiaru	LUR, nieleczeni uprzednio		LUR, leczeni uprzednio	
	N	Średnia zmiana (SE)	N	Średnia zmiana (SE)
52. tydzień	bd	11,7 (bd)	bd	13,0 (bd)
104. tydzień	bd	13,1 (bd)	bd	13,6 (bd)

Dane z publikacji Corell 2019e.

a) Średnia zmiana względem wartości początkowej fazy ostrej (w badaniu Goldman 2017).

Wykres 13.

Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Correll 2020a.

4.3. Porównanie pośrednie LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS

4.3.1. Terapia epizodu zaostrzenia choroby

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały porównywalną skuteczność interwencji i komparatorów, tj. brak istotnych statystycznie różnic między LUR a terapią ARI, OLA, QUE i RIS odnośnie do:

- zmiany w skali PANNS,
- zmiany w skali CGI-S (z wyjątkiem RIS, dla którego brak było możliwości przeprowadzenia porównania),

odsetka odpowiedzi (z wyjątkiem ARI i RIS, dla których brak było możliwości przeprowadzenia porównania, Szczegółowe wyniki badań dla komparatorów przedstawiono w Aneksie E [4].

- Tabela 48).

Warto natomiast podkreślić, że wyniki metaanalizy wykazały, że terapia LUR charakteryzowała się istotną statystycznie przewagą w odniesieniu do zmiany masy ciała w porównaniu z terapią OLA, RIS i QUE. Różnica w zmianie masy ciała pomiędzy terapiami LUR i ARI nie była istotna statystycznie (Tabela 49).

Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku LUR niż ARI i porównywalne z OLA, RIS, QUE. Z kolei prawdopodobieństwo zaprzestania terapii z powodu AE były istotnie statystycznie mniejsze dla terapii LUR w porównaniu z terapią ARI, OLA i QUE i porównywalne z terapią RIS (Tabela 50).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami LUR, ARI, OLA, QUE i RIS odnośnie do analizowanych zdarzeń niepożądanych tj. objawów pozapiramidowych, akatyzji, sedacji i senności, jednak nie dla wszystkich terapii możliwe było przeprowadzenie porównania (Tabela 51).

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (stężenie glukozy, poziom cholesterolu całkowitego, poziom triglicerydów) były porównywalne pomiędzy LUR a pozostałymi lekami. Prawdopodobieństwo wzrostu poziomu triglicerydów było istotnie statystycznie niższe dla terapii LUR względem OLA. Wysoki poziom triglicerydów może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze (Tabela 52).

Szczegółowe wyniki badań dla komparatorów przedstawiono w Aneksie E [4].

Tabela 48.
Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – skuteczność terapii

Porównanie LUR vs	Zmiana w skali PANNS MD [95% CI]	Zmiana w skali CGI-S MD [95% CI]	Odsetek odpowiedzi OR [95% CI]
ARI	-0,74 [-5,97; 4,47]	-0,09 [-0,42; 0,24]	-
OLA	8,06 [-3,02; 19,17]	0,16 [-0,47; 0,78]	0,50 [0,13; 1,93]
RIS	4,36 [-2,20; 10,90]	-	-
QUE	0,98 [-6,63; 8,64]	-0,03 [-0,46; 0,39]	1,81 [0,85; 3,83]

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

Tabela 49.
Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – zmiana w masie ciała

Porównanie LUR vs	Zmiana w masie ciała MD [95% CI]
ARI	-0,15 [0,88; 0,58]
OLA	-3,62 [-4,84; -2,41]
RIS	-1,16 [-2,14; -0,17]
QUE	-2,13 [-3,20; -1,08]

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

Tabela 50.
Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – zaprzestanie terapii

Porównanie LUR vs	Zaprzestanie terapii ogółem OR [95% CI]	Zaprzestanie terapii z powodu z AE OR [95% CI]
ARI	0,28 [0,10; 0,76]	0,17 [0,02; 0,90]
OLA	1,58 [0,60; 4,22]	0,06 [0,00; 0,47]
RIS	1,52 [0, 59; 3,92]	0,18 [0,02; 1,08]
QUE	1,17 [0,49; 2,82]	0,13 [0,02; 0,70]

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

Tabela 51.
Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – bezpieczeństwo terapii

Porównanie LUR vs	Objawy pozapiramidowe OR [95% CI]	Akatyzja OR [95% CI]	Sedacja OR [95% CI]	Senność OR [95% CI]
ARI	1,33 [0,27; 7,69]	2,67 [0,48; 22,52]	-	0,56 [0,15; 2,07]
OLA	-	-	0,62 [0,06; 6,80]	0,14 [0,00; 1,20]
RIS	1,33 [0,14; 10,26]	-	-	0,48 [0,12; 1,95]
QUE	1,97 [0,36; 12,43]	-	1,88 [0,25; 19,23]	0,35 [0,08; 1,41]

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

Tabela 52.
Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Porównanie LUR vs	Stężenie glukozy MD [95% CI]	Poziom cholesterolu całkowitego MD [95% CI]	Poziom triglicerydów MD [95% CI]
ARI	-1,79 [-6,40; 2,80]	4,62 [-4,24; 13,50]	0,50 [-18,31; 19,42]
OLA	-2,83 [-8,02; 2,34]	0,48 [-10,15; 11,15]	-32,44 [-60,36; -4,44]
RIS	-4,39 [-10,06; 1,26]	-0,97 [-11,85; 9,89]	-7,32 [-30,30; 15,64]
QUE	0,88 [-3,50; 5,27]	-6,67 [-16,48; 3,10]	-17,31 [-38,68; 4,08]

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

4.3.2. Terapia podtrzymująca

Terapia podtrzymująca LUR cechowała się wysoką skutecznością. Wśród chorych leczonych LUR obserwowano spadek wyników w skali PANSS oraz CGI-S oznaczający poprawę stanu pacjentów, z kolei w części badań dla ARI, OLA i RIS w trakcie trwania terapii podtrzymującej odnotowywano wzrost wyników w tych skalach. Podobnie w skali CGAS, wśród pacjentów leczonych LUR obserwowano dużo większy wzrost wyniku świadczący o poprawie stanu chorych w porównaniu do wyników uzyskiwanych wśród pacjentów leczonych pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi (Tabela 53). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie był wyższy wśród pacjentów otrzymujących LUR w porównaniu z ARI oraz RIS (Tabela 54).

Zbliżone odsetki pacjentów leczonych LUR w porównaniu z ARI, OLA i RIS zaprzestawały terapii niezależnie od przyczyny, jak również z powodu braku skuteczności lub z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 55). Wśród pacjentów leczonych długotrwale LUR obserwowano

wzrost masy ciała porównywalny do wyników raportowanych w badaniach dla ARI i QUE. Z kolei w części badań dla OLA i RIS średni wzrost masy ciała był znacznie wyższy niż w badaniu dla LUR i wynosił do 12,8 kg w badaniach dla OLA i do 6,1 kg w badaniach dla RIS. Dla porównania średni wzrost masy ciała w trakcie terapii podtrzymującej LUR wynosił 4,47 kg (Tabela 56). Zmiany w poziomie występowania i nasilenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów oceniane przy użyciu skali AIMS, ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*), skali akatyzi Barnesesa (BARS, ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*), oraz skali objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (SAS, ang. *Simpson-Angus Scale*) względem wartości początkowej były także porównywalne pomiędzy ocenianymi terapiami (Tabela 56). Odsetki pacjentów leczonych LUR w terapii podtrzymującej, u których wystąpiły poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane były porównywalne z odsetkami raportowanymi w badaniach dla pozostałych leków przeciwpsychotycznych. Odsetek pacjentów, u których obserwowano zachowania samobójcze zgodnie ze skalą C-SSRS był porównywalny z tym obserwowanym w badaniu dla ARI (Tabela 57).

Ze względu na różnice w sposobie raportowania danych, niemożliwe było porównanie LUR z pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi odnośnie do zmiany w wynikach laboratoryjnych, jak i zmiany jakości życia pacjentów ocenianych w skali PQ-LES-Q.

Szczegółowe wyniki badań dla komparatorów przedstawiono w Aneksie F [4].

Tabela 53.
Skuteczność terapii w odniesieniu do wyników skali PANSS, CGI-S oraz CGAS – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Liczba badań	Okres obserwacji	Liczba pacjentów w badaniach	Zakres średnich zmian względem wartości początkowej		
				PANSS	CGI-S	CGAS
LUR	1	24 mies.	271	-18,4	-1,20	19,8
ARI	3	12–72 mies.	251	od -7,9 do -1,31	od -0,3 do 0,05	od 2,35 do 5,6
OLA	6	6–18 mies.	253	od -61,9 do 4,5	od -2,15 do 0,1	7,1
RIS	3	6–12 mies.	442	od -20,24 do 5,1	0,1	10,1
QUE	1	6 mies.	175	-9,8	-0,5	8,2

Tabela 54.
Odpowiedź na leczenie – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Liczba badań	Okres obserwacji	Liczba pacjentów w badaniach	n/N (%)			
				Odpowiedź na leczenie 20% ^a	Odpowiedź na leczenie 50% ^b	Remisja ^c	Trwała remisja ^d
LUR	1	24 mies.	271	142/156 (91%)	158/271 (58%)	103/156 (66%)	143/271 (53%)
ARI	3	12–72 mies.	251	31/68 (46%)	3/68 (4%)	46/68 (68%)	21/48 (44%)
OLA	6	6–18 mies.	253	bd	bd	bd	bd
RIS	3	6–12 mies.	442	259/416 (62%)	bd	bd	bd
QUE	1	6 mies.	175	bd	bd	bd	bd

- a) Odpowiedź na leczenie 20% definiowana jako $\geq 20\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej.
 b) Odpowiedź na leczenie 50% definiowana jako $\geq 50\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej.
 c) Remisja definiowana jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności).
 d) Trwała remisja definiowana jako remisja utrzymująca się przez co najmniej 6 mies.

Tabela 55.
Zaprzestanie terapii – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Liczba badań	Okres obserwacji	Liczba pacjentów w badaniach	Zaprzestanie terapii, n/N (%)		
				Ogółem	Z powodu braku skuteczności	Z powodu AE
LUR	1	24 mies.	271	115/271 (42%)	11/271 (4%)	29/271 (11%)
ARI	3	12–72 mies.	251	124/251 (49%)	24/251 (10%)	12/251 (5%)
OLA	6	6–18 mies.	253	53/132 (40%)	23/132 (17%)	13/132 (10%)
RIS	3	6–12 mies.	442	149/442 (34%)	25/442 (6%)	44/442 (10%)
QUE	1	6 mies.	175	bd	bd	bd

C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*)

Tabela 56.
Zmiana w masie ciała oraz bezpieczeństwo terapii w odniesieniu do wyników skali SAS, BARS oraz AIMS – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Liczba badań	Okres obserwacji	Liczba pacjentów w badaniach	Zakres średnich zmian względem wartości początkowej			
				Masa ciała [kg]	SAS	BARS	AIMS
LUR	1	24 mies.	271	4,47	-0,01	-0,1	-0,05
ARI	3	12–72 mies.	251	2,83	-0,1	-0,07	-0,04
OLA	6	6–18 mies.	253	od 3,0 do 12,8	-0,1	0,2	-0,5
RIS	3	6–12 mies.	442	od -3,7 do 6,1	od -0,2 do -0,02	-0,4	od -0,3 do -0,1
QUE	1	6 mies.	175	3,3	-0,2	-0,1	-0,1

AIMS – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*)

Tabela 57.
Bezpieczeństwo terapii – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Liczba badań	Okres obserwacji	Liczba pacjentów w badaniach	n/N (%)			
				Poważne AE ogółem	SAE ogółem	Zgony ogółem	Zachowania samobójcze zgodnie ze skalą C-SSRS
LUR	1	24 mies.	271	20/271 (7%)	28/271 (10%)	0/271 (0%)	3/271 (1%)
ARI	3	12–72 mies.	251	8/183 (4%)	21/251 (8%)	1/251 (<1%)	1/85 (1%)
OLA	6	6–18 mies.	253	bd	3/96 (3%)	0/96 (0%)	bd
RIS	3	6–12 mies.	442	bd	64/390 (16%)	1/390 (<1%)	bd
QUE	1	6 mies.	175	bd	bd	bd	bd

C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*)

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania LUR, ARI, OLA, RIS i QUE. W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji np. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

W pierwszej kolejności poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących dzieci i młodzieży, jednak ze względu na brak odnalezionych danych w tej populacji poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono bez ograniczenia wiekowego.

Lurazydon

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania LUR na stronie URPL, EMA, MHRA oraz FDA.

Arypiprazol

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ARI na stronie URPL oraz EMA.

Na stronie MHRA zidentyfikowano komunikat dotyczący kierowców o możliwym sedatywnym działaniu OLA i QUE, a także RIS, ZIP i ARI [94].

Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano komunikat dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów leczonych ARI, takich jak zachowania niekontrolowane objawiające się kompulsywnym jedzeniem, zakupami, hazardem oraz zachowaniami seksualnymi, które ustępują po zmniejszeniu dawki leku. Ponadto, zidentyfikowano komunikat związany z ryzykiem wystąpienia ostrej uogólnionej osutki krostkowej, reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, zespołu Stevena-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka [95–97].

Olanzapina

Na stronach URPL i EMA zidentyfikowano komunikaty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które dotyczyły zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta dla produktów zawierających OLA. Dodano informację o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zespół

niespokojnych nóg oraz polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) [98–103].

Na stronie MHRA zidentyfikowano komunikat dotyczący możliwych interakcji pomiędzy OLA a składnikiem dymu tytoniowego. Ponadto, zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące konieczności monitorowania masy ciała, poziomu lipidów, glukozy oraz stężenia leku we krwi u pacjentów stosujących OLA [104–106]. Zidentyfikowano również komunikat dotyczący kierowców o możliwym sedatywnym działaniu OLA i QUE, a także RIS, ZIP i ARI [94].

Na stronie FDA zidentyfikowano trzy komunikaty dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów leczonych OLA, takich jak zespół serotoninowy, ostra ogólna wysypkowa krostowatość, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka oraz DRESS. Ponadto, zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące zgonu dwóch pacjentów po domięśniowym podaniu leku zawierającego OLA, których przyczyną mogło być gwałtowne, opóźnione zwiększenie stężenia leku we krwi [96, 107–110].

Risperidon

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania RIS na stronach URPL oraz EMA.

Na stronie MHRA zidentyfikowano komunikat dotyczący wycofania z obrotu określonych partii produktu zawierającego RIS z powodu nieprawidłowości powstałych w procesie wytwarzania, komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki w trakcie operacji usuwania zaćmy u pacjentów stosujących RIS, a także dwa komunikaty dotyczące ryzyka pomyłki pomiędzy risperydinem a ropinirolem. Ponadto, zidentyfikowano jeden komunikat dotyczący konieczności monitorowania stężenia RIS we krwi [105, 111–114] oraz komunikat dotyczący kierowców o możliwym sedatywnym działaniu OLA i QUE, a także RIS, ZIP i ARI [94].

Na stronie FDA zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów leczonych RIS, takich jak zespół serotoninowy, ostra ogólna wysypkowa krostowatość, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka oraz DRESS. Ponadto, zidentyfikowano komunikat dotyczący ryzyka pomyłki pomiędzy RIS a ropinirolem [96, 107, 115].

Kwetiapina

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania QUE na stronie URPL.

Na stronie EMA zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące niebezpiecznej interakcji pomiędzy QUE a inhibitorami proteazy, która może prowadzić do śpiączki [116, 117].

Na stronie MHRA zidentyfikowano komunikat dotyczący wycofania z obrotu określonych serii produktu zawierającego QUE z powodu brakujących informacji o działaniach niepożądanych w ulotce dla pacjenta. Ponadto, zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące konieczności monitorowania masy ciała, poziomu lipidów glukozy oraz stężenia leku we krwi u pacjentów stosujących QUE [104, 104, 105, 118]. Zidentyfikowano również komunikat dotyczący kierowców o możliwym sedatywnym działaniu OLA i QUE, a także RIS, ZIP i ARI [94].

Na stronie FDA zidentyfikowano dwa komunikaty dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów leczonych QUE, takich jak zespół serotoninowy, ostra ogólna wysypkowa krostowatość, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka oraz DRESS [96, 107].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

Poniżej zostały przedstawione dane agencji EMA, które pobrano z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek Unii Europejskiej:

- LUR (rok 2014) zgłoszono 4 216 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 58),
- ARI (rok 2004) zgłoszono 29 979 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 58),
- OLA (rok 1996) zgłoszono 37 516 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 58),
- RIS (rok 1996) zgłoszono 47 359 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 58),
- QUE (rok 1997) zgłoszono 45 773 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 58) [119].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia na rynek USA:

- LUR (rok 2009) zgłoszono 10 414 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia psychiczne (Tabela 59),

- ARI (rok 2001) zgłoszono 64 209 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego (Tabela 59),
- OLA (rok 1997) zgłoszono 67 724 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego (Tabela 59),
- RIS (rok 1993) zgłoszono 109 279 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego (Tabela 59),
- QUE (rok 1998) zgłoszono 83 098 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego (Tabela 59) [120].

Tabela 58.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na kwiecień 2021)* [119]

Zdarzenia niepożądane	LUR	ARI	OLA	RIS	QUE
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	4 216	29 979	37 516	47 359	45 773

* Sprawdzano 15.04.2021, a ostatnie dostępne dane są z 13.04.2021.

Tabela 59.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na kwiecień 2021)* [120]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu				
	LUR	ARI	OLA	RIS	QUE
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009	2001	1997	1993	1998
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	103	792	2 595	2 440	2 367
Zaburzenia serca	274	2 221	4 710	4 680	6 247
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	26	250	308	328	356
Zaburzenia słuchu i błędnika	59	430	448	424	861
Zaburzenia endokrynologiczne	48	415	792	5 642	988
Zaburzenia wzroku/oka	311	2 478	2 366	2 605	3 078
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 422	6 525	7 925	7 993	13 052
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 236	16 015	15 583	19 174	21 286
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	44	787	2 739	2 022	1 793
Zaburzenia układu immunologicznego	175	626	418	599	892
Infekcje i infestacje	212	1 358	2 259	1 874	3 361
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 164	13 175	10 110	21 508	20 692
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	1 456	9 337	15 563	15 167	12 889
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	461	3 402	10 842	17 133	14 296

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu				
	LUR	ARI	OLA	RIS	QUE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	776	4 289	3 551	4 396	5 734
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	48	352	492	722	796
Zaburzenia układu nerwowego	3 482	21 292	22 251	30 443	28 503
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	149	980	446	279	663
Problemy z produktem	12	779	560	3 027	789
Zaburzenia psychiczne	4 454	19 025	14 890	24 589	26 628
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	198	1 515	2 621	2 486	2 781
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	282	1 699	2 044	29 180	2 164
Zaburzenia układu oddechowego	425	2 569	3 675	3 574	5 606
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	670	3 035	3 496	3 873	4 561
Okoliczności społeczne	105	2 871	541	741	1 421
Procedury chirurgiczne i medyczne	376	1 745	921	1 257	1 105
Zaburzenia naczyniowe	220	1 662	3 920	2 921	4 262

* Sprawdzano 15.04.2021.

6. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono 2 przeglądy systematyczne [5, 121], spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w ramach którego dokonano oceny skuteczności klinicznej lurazydonu względem doustnych leków przeciwpsychotycznych. Charakterystykę ww. opracowań wraz z wnioskami autorów pracy przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 60.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Arango 2019 [5]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności LUR w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią.	<p>Populacja: Pacjenci w wieku 13–17 lat, u których zdiagnozowano schizofrenię</p> <p>Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: EMBASE, MEDLINE (przez Ovid), The Cochrane Library</p> <p>Data ostatniego przeszukania: 04.06.2016 r.</p> <p>Analiza danych: Metaanaliza sieciowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LUR, • ARI, • ASN, • CLO, • OLA, • RIS, • PAL, • QUE, • ZIP, • PLC 	<p>Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 13 (2 210)</p> <p>Wyniki przeglądu: Wyniki przeglądu wskazują, iż LUR jest skutecznym sposobem leczenia pacjentów w wieku młodzieńczym ze schizofrenią, z mniejszym ryzykiem przyrostu masy ciała w porównaniu do większości leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni LUR wykazywali mniejszy przyrost masy ciała niż pacjenci leczeni QUE, OLA, RIS, ASN lub PAL. Terapia LUR była również związana z mniejszym ryzykiem zaprzestania terapii ogółem w porównaniu z ARI i PAL. Nie wykazano istotnych statycznie różnic w ryzyku wystąpienia objawów pozapiramidowych lub akatyzi.</p>	Niska
Krause 2018 [121]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży za pomocą kompleksowej metaanalizy sieciowej.	<p>Populacja: Dzieci oraz młodzież ze schizofrenią, zaburzeniami schizofrenicznymi lub zaburzeniami schizoafektywnymi</p> <p>Metodyka: Badania eksperymentalne (RCT), opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, The Cochrane Library, Pubmed, Biosis, clinicaltrials.gov</p> <p>Data ostatniego przeszukania: 12.12.2017 r.</p> <p>Analiza danych: Metaanaliza sieciowa</p>	<p>SGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LUR, • ARI, • ASN, • CLO, • OLA, • RIS, • PAL, • QUE, • ZIP, • PLC <p>FGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Loksapina, • Haloperydol, • Flufenazyna, • Molindon, • Tiorydazyna, • Tiotiksen, • Trifluoperazyna, • PLC 	<p>Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 28 (3 003)</p> <p>Wyniki przeglądu: Wyniki przeglądu wskazują, iż terapia CLO* jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w leczeniu schizofrenii. Wykazano wyższą skuteczność wszystkich leków przeciwpsychotycznych (w tym LUR) w porównaniu do PLC, z wyjątkiem ZIP. Największy przyrost masy ciała stwierdzono w przypadku stosowania CLO, QUE oraz OLA. Terapia LUR wiązała się z niższym przyrostem masy ciała w porównaniu z RIS, PAL, CLO, QUE i OLA.</p>	Umiarkowana

* Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie CLO w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię przeciwpsychotyczną. Ponadto odsetek pacjentów w wieku 13–17 lat z rozpoznaniem schizofrenii stosujących CLO jest bardzo niski.

7. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia podtrzymująca

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Ograniczenia

Przedstawione w powyższych rozdziałach wyniki oraz wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak porównania bezpośredniego LUR z komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE), w związku z czym wnioskowanie przeprowadzono w sposób pośredni, ze wszystkimi tego konsekwencjami:
 - a. dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – na podstawie metaanalizy sieciowej Arango 2019 [5],
 - b. dla terapii podtrzymującej – w postaci porównania jakościowego tj. tabelarycznego zestawienia wyników badań dla interwencji i komparatorów.
2. Badanie randomizowane dla porównania LUR z PLC trwało 6 tygodni. Niemniej jednak dostępne jest badanie nierandomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LUR w terapii podtrzymującej, które było jednym z najdłuższych badań dla terapii podtrzymującej włączonych do analizy i trwało 104 tygodnie (około 2 lata).

9. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ W charakterystyce produktu leczniczego Latuda dawki określone są jako 37 mg i 73 g lurazydonu, co odpowiada 40 mg i 80 mg chlorowodoru lurazydonu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Tabela 61.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2, Aneks A3 APD Rozdz. 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2, Aneks A
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 6
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A3
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.3, 3.4, Aneks B, C, D
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, Aneks E, F, G
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

Aneks – Aneks do analizy klinicznej [4]

11. Bibliografia

1. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (2.3.2021).
 2. AOTMiT. (2016) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
5. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. (2019) Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 29(9):1195–1205.
 6. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (4.3.2021).
 7. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (4.3.2021).
 8. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (4.3.2021).
 9. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
 10. Correll CU. (2016) The efficacy and safety of lurasidone in adolescent patients with schizophrenia: a 6-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. ACNP 55th Annual Meeting: Poster Session III. *Neuropsychopharmacology* 41(1):S455–S630.
 11. Correll C, Goldman R, Cucchiaro J, Deng L, Loebel A. (2017) SA114. Lurasidone for the Treatment of Adolescent Patients With Schizophrenia: Effect on PANSS Subscales. *Schizophr Bull* 43(Suppl 1):S154.
 12. Correll C, Goldman R, Tocco M, Pikalov A, Hsu J, Loebel A. (2019) F106. Efficacy of lurasidone in antipsychotic-naïve adolescents with schizophrenia: post-hoc analysis of 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Bulletin* 45(Supplement 2):S293–S294.
 13. Correll C, Goldman R, Tocco M, Hsu J, Pikalov A. (2019) Long-term Efficacy of Lurasidone in Antipsychotic-naïve vs. Antipsychotic-exposed Adolescents With Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Two Year, Open-label Study. PsychCongress 2019. PsychCongress 2019 Dostęp: <https://www.psychcongress.com/posters/long-term-efficacy-lurasidone-antipsychotic-naive-vs-antipsychotic-exposed-adolescents> (20.4.2021).
 14. Findling R, Goldman R, Cucchiaro J, Deng L, Loebel A. (2017) 149. Effect of Lurasidone on Quality of Life, Function, and Metabolic Parameters in Adolescent Patients With Schizophrenia: Results From a 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Schizophrenia Bulletin* 43(suppl_1):S78–S78.
 15. Goldman RS, Findling RL, Silva RM, Cucchiaro JB, Deng L, Loebel A. (2016) 4.4 The efficacy and safety of lurasidone in adolescent patients with schizophrenia: a 6-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 55(10):S163–S164.
 16. Goldman RS, Robb AS, Silva RM, Cucchiaro JB, Deng L, Loebel A. (2016) 4.3 Effect of lurasidone on body weight and laboratory parameters in adolescent patients with schizophrenia: results from a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 55(10):S163.
 17. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. (2017) Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 27(6):516–525.
 18. Goldman R. (2017) The efficacy and safety of lurasidone in adolescent patients with schizophrenia: a 6-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *CNS Spectrums* 22(1):62–109.

19. clinicaltrials.gov. (2017) Pediatric Schizophrenia Efficacy and Safety Study (Goldman 2017) NCT01911429. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911429>.
20. Eudra. A 6-WEEK RANDOMIZED, PARALLEL, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, FIXED-DOSE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LURASIDONE IN ADOLESCENT SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA (Goldman 2017) 2013-001695-38. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001695-38/ES>.
21. EMA. (2016) Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No1901/2006 Latuda lurasidone Procedure no: EMEA/H/C/002713/P46/006-007. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/latuda-h-c-2713-p46-0006-0007-epar-assessment-report_en.pdf.
22. EMA. (2021) Assessment report. Latuda International non-proprietary name: lurasidone Procedure No. EMEA/H/C/002713/II/0029. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/latuda-h-c-2713-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
23. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH. (2008) A Multiple-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. *AJP* 165(11):1432–1441.
24. clinicaltrials.gov. (2005) Aripiprazole in Adolescents With Schizophrenia (APEX 239) Findling 2008. NCT00102063. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00102063>.
25. NICE. (2010) Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in adolescents (aged 15-17 years). Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta213/documents/schizophrenia-aripiprazole-evidence-review-group-report2>.
26. Findling RL, Landbloom RP, Mackle M, Pallozzi W, Braat S, Hundt C, Wamboldt MZ, Mathews M. (2015) Safety and Efficacy from an 8 Week Double-Blind Trial and a 26 Week Open-Label Extension of Asenapine in Adolescents with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 25(5):384–396.
27. clinicaltrials.gov. (2018) Fixed Dose Efficacy and Safety Study of Asenapine for the Treatment of Schizophrenia in Adolescents (P05896) NCT01190254. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01190254>.
28. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL. (2006) Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63(7):721–730.
29. clinicaltrials.gov. (2011) Comparison of Clozapine vs Olanzapine in Childhood-Onset Psychotic Disorders NCT00001656. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001656>.
30. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, Mcdougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson J, Tohen M. (2009) Olanzapine Versus Placebo in Adolescents With Schizophrenia: A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48(1):60–70.
31. clinicaltrials.gov. (2007) Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Adolescents With Schizophrenia. NCT00051298. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00051298>.
32. Mozes T, Ebert T, Michal S-E, Spivak B, Weizman A. (2006) An Open-Label Randomized Comparison of Olanzapine Versus Risperidone in the Treatment of Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 16(4):393–403.
33. Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. (2011) A Randomized, Double-Blind Study of Paliperidone Extended-Release in Treatment of Acute Schizophrenia in Adolescents. *Biological Psychiatry* 70(12):1179–1187.
34. clinicaltrials.gov. (2014) A Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Paliperidone Extended Release (ER) in the Treatment of Schizophrenia in Adolescent Patients. NCT00518323. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00518323>.
35. Savitz A, Lane R, Nuamah I, Singh J, Hough D, Gopal S. (2015) Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 25(7):548–557.
36. clinicaltrials.gov. (2013) An Efficacy and Safety Study of Extended-Release (ER) Paliperidone in Adolescent Participants With Schizophrenia. NCT01009047. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009047>.
37. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. (2012) Efficacy and Safety of Quetiapine in Adolescents with Schizophrenia Investigated in a 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 22(5):327–342.
38. clinicaltrials.gov. (2013) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL) Compared to Placebo in the Treatment of Adolescent Patients With Schizophrenia (ANCHOR 112) NCT00090324. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090324>.
39. Eudra. (2004) 2004-000750-22. A 6-week, International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate

- (SEROQUEL) Immediate-release Tablets in Daily Doses of 400 mg and 800 mg Compared with Placebo in the Treatment of Adolescents with Schizophrenia. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000750-22/DE>.
40. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, Wozniak J, Lee SS, Schulz SC. (2008) A Comparative Pilot Study of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents with Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18(4):317–326.
 41. clinicaltrials.gov. (2006) A Comparative Study of New Medications for Psychosis in Adolescents. NCT00222495. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00222495>.
 42. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. (2009) A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Risperidone in Adolescents with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19(6):611–621.
 43. clinicaltrials.gov. (2011) Investigate Risperidone for the Treatment of Schizophrenia in Adolescents. NCT00088075. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088075>.
 44. FDA. (2007) Risperidal. Application number: 20-272/S046/S047; 20-588/S036/S037; 21-444/S020/S021. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/020272Orig1s046-part1.pdf.
 45. Findling RL, Çavuş I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, DeBello MP. (2013) Ziprasidone in Adolescents with Schizophrenia: Results from a Placebo-Controlled Efficacy and Long-Term Open-Extension Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23(8):531–544.
 46. clinicaltrials.gov. (2021) Safety And Efficacy Of Ziprasidone In Adolescents With Schizophrenia. NCT00257192. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00257192>.
 47. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. (2009) The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 70(2):247–258.
 48. Correll C, Tocco M, Goldman R, Pikalov AA, Cucchiario J, Loebel A. (2017) 4.49 Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents With Schizophrenia: Interim Analysis at Twelve Months of a 24-Month, Open-Label Extension Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 56(10):S245.
 49. Correll C, Arango C, Tocco M, Goldman R, Cucchiario J, Deng L, Loebel A. (2017) Safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Interim analysis of a 24-month, open-label extension study. 27:S1099. *European Neuropsychopharmacology*.
 50. Correll C, Tocco M, Goldman R, Pikalov A, Cucchiario J, Loebel A. (2018) Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a one-year interim analysis of a 2-year open-label extension study. *European Psychiatry* 48(S1):S127.
 51. Correll CU, Goldman RS, Tocco M, Pikalov AA, Hsu J, Loebel A. (2019) 4.51 LONG-TERM EFFICACY OF LURASIDONE IN ANTIPSYCHOTIC-NAÏVE VERSUS ANTIPSYCHOTIC-EXPOSED ADOLESCENTS WITH SCHIZOPHRENIA: POST-HOC ANALYSIS OF A 2-YEAR, OPEN-LABEL STUDY. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 58(10):S236.
 52. Correll C, Goldman R, Tocco M, Pikalov A, Loebel A. (2019) P.102 Long-term efficacy of lurasidone in antipsychotic-naïve vs. antipsychotic-exposed adolescents with schizophrenia: Post-hoc analysis of a two year, open-label study. *European Neuropsychopharmacology* 29:S88.
 53. Correll C, Goldman R, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Loebel A, Coghill D. (2019) Efficacy and safety of long-term treatment with lurasidone in adolescents with schizophrenia: Results of a 2-year, open-label extension study. 53:105. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*.
 54. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. (2020) Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectrums* 20:1–11.
 55. Correll CU, Goldman R, Tocco M, Hsu J, Pikalov A. (2020) 104 Long-term Efficacy of Lurasidone in Antipsychotic-naïve vs. Antipsychotic-exposed Adolescents with Schizophrenia: Analysis of a Two-Year Study. *CNS Spectrums* 25(2):267–268.
 56. Correll C, Tocco M, Pikalov A, Hsu J, Goldman R. (2020) Long-term Efficacy of Lurasidone in Antipsychotic-Naive vs. Antipsychotic-Exposed Adolescents with Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Two Year, Open-label Study. PsychCongress 2020. PsychCongress 2020 Dostęp: <https://www.psychcongress.com/posters/long-term-efficacy-lurasidone-antipsychotic-naive-vs-antipsychotic-exposed-adolescents-0> (20.4.2021).
 57. Goldman RS, Tocco M, Pikalov AA, Deng L, Loebel A. (2018) 2.5 Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents With Schizophrenia: Results of a Two-Year Open-Label Extension Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 57(10):S160.
 58. Goldman R, Tocco M, Pikalov A, Cucchiario J, Deng L, Loebel A. (2018) F52. EFFICACY AND SAFETY OF LURASIDONE IN ADOLESCENTS WITH SCHIZOPHRENIA: INTERIM ANALYSIS OF A 24-MONTH, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Schizophrenia Bulletin* 44(suppl_1):S239–S239.

59. Goldman R, Correll C, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Loebel A. (2019) P.103 Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Results of a 2-year, open-label extension study. *European Neuropsychopharmacology* 29:S88–S89.
60. Harvey PD, Goldman RS, Tocco M, Deng L, Cucchiario JB, Loebel A. (2018) 6.16 Effect of Lurasidone on Neurocognitive Performance in Adolescents With Schizophrenia: Results of a Two-Year Open-Label Extension Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 57(10):S254–S255.
61. Harvey PD, Goldman R, Tocco M, Deng L, Cucchiario J, Loebel A. (2018) Effect of lurasidone on cognition in adolescents with schizophrenia: A one-year interim analysis of a 2-year open-label extension study. 48:S123. *European Psychiatry*.
62. Tocco M, Arango C, Correll C, Goldman R, Cucchiario J, Deng L, Loebel A. (2017) Effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Interim analysis of a 24-month, open-label extension study. 27:S1100–S1101. *European Neuropsychopharmacology*.
63. Tocco M, Correll C, Goldman R, Cucchiario J, Ling D, Loebel A. (2017) Effectiveness of Lurasidone in Adolescents With Schizophrenia: Interim Analysis at Week 52 of a 24-Month, Open-Label Extension Study. *PsychCongress 2017*. *PsychCongress 2017* Dostęp: <https://www.psychcongress.com/posters/effectiveness-lurasidone-adolescents-schizophrenia-interim-analysis-week-52-24-month-open> (20.4.2021).
64. Tocco M, Correll C, Goldman R, Cucchiario J, Deng L, Loebel A. (2018) Safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Interim analysis of a 24-month, open-label extension study. 52:136. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*.
65. Tocco M, Pikalov AA, Deng L, Goldman RS. (2019) 5.28 LURASIDONE IN ADOLESCENTS WITH SCHIZOPHRENIA: REMISSION AND RECOVERY DURING 2 YEARS OF OPEN-LABEL TREATMENT. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 58(10):S254.
66. Tocco M, Pikalov A, Ling D, Goldman R. (2020) P.560 Lurasidone in adolescents with schizophrenia: remission and recovery during 2 years of open-label treatment. *European Neuropsychopharmacology* 40:S318.
67. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914393). (2019) Pediatric Open-Label Extension Study. NCT01914393. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914393>.
68. Eudra. (2013) 2013-001694-24. A 104-Week, Flexible-Dose, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Effectiveness of Lurasidone in Pediatric Subjects. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001694-24/3rd>.
69. EMA. (2019) Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 Latuda lurasidone Procedure no: EMEA/H/C/002713/P46/009. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/latuda-h-c-2713-p46-0009-epar-assessment-report_en.pdf.
70. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001702). (2013) Oral Aripiprazole Open-Label Rollover Study (31-05-243 Study) NCT01001702. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001702>.
71. Correll, C., Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman PM, Sanchez R, Nyilas M, Carson W. (2014) Oral aripiprazole is an effective maintenance treatment in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 39:S349–S350. *Neuropsychopharmacology* Dostęp: <https://www.nature.com/articles/npp2014281>.
72. Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman PM, Sanchez R, Nyilas M, Carson W. (2017) Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 56(9):784–792.
73. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149655). (2015) Efficacy & Safety Study of Oral Aripiprazole in Adolescents With Schizophrenia (ATTAIN 266) NCT01149655. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149655>.
74. Eudra. (2010) 2010-020987-39. A Long-Term Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Aripiprazole (OPC-14597) as Maintenance Treatment in Adolescent Patients with Schizophrenia. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020987-39/3rd>.
75. EMA. (2016) Assessment report. Abilify International non-proprietary name: aripiprazole Procedure No. EMEA/H/C/000471/II/0110. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/abilify-h-c-471-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
76. Matsumoto H, Ishigooka J, Ono H, Tadori Y. (2018) Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 72(9):701–712.
77. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942148). (2017) A Long-term, Extended Treatment Study of Aripiprazole in Pediatric Patients With Schizophrenia. NCT01942148. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942148>.
78. Dabkowska M. (2002) Olanzapine in the first episode of schizophrenia in young adults. *Psychiatr Pol* 36(6 Suppl):235–241.

79. Detke H, DelBello M, Landry J, Dittmann R. (2014) A 52-week study of olanzapine with a randomized behavioral weight intervention in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder. 24:S720. *European neuropsychopharmacology*.
80. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Hoffmann VP, Heinloth A, Dittmann RW. (2016) A 52-Week Study of Olanzapine with a Randomized Behavioral Weight Counseling Intervention in Adolescents with Schizophrenia or Bipolar I Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 26(10):922–934.
81. clinicaltrials.gov. (2014) Study in Adolescents With Schizophrenia or Bipolar Disorder. NCT00982020. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00982020>.
82. Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Junghanss J, Hagenah U, Schulte-Markwort M, Poustka F, Schmidt MH, Schulz E, Mästele A, Wehmeier PM. (2008) Effectiveness and Tolerability of Olanzapine in the Treatment of Adolescents with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders: Results from a Large, Prospective, Open-Label Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18(1):54–69.
83. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, Regan J, Kane JM. (2008) Clozapine Versus “High-Dose” Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: An Open-Label Extension Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18(4):307–316.
84. Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. (2003) A 1-Year Open-Label Trial of Olanzapine in School-Age Children with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 13(3):301–309.
85. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello M. (2013) Safety, Tolerability, and Efficacy of Quetiapine in Youth with Schizophrenia or Bipolar I Disorder: A 26-Week, Open-Label, Continuation Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23(7):490–501.
86. clinicaltrials.gov. (2013) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL) in the Treatment of Adolescent Patients With Schizophrenia and Bipolar I Disorder (ANCHOR 150). NCT00227305. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00227305>.
87. Eudra. (2004) 2004-000751-42. A 26-week, International, Multicenter, Open-label Phase IIIb Study of the Safety and Tolerability of Quetiapine Fumarate (SEROQUEL™) Immediate-release Tablets in Daily Doses of 400 mg to 800 mg in Children and Adolescents with Bipolar I Disorder and Adolescents with Schizophrenia. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000751-42/DE>.
88. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, Lieberman JA, Ritz L, McNamara NK, Lingler J, Hlastala S, Pierson L, Puglia M, Maloney AE, Kaufman EM, i in. (2010) Double-Blind Maintenance Safety and Effectiveness Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49(6):583–594.
89. Frazier JA, Giuliano AJ, Johnson JL, Yakutis L, Youngstrom EA, Breiger D, Sikich L, Findling RL, McClellan J, Hamer RM, Vitiello B, Lieberman JA, Hooper SR. (2012) Neurocognitive Outcomes in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 51(5):496–505.
90. clinicaltrials.gov. (2014) Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) NCT00053703. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053703>.
91. Pandina G, Kushner S, Karcher K, Haas M. (2012) An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 6(1):23.
92. clinicaltrials.gov. (2011) A Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone in the Treatment of Adolescents With Schizophrenia. NCT00246285. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00246285>.
93. Ruan L, Hu S, Huang M, Hu J, Cai W. (2010) Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. Vol. 4(5), pp. 184-192. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Dostęp: <https://academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/ACC959F25442/>.
94. MHRA. Miscellaneous conditions: assessing fitness to drive. Dostęp: <https://www.gov.uk/guidance/miscellaneous-conditions-assessing-fitness-to-drive>.
95. FDA. (2016) January - March 2016 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
96. FDA. (2018) October - December 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (1.4.2021).
97. FDA. (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). FDA.
98. EMA. Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 24–27 października 2016 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2016_pl.pdf.

99. EMA. Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 11–14 kwietnia 2016 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2016-prac_pl.pdf.
100. EMA. New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 11-14 April 2016 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2016-prac_en.pdf.
101. EMA. New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 24-27 October 2016 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2016_en.pdf.
102. EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 24-27 October 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-24-27-october-2016_en.pdf.
103. EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 11-14 April 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-11-14-april-2016_en.pdf.
104. MHRA. Atypical (second-generation) antipsychotics. Reminder to monitor and manage weight, glucose, and lipid levels. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/atypical-second-generation-antipsychotics#fn:3>.
105. MHRA. Clozapine and other antipsychotics: monitoring blood concentrations for toxicity. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/clozapine-and-other-antipsychotics-monitoring-blood-concentrations-for-toxicity>.
106. MHRA. Smoking and smoking cessation: clinically significant interactions with commonly used medicines. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/smoking-and-smoking-cessation-clinically-significant-interactions-with-commonly-used-medicines>.
107. FDA. July - September 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
108. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA is investigating two deaths following injection of long-acting antipsychotic Zyprexa Relprevv (olanzapine pamoate). Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031633/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm356971.htm>.
109. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA review of study sheds light on two deaths associated with the injectable schizophrenia drug Zyprexa Relprevv (olanzapine pamoate). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-study-sheds-light-two-deaths-associated-injectable>.
110. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious skin reactions with mental health drug olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprevv, and Symbyax). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-rare-serious-skin-reactions-mental-health-drug>.
111. MHRA. Drug-name confusion: reminder to be vigilant for potential errors. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/drug-name-confusion-reminder-to-be-vigilant-for-potential-errors>.
112. MHRA. Multiple products by Wockhardt UK Limited – certificate for manufacturing site withdrawn. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/drug-alert-multiple-products-by-wockhardt-uk-limited-certificate-for-manufacturing-site-withdrawn>.
113. MHRA. Recent drug-name confusion. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/recent-drug-name-confusion>.
114. MHRA. Risperidone and paliperidone: risk of intraoperative floppy iris syndrome in patients undergoing cataract surgery. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/risperidone-and-paliperidone-risk-of-intraoperative-floppy-iris-syndrome-in-patients-undergoing-cataract-surgery>.
115. FDA. FDA Drug Safety Communication: Medication errors resulting from confusion between risperidone (Risperdal) and ropinirole (Requip). Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031633/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm356971.htm>.
116. EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 October 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-signal-recommendations-requesting-update-product-information-september-2012-july-2013_en.pdf.
117. EMA. PRAC signal recommendations requesting an update of the product information. Adopted between September 2012 and July 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-signal-recommendations-requesting-update-product-information-september-2012-july-2013_en.pdf.
118. MHRA. Class 4 medicines defect information: Atrolak XL prolonged-release tablets, all strengths (quetiapine fumarate). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-4-medicines-defect-information-atrolak-xl-prolonged-release-tablets-all-strengths-quetiapine-fumarate>.

119. EMA. (2021) EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
120. WHO. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
121. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, Leucht S. (2018) Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* 28(6):659–674.
122. EMA. (2020) ChPL Latuda (Lurazydon) 18,5mg, 37mg, 74mg. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_pl.pdf.

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby - aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019	18
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	19
Tabela 3.	Badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączone do analizy klinicznej.....	27
Tabela 4.	Badania dla terapii podtrzymującej włączone do analizy klinicznej	31
Tabela 5.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane	34
Tabela 6.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Arango 2019 [5].....	36
Tabela 7.	Analiza homogeniczności badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączonych do analizy klinicznej – populacja, interwencja i komparator	39
Tabela 8.	Analiza homogeniczności badań dla terapii epizodu zaostrzenia choroby włączonych do analizy klinicznej – punkty końcowe	40
Tabela 9.	Analiza homogeniczności badań dla terapii podtrzymującej włączonych do analizy klinicznej.....	43
Tabela 10.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	45
Tabela 11.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od wieku pacjentów	46
Tabela 12.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	46
Tabela 13.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	48
Tabela 14.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	48
Tabela 15.	Zmiana wyniku w skali CGAS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	49
Tabela 16.	Odpowiedź na leczenie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	50
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	50
Tabela 18.	Zmiana w masie ciała dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	51
Tabela 19.	Zaprzestanie terapii dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	52
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	53
Tabela 21.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	54
Tabela 22.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży.....	55
Tabela 23.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	55
Tabela 24.	Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży.....	56
Tabela 25.	Zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB związanych z oceną bezpieczeństwa dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	56

Tabela 26.	Jakość życia dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	57
Tabela 27.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	58
Tabela 28.	Zmiana wyniku w skali PANSS ^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od stosowanej interwencji w fazie ostrej badania	58
Tabela 29.	Zmiana wyniku w skali PANSS ^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)	58
Tabela 30.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	60
Tabela 31.	Zmiana wyniku w skali CGI-S ^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)	60
Tabela 32.	Zmiana wyniku w skali CGAS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	61
Tabela 33.	Zmiana wyniku w skali CGAS ^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)	61
Tabela 34.	Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	62
Tabela 35.	Czas do pierwszego wystąpienia trwałej remisji ^a oraz trwałego wyzdrowienia ^b dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	62
Tabela 36.	Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)	63
Tabela 37.	Zmiana w masie ciała dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	64
Tabela 38.	Zmiana w masie ciała ^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)	64
Tabela 39.	Zaprzestanie terapii dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	65
Tabela 40.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	67
Tabela 41.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u ≥5% pacjentów dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	67
Tabela 42.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	67
Tabela 43.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	68
Tabela 44.	Odsetek pacjentów z myślami oraz zachowaniami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	69
Tabela 45.	Zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB ^a związanych z oceną bezpieczeństwa dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	69
Tabela 46.	Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	69
Tabela 47.	Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q ^a dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc)	70
Tabela 48.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – skuteczność terapii	71
Tabela 49.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – zmiana w masie ciała	71
Tabela 50.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – zaprzestanie terapii	72
Tabela 51.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – bezpieczeństwo terapii	72
Tabela 52.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla porównania LUR vs ARI, OLA, RIS, QUE – zmiany w wynikach badań laboratoryjnych	72
Tabela 53.	Skuteczność terapii w odniesieniu do wyników skali PANSS, CGI-S oraz CGAS – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	73
Tabela 54.	Odpowiedź na leczenie – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	73

Tabela 55.	Zaprzestanie terapii – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	74
Tabela 56.	Zmiana w masie ciała oraz bezpieczeństwo terapii w odniesieniu do wyników skali SAS, BARS oraz AIMS – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	74
Tabela 57.	Bezpieczeństwo terapii – wyniki badań dla LUR, ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	74
Tabela 58.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na kwiecień 2021)* [118].....	78
Tabela 59.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na kwiecień 2021)* [119].....	78
Tabela 60.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	81
Tabela 61.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	89

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019	27
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej	30
Rysunek 3.	Badania dotyczące terapii podtrzymującej włączone do analizy klinicznej.....	36
Rysunek 4.	Interwencje oceniane w metaanalizie sieciowej Arango 2019 [5].....	36
Rysunek 5.	Sieć porównań dla metaanalizy sieciowej Arango 2019 [5].....	37
Rysunek 6.	Badania dotyczące terapii podtrzymującej włączone do analizy klinicznej.....	42

Wykresy

Wykres 1.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży	47
Wykres 2.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	47
Wykres 3.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii schizofrenii u młodzieży	48
Wykres 4.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	49
Wykres 5.	Odpowiedź na leczenie dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	51
Wykres 6.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży.....	59
Wykres 7.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	59
Wykres 8.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży.....	60
Wykres 9.	Zmiana wyniku w skali CGAS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży.....	61
Wykres 10.	Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	63
Wykres 11.	Odpowiedź na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży – wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (analiza post-hoc).....	63
Wykres 12.	Zmiana w masie ciała dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży.....	65
Wykres 13.	Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży	70