

## **ANEKS – 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

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>ANEKS A. PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ</b> .....	<b>8</b>
A.1. Identyfikacja przeglądów systematycznych dla LUR .....	8
A.2. Wyniki przeszukania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – przegląd systematyczny Arango 2019.....	13
A.3. Strategie wyszukiwania badan.....	20
A.3.1. Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019.....	20
A.3.2. Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	25
A.4. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków .....	33
A.5. Badania wykluczone z analizy .....	36
A.5.1. Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019.....	36
A.5.2. Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	39
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA LUR</b> .....	<b>78</b>
B.1. Goldman 2017.....	78
B.2. Correll 2020 (przedłużenie badania Goldman 2017) .....	81
B.3. Ocena wiarygodności badań dla LUR.....	84
B.3.1. Badanie randomizowane: Risk of Bias version 2 (RoB2) .....	84
B.3.2. Badanie nierandomizowane: skala NICE .....	86
<b>ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA KOMPparatorów – badania dotyczące TERAPII EPIZODU ZAOSTRZENIA CHOROBY</b> .....	<b>87</b>
C.1. ARI vs PLC (Findling 2008).....	87
C.2. ASN vs PLC (Findling 2015) .....	89
C.3. CLO vs OLA (Shaw 2006).....	92
C.4. OLA vs PLC (Kryzhanovskaya 2009) .....	95
C.5. OLA vs RIS (Mozes 2006) .....	98
C.6. PAL PRT vs PLC (Singh 2011) .....	100
C.7. PAL PRT vs ARI (Savitz 2015) .....	103
C.8. QUE vs PLC (Findling 2012).....	107
C.9. RIS vs OLA vs QUE (Jensen 2008).....	109
C.10. RIS vs PLC (Haas 2009).....	112

C.11. ZIP vs PLC (Findling 2013a) .....	115
C.12. Ocena wiarygodności badan: adania randomizowane Risk of Bias version 2 (RoB2) .....	118
<b>ANEKS D. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA KOMPARATORÓW – BADANIA DOTYCZĄCE TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ .....</b>	<b>151</b>
D.1. ARI .....	151
D.2. OLA .....	157
D.3. QUE .....	167
D.4. OLA i RIS .....	169
D.5. RIS .....	172
D.6. Ocena wiarygodności badań .....	177
D.6.1. Badanie randomizowane: Risk of Bias version 2 (RoB2) .....	177
D.6.2. Badanie nierandomizowane: skala NICE .....	189
<b>ANEKS E. PORÓWNANIE POŚREDNIE DLA TERAPII EPIZODU ZAOSTRZENIA CHOROBY .....</b>	<b>190</b>
E.1. Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 .....	190
E.2. Zestawienie wyników z poszczególnych ramion badań włączonych do metaanalizy sieciowej .....	191
E.3. Szczegółowe wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 .....	197
<b>ANEKS F. PORÓWNANIE POŚREDNIE DLA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ .....</b>	<b>216</b>
F.1. Zmiana wyniku w skali PANSS .....	216
F.2. Zmiana wyniku w skali CGI-S .....	218
F.3. Zmiana wyniku w skali CGAS .....	219
F.4. Odpowiedź na leczenie .....	221
F.5. Zmiana w masie ciała .....	222
F.6. Zaprzeszanie terapii .....	223
F.7. Jakość życia .....	224
F.8. Zdarzenia niepożądane .....	225
F.9. Ekspozycja na leczenie .....	239
<b>ANEKS G. POZOSTAŁE WYNIKI BADAŃ DLA LUR .....</b>	<b>240</b>
G.1. Wyniki badania dla porównania LUR vs PLC dla terapii epizodu zaostrzenia choroby .....	240
G.1.1. Ekspozycja na leczenie .....	240
G.2. Wyniki badania dla terapii podtrzymującej .....	240
G.2.1. Ekspozycja na leczenie .....	240
<b>ANEKS H. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI RCT (NARZĘDZIE COCHRANE) .....</b>	<b>242</b>
<b>ANEKS I. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ NRCT (SKALA NICE) .....</b>	<b>244</b>

<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>245</b>
<b>SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>246</b>

## Indeks skrótów

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

(National Institute for Health and Clinical Excellence)

<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>nRCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>OL</b>	Otwarta faza badania ( <i>Open-label</i> )
<b>OLA</b>	Olanzapina
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PAL</b>	Paliperidon
<b>PANSS</b>	Skala objawów pozytywnych i negatywnych ( <i>Positive and negative syndrome scale</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PRT</b>	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu ( <i>Prolonged release tablets</i> )
<b>PQ-LES-Q</b>	Kwestionariusz jakości życia dla dzieci ( <i>Pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire</i> )
<b>QUE</b>	Kwetiapina ( <i>Quetiapine</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RIS</b>	Rysperydon ( <i>Risperidone</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SGA</b>	Leki przeciwpsychotyczne II generacji ( <i>Second-generation antipsychotic medication</i> )
<b>ZIP</b>	Zyprazydon ( <i>Ziprasidone</i> )

## Aneks A. Przeszukanie baz informacji medycznej

### A.1. Identyfikacja przeglądów systematycznych dla LUR

Tabela 1.  
Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych dla LUR

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Młodzież w wieku 13–17 lat ze schizofrenią.	Schizofrenia u pacjentów dorosłych.
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lurazydon (LUR).</li> </ul>	x
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazol (ARI),</li> <li>• olanzapina (OLA),</li> <li>• rysperydon (RIS),</li> <li>• kwetiapina (QUE).</li> </ul>	x
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena w skali PANSS,</li> <li>• ocena w skali CGI-S,</li> <li>• ocena w skali CGAS,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>	x
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• publikacje w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.</li> </ul>

Tabela 2.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia	147 318	149 184
#2	Schizophrenia [MeSH Terms]	105 925	106 838
#3	#1 OR #2	147 318	149 184
#4	juvenile	96 074	97 486
#5	"childhood onset"	5 665	5 819
#6	"young adult"	911 808	936 848
#7	child*	2 844 504	2 890 362
#8	schoolchild*	14 895	15 091
#9	"school age**"	23 636	24 207
#10	adolescence	2 168 931	2 195 763
#11	adoles*	2 182 629	2 209 678
#12	teen*	32 103	32 615



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#13	boy*	61 464	62 326
#14	girl*	155 045	157 565
#15	minors*	6 872	7 034
#16	pubert*	45 352	45 900
#17	paediatric*	175 609	180 554
#18	pediatric*	925 730	950 954
#19	schools	5 629 339	5 796 531
#20	"primary school**"	13 309	13 617
#21	"secondary school**"	11 356	11 652
#22	"elementary school**"	10 461	10 689
#23	"high school**"	37 112	38 107
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	9 213 678	9 351 032
#25	#3 AND #24	58 713	59 792
#26	lurasidone	507	528
#27	lurasidone [MeSH Terms]	259	270
#28	Latuda	508	529
#29	"lurasidone hydrochloride"	276	281
#30	"SM 13496"	3	3
#31	SM13496	278	283
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	517	529
#33	#25 AND #32	127	132
#34	#25 AND #32 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	x	6
<b>Data przeszukania: 13 stycznia 2021 roku</b>			
<b>Aktualizacja przeszukania: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

**Tabela 3.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia AND [embase]/lim	147 318	191 253
#2	'Schizophrenia'/exp AND [embase]/lim	105 925	166 376
#3	#1 OR #2	191 013	193 353
#4	juvenile AND [embase]/lim	115 581	117 126
#5	"childhood onset" AND [embase]/lim	8 239	8 464
#6	"young adult" AND [embase]/lim	228 397	239 538
#7	child* AND [embase]/lim	2 597 430	2 649 812

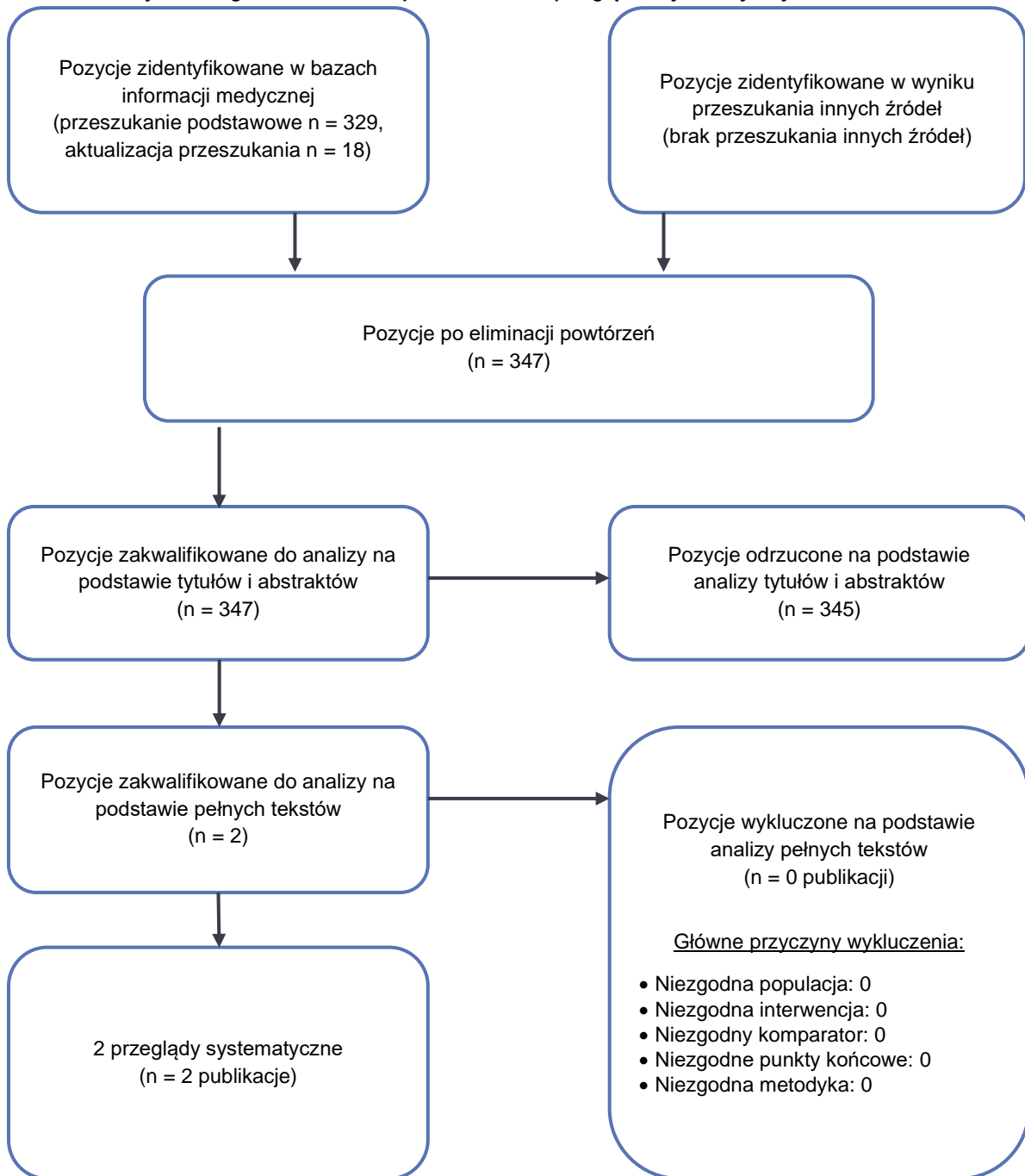
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#8	schoolchild* AND [embase]/lim	11 009	11 170
#9	"school age*" AND [embase]/lim	22 357	22 845
#10	adolescence AND [embase]/lim	88 051	89 719
#11	adoles* AND [embase]/lim	1 127 567	1 150 711
#12	teen* AND [embase]/lim	33 857	34 575
#13	boy* AND [embase]/lim	256 853	261 691
#14	girl* AND [embase]/lim	170 134	173 356
#15	minors* AND [embase]/lim	3 701	3 814
#16	pubert* AND [embase]/lim	51 930	52 770
#17	paediatric* AND [embase]/lim	334 609	343 221
#18	pediatric* AND [embase]/lim	1 370 506	1 407 917
#19	schools AND [embase]/lim	75 032	76 740
#20	"primary school*" AND [embase]/lim	17 909	18 370
#21	"secondary school*" AND [embase]/lim	9 275	9 531
#22	"elementary school*" AND [embase]/lim	7 740	7 917
#23	"high school*" AND [embase]/lim	43 458	44 708
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5 213 968	3 882 542
#25	lurasidone AND [embase]/lim	1 752	1 827
#26	'lurasidone'/exp AND [embase]/lim	1 722	1 796
#27	Latuda AND [embase]/lim	102	104
#28	"lurasidone hydrochloride" AND [embase]/lim	40	40
#29	"SM 13496" AND [embase]/lim	19	19
#30	SM13496 AND [embase]/lim	5	5
#31	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1 774	1 828
#32	#3 AND #24	30 877	31 751
#33	#31 AND #32	139	148
#34	#31 AND #32 AND [1-1-2021]/sd	x	9
<b>Data przeszukania: 13 stycznia 2021 roku</b>			
<b>Aktualizacja przeszukania: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

**Tabela 4.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia	17 832	18 068
#2	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	7 572	7 641

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#3	#1 OR #2	17 834	18 070
#4	juvenile	4 019	4 171
#5	"childhood onset"	309	315
#6	"young adult"	79 049	81 150
#7	child*	180 172	183 852
#8	schoolchild*	1 627	1 663
#9	"school age**"	1 550	1 578
#10	adolescence	5 909	6 026
#11	adoles*	141 694	143 771
#12	teen*	3 310	3 387
#13	boy*	12 652	12 924
#14	girl*	8 156	8 366
#15	minors*	363	376
#16	pubert*	2 057	2 088
#17	paediatric*	17 023	17 370
#18	pediatric*	61 752	62 979
#19	schools	10 166	10 448
#20	"primary school**"	2 087	2 163
#21	"secondary school**"	826	843
#22	"elementary school**"	1 124	1 153
#23	"high school**"	3 804	3 894
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	336 564	341 272
#25	#3 AND #24	3 435	3 469
#26	lurasidone	476	485
#27	MeSH descriptor: [Lurasidone Hydrochloride] explode all trees	106	111
#28	Latuda	4	4
#29	"lurasidone hydrochloride"	115	121
#30	"SM 13496"	23	23
#31	SM13496	2	2
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	476	485
#33	#25 AND #32	63	65
#34	#25 AND #32 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	x	3
<b>Data przeszukania: 13 stycznia 2021 roku</b>			
<b>Aktualizacja przeszukania: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla przeglądów systematycznych dla LUR**



**Tabela 5.**  
**Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Krause 2018	Publikacja pełnotekstowa	[1]
2.	Arango 2019	Publikacja pełnotekstowa	[2]

## A.2. Wyniki przeszukania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – przegląd systematyczny Arango 2019

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu systematycznego Arango 2019 [2] oraz strategię przeszukania przeprowadzonego przez autorów przeglądu systematycznego wraz ze schematem PRISMA oraz tabelą badań wykluczonych z przeglądu systematycznego.

Tabela 6.  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu systematycznego Arango 2019

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Młodzież w wieku 13–17 lat ze schizofrenią, w tym podgrupy tego przedziału wiekowego.	Populacja inna niż ludzie, pacjenci ze schizofrenią, pacjenci z innych przedziałów wiekowych.
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lurazydon (LUR),</li> <li>• aripiprazol (ARI),</li> <li>• asenapina (ASN),</li> <li>• klozapina (CLO),</li> <li>• olanzapina (OLA),</li> <li>• paliperidon (PAL),</li> <li>• rysperydon (RIS),</li> <li>• kwetiapina (QUE),</li> <li>• zyprazydon (ZIP).</li> </ul>	Inna niż wymieniona w kryteriach włączenia.
<b>Komparator</b>	Dowolny lek z listy interwencji lub PLC.	Inny niż wymieniony w kryteriach włączenia.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena w skali CGI-S,</li> <li>• ocena w skali PANSS,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• nawrót choroby,</li> <li>• zmiana w masie ciała,</li> <li>• zmiana w BMI,</li> <li>• zmiana w poziomie cholesterolu HDL,</li> <li>• zmiana w poziomie cholesterolu LDL,</li> <li>• zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego,</li> <li>• zmiana w poziomie triglicerydów,</li> <li>• zmiana w poziomie glukozy,</li> <li>• zaprzestanie terapii ogółem,</li> <li>• zaprzestanie terapii z powodu braku efektywności,</li> <li>• zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• akatyzja,</li> <li>• objawy pozapiramidowe,</li> <li>• sedacja,</li> <li>• senność.</li> </ul>	Inne niż wymienione w kryteriach włączenia.
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku innym niż angielski.</li> </ul>

Tabela 7.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez OvidSP) – Arango 2019 [2]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	schizophrenia.mp.	117 848

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#2	lurasidone.mp.	220
#3	aripiprazole.mp.	2 913
#4	asenapine.mp.	270
#5	clozapine.mp.	10 644
#6	olanzapine.mp.	7 542
#7	paliperidone.mp.	801
#8	risperidone.mp.	8 299
#9	quetiapine.mp.	3 959
#10	ziprasidone.mp.	1 721
#11	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	25 099
#12	juvenile.mp.	68 455
#13	childhood onset.mp.	3 772
#14	young adult.mp.	502 135
#15	child*.mp.	2 033 496
#16	schoolchild*.mp.	11 373
#17	school age*.mp.	16 163
#18	kid*.mp.	736 713
#19	adoles*.mp.	1 756 425
#20	teen*.mp.	23 985
#21	boy*.mp.	123 533
#22	girl*.mp.	118 165
#23	minors*.mp.	4 789
#24	pubert*.mp.	36 927
#25	paediatric*.mp.	46 554
#26	pediatric*.mp.	248 016
#27	schools.mp.	109 178
#28	primary school*.mp.	8 835
#29	secondary school*.mp.	7 498
#30	elementary school*.mp.	7 363
#31	high school*.mp.	22 909
#32	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	3 984 468
#33	randomized controlled trial.pt.	410 684
#34	(random* or double-blind*).tw or placebo*.mp	910 128
#35	33 or 34	995 219
#36	1 and 11 and 32 and 35	<b>692</b>
<b>Data przeszukania: 4 czerwca 2016 roku</b>		

mp. – multiple field search; .tw. - text word in title or abstract; pt. - publication type; \* - wildcard multiple characters

**Tabela 8.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE (przez OvidSP) – Arango 2019 [2]**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp schizophrenia/	129 856
#2	schizophrenia.mp.	141 500
#3	1 or 2	144 306
#4	lurasidone.mp.	838
#5	aripiprazole.mp.	11 225
#6	asenapine.mp.	986
#7	clozapine.mp.	27 390
#8	olanzapine.mp.	28 533
#9	paliperidone.mp.	2 833
#10	risperidone.mp.	30 855
#11	quetiapine.mp.	18 771
#12	ziprasidone.mp.	7 854
#13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	65 474
#14	juvenile.mp.	87 621
#15	childhood onset.mp.	5 444
#16	young adult.mp.	146 614
#17	child*.mp.	1 702 124
#18	schoolchild*.mp.	10 749
#19	school age*.mp.	18 396
#20	kid*.mp.	799 600
#21	adoles*.mp.	1 112 806
#22	teen*.mp.	28 032
#23	boy*.mp.	140 981
#24	girl*.mp.	134 061
#25	minors*.mp.	2 952
#26	pubert*.mp.	38 571
#27	paediatric*.mp.	73 920
#28	pediatric*.mp.	344 266
#29	schools.mp.	62 016
#30	primary school*.mp.	14 166
#31	secondary school*.mp.	8 162
#32	elementary school*.mp.	7 730
#33	high school*.mp.	30 802
#34	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	3 210 595
#35	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1 193 846

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#36	3 and 13 and 34 and 35	623
<b>Data przeszukania: 4 czerwca 2016 roku</b>		

exp – explode search term; mp. – multiple field search; .tw. - text word in title or abstract; \* - wildcard multiple characters

**Tabela 9.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane (przez OvidSP) – Arango 2019 [2]**

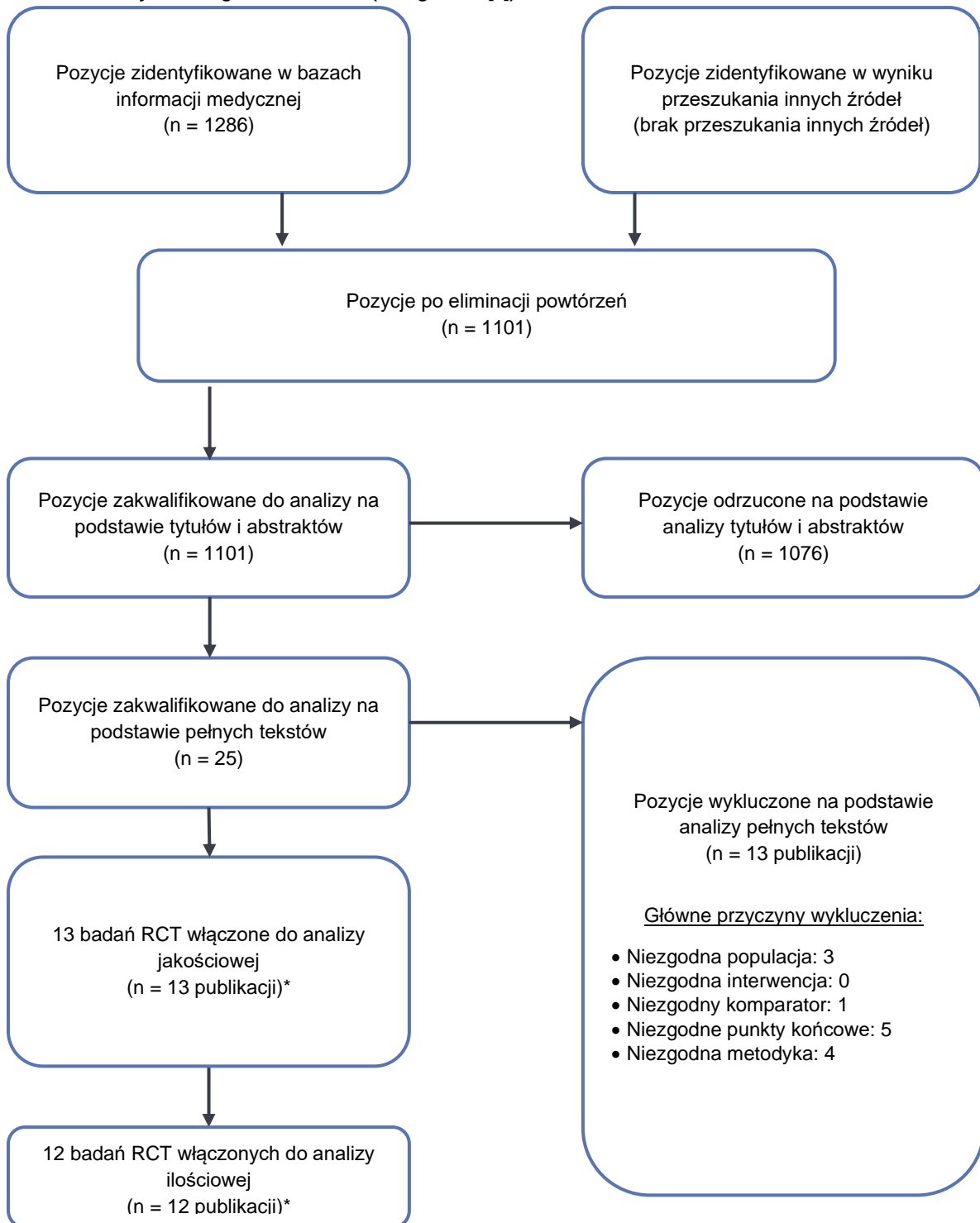
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	schizophrenia.mp.	402
#2	lurasidone.mp.	2
#3	aripiprazole.mp.	56
#4	asenapine.mp.	8
#5	clozapine.mp.	88
#6	olanzapine.mp.	127
#7	paliperidone.mp.	12
#8	risperidone.mp.	139
#9	quetiapine.mp.	84
#10	ziprasidone.mp.	45
#11	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	227
#12	randomi?ed control* trial*.tw.	15 107
#13	clinical trial*.mp.	4 041
#14	random*.mp.	17 428
#15	(doubl* adj blind*).mp.	2 266
#16	placebo*.tw. or placebo.mp.	4 128
#17	(singl* adj blind*).mp.	295
#18	assign*.mp.	36 632
#19	allocate*.mp.	371
#20	rct.tw.	2 887
#21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	36 632
#22	juvenile.mp.	63
#23	childhood onset.mp.	5
#24	young adult.mp.	630
#25	child*.mp.	3 834
#26	schoolchild*.mp.	17
#27	school age*.mp.	89
#28	kid*.mp.	906
#29	adoles*.mp.	2 218
#30	teen*.mp.	56
#31	boy*.mp.	96



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#32	girl*.mp.	96
#33	minors*.mp.	18
#34	pubert*.mp.	15
#35	paediatric*.mp.	558
#36	pediatric*.mp.	343
#37	schools.mp.	268
#38	primary school*.mp.	32
#39	secondary school*.mp.	28
#40	elementary school*.mp.	17
#41	high school*.mp.	44
#42	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	5 982
#43	1 and 11 and 21 and 42	22
<b>Data przeszukania: 4 czerwca 2016 roku</b>		

mp. – multiple field search; .tw. - text word in title or abstract; pt. - publication type; \* - wildcard multiple characters

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (Arango 2019 [2])**



\* Do przeglądu systematycznego włączono dodatkowo publikację Goldman 2017 [3] dla porównania LUR vs PLC, które w momencie przeprowadzania przeszukania nie było jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej.

\*\* Kryterium włączenia do przeglądu systematycznego spełniło badanie Haas 2009 [4], które dotyczyło porównania dwóch różnych dawek RIS, jednak ze względu na rodzaj porównania badanie to nie mogło być włączone do metaanalizy sieciowej.

**Tabela 10.**  
**Wykaz badań wykluczonych z przeglądu systematycznego Arango 2019 [2] wraz z przyczynami wykluczenia**

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Findling 2010	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny. Publikacja pełnotekstowa włączona do przeglądu	A placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of flexibly dosed oral ziprasidone in adolescent subjects with schizophrenia	Findling RL, Cavus I, Pappadoulous E, Backinsky M, Schwartz JH, Vanderburg DG	2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence Italy April 14 2010. Schizophr Res 117:437
2.	Robinson 2015	Populacja	Pacjenci w wieku 15–40 lat (brak wyników w podgrupach)	A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes	Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang J-P, et al.	Schizophr Bull 41:1227-1236
3.	Kemp 2013	Metodyka	Analiza post-hoc publikacji pełnotekstowej włączonej do przeglądu	Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia	Kemp DE, Correll CU, Tohen M, DelBello MP, Ganocy SJ, Findling RL, et al.	J Child Adolesc Psychopharmacol 23 522-530
4.	Huffman 1997	Komparator	FGA	Efficacy of clozapine for schizophrenia in children	Huffman GB	American Family Physician 55:1356
5.	Kumra 2010	Punkty końcowe	Ograniczone wyniki ze względu na dostępność wyłącznie abstraktu	Is there a role for clozapine in children and adolescents with schizophrenia?	Kumra S	2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence Italy April 14 2010. Schizophr Res 117:166
6.	McCormack 2010	Metodyka	Praca pogładowa	Olanzapine: In adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder	McCormack PL	CNS Drugs 24: 443-452
7.	Whitehead 2009	Metodyka	Analiza post-hoc publikacji pełnotekstowej włączonej do przeglądu	Patient assessed quality of life versus clinician assessment: A post-hoc analysis of a trial of aripiprazole in adolescent patients with schizophrenia	Whitehead RE, Wisniewski SR, Ali M, Jin N, Kim E, Niyilas M, et al.	The 49th Annual National Institute of Mental Health (NIMH) New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Hollywood, Florida, June 29 2009. J Child Adolesc Psychopharmacol 19(6):1
8.	Mathew 2009	Metodyka	Analiza post-hoc publikacji pełnotekstowej włączonej do przeglądu	Somnolence and sedation in adolescent patients with schizophrenia treated with aripiprazole in an acute study with long-term follow-up	Mathew S, Pikalov A, McQuade RD, Carson WH, Niyilas M, Forbes RA, et al.	The 49th Annual National Institute of Mental Health (NIMH) New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Hollywood, Florida, June 29 2009. J Child Adolesc Psychopharmacol 19(6):1
9.	Kryzhanovskaya 2009	Populacja	Analiza łączna pacjentów ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową	The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials	Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW	J Clin Psychiatry 70 247-258
10.	Correll 2010	Punkty końcowe	Oceniany wpływ wczesnej odpowiedzi na leczenie	Time course and relevance of early treatment response in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders	Correll CU	2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence Italy April 14 2010. Schizophr Res 117:131-132
11.	Gallego 2011	Populacja	Pacjenci w wieku 16–40 lat (brak wyników w podgrupach)	Time to treatment response in first-episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months?	Gallego JA, Robinson DG, Sevy SM, Napolitano B, McCormack J, Lesser ML, et al.	J Clin Psychiatry 72:1691-1696
12.	Correll 2010	Punkty końcowe	Raportowane nieistotne (irrelevant) punkty końcowe	Weight gain and metabolic changes in studies of aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder and adolescent schizophrenia	Correll C, Murray S, Zhao J, Manos G, Mankoski R, Forbes R, et al.	49th Annual Conference of the American College of Neuropsychopharmacology, Miami Beach, FL United States December 7 2010. Neuropsychopharmacology 35(Suppl 1):S387-388
13.	Correll 2014	Punkty końcowe	Brak okresu trwania badania w protokole. Pacjenci zaprzestali terapii po wystąpieniu 37 nawrotów choroby	Oral aripiprazole is an effective maintenance treatment in adolescents with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman P, et al	53rd Annual Conference of the American College of Neuropsychopharmacology, Phoenix, AZ United States, December 7 2014. Neuropsychopharmacology 39(Suppl 1): S349-S350

### A.3. Strategie wyszukiwania badan

#### A.3.1. Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Tabela 11.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia	147 318	149 184
#2	Schizophrenia [MeSH Terms]	105 925	106 838
#3	juvenile	96 074	97 489
#4	"childhood onset"	5 665	5 819
#5	"young adult"	911 808	936 850
#6	child*	2 844 504	2 890 401
#7	schoolchild*	14 895	15 092
#8	"school age**"	23 636	24 208
#9	adolescence	2 168 931	2 195 773
#10	adoles*	2 182 629	2 209 668
#11	teen*	32 103	32 615
#12	boy*	61 464	62 326
#13	girl*	155 045	157 570
#14	minors*	6 872	7 034
#15	pubert*	45 352	45 901
#16	paediatric*	175 609	180 556
#17	pediatric*	925 730	950 984
#18	schools	5 629 339	5 796 750
#19	"primary school**"	13 309	13 618
#20	"secondary school**"	11 356	11 652
#21	"elementary school**"	10 461	10 689
#22	"high school**"	37 112	38 107
#23	kid*	2 620	2 699
#24	lurasidone	507	528
#25	lurasidone [MeSH Terms]	259	270
#26	latuda	508	529
#27	aripiprazole	4 411	4 530
#28	aripiprazole [MeSH Terms]	2 455	2 496
#29	asenapine	437	452

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#30	asenapine [Mesh Terms]	0	0
#31	clozapine	13 136	13 317
#32	clozapine [MeSH Terms]	8 352	8 453
#33	olanzapine	9 485	9 629
#34	olanzapine [MeSH Terms]	5 665	5 731
#35	paliperidone	1 444	1 494
#36	paliperidone [MeSH Terms]	867	877
#37	risperidone	10 310	10 439
#38	risperidone [MeSH Terms]	6 297	6 338
#39	quetiapine	5 307	5 389
#40	quetiapine [MeSH Terms]	2 812	2 855
#41	ziprasidone	2 044	2 073
#42	ziprasidone [MeSH Terms]	0	0
#43	#1 OR #2	147 318	149 184
#44	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	9 143 363	9 352 523
#45	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	32 579	33 088
#46	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	1 696 870	1 730 466
#47	#43 AND #44	58 713	59 793
#48	#45 AND #47	5 450	5 548
#49	#46 AND #48	1 594	1 612
#50	#46 AND #48 Filters: from 2016/6/1 - 3000/12/12	<b>378</b>	x
#51	#46 AND #48 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	x	<b>24</b>
<b>Data przeszukania: 13 stycznia 2021 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

Tabela 12.

Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia AND [embase]/lim	188 971	191 253
#2	'Schizophrenia'/exp AND [embase]/lim	164 206	166 376
#3	juvenile AND [embase]/lim	115 581	117 126

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#4	"childhood onset" AND [embase]/lim	8 239	8 464
#5	"young adult" AND [embase]/lim	228 397	239 538
#6	child* AND [embase]/lim	2 597 430	2 649 812
#7	schoolchild* AND [embase]/lim	11 009	11 170
#8	"school age*" AND [embase]/lim	22 357	22 845
#9	adolescence AND [embase]/lim	88 051	89 719
#10	adoles* AND [embase]/lim	1 127 567	1 150 711
#11	teen* AND [embase]/lim	33 857	34 575
#12	boy* AND [embase]/lim	256 853	261 691
#13	girl* AND [embase]/lim	170 134	173 356
#14	minors* AND [embase]/lim	3 701	3 814
#15	pubert* AND [embase]/lim	51 930	52 770
#16	paediatric* AND [embase]/lim	334 609	343 221
#17	pediatric* AND [embase]/lim	1 370 506	1 407 917
#18	schools AND [embase]/lim	75 032	76 740
#19	"primary school*" AND [embase]/lim	17 909	18 370
#20	"secondary school*" AND [embase]/lim	9 275	9 531
#21	"elementary school*" AND [embase]/lim	7 740	7 917
#22	"high school*" AND [embase]/lim	43 458	44 708
#23	kid* AND [embase]/lim	1 646 464	1 660 950
#24	lurasidone AND [embase]/lim	1 752	1 827
#25	'lurasidone'/exp AND [embase]/lim	1 722	1 796
#26	latuda AND [embase]/lim	102	104
#27	aripiprazole AND [embase]/lim	15 973	16 329
#28	'aripiprazole'/exp AND [embase]/lim	15 704	16 051
#29	asenapine AND [embase]/lim	1 509	1 565
#30	'asenapine'/exp AND [embase]/lim	1 490	1 546
#31	clozapine AND [embase]/lim	33 641	32 030
#32	'clozapine'/exp AND [embase]/lim	32 334	32 689
#33	olanzapine AND [embase]/lim	34 614	35 164
#34	'olanzapine'/exp AND [embase]/lim	34 128	34 672
#35	paliperidone AND [embase]/lim	4 748	4 891
#36	'paliperidone'/exp AND [embase]/lim	4 661	4 803
#37	risperidone AND [embase]/lim	37 057	37 544
#38	'risperidone'/exp AND [embase]/lim	36 649	37 129
#39	quetiapine AND [embase]/lim	24 160	24 596
#40	'quetiapine'/exp AND [embase]/lim	23 939	24 371

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#41	ziprasidone AND [embase]/lim	9 106	9 207
#42	'ziprasidone'/exp AND [embase]/lim	9 021	9 121
#43	#1 OR #2	191 013	193 353
#44	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5 213 968	5 305 757
#45	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	83 372	84 674
#46	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR 'blinding'/exp OR blinding OR (controlled AND ('clinical'/exp OR 'clinical' OR 'clinical'/exp OR clinical) AND ('trial'/exp OR 'trial' OR 'trial'/exp OR trial)) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 096 718	2 144 376
#47	#43 AND #44	35 157	35 642
#48	#45 AND #47	5 071	5 159
#49	#46 AND #48	1 246	1 264
#50	#46 AND #48 AND [1-6-2016]/sd	<b>349</b>	x
#51	#46 AND #48 AND [1-1-2021]/sd	x	<b>23</b>
<b>Data przeszukania: 13 stycznia 2021 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

Tabela 13.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane\* – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia	17 832	18 068
#2	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	7 572	7 641
#3	juvenile	4 019	4 171
#4	"childhood onset"	309	315
#5	"young adult"	79 049	81 150
#6	child*	180 172	183 852
#7	schoolchild*	1 627	1 663
#8	"school age**"	1 550	1 578
#9	adolescence	5 909	6 026
#10	adoles*	141 694	143 771
#11	teen*	3 310	3 387

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#12	boy*	12 652	12 924
#13	girl*	8 156	8 366
#14	minors*	363	376
#15	pubert*	2 057	2 088
#16	paediatric*	17 023	17 370
#17	pediatric*	61 752	62 979
#18	schools	10 166	10 448
#19	"primary school*"	2 087	2 163
#20	"secondary school*"	826	843
#21	"elementary school*"	1 124	1 153
#22	"high school*"	3 804	3 894
#23	kid*	57 110	59 176
#24	lurasidone	472	485
#25	MeSH descriptor: [Lurasidone Hydrochloride] explode all trees	106	111
#26	latuda	4	4
#27	aripiprazole	1 715	1 739
#28	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	595	599
#29	asenapine	205	208
#30	clozapine	1 654	1 666
#31	MeSH descriptor: [Clozapine] explode all trees	514	515
#32	olanzapine	3 706	3 745
#33	MeSH descriptor: [Olanzapine] explode all trees	1 294	1 305
#34	paliperidone	650	659
#35	MeSH descriptor: [Paliperidone Palmitate] explode all trees	243	244
#36	risperidone	3 723	3 750
#37	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1 397	1 403
#38	quetiapine	2 077	2 085
#39	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	724	729
#40	ziprasidone	862	862
#41	#1 OR #2	17 834	18 070
#42	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	382 553	390 797
#43	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	10 091	10 185
#44	#41 AND #42	3 508	3 560



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#45	#44 AND #43	1 128	1 140
#46	#44 AND #43 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present	380	x
#47	#44 AND #43 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present in Trials	<b>338</b>	x
#48	#44 AND #43 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	x	13
#49	#44 AND #43 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present in Trials	x	<b>6</b>
<b>Data przeszukania: 13 stycznia 2021 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

\* Brak wyników dla zapytania MeSH: „asenapine”, „ziprasidone”, dlatego nie ujęto tego zapytania w tabeli.

### A.3.2. Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

Tabela 14.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia	147 966	149 184
#2	Schizophrenia [MeSH Terms]	106 283	106 838
#3	#1 OR #2	147 966	149 184
#4	juvenile	96 542	97 489
#5	"childhood onset"	5 711	5 819
#6	"young adult"	920 594	936 850
#7	child*	2 860 148	2 890 401
#8	schoolchild*	14 975	15 092
#9	"school age**"	23 824	24 208
#10	adolescence	2 178 455	2 195 773
#11	adoles*	2 192 233	2 209 668
#12	teen*	32 278	32 615
#13	boy*	61 752	62 326
#14	girl*	155 915	157 570
#15	minors*	6 913	7 034
#16	pubert*	45 555	45 901
#17	paediatric*	177 286	180 556
#18	pediatric*	934 223	950 984
#19	schools	5 686 497	5 796 750
#20	"primary school**"	13 416	13 618
#21	"secondary school**"	11 452	11 652

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#22	"elementary school**"	10 524	10 689
#23	"high school**"	37 439	38 107
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	9 213 678	9 351 284
#25	#3 AND #24	59 083	59 792
#26	lurasidone	516	528
#27	lurasidone [MeSH Terms]	265	270
#28	Latuda	517	529
#29	"lurasidone hydrochloride"	276	281
#30	"SM 13496"	3	3
#31	SM13496	278	283
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	517	529
#33	aripiprazole	4 451	4 530
#34	aripiprazole [MeSH Terms]	2 477	2 496
#35	Abilify	4 462	4 541
#36	Abilitat	3	3
#37	OPC14597	21	21
#38	"OPC 14597"	26	26
#39	olanzapine	9 543	9 629
#40	olanzapine [MeSH Terms]	5 693	5 731
#41	Zyprexa	9 546	9 632
#42	Zypadhera	6	6
#43	LY170053	12	12
#44	"LY 170053"	3	3
#45	risperidone	10 351	10 439
#46	risperidone [MeSH Terms]	6 312	6 338
#47	Risperdal	10 358	10 446
#48	Rispolept	14	14
#49	R64766	10 336	10 424
#50	"R 64 766"	7	7
#51	quetiapine	5 331	5 389
#52	quetiapine [MeSH Terms]	2 827	2 855
#53	Seroquel	5 368	5 426
#54	FK949E	1	1
#55	"FK 949E"	0	0
#56	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	21 628	21 835

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#57	#32 OR #56	21 917	22 130
#58	(real world) OR (real life) OR RWD OR RWR OR RWE OR clinical practice[TIAB] OR health care practice[TIAB] OR (observational cohort study) OR routine practice[TIAB] OR (real patient population) OR cohort OR (chart review*) OR database* OR cross-sectional OR registr* OR registe* OR (observation* study) OR (case control) OR longitudinal OR compassionate OR postcommercialization OR postcommercialization OR (post commercialization) OR (post marketing) OR post-marketing OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	5 520 835	5 612 805
#59	longitudinal	334 546	340 384
#60	"follow-up"	1 379 968	1 397 713
#61	repeated	333 825	337 630
#62	maintenance	318 213	321 892
#63	maintain*	665 888	675 053
#64	continuation	1 105 712	1 119 860
#65	"long-term"	849 635	861 783
#66	longterm	766 646	777 833
#67	"long term"	849 635	861 783
#68	extend*	486 844	493 013
#69	extended	482 637	488 757
#70	extension	201 350	204 009
#71	prolonged	390 155	394 187
#72	"maintenance therapy"	13 574	13 761
#73	"long-term treatment"	23 818	24 022
#74	"long-term therapy"	6 098	6 133
#75	"continuation study"	121	121
#76	"extension study"	1 660	1 685
#77	"maintenance treatment"	8 952	9 054
#78	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	5 000 291	5 065 189
#79	#58 OR #79	8 441 548	8 566 722
#80	#25 AND #57	3 643	3 681
#81	#79 AND #80	<b>2 193</b>	2 222
#82	#79 AND #80 Filters: from 2021/2/1 - 3000/12/12	x	<b>31</b>
<b>Data przeszukania: 17 lutego 2021 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

**Tabela 15.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia AND [embase]/lim	189 378	191 253
#2	'Schizophrenia'/exp AND [embase]/lim	164 873	166 376
#3	#1 OR #2	228 584	193 353
#4	juvenile AND [embase]/lim	115 427	117 126
#5	"childhood onset" AND [embase]/lim	8 310	8 464
#6	"young adult" AND [embase]/lim	232 329	239 538
#7	child* AND [embase]/lim	2 613 020	2 649 812
#8	schoolchild* AND [embase]/lim	11 088	11 170
#9	"school age*" AND [embase]/lim	22 537	22 845
#10	adolescence AND [embase]/lim	88 628	89 719
#11	adoles* AND [embase]/lim	1 135 708	1 150 711
#12	teen* AND [embase]/lim	34 121	34 575
#13	boy* AND [embase]/lim	258 715	261 691
#14	girl* AND [embase]/lim	171 400	173 356
#15	minors* AND [embase]/lim	3 745	3 814
#16	pubert* AND [embase]/lim	52 233	52 770
#17	paediatric* AND [embase]/lim	338 342	343 221
#18	pediatric* AND [embase]/lim	1 384 451	1 407 917
#19	schools AND [embase]/lim	75 575	76 740
#20	"primary school*" AND [embase]/lim	18 056	18 370
#21	"secondary school*" AND [embase]/lim	9 373	9 531
#22	"elementary school*" AND [embase]/lim	7 803	7 917
#23	"high school*" AND [embase]/lim	43 893	44 708
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5 461 653	3 882 542
#25	lurasidone AND [embase]/lim	1 773	1 827
#26	'lurasidone'/exp AND [embase]/lim	1 743	1 796
#27	Latuda AND [embase]/lim	102	104
#28	"lurasidone hydrochloride" AND [embase]/lim	40	40
#29	"SM 13496" AND [embase]/lim	19	19
#30	SM13496 AND [embase]/lim	5	5
#31	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1 774	1 828
#32	aripiprazole AND [embase]/lim	16 091	16 329
#33	'aripiprazole'/exp AND [embase]/lim	15 818	16 051
#34	Abilify AND [embase]/lim	1 028	1 034
#35	Abilitat AND [embase]/lim	12	12

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#36	OPC14597 AND [embase]/lim	30	30
#37	"OPC 14597" AND [embase]/lim	59	60
#38	olanzapine AND [embase]/lim	34 801	35 164
#39	'olanzapine'/exp AND [embase]/lim	34 314	34 672
#40	Zyprexa AND [embase]/lim	2 147	2 153
#41	Zypadhera AND [embase]/lim	41	43
#42	LY170053 AND [embase]/lim	12	12
#43	"LY 170053" AND [embase]/lim	38	38
#44	risperidone AND [embase]/lim	37 226	37 544
#45	'risperidone'/exp AND [embase]/lim	36 816	37 129
#46	Risperdal AND [embase]/lim	2 222	2 231
#47	Rispolept AND [embase]/lim	14	14
#48	R64766 AND [embase]/lim	1	1
#49	"R 64 766" AND [embase]/lim	9	9
#50	quetiapine AND [embase]/lim	24 300	24 596
#51	'quetiapine'/exp AND [embase]/lim	24 077	24 371
#52	Seroquel AND [embase]/lim	1 700	1 706
#53	FK949E AND [embase]/lim	0	0
#54	"FK 949E" AND [embase]/lim	1	1
#55	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	64 353	65 057
#56	#31 OR #55	65 043	65 765
#57	real AND world OR (real AND life) OR rwd OR rwr OR rwe OR 'clinical practice':ab,ti OR 'health care practice':ab,ti OR (observational AND cohort AND study) OR 'routine practice':ab,ti OR (real AND patient AND population) OR cohort OR (chart AND review*) OR database* OR 'cross sectional' OR registr* OR registe* OR (observation* AND study) OR (case AND control) OR longitudinal OR compassionate OR 'post commercialization' OR postcommercialization OR (post AND commercialization) OR (post AND marketing) OR 'post marketing' OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive AND patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	7 822 948	8 034 772
#58	longitudinal AND [embase]/lim	313 503	319 855
#59	"follow-up" AND [embase]/lim	1 817 981	1 850 902
#60	repeated AND [embase]/lim	349 253	353 163
#61	maintenance AND [embase]/lim	350 436	355 083
#62	maintain* AND [embase]/lim	712 604	722 018
#63	continuation AND [embase]/lim	27 116	27 590
#64	"long-term" AND [embase]/lim	1 053 716	1 068 856

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#65	longterm AND [embase]/lim	862 357	875 448
#66	"long term" AND [embase]/lim	1 053 716	1 068 856
#67	extend* AND [embase]/lim	478 585	484 505
#68	extended AND [embase]/lim	283 779	287 357
#69	extension AND [embase]/lim	187 470	189 876
#70	prolonged AND [embase]/lim	374 504	378 931
#71	"maintenance therapy" AND [embase]/lim	48 637	49 508
#72	"long-term treatment" AND [embase]/lim	31 280	31 582
#73	"long-term therapy" AND [embase]/lim	7 857	7 907
#74	"continuation study" AND [embase]/lim	195	201
#75	"extension study" AND [embase]/lim	4 377	4 462
#76	"maintenance treatment" AND [embase]/lim	13 406	13 586
#77	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	4 694 361	4 763 947
#78	#57 OR #77	10 657 473	10 900 791
#79	#3 AND #24	31 301	31 751
#80	#56 AND #79	3 523	3 578
#81	#78 AND #80	<b>1 918</b>	1 952
#82	#78 AND #80 AND [1-2-2021]/sd	x	<b>55</b>
<b>Data przeszukania: 17 lutego 2021 roku</b>			
<b>Aktualizacja przeszukania: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

Tabela 16.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Schizophrenia	17 894	18 068
#2	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	7 578	7 641
#3	#1 OR #2	17 896	18 070
#4	juvenile	4 067	4 171
#5	"childhood onset"	312	315
#6	"young adult"	79 654	81 150
#7	child*	181 143	183 852
#8	schoolchild*	1 636	1 663
#9	"school age*"	1 558	1 578
#10	adolescence	5 939	6 026
#11	adoles*	142 228	143 771
#12	teen*	3 330	3 387

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#13	boy*	12 741	12 924
#14	girl*	8 213	8 366
#15	minors*	368	376
#16	pubert*	2 067	2 088
#17	paediatric*	17 130	17 370
#18	pediatric*	62 103	62 979
#19	schools	10 250	10 448
#20	"primary school**"	2 111	2 163
#21	"secondary school**"	830	843
#22	"elementary school**"	1 130	1 153
#23	"high school**"	3 826	3 894
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	336 564	341 272
#25	#3 AND #24	3 435	3 469
#26	lurasidone	476	485
#27	MeSH descriptor: [Lurasidone Hydrochloride] explode all trees	106	111
#28	Latuda	4	4
#29	"lurasidone hydrochloride"	115	121
#30	"SM 13496"	23	23
#31	SM13496	2	2
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	476	485
#33	aripiprazole	1 724	1 739
#34	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	595	599
#35	Abilify	90	91
#36	Abilitat	14	14
#37	OPC14597	1	1
#38	"OPC 14597"	28	28
#39	olanzapine	3 718	3 745
#40	MeSH descriptor: [Olanzapine] explode all trees	1 296	1 305
#41	Zyprexa	133	133
#42	Zypadhera	3	3
#43	LY170053	10	10
#44	"LY 170053"	3	3
#45	risperidone	3 735	3 750
#46	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1 399	1 403
#47	Risperdal	133	134
#48	Rispolept	3	3

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#49	R64766	1	1
#50	"R 64 766"	0	0
#51	quetiapine	2 077	2 085
#52	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	724	729
#53	Seroquel	307	307
#54	FK949E	5	5
#55	"FK 949E"	0	0
#56	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	8 306	8 359
#57	#32 OR #56	8 639	8 698
#58	(real world) OR (real life) OR RWD OR RWR OR RWE OR 'clinical practice':ti,ab OR 'health care practice':ti,ab OR (observational cohort study) OR 'routine practice':ti,ab OR (real patient population) OR cohort OR (chart review*) OR database* OR cross-sectional OR registr* OR registe* OR (observation* study) OR (case control) OR longitudinal OR (electronic health records) OR compassionate OR post-commercialization OR postcommercialization OR (post commercialization) OR (post marketing) OR post-marketing OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	1 747 366	1 771 870
#59	longitudinal	21 273	21 659
#60	"follow-up"	252 521	256 650
#61	repeated	55 625	56 538
#62	maintenance	46 490	47 202
#63	maintain*	69 708	70 887
#64	continuation	5 653	5 750
#65	"long-term"	103 332	104 768
#66	longterm	89 927	91 217
#67	"long term"	106 217	104 769
#68	extend*	30 952	31 408
#69	extended	21 330	21 639
#70	extension	21 290	21 759
#71	prolonged	30 462	30 852
#72	"maintenance therapy"	8 439	8 559
#73	"long-term treatment"	67 877	6 006
#74	"long-term therapy"	1 252	1 259
#75	"continuation study"	142	143
#76	"extension study"	3 346	3 418
#77	"maintenance treatment"	4 571	4 635



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#78	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	482 558	488 991
#79	#58 OR #78	1 747 382	1 771 886
#80	#25 AND #57	924	931
#81	#80 AND #79	<b>924</b>	931
#82	#80 AND #79 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to present	x	<b>9</b>
<b>Data przeszukania: 17 lutego 2021 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 kwietnia 2021 roku</b>			

#### A.4. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 17.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla LUR

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
<b>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP)</b> <a href="https://psychiatria.org.pl/">https://psychiatria.org.pl/</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.04.2021
<b>British Columbia Schizophrenia Society (BCSS)</b> <a href="https://www.bcscs.org/">https://www.bcscs.org/</a>	Lurasidone Latuda	0 (0) 0 (0)	28.04.2021
<b>European Scientific Association on Schizophrenia and other Psychoses (ESAS)</b> <a href="https://esasnet.eu/">https://esasnet.eu/</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.04.2021
<b>American Psychiatric Association (APA)</b> <a href="https://www.psychiatry.org/">https://www.psychiatry.org/</a>	Lurasidone Latuda	75 (0) 11 (0)	28.04.2021
<b>Schizophrenia International Research Society (SIRS)</b> <a href="https://schizophreniaresearchsociety.org/meetings/general-information/">https://schizophreniaresearchsociety.org/meetings/general-information/</a>	Lurasidone Latuda	1 (0) 0 (0)	28.04.2021
<b>7<sup>th</sup> European Conference on Schizophrenia Research (ECSR)</b> <a href="https://www.schizophrenianet.eu">https://www.schizophrenianet.eu</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.04.2021
<b>PsychCongress</b> <a href="https://www.psychcongress.com/pub/722/324170/meeting-materials">https://www.psychcongress.com/pub/722/324170/meeting-materials</a>	Lurasidone Latuda	75 (3) 0 (0)	28.04.2021
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
<b>NICE</b> <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Lurasidone Latuda	3 (0) 1 (0)	28.04.2021
<b>FDA</b> <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Lurasidone Latuda	93 (0) 49 (0)	28.04.2021
<b>EMA</b> <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Lurasidone Latuda	106 (3) 47 (3)*	28.04.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>clinicaltrials.gov</b>	Lurasidone Latuda	85 (2)** 85 (2)*	28.04.2021
<b>Rejestr badań EMA</b> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Lurasidone Latuda	33 (2) 8 (2)*	28.04.2021
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
<b>Angelini</b> <a href="https://www.angelinipharma.com/">https://www.angelinipharma.com/</a>	Lurasidone Latuda	1 (0) 2 (0)	28.04.2021

\*Te same publikacje odnalezione dla słowa kluczowego „lurasidone”.

\*\*W tym 1 pozycja włączona w przeszukaniu baz.

Tabela 18.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów (ARI, RIS, QUE, OLA)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
<b>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP)</b> <a href="https://psychiatria.org.pl/">https://psychiatria.org.pl/</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.04.2021
<b>British Columbia Schizophrenia Society (BCSS)</b> <a href="https://www.bcscs.org/">https://www.bcscs.org/</a>	Aripiprazole Risperidone Quetiapine Olanzapine	0 0 0 0	28.04.2021
<b>European Scientific Association on Schizophrenia and other Psychoses (ESAS)</b> <a href="https://esasnet.eu/">https://esasnet.eu/</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.04.2021
<b>American Psychiatric Association (APA)</b> <a href="https://www.psychiatry.org/">https://www.psychiatry.org/</a>	Aripiprazole Risperidone Quetiapine Olanzapine	147 (0) 196 (0) 168 (0) 182 (0)	28.04.2021
<b>Schizophrenia International Research Society (SIRS)</b> <a href="https://schizophreniaresearchsociety.org/meetings/general-information/">https://schizophreniaresearchsociety.org/meetings/general-information/</a>	Aripiprazole Risperidone Quetiapine Olanzapine	0 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (0)	28.04.2021
<b>7<sup>th</sup> European Conference on Schizophrenia Research (ECSR)</b> <a href="https://www.schizophrenianet.eu">https://www.schizophrenianet.eu</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.04.2021
<b>PsychCongress</b> <a href="https://www.psychcongress.com/pub/722/324170/meeting-materials">https://www.psychcongress.com/pub/722/324170/meeting-materials</a>	Aripiprazole Risperidone Quetiapine Olanzapine	64 (0) 10 (0) 6 (0) 13 (0)	28.04.2021
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
<b>NICE</b> <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Aripiprazole Risperidone Quetiapine Olanzapine	15 (1) 17 (0) 13 (0) 15 (0)	28.04.2021
<b>FDA</b> <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Aripiprazole Risperidone Quetiapine Olanzapine	245 (0) 266 (1) 185 (0) 245 (0)	28.04.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>EMA</b> <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Aripiprazole	171 (1)	28.04.2021
	Risperidone	138 (0)	
	Quetiapine	115 (0)	
	Olanzapine	156 (0)	
<b>clinicaltrials.gov</b>	Aripiprazole	417 (4)*	28.04.2021
	Risperidone	588 (4)**	
	Quetiapine	469 (3)***	
	Olanzapine	489 (5)*	
<b>Rejestr badań EMA</b> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Aripiprazole	98 (1)	28.04.2021
	Risperidone	104 (0)	
	Quetiapine	112 (2)	
	Olanzapine	107 (0)	
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
<b>Angelini</b> <a href="https://www.angelinipharma.com/">https://www.angelinipharma.com/</a>	Aripiprazole	0 (0)	28.04.2021
	Risperidone	0 (0)	
	Quetiapine	0 (0)	
	Olanzapine	0 (0)	

\* W tym 3 pozycje włączone w przeszukaniu baz.

\*\* W tym 1 pozycja włączona w przeszukaniu baz.

\*\*\* W tym 2 pozycje włączone w przeszukaniu baz.

## A.5. Badania wykluczone z analizy

### A.5.1. Przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Tabela 19.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Alphs 2018	Populacja	RCT dotyczące stosowania paliperidonu lub innych doustnych leków antypsychotycznych w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Treatment effect with paliperidone palmitate compared with oral antipsychotics in patients with recent-onset versus more chronic schizophrenia and a history of criminal justice system involvement.	Alphs, Larry; Bossie, Cynthia; Mao, Lian; Lee, Erin; Starr, H Lynn	Early Interv Psychiatry. 2018 Feb;12(1):55-65. doi: 10.1111/eip.12271. Epub 2015 Sep 25.
2.	Cheng 2019	Populacja	RCT dotyczące stosowania aripiprazolu, olanzapiny lub rysperydonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	An open-label randomised comparison of aripiprazole, olanzapine and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia: Eight-week outcomes.	Cheng, Zhang; Yuan, Yanbo; Han, Xue; Yang, Lei; Cai, Shangli; Yang, Fude; Lu, Zheng; Wang, Chuanyue; Deng, Hong; Zhao, Jingping; Xiang, Yutao; Correll, Christoph U; Yu, Xin	J Psychopharmacol. 2019 Oct;33(10):1227-1236. doi: 10.1177/0269881119872193. Epub 2019 Sep 5.
3.	Correll 2017	Interwencja	RCT dotyczące stosowania aripiprazolu względem placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentów w wieku 13-17 lat ze schizofrenią	Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study.	Correll, Christoph U; Kohegyi, Eva; Zhao, Cathy; Baker, Ross A; McQuade, Robert; Salzman, Phyllis M; Sanchez, Raymond; Nylas, Margaretta; Carson, William	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017 Sep;56(9):784-792. doi: 10.1016/j.jaac.2017.06.013. Epub 2017 Jul 8.
4.	Correll 2019	Populacja	RCT dotyczące stosowania aripiprazolu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Social and functional outcomes with two doses of aripiprazole lauroxil vs placebo in patients with schizophrenia: a post-hoc analysis of a 12-week phase 3 efficacy study.	Correll, Christoph U; Stanford, Arielle D; Claxton, Amy; Du, Yangchun; Weiden, Peter J	Psychiatry Res. 2019 Apr;274:176-181. doi: 10.1016/j.psychres.2019.02.021. Epub 2019 Feb 14.
5.	Correll 2020	Populacja	RCT dotyczące stosowania rysperydonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in schizophrenic patients with an acute exacerbation.	Correll, Christoph U; Litman, Robert E; Filts, Yuri; Llaudó, Jordi; Naber, Dieter; Torres, Ferran; Martínez, Javier	NPJ Schizophr. 2020 Nov 25;6(1) 37. doi: 10.1038/s41537-020-00127-y.
6.	Costamagna 2020	Populacja	Analiza zbiorcza 6 badań dla lurazydonu stosowanego w populacji młodzieży i dorosłych (13-25 lat), brak wyników dla poszczególnych badań	P.855Efficacy and safety of lurasidone in adolescents and young adults with schizophrenia: pooled analysis of double-blind, placebo-controlled 6-week studies	Costamagna, I.; Calisti, F.; Hsu, J.; Tocco, M.; Pikalov, A.; Goldman, R.	European Neuropsychopharmacology. 2020;40:S473-S474
7.	Crespo-Facorro 2017	Populacja	RCT dotyczące stosowania aripiprazolu, kwetiapiny lub zyprazydonu w populacji pacjentów w wieku 15-60 lat z psychozą nieafektywną (brak wyników w zależności od grupy wiekowej)	Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1 year study.	Crespo-Facorro, Benedicto; Ortiz-Garcia de la Foz, Victor; Suarez-Pinilla, Paula; Valdizan, Elsa M; Pérez-Iglesias, Rocío; Amado-Senaris, Jose Antonio; Teresa Garcia-Unzueta, M; Labad, Javier; Correll, Christopher; Ayesa-Arriola, Rosa	Schizophr Res. 2017 Nov;189:134-141. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.046. Epub 2017 Feb 20.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
8.	Detke 2016	Interwencja	RCT dotyczące stosowania olanzapiny oraz interwencji behawioralnej związanej z wagą w populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową (wszyscy pacjenci otrzymywali olanzapinę, ramiona różniły się zastosowaną interwencją behawioralną - standardową lub intensywną)	A 52-Week Study of Olanzapine with a Randomized Behavioral Weight Counseling Intervention in Adolescents with Schizophrenia or Bipolar I Disorder.	Detke, Holland C; DeBello, Melissa P; Landry, John; Hoffmann, Vicki Poole; Heinloth, Alexandra; Dittmann, Ralf W	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016 Dec;26(10):922-934. doi: 10.1089/cap.2016.0010. Epub 2016 Sep 27.
9.	Fu 2018	Populacja	RCT dotyczące stosowania paliperidonu w populacji dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami schizoafektywnymi	Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder	Fu DJ; Turkoz I; Walling D; Lindenmayer JP; Schooler NR; Alphas L	Schizophrenia research. 2018;192:185-193
10.	Higuchi 2019	Populacja	RCT dotyczące stosowania rysperydonu lub lurazydonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Randomized, double-blind, placebo, and risperidone-controlled study of lurasidone in the treatment of schizophrenia: Results of an inconclusive 6-week trial.	Higuchi, Teruhiko; Iyo, Masaomi; Kwon, Jun Soo; Chou, Yuan-Hwa; Chen, Hsing-Kang; Chen, Jen-Yeu; Chen, Tzu-Ting; Huang, San-Yuan; Lee, Jung-Sik; Saeki, Yuichi; Tanaka, Hisashi; Wang, Tzong-Shi; Wu, Bo-Jian; Katoh, Takao; Ishigouka, Jun	Asia Pac Psychiatry. 2019 Sep;11(3):e12354. doi: 10.1111/appy.12354. Epub 2019 Mar 25.
11.	Huang 2018	Populacja	RCT dotyczące stosowania paliperidonu lub olanzapiny w populacji pacjentów w wieku 13-45 lat ze schizofrenią (brak wyników w zależności od grupy wiekowej)	A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients.	Huang, Manli; Yu, Liang; Pan, Fen; Lu, Shaohua; Hu, Shaohua; Hu, Jianbo; Chen, Jinkai; Jin, Pingbo; Qi, Hongli; Xu, Yi	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Feb 2;81:122-130. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.021. Epub 2017 Oct 31.
12.	Jensen 2018	Populacja	RCT dotyczące porównania kwetiapiny i aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży psychozą, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 66% (pozostałe rozpoznania stanowiły: zaburzenia urojeniowe, ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne, zaburzenia schizoafektywne, inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne, choroba dwubiegunowa, epizod depresyjny; brak wyn ków w zależności od rozpoznania)	Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial.	Jensen, Karsten Gjessing; Gärtner, Stefan; Correll, Christoph U; Ruda, Ditte; Klauber, Dea Gowers; Stentebjerg-Olesen, Marie; Fagerlund, Birgitte; Jepsen, Jens Richardt; Fink-Jensen, Anders; Juul, Klaus; Pagsberg, Anne Katrine	Psychopharmacology (Berl). 2018 Mar;235(3):681-693. doi: 10.1007/s00213-017-4784-5. Epub 2017 Nov 29.
13.	Jensen 2019	Populacja	RCT dotyczące porównania kwetiapiny i aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży psychozą, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 66% (pozostałe rozpoznania stanowiły: zaburzenia urojeniowe, ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne, zaburzenia schizoafektywne, inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne, choroba dwubiegunowa, epizod depresyjny; brak wyn ków w zależności od rozpoznania)	Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial.	Jensen, Karsten Gjessing; Correll, Christoph U; Ruda, Ditte; Klauber, Dea Gowers; Decara, Marie Stentebjerg; Fagerlund, Birgitte; Jepsen, Jens Richardt Mollegaard; Eriksson, Frank; Fink-Jensen, Anders; Pagsberg, Anne Katrine	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019 Nov;58(11):1062-1078. doi: 10.1016/j.jaac.2019.01.015. Epub 2019 Mar 9.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
14.	Kinoshita 2016	Populacja	RCT dotyczące stosowania asenapiny w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Efficacy and safety of asenapine in Asian patients with an acute exacerbation of schizophrenia: a multicentre, randomized, double-blind, 6-week, placebo-controlled study.	Kinoshita, Toshihiko; Bai, Ya-Mei; Kim, Jong-Hoon; Miyake, Mutsuo; Oshima, Nobuyuki	Psychopharmacology (Berl). 2016 Jul;233(14):2663-74. doi: 10.1007/s00213-016-4295-9. Epub 2016 Jun 8.
15.	Kryzhanovskaya LA 2009	Metodyka	List edytorski dotyczący badań nie włączonych do analizy	The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials	Kryzhanovskaya LA; Robertson-Plouch CK; Xu W; Carlson JL; Merida KM; Dittmann RW	Journal of clinical psychiatry. 2009;70:247-258
16.	NA 2008	Metodyka	Opracowanie wtórne do RCT dotyczącego stosowania aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią	Aripiprazole at adult doses effective in youths with schizophrenia	NA	Brown university child & adolescent psychopharmacology update. 2008;10:1-3
17.	Noordsy 2017	Populacja	RCT dotyczące stosowania rysperydonu lub olanzapiny w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: Eighteen-month outcomes.	Noordsy, Douglas L; Glynn, Shirley M; Sugar, Catherine A; O'Keefe, Christopher D; Marder, Stephen R	J Psychiatr Res. 2017 Dec;95:299-307. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.008. Epub 2017 Sep 8.
18.	Pagsberg 2016	Populacja	RCT dotyczące porównania kwetiapiny i aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży psychozą, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 66% (pozostałe rozpoznania stanowiły: zaburzenia urojeniowe, ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne, zaburzenia schizofaktywne, inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne, choroba dwubiegunowa, epizod depresyjny; brak wyników w zależności od rozpoznania)	Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with psychosis in the randomized, blinded clinical tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial	Pagsberg AK	Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry. 2016;55:S168-
19.	Pagsberg 2017	Populacja	RCT dotyczące porównania kwetiapiny i aripiprazolu w populacji dzieci i młodzieży psychozą, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 66% (pozostałe rozpoznania stanowiły: zaburzenia urojeniowe, ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne, zaburzenia schizofaktywne, inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne, choroba dwubiegunowa, epizod depresyjny; brak wyników w zależności od rozpoznania)	Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial.	Pagsberg, Anne Katrine; Jeppesen, Pia; Klauber, Dea Gowers; Jensen, Karsten Gjessing; Ruda, Ditte; Stentebjerg-Olesen, Marie; Jantzen, Peter; Rasmussen, Simone; Saldeen, Eva Ann-Sofie; Lauritsen, Maj-Britt Glenn; Bilenberg, Niels; Stenstrom, Anne Dorte; Nyvang, Louise; Madsen, Sarah; Werge, Thomas M; Lange, Theis; Gluud, Christian; Skoog, Maria; Winkel, Per; Jepsen, Jens Richardt M; Fagerlund, Birgitte; Correll, Christoph U; Fink-Jensen, Anders	Lancet Psychiatry. 2017 Aug;4(8) 605-618. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30166-9. Epub 2017 Jun 7.
20.	Savitz 2019	Populacja	Analiza RCT dotyczących stosowania paliperidonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation in Latin American patients with schizophrenia: A subgroup analysis of data from two large phase 3 randomized, double-blind studies.	Savitz, Adam J; Xu, Haiyan; Gopal, Srihari; Nuamah, Isaac; Mathews, Maju; Soares, Bernardo	Braz J Psychiatry. 2019 Nov-Dec;41(6):499-510. doi: 10.1590/1516-4446-2018-0153.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
21.	Taylor 2017	Komparator	RCT dotyczące stosowania olanzapiny lub rysperydonu w populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, w którym komparator stanowił molindon	Identifying youths at risk for antipsychotic-induced weight gain and metabolic dysfunction in the treatment of early onset schizophrenia spectrum disorders (teoss)	Taylor J; Jakubovski E; Gabriel D; Bloch M	Schizophrenia bulletin. 2017;43:S215-S216
22.	Taylor 2018	Komparator	RCT dotyczące stosowania olanzapiny lub rysperydonu w populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, w którym komparator stanowił molindon	Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study.	Taylor, Jerome H; Jakubovski, Ewgeni; Gabriel, Daniel; Bloch, Michael H	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Sep;28(7):474-484. doi: 10.1089/cap.2017.0147. Epub 2018 Jun 19.
23.	Weiden 2020	Populacja	RCT dotyczące stosowania aripiprazolu lub paliperydonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Efficacy and Safety of a 2-Month Formulation of Aripiprazole Lauroxil With 1-Day Initiation in Patients Hospitalized for Acute Schizophrenia Transitioned to Outpatient Care: Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Control ALP NE Study.	Weiden, Peter J; Claxton, Amy; Kunovac, Jelena; Walling, David P; Du, Yangchun; Yao, Baiyun; Yagoda, Sergey; Bidollari, Ilda; Keane, Elizabeth; Cash, Ethan	J Clin Psychiatry. 2020 May 19;81(3):19m13207. doi: 10.4088/JCP.19m13207.

## A.5.2. Przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

Tabela 20.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Addington 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii SGA i FGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia.	Addington, Donald E; Mohamed, Somaia; Rosenheck, Robert A; Davis, Sonia M; Stroup, Thomas Scott; McEvoy, Joseph P; Swartz, Marvin S; Lieberman, Jeffrey A	J Clin Psychiatry. 2011 Jan;72(1):75-80. doi: 10.4088/JCP.09m05258gre. Epub 2010 Sep 21.
2.	Ader 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące różnic etnicznych wśród pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Ethnic heterogeneity in glucoregulatory function during treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia.	Ader, Marilyn; Garvey, W Timothy; Phillips, Lawrence S; Nemeroff, Charles B; Gharabawi, Georges; Mahmoud, Ramy; Greenspan, Andrew; Berry, Sally A; Musselman, Dominique L; Morein, Jacqueline; Zhu, Young; Mao, Lian; Bergman, Richard N	J Psychiatr Res. 2008 Oct;42(13):1076-85. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.01.004. Epub 2008 Feb 25.
3.	Ali 2018	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Hyponatremia in Association With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports.	Ali, Sarah Naz; Bazzano, Lydia A	Ochsner J. 2018 Fall;18(3) 230-235. doi: 10.31486/toj.17.0059.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
4.	Alphs 2016	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy.	Alphs, Larry; Nasrallah, Henry A; Bossie, Cynthia A; Fu, Dong-Jing; Gopal, Srihari; Hough, David; Turkoz, brahim	Int Clin Psychopharmacol. 2016 Jul;31(4):202-9. doi: 10.1097/YIC.0000000000000125.
5.	Andor 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną lub risperydonom o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii w wieku >18 lat	A novel approach to cardiovascular disturbances in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with long-acting injectable medication.	Andor, Minodora; Dehelean, Liana; Romosan, Ana-Maria; Buda, Valentina; Radu, Gabriela; Caruntu, Florina; Bordejevic, Aurora; Manea, Minodora Marinela; Papava, Ion; Bredicean, Cristina Ana; Romosan, Radu Stefan; Tomescu, Mirela	Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Jan 25;15:349-355. doi: 10.2147/NDT.S186892. eCollection 2019.
6.	Andrade 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA wśród dzieci i ryzyka rozwoju cukrzycy, w którym 5% stanowili chorzy z zaburzeniami schizofrenicznymi (brak osobnych wyników dla tej grupy chorych)	Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus	Andrade, S E.; Lo, J.C.; Roblin, D.; Fouayzi, H.; Connor, D F.; Penfold, R.B.; Chandra, M.; Reed, G.; Gurwitz, J.H.	Pediatrics. 2011;128:1135-1141
7.	Arango 2014	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u dzieci i młodzieży ze schizofrenią, w którym zaburzenia ze spektrum schizofrenii miało 45% pacjentów (brak informacji o pacjentach z diagnozą schizofrenii)	Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naive patients.	Arango, Celso; Giráldez, Miriam; Merchán-Naranjo, Jessica; Baeza, Inmaculada; Castro-Fornieles, Josefina; Alda, Jose-Angel; Martínez-Cantarero, Carmen; Moreno, Carmen; de Andrés, Pilar; Cuerda, Cristina; de la Serna, Elena; Correll, Christoph U; Fraguas, David; Parellada, Mara	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Nov;53(11):1179-90,1190.e1-4. doi: 10.1016/j.jaac.2014.08.009. Epub 2014 Sep 2.
8.	Arango 2020	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis.	Arango, Celso; Ng-Mak, Daisy; Finn, Elaine; Byrne, Aidan; Loebel, Antony	Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020 Sep;29(9):1195-1205. doi: 10.1007/s00787-019-01425-2. Epub 2019 Nov 22.
9.	Archie 2003	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny aktywności fizycznej u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-55 lat (średnia wieku: 27 lat) leczonych olanzapiną	Pilot study: access to fitness facility and exercise levels in olanzapine-treated patients.	Archie, Suzanne; Wilson, Jane Hamilton; Osborne, Shelley; Hobbs, Heather; McNiven, Jean	Can J Psychiatry. 2003 Oct;48(9) 628-32. doi: 10.1177/070674370304800910.
10.	Ardizzone 2010	Metodyka	Metaanaliza sieciowa dotycząca leków przeciwpsychotycznych stosowanych u młodzieży ze schizofrenią	Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Ardizzone, Ignazio; Nardecchia, Francesca; Marconi, Arianna; Carratelli, Teresa I; Ferrara, Mauro	Psychopharmacol Bull. 2010;43(2):45-66.
11.	Arunpongpaisal 2010	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Risperidone long-acting injection (RLAI): the 12-week efficacy and tolerability in Thai patients with chronic schizophrenia.	Arunpongpaisal, Suwanna; Srisurapanont, Manit; Kongsakon, Ronnachai; Kitiwattananagul, Khanogwan; Samanwongthai, Umpaikanit	J Med Assoc Thai. 2010 Mar;93(3) 343-50.
12.	Atmaca 2007	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące poziomu tlenu azotu w surowicy krwi oraz leptyny u pacjentów ze schizofrenią leczonych olanzapiną, w którym średnia wieku wynosiła 30,4 roku (SD: 7,8) w grupie badanej i 29,2 roku (SD: 6,7) w grupie kontrolnej	Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain.	Atmaca, Murad; Tezcan, Ertan; Ustundag, Bilal	J Psychiatr Res. 2007 Jan-Feb;41(1-2):74-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.12.003. Epub 2006 Jan 19.
13.	Auther 2008	Metodyka	Praca poglądowa	Aripiprazole at adult doses effective in youths with schizophrenia	Auther AM, Gillett DA, Cornblatt BA	Brown university child & adolescent psychopharmacology update. 2008;10:1-3



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
14.	Awad 2016	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Long-term health-related quality of life improvements among patients treated with lurasidone: results from the open-label extension of a switch trial in schizophrenia.	Awad, George; Ng-Mak, Daisy; Rajagopalan, Krihika; Hsu, Jay; Pikalov, Andrei; Loebel, Antony	BMC Psychiatry. 2016 Jun 1;16:176. doi: 10.1186/s12888-016-0879-5.
15.	Ayesa-Arriola 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną, risperydinem i haloperidolem u pacjentów z psychozą w wieku 15-60 lat	Long-term (3-year) neurocognitive effectiveness of antipsychotic medications in first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of haloperidol, olanzapine, and risperidone.	Ayesa-Arriola, Rosa; Rodríguez-Sánchez, Jose Manuel; Pérez-Iglesias, Rocío; Roiz-Santiañez, Roberto; Martínez-García, Abdullia; Sánchez-Moreno, Jose; Tabarés-Seisdedos, Rafael; Vázquez-Barquero, Jose L; Crespo-Facorro, Benedicto	Psychopharmacology (Berl). 2013 Jun;227(4):615-25. doi: 10.1007/s00213-013-2994-z. Epub 2013 Mar 2.
16.	Bachmann 2007	Metodyka	List edytorski dotyczący badań nie włączonych do analizy	Repeated creatine kinase elevation under treatment with quetiapine, clozapine, and aripiprazole in an adolescent.	Bachmann, Christian J; Nicksch, Britta; de Lange, Daleen; Theisen, Frank M; Remschmidt, Helmut	J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec;27(6):710-1. doi: 10.1097/JCP.0b013e31815a582a.
17.	Bachmann 2008	Punkty końcowe	Badanie dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki	Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients.	Bachmann, Christian J; Haberhausen, Michael; Heinzl-Gutenbrunner, Monika; Remschmidt, Helmut; Theisen, Frank M	Ther Drug Monit. 2008 Feb;30(1):108-12. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181633429.
18.	Bachmann 2008	Punkty końcowe	Badanie dotyczące farmakokinetyki	Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia.	Bachmann, Christian J; Rieger-Gies, Anette; Heinzl-Gutenbrunner, Monika; Hiemke, Christoph; Remschmidt, Helmut; Theisen, Frank M	Ther Drug Monit. 2008 Aug;30(4):462-6. doi: 10.1097/FTD.0b013e318178e18d.
19.	Bachmann 2009	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii skojarzonej aripiprazolu i klozapiny u pacjentów ze schizofrenią w wieku 17-21 lat	Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review.	Bachmann, C J; Lehr, D; Theisen, F M; Preiss, M	Pharmacopsychiatry. 2009 Jul;42(4):153-7. doi: 10.1055/s-0029-1202266. Epub 2009 Jul 7.
20.	Baeza 2014	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące leków przeciwpsychotycznych stosowanych w pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku 4-17 lat, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 30% (brak osobnych wyników dla tej grupy pacjentów)	Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study.	Baeza, Inmaculada; de la Serna, Elena; Calvo-Escalona, Rosa; Morer, Astrid; Merchán-Naranjo, Jessica; Tapia, Cecilia; Martínez-Cantarero, Ma Carmen; Andrés, Patricia; Alda, José A; Sánchez, Bernardo; Arango, Celso; Castro-Fornieles, Josefina	J Clin Psychopharmacol. 2014 Oct;34(5):613-9. doi: 10.1097/JCP.000000000000190.
21.	Bai 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydinem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study.	Bai, Y M; Chen, T T; Wu, B; Hung, C H; Lin, W K; Hu, T M; Lin, C-Y; Chou, P	Pharmacopsychiatry. 2006 Jul;39(4):135-41. doi: 10.1055/s-2006-946703.
22.	Balijepalli 2018	Metodyka	Metaanaliza sieciowa dotycząca zmian w poziomie prolaktyny u dzieci ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis.	Balijepalli, Chakrapani; Druyts, Eric; Zoratti, Michael J; Wu, Ping; Kanji, Salmaan; Rabheru, Kiran; Yan, Kevin; Thorlund, Kristian	Schizophr Res Treatment. 2018 Apr 1;2018:1543034. doi: 10.1155/2018/1543034. eCollection 2018.
23.	Barrio 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii risperydinem i innymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 27,2 roku (SD: 7)	Effectiveness of long-acting injectable risperidone versus oral antipsychotics in the treatment of recent-onset schizophrenia: a case-control study.	Barrio, Pablo; Batalla, Albert; Castellví, Pere; Hidalgo, Diego; García, Marta; Ortiz, Ana; Grande, Iria; Pons, Alexandre; Parellada, Eduard	Int Clin Psychopharmacol. 2013 Jul;28(4):164-70. doi: 10.1097/YIC.0b013e3183283611cc3.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
24.	Basgul 2014	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u dzieci i młodzieży, do którego nie włączono pacjentów ze schizofrenią	Aripiprazole use in children and adolescents: A public hospital child psychiatry outpatient department's experience	Basgul, S.S.	Klinik Psichofarmakoloji Bulteni. 2014;24 31-38
25.	Becker 2003	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem i olanzapiną u kobiet ze schizofrenią w wieku 15-55 lat	Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients.	Becker, Daniel; Liver, Olga; Mester, Roberto; Rapoport, Micha; Weizman, Abraham; Weiss, Mordechai	J Clin Psychiatry. 2003 Jul;64(7):761-6. doi: 10.4088/jcp.v64n0704.
26.	Ben Amor 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data.	Ben Amor, Leila	J Affect Disord. 2012;138 Suppl:S22-30. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.030. Epub 2012 Mar 8.
27.	Bernardo 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 40,1 roku (SD:11,1)	Treatment patterns and health care resource utilization in a 1-year observational cohort study of outpatients with schizophrenia at risk of nonadherence treated with long-acting injectable antipsychotics	Bernardo, M.; San, L.; Olivares, J.M.; Dilla, T.; Polavieja, P.; Gilaberte, I.; Álvarez, M.; Ciudad, A.	Patient Preference and Adherence. 2011;5:601-610
28.	Bildik 2010	Inne	Publikacja w języku tureckim	Aripiprazole use in children and adolescents: a case series	Bildik T; Ozbaran NB; Kucukkose M; Ardic UA	Klinik psichofarmakoloji bulteni. 2010;20:84-93
29.	Birkenaes 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące dyslipidemii u pacjentów ze schizofrenią w wieku 17-61 lat leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions.	Birkenaes, Astrid B; Birkeland, Kare I; Engh, John A; Faerden, Ann; Jonsdottir, Halldora; Ringen, Petter Andreas; Friis, Svein; Opjordsmoen, Stein; Andreassen, Ole A	J Clin Psychopharmacol. 2008 Apr;28(2):132-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e318166c4f7.
30.	Bloechliger 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące związku terapii lekami przeciwpsychotycznymi a ryzykiem drgawek u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniami afektywnymi lub demencją w wieku 18-89 lat	Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis.	Bloechliger, Marlene; Rüegg, Stephan; Jick, Susan S; Meier, Christoph R; Bodmer, Michael	CNS Drugs. 2015 Jul;29(7):591-603. doi: 10.1007/s40263-015-0262-y.
31.	Bobes 1998	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 17-75 lat	Quality of life in schizophrenia: Long-term follow-up in 362 chronic Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone maintenance treatment	Bobes, J.; Gutiérrez, M.; Gibert, J.; González, M.P.; Herraiz, L.; Fernández, A.	European Psychiatry. 1998;13:158-163
32.	Bobes 2003	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii olanzapiną i FGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-74 lat	Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients.	Bobes, Julio; Gibert, Juan; Ciudad, Antonio; Alvarez, Enrique; Canas, Fernando; Carrasco, José-Luis; Gascón, Josep; Gómez, Juan-Carlos; Gutiérrez, Miguel	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 May;27(3):473-81. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00035-6.
33.	Bobo 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-64 lat	Prediction of long-term metabolic effects of olanzapine and risperidone treatment from baseline body mass index in schizophrenia and bipolar disorder.	Bobo, William Victor; Bonaccorso, Stefania; Jayathilake, Karuna; Meltzer, Herbert Yale	Psychiatry Res. 2011 Sep 30;189(2):200-7. doi: 10.1016/j.psychres.2011.07.008. Epub 2011 Jul 28.
34.	Bobo 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii przeciwpsychotycznej wśród dzieci i młodzieży i ryzyka rozwoju cukrzycy, z którego wykluczano pacjentów ze schizofrenią	Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth.	Bobo, William V; Cooper, William O; Stein, C Michael; Olsson, Mark; Graham, David; Daugherty, James; Fuchs, D Catherine; Ray, Wayne A	JAMA Psychiatry. 2013 Oct;70(10):1067-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2053.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
35.	Boter 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-40 lat	Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST).	Boter, Han; Peuskens, Joseph; Libiger, Jan; Fleischhacker, W Wolfgang; Davidson, Michael; Galderisi, Silvana; Kahn, René S	Schizophr Res. 2009 Dec;115(2-3) 97-103. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.019. Epub 2009 Oct 9.
36.	Cannavo 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące powrotu do zdrowia pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Insight and recovery in schizophrenic patients.	Cannavo, Dario; Minutolo, Giuseppe; Battaglia, Eliana; Aguglia, Eugenio	Int J Psychiatry Clin Pract. 2016;20(2) 83-90. doi: 10.3109/13651501.2016.1141960. Epub 2016 Feb 23.
37.	Carbon 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii SGA u młodzieży, w którym 27% miało zaburzenia ze spektrum schizofrenii	Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics.	Carbon, Maren; Kapoor, Sandeep; Sheridan, Eva; Al-Jadiri, Aseel; Azzo, Sally; Sarkaria, Tania; Kane, John M; Saito, Ema; Correll, Christoph U	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Sep;54(9):718-727.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2015.06.015. Epub 2015 Jul 7.
38.	Castro-Fornieles 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii lekami przeciwpsychotycznymi u dzieci i młodzieży z psychozą, w którym 39% pacjentów miało zaburzenia typu schizofrenii	Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach.	Castro-Fornieles, Josefina; Parellada, Mara; Soutullo, César A; Baeza, Immaculada; Gonzalez-Pinto, Ana; Graell, Montserrat; Paya, Beatriz; Moreno, Dolores; de la Serna, Elena; Arango, Celso	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2008 Aug;18(4):327-36. doi: 10.1089/cap.2007.0138.
39.	Centorrino 2007	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową w wieku 18-65 lat	An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patients with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder.	Centorrino, Franca; Meyers, Adam L; Ahl, Jonna; Cincotta, Stephanie L; Zun, Leslie; Gulliver, Angela H; Kinon, Bruce J; Houston, John P	Hum Psychopharmacol. 2007 Oct;22(7):455-62. doi: 10.1002/hup.870.
40.	Cernea 2020	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Pharmacological Management of Glucose Dysregulation in Patients Treated with Second-Generation Antipsychotics.	Cernea, Simona; Dima, Lorena; Correll, Christoph U; Manu, Peter	Drugs. 2020 Nov;80(17):1763-1781. doi: 10.1007/s40265-020-01393-x.
41.	Ceskova 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii pierwszego epizodu schizofrenii w zależności od płci u pacjentów w wieku 18-40 lat	Gender differences in the treatment of first-episode schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial.	Ceskova, Eva; Prikryl, Radovan; Libiger, Jan; Svancara, Jan; Jarkovsky, Jiri	Schizophr Res. 2015 Dec;169(1-3):303-307. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.013. Epub 2015 Nov 3.
42.	Chamorro 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny zdolności intelektualnych u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Intellectual capacity measurement in schizophrenia.	Chamorro, L; de Felipe, M V; Soler, M M; Olivares, D; Huertas, D	Actas Esp Psiquiatr. 2008 Jan-Feb;36(1):33-8.
43.	Chan 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Risperidone long-acting injection and 1-year rehospitalization rate of schizophrenia patients: A retrospective cohort study.	Chan, Hsue-Wei; Huang, Chin-Yu; Feng, Wen-Jui; Yen, Yung-Chieh	Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Aug;69(8):497-503. doi: 10.1111/pcn.12294. Epub 2015 Apr 21.
44.	Chan 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Time to Discontinuation of Second-Generation Antipsychotics Versus Haloperidol and Sulpiride in People With Schizophrenia: A Naturalistic, Comparative Study.	Chan, Hung-Yu; Pan, Yi-Ju; Chen, Jiahn-Jyh; Chen, Chiung-Hsu	J Clin Psychopharmacol. 2017 Feb;37(1):13-20. doi: 10.1097/JCP.0000000000000623.
45.	Channing 2018	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Lurasidone in Children and Adolescents: Systematic Review and Case Report.	Channing, Jonathan; Mitchell, Mary; Cortese, Samuele	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Sep;28(7):428-436. doi: 10.1089/cap.2018.0046. Epub 2018 Jul 13.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
46.	Chartier 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Follow-up study of patients treated with olanzapine pamoate in France in real-life treatment situation.	Chartier, F; Rouillon, F; Berggren, L; Jamonneau, I; Falissard, B; Llorca, P M	Encephale. 2017 Aug;43(4) 303-310. doi: 10.1016/j.encep.2017.05.004. Epub 2017 Jul 11.
47.	Chen 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące długości trwania terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w którym średnia wieku wynosiła od 41,8 do 46,3 w zależności od rodzaju terapii i epizodu (brak danych o zakresie wieku lub SD)	Duration of antipsychotic drug therapy in real-world practice: a comparison with CAT E trial results.	Chen, Lei; McCombs, Jeffrey S; Park, Jinhee	Value Health. 2008 May-Jun;11(3):487-96. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00262.x.
48.	Chen 2012	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem i zyprazydonem u pacjentów ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową w wieku 18-64 lat	Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study.	Chen, Yuejin; Bobo, William V; Watts, Kara; Jayathilake, Karuna; Tang, Tinlai; Meltzer, Herbert Y	J Psychopharmacol. 2012 Sep;26(9):1201-10. doi: 10.1177/0269881111430748. Epub 2012 Jan 9.
49.	Chen 2021	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku $>18$ lat	Effect of risperidone treatment on insulin-like growth factor-1 and interleukin-17 in drug naive first-episode schizophrenia.	Chen, Dachun; Li, Hongna; Zhao, Qing; Song, Jiaqi; Lin, Chen; Yu, Jianjin	Psychiatry Res. 2021 Jan 11;297:113717. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113717.
50.	Cheng 2019	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-45 lat	Rates and predictors of one-year antipsychotic treatment discontinuation in first-episode schizophrenia: Results from an open-label, randomized, "real world" clinical trial.	Cheng, Zhang; Yuan, Yanbo; Han, Xue; Yang, Lei; Zeng, Xin; Yang, Fude; Lu, Zheng; Wang, Chuanyue; Deng, Hong; Zhao, Jingping; Xiang, Yu-Tao; Correll, Christoph U; Yu, Xin	Psychiatry Res. 2019 Mar;273:631-640. doi: 10.1016/j.psychres.2019.01.068. Epub 2019 Jan 24.
51.	Choi 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii przeciwpsychotycznej ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 32,5 roku (SD: 11,35)	Antipsychotics prescribing patterns of patients with schizophrenia admitted to korean general hospital psychiatric unit: 2001 to 2008.	Choi, Hye Jin; Jung, Seung Ho; Kang, Min Hee; Lee, Jeong Seop; Bae, Jae Nam; Kim, Chul Eung	Clin Psychopharmacol Neurosci. 2011 Apr;9(1):17-22. doi: 10.9758/cpn.2011.9.1.17. Epub 2011 Apr 30.
52.	Chou 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące związku terapii SGA a ryzykiem rozwoju zaćmy u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Use of atypical antipsychotics and risks of cataract development in patients with schizophrenia: A population-based, nested case-control study.	Chou, Po-Han; Chu, Che-Sheng; Lin, Ching-Heng; Cheng, Chin; Chen, Yi-Huey; Lan, Tsuo-Hung; Huang, Min-Wei	Schizophr Res. 2016 Jul;174(1-3):137-143. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.027. Epub 2016 Apr 6.
53.	Chrzanowski 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-77 lat	Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine.	Chrzanowski, Włodzimierz K; Marcus, Ronald N; Torbeyns, Anne; Nylas, Margareta; McQuade, Robert D	Psychopharmacology (Berl). 2006 Dec;189(2):259-66. doi: 10.1007/s00213-006-0564-3. Epub 2006 Oct 21.
54.	Chue 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii kветiapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	The long-term clinical benefit and effectiveness of switching to once-daily quetiapine extended release in patients with schizophrenia.	Chue, P; Malla, A; Bouchard, R-H; Lessard, S; Ganesan, S; Stip, E; Johnson, S; Chen, E; Ahn, Y M; Kim, Y S; Robinson, G; Schweikert, C; Gendron, A; Eriksson, H	Curr Med Res Opin. 2013 Mar;29(3):227-39. doi: 10.1185/03007995.2012.762903. Epub 2013 Jan 22.
55.	Chung 2017	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny ryzyka kardio-metabolicznego u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (2-30 lat) z zaburzeniami psychicznymi leczonymi haloperidolem, risperidonem, olanzapiną, kветiapiną, aripiprazolem i amisulprydem (analiza łączna leków) opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Comparative cardio-metabolic risk of antipsychotics in psychiatric children, adolescents and young adults	Chung, Y.-S.; Shao, S.-C.; Yang, Y.-H.K.; Lai, E.C.-C.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2017;26:53-54

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
56.	Citrome 2011	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic.	Citrome, L	Int J Clin Pract. 2011 Feb;65(2):189-210. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02587.x. Epub 2010 Dec 3.
57.	Citrome 2014	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurasydonom u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study.	Citrome, Leslie; Weiden, Peter J; McEvoy, Joseph P; Correll, Christoph U; Cucchiaro, Josephine; Hsu, Jay; Loebel, Antony	CNS Spectr. 2014 Aug;19(4) 330-9. doi: 10.1017/S109285291300093X. Epub 2013 Dec 16.
58.	Ciudad 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial.	Ciudad, Antonio; Olivares, José M; Bousono, Manuel; Gómez, Juan C; Alvarez, Enrique	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Dec 30;30(8):1515-22. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.05.010. Epub 2006 Jul 3.
59.	Conlon 2002	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	Risperidone in chronic schizophrenia: a detailed audit, open switch study and two-year follow-up of patients on depot medication.	Conlon, L; Fahy, T J; OToole, R; Gilligan, J; Prescott, P	Eur Psychiatry. 2002 Dec;17(8):459-65. doi: 10.1016/s0924-9338(02)00709-5.
60.	Cordes 2014	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące zapobiegania wzrostu masy ciała w trakcie terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four- and 48-week results from a 6-month randomized trial.	Cordes, Joachim; Thünker, Johanna; Regenbrecht, Gunnar; Zielasek, Jürgen; Correll, Christoph U; Schmidt-Kraepelin, Christian; Lange-Asschenfeldt, Christian; Agelink, Marcus W; Kahl, Kai G; Gaebel, Wolfgang; Klimke, Ansgar; Hauner, Hans	World J Biol Psychiatry. 2014 Apr;15(3):229-41. doi: 10.3109/15622975.2011.592546. Epub 2011 Jul 11.
61.	Correll 2007	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review.	Correll, Christoph U; Kane, John M	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007 Oct;17(5):647-56. doi: 10.1089/cap.2006.0117.
62.	Correll 2008	Metodyka	Praca poglądowa	Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents	Correll, C.U.	Journal of Clinical Psychiatry. 2008;69:26-36
63.	Correll 2009	Inne	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem u młodzieży (15-17 lat) i dorosłych ze schizofrenią opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Similar efficacy results in short- and long-term studies of aripiprazole in adolescents (ages 15-17) and adults with schizophrenia	Correll, C.; Nylas, M.; Aurang, C.; Jin, N.; Iwamoto, T.; Owen, R.; Loze, J.Y.; Carson, W.; Forbes, A.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2009;259:S81
64.	Correll 2010	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące znaczenia wczesnego rozpoczęcia leczenia SGA u młodzieży ze schizofrenią, w którym nie podano rodzaju SGA, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Time course and relevance of early treatment response in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders	Correll, C.U.	Schizophrenia Research. 2010;117:131-132
65.	Correll 2013	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny ryzyka kardio-metabolicznego u młodzieży (4-19 lat) ze schizofrenią leczoną aripiprazolem, olanzapiną, kwetiapiną, risperydonom i zyprazydonem opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Predictors of adverse cardiometabolic risk modification in youth with schizophrenia-spectrum disorders and non-psychotic disorders receiving antipsychotics	Correll, C.U.	Schizophrenia Bulletin. 2013;39:S30

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
66.	Correll 2013	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące dysglikemii u dzieci i młodzieży ze schizofrenią leczonych olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem i aripiprazolem opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Dysglycemic signals in antipsychotic-treated children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: Trajectories, and moderating and mediating factors	Correll, C.U.	Neuropsychopharmacology. 2013;38:S40-S41
67.	Correll 2014	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące ryzyka kardiometyabolicznego u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii w wieku 15-40 lat	Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study.	Correll, Christoph U; Robinson, Delbert G; Schooler, Nina R; Brunette, Mary F; Mueser, Kim T; Rosenheck, Robert A; Marcy, Patricia; Addington, Jean; Estroff, Sue E; Robinson, James; Penn, David L; Azrin, Susan; Goldstein, Amy; Severe, Joanne; Heinssen, Robert; Kane, John M	JAMA Psychiatry. 2014 Dec 1;71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314.
68.	Coustals 2020	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Aripiprazole in Children and Adolescents.	Coustals, Nicolas; Ménard, Marie-Line; Cohen, David	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2020 Sep 15. doi: 10.1089/cap.2020.0014.
69.	Crespo-Facorro 2007	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie pacjentów z psychozą w wieku 15-60 lat	Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables.	Crespo-Facorro, Benedicto; Pelayo-Terán, José María; Pérez-Iglesias, Rocio; Ramírez-Bonilla, Mariluz; Martínez-García, Abdullia; Pardo-García, Gema; Vázquez-Barquero, José Luis	J Psychiatr Res. 2007 Oct;41(8):659-66. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.002. Epub 2006 Jun 23.
70.	Crespo-Facorro 2012	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii haloperidolem, risperidonem i olanzapiną u pacjentów z psychozą w wieku 15-60 lat	Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis.	Crespo-Facorro, Benedicto; Pérez-Iglesias, Rocio; Mata, Ignacio; Martínez-García, Abdullia; Ortiz, Victor; Pelayo-Terán, Jose Maria; Valdizan, Elsa; Vazquez-Barquero, José Luis	Psychopharmacology (Berl). 2012 Jan;219(1):225-33. doi: 10.1007/s00213-011-2392-3. Epub 2011 Jul 7.
71.	Crespo-Facorro 2014	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem, kwetiapiną i zyprazydonem u pacjentów z psychozą w wieku 15-60 lat	Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year.	Crespo-Facorro, Benedicto; de la Foz, Victor Ortiz-García; Mata, Ignacio; Ayesa-Arriola, Rosa; Suarez-Pinilla, Paula; Valdizan, Elsa M; Martinez-Garcia, Abdullia; Pérez-Iglesias, Rocio	Psychopharmacology (Berl). 2014 Jan;231(2):357-66. doi: 10.1007/s00213-013-3241-3.
72.	Crocq 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące prób samobójczych u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-85 lat leczonych sertindolem lub risperidonem	Suicide attempts in a prospective cohort of patients with schizophrenia treated with sertindole or risperidone.	Crocq, M A; Naber, D; Lader, M H; Thibaut, F; Drici, M; Everitt, B; Hall, G C; Le Jeunne, C; Mittoux, A; Peuskens, J; Priori, S; Sturkenboom, M; Thomas, S H L; Tanghoj, P; Toumi, M; Mann, R; Moore, N D	Eur Neuropsychopharmacol. 2010 Dec;20(12) 829-38. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.09.001.
73.	Dania 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 17-55 lat	Effect of Atypical Antipsychotic on Blood Pressure in Inpatients with Schizophrenia of Prof. Dr. Soerojo Mental Health Hospital Magelang.	Dania, Haafizah; Barliana, Melisa I; Pervitasari, Dyah A; Abdulah, Rizky	J Pharm Bioallied Sci. 2019 Dec;11(Suppl 4):S580-S586. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_211_19. Epub 2019 Dec 30.
74.	Darby 2008	Punkty końcowe	Badanie dotyczące farmakokinetyki	Long-term therapeutic drug monitoring of risperidone and olanzapine identifies altered steady-state pharmacokinetics: a clinical, two-group, naturalistic study.	Darby, John K; Pasta, David J; Wilson, Michael G; Herbert, John	Clin Drug Investig. 2008;28(9) 553-64. doi: 10.2165/00044011-200828090-00002.
75.	David 2017	Inne	Opis metodyki badania nie włączonego do analizy (brak akronimu badania)	A study comparing weight gain from ALKS 3831 to olanzapine in early-illness young adults with schizophrenia, schizophreniform, or bipolar I disorder	David M; Simmons A; Jiang Y; Graham C; Silverman B	European neuropsychopharmacology. 2017;27:S954-



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
76.	De Hert 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii sertindolem i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone.	De Hert, Marc; Mittoux, Aurélie; He, Yuan; Peuskens, Joseph	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Jun;261(4) 231-9. doi: 10.1007/s00406-010-0142-x. Epub 2010 Sep 5.
77.	De La Serna 2011	Interwencja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii elektrowstrząsami u młodzieży z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii	Two-year follow-up of cognitive functions in schizophrenia spectrum disorders of adolescent patients treated with electroconvulsive therapy	De La Serna, E.; Flamarique, I.; Castro-Fornieles, J.; Pons, A.; Puig, O.; Andrés-Perpina, S.; Lázaro, L.; Garrido, J M.; Bernardo, M.; Baeza, I.	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2011;21:611-619
78.	de Sena 2003	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperidonem i haloperidolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 17,2-40,1 roku	Relapse in patients with schizophrenia: a comparison between risperidone and haloperidol.	de Sena, Eduardo Pondé; Santos-Jesus, Rogério; Miranda-Scippa, Angela; Quarantini, Lucas de Castro; Oliveira, Irismar Reis de	Braz J Psychiatry. 2003 Oct;25(4):220-3. doi: 10.1590/s1516-44462003000400007. Epub 2004 Jan 15.
79.	Deberdt 2005	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii amantadyną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat leczonych olanzapiną	Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment.	Deberdt, Walter; Winokur, Andrew; Cavazzoni, Patrizia A; Trzaskoma, Quynh N; Carlson, Christopher D; Bymaster, Frank P; Wiener, Karen; Floris, Michel; Breier, Alan	Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan;15(1):13-21. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.03.005.
80.	Dellva 1997	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia.	Dellva, M A; Tran, P; Tollefson, G D; Wentley, A L; Beasley, C M Jr	Psychiatr Serv. 1997 Dec;48(12):1571-7. doi: 10.1176/ps.48.12.1571.
81.	Deslandes 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem lub aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 19-71 lat	Five-year patient outcomes with risperidone long-acting injection or oral aripiprazole.	Deslandes, Paul Nicholas; Dwivedi, Matthew; Sewell, Robert D E	Ther Adv Psychopharmacol. 2015 Jun;5(3):151-7. doi: 10.1177/2045125315581997.
82.	Deurell 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii FGA i SGA wśród dzieci i młodzieży z zaburzeniami psychicznymi, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 16%	The use of antipsychotic medication in child and adolescent psychiatric treatment in Denmark. A cross-sectional survey	Deurell, M.; Weischer, M.; Katrine Pagsberg, A.; Labianca, J.	Nordic Journal of Psychiatry. 2008;62:472-480
83.	Devoe 2018	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Negative Symptom Interventions in Youth at Risk of Psychosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Devoe, Daniel J; Peterson, Aaron; Addington, Jean	Schizophr Bull. 2018 Jun 6;44(4):807-823. doi: 10.1093/schbul/sbx139.
84.	Díaz 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące czynników predykcyjnych remisji u pacjentów z psychozą w wieku 15-60 lat	Predictors of clinical remission following a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables.	Díaz, Ignacio; Pelayo-Terán, Jose María; Pérez-Iglesias, Rocio; Mata, Ignacio; Tabarés-Seisdedos, Rafael; Suárez-Pinilla, Paula; Vázquez-Barquero, José Luis; Crespo-Facorro, Benedicto	Psychiatry Res. 2013 Apr 30;206(2-3):181-7. doi: 10.1016/j.psychres.2012.10.011. Epub 2012 Nov 14.
85.	Doknic 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 31,3 roku (SD: 1,3)	Bone remodeling, bone mass and weight gain in patients with stabilized schizophrenia in real-life conditions treated with long-acting injectable risperidone.	Doknic, Mirjana; Maric, Nadja P; Britvic, Dubravka; Pekic, Sandra; Damjanovic, Aleksandar; Miljic, Dragana; Stojanovic, Marko; Radojicic, Zoran; Jasovic Gasic, Miroslava; Popovic, Vera	Neuroendocrinology. 2011;94(3):246-54. doi: 10.1159/000329391. Epub 2011 Oct 7.
86.	Druyts 2016	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review.	Druyts, Eric; Zoratti, Michael J; Toor, Kabirraaj; Wu, Ping; Kanji, Salmaan; Rabheru, Kiran; Mills, Edward J; Thorlund, Kristian	BMC Pediatr. 2016 Nov 9;16(1):181. doi: 10.1186/s12887-016-0710-y.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
87.	Dusetzina 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące stosowanej terapii SGA u pacjentów ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową w wieku 18-64 lat	Changes in antipsychotic use among patients with severe mental illness after a Food and Drug Administration advisory.	Dusetzina, Stacie B; Busch, Alisa B; Conti, Rena M; Donohue, Julie M; Alexander, G Caleb; Huskamp, Haiden A	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Dec;21(12):1251-60. doi: 10.1002/pds.3272. Epub 2012 May 3.
88.	Ebert 2015	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii klozapiną lub innymi lekami przeciwpsychotycznymi (analiza łączna różnych leków) u pacjentów ze schizofrenią w wieku 6-12 lat	Effect of Clozapine and Other Antipsychotics on the Level of Platelet-Associated Autoantibodies in Children with Schizophrenia: A Longitudinal Follow-Up Study.	Ebert, Tanya; Schechtman, Mila; Midbari, Yael; Weizman, Abraham; Shinitzky, Meir; Spivak, Baruch	Neuropsychobiology. 2015;71(2):120-124. doi: 10.1159/000370077. Epub 2015 Apr 9.
89.	Edlinger 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wyboru terapii przeciwpsychotycznej u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia.	Edlinger, Monika; Hofer, Alex; Rettenbacher, Maria A; Baumgartner, Susanne; Widschwendter, Christian G; Kemmler, G; Neco, Nazanin Ahmadian; Fleischhacker, W Wolfgang	Schizophr Res. 2009 Sep;113(2-3):246-51. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.008.
90.	Egberts 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u dzieci i młodzieży, w którym 44% stanowili pacjenci ze schizofrenią (brak osobnych wyników dla tej grupy chorych, z wyj. farmakokinetyki)	Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with aripiprazole: observational results from routine patient care.	Egberts, Karin; Reuter-Dang, Su-Yin; Fekete, Stefania; Kulpok, Christine; Mehler-Wex, Claudia; Wewetzer, Christoph; Karwautz, Andreas; Mitterer, Michaela; Holikamp, Kristian; Boege, Isabel; Burger, Rainer; Romanos, Marcel; Gerlach, Manfred; Taurines, Regina	J Neural Transm (Vienna). 2020 Dec;127(12):1663-1674. doi: 10.1007/s00702-020-02253-4. Epub 2020 Sep 30.
91.	Elmorsy 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 31,9 roku (SD: 8,7)	Blood lactate levels as a biomarker of antipsychotic side effects in patients with schizophrenia.	Elmorsy, Ekramy; Shahda, Mohamed; Mahmoud, El-Hassanen M; Rakha, Shirien A; Shoaib, Mohammed	J Psychopharmacol. 2016 Jan;30(1):63-8. doi: 10.1177/0269881115616385. Epub 2015 Nov 17.
92.	Emsley 2005	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii kwetiapiną i haloperidolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Effects of quetiapine and haloperidol on body mass index and glycaemic control: a long-term, randomized, controlled trial.	Emsley, Robin; Turner, H Jadri; Schronen, Juan; Botha, Karien; Smit, Retha; Oosthuizen, Piet P	Int J Neuropsychopharmacol. 2005 Jun;8(2):175-82. doi: 10.1017/S1461145705005067. Epub 2005 Mar 1.
93.	Emsley 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperydolem i haloperidolem u pacjentów z psychozą w wieku 16-45 lat	Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates.	Emsley, Robin; Rabinowitz, Jonathan; Medori, Rossella	Schizophr Res. 2007 Jan;89(1-3):129-39. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.013. Epub 2006 Nov 7.
94.	Emsley 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 15-43 lat (średnia wieku: 25,3; SD: 7,3)	Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis: a preliminary study.	Emsley, Robin; Medori, Rossella; Koen, Liezl; Oosthuizen, Petrus Paulus; Niehaus, Dana J H; Rabinowitz, Jonathan	J Clin Psychopharmacol. 2008 Apr;28(2):210-3. doi: 10.1097/JCP.0b013e318167269d.
95.	Erdogan 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydolem u dzieci i młodzieży z zaburzeniami psychicznymi, w którym 3% pacjentów miało psychozę (brak informacji o pacjentach ze schizofrenią)	Six months of treatment with risperidone may be associated with nonsignificant abnormalities of liver function tests in children and adolescents: a longitudinal, observational study from Turkey.	Erdogan, Ayten; Karaman, Mehmet Goksin; Ozdemir, Esra; Yurteri, Nihal; Tufan, Ali Evren; Kurcer, Mehmet Ali	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2010 Oct;20(5):407-13. doi: 10.1089/cap.2009.0113.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
96.	Fang 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny korelacji pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi, chorobami metabolicznymi i zaśmą u pacjentów ze schizofrenią w wieku 15-65 lat	Associations among antipsychotics, metabolism-related diseases, and cataracts in patients with schizophrenia: A retrospective cohort study.	Fang, Su-Chen; Huang, Cheng-Yi; Liao, Ding-Lieh; Hsu, Chun-Chi; Shao, Yu-Hsuan Joni	Schizophr Res. 2019 Oct;212:150-156. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.049. Epub 2019 Aug 6.
97.	Faries 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Switching from risperidone to olanzapine in a one-year, randomized, open-label effectiveness study of schizophrenia.	Faries, Douglas E; Ascher-Svanum, Haya; Nyhuis, Allen W; Kinon, Bruce J	Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1399-405. doi: 10.1185/030079908x297385. Epub 2008 Apr 7.
98.	Findling 2000	Metodyka	Opinia eksperta	Paediatric uses of atypical antipsychotics.	Findling, R L; McNamara, N K; Gracious, B L	Expert Opin Pharmacother. 2000 Jul;1(5):935-45. doi: 10.1517/14656566.1.5.935.
99.	Findling 2008	Punkty końcowe	Badanie dotyczące farmakokinetyki	Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study.	Findling, Robert L; Kauffman, Ralph E; Sallee, Floyd R; Carson, William H; Nyilas, Margareta; Mallikaarjun, Suresh; Shoaf, Susan E; Forbes, Robert A; Boulton, David W; Pikalov, Andrei	J Clin Psychopharmacol. 2008 Aug;28(4):441-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31817dd520.
100.	Fisman 1996	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u dzieci i młodzieży z całościowym zaburzeniem rozwoju	Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series.	Fisman, S; Steele, M	J Child Adolesc Psychopharmacol. 1996 Fall;6(3):177-90. doi: 10.1089/cap.1996.6.177.
101.	Fleischhacker 2003	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic.	Fleischhacker, W Wolfgang; Eerdeken, Mariëlle; Karcher, Keith; Remington, Gary; Llorca, Pierre-Michel; Chrzanowski, Włodzimierz; Martin, Stephen; Gefvert, Ola	J Clin Psychiatry. 2003 Oct;64(10):1250-7. doi: 10.4088/jcp.v64n1017.
102.	Fleischhacker 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia.	Fleischhacker, W Wolfgang; McQuade, Robert D; Marcus, Ronald N; Archibald, Donald; Swanink, René; Carson, William H	Biol Psychiatry. 2009 Mar 15;65(6):510-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.033. Epub 2008 Nov 4.
103.	Fleischhacker 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Fleischhacker, W Wolfgang; Heikkinen, Martti E; Olié, Jean-Pierre; Landsberg, Wally; Dewaele, Patricia; McQuade, Robert D; Loze, Jean-Yves; Hennicken, Delphine; Kerselaers, Wendy	Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Sep;13(8):1115-25. doi: 10.1017/S1461145710000490. Epub 2010 May 12.
104.	Fleischhacker 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem, paliperidonem i zyprazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia.	Fleischhacker, W Wolfgang; Sanchez, Raymond; Johnson, Brian; Jin, Na; Forbes, Robert A; McQuade, Robert; Baker, Ross A; Carson, William; Kane, John M	Int Clin Psychopharmacol. 2013 Jul;28(4):171-6. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283615dba.
105.	Fleischhacker 2014	Populacja	Dwa długoterminowe badania kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Effects of aripiprazole once-monthly on domains of personal and social performance: results from 2 multicenter, randomized, double-blind studies.	Fleischhacker, W Wolfgang; Baker, Ross A; Eramo, Anna; Sanchez, Raymond; Tsai, Lan-Feng; Peters-Strickland, Timothy; Perry, Pamela P; McQuade, Robert D; Johnson, Brian R; Carson, William H; Kane, John M	Schizophr Res. 2014 Nov;159(2-3):415-20. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.019. Epub 2014 Oct 3.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
106.	Fleischhacker 2014	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study.	Fleischhacker, W Wolfgang; Sanchez, Raymond; Perry, Pamela P; Jin, Na; Peters-Strickland, Timothy; Johnson, Brian R; Baker, Ross A; Eramo, Anna; McQuade, Robert D; Carson, William H; Walling, David; Kane, John M	Br J Psychiatry. 2014 Aug;205(2):135-44. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134213. Epub 2014 Jun 12.
107.	Fleischhaker 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii klozapiną, olanzapiną i risperydonom u dzieci i młodzieży, w którym 34% pacjentów miało schizofrenię	Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone	Fleischhaker, C.; Heiser, P.; Hennighausen, K.; Herpertz-Dahlmann, B.; Holtkamp, K.; Mehler-Wex, C.; Rauh, R.; Remschmidt, H.; Schulz, E.; Warnke, A.	Journal of Neural Transmission. 2008;115:1599-1608
108.	Fortea 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u młodzieży, w którym 7% stanowili pacjenci ze schizofrenią, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Long-acting injectable atypical antipsychotics in adolescent population: An observational study	Fortea, A.; Espinosa, L.; Izarbe, D.; Solerdelcoll, M.; De Castro, C.; Oriolo, G.; Sugranyes, G.; Baeza, I.	European Neuropsychopharmacology. 2016;26:S732-S733
109.	Fraguas 2008	Metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom, olanzapiną i kwe iapiną u dzieci i młodzieży ze schizofrenią lub innymi psychozami	Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics.	Fraguas, David; Merchán-Naranjo, Jessica; Laita, Paula; Parellada, Mara; Moreno, Dolores; Ruiz-Sancho, Ana; Cifuentes, Alicia; Giraldez, Marisa; Arango, Celso	J Clin Psychiatry. 2008 Jul;69(7):1166-75. doi: 10.4088/jcp.v69n0717.
110.	Fraguas 2011	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons.	Fraguas, David; Correll, Christoph U; Merchán-Naranjo, Jessica; Rapado-Castro, Marta; Parellada, Mara; Moreno, Carmen; Arango, Celso	Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Aug;21(8):621-45. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.07.002. Epub 2010 Aug 10.
111.	Fujioi 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu aripiprazolu na funkcjonowanie seksualne u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku 41,3 roku (SD: 8,0)	Effect of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Preliminary Open-Label Study.	Fujioi, J; Iwamoto, K; Banno, M; Kikuchi, T; Aleksic, B; Ozaki, N	Pharmacopsychiatry. 2017 Mar;50(2):74-78. doi: 10.1055/s-0042-116323. Epub 2016 Sep 22.
112.	Furtado 2012	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu	Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents	Furtado, V.; Kumar, A.; Datta, S.; Wright, S.; Russell, P.	European Psychiatry. 2012;27:
113.	Gallego 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną lub risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-40 lat	Time to treatment response in first-episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months?	Gallego, Juan A; Robinson, Delbert G; Sevy, Serge M; Napolitano, Barbara; McCormack, Joanne; Lesser, Martin L; Kane, John M	J Clin Psychiatry. 2011 Dec;72(12):1691-6. doi: 10.4088/JCP.10m06349. Epub 2011 Sep 6.
114.	Ganguli 2001	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny wzrostu masy ciała u pacjentów ze schizofrenią leczonych olanzapiną i risperydonom, w którym średnia wieku wynosiła 40,1 roku (SD: 10) dla risperydonu i 42,5 roku (SD: 11,1) dla olanzapiny	Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone.	Ganguli, R; Brar, J S; Ayrton, Z	Schizophr Res. 2001 Apr 30;49(3) 261-7. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00080-3.
115.	Gao 2013	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Comparison of somnolence associated with asenapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol relative to placebo in patients with schizophrenia or bipolar disorder.	Gao, Keming; Mackle, Mary; Cazorla, Pilar; Zhao, Jun; Szegedi, Armin	Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1145-57. doi: 10.2147/NDT.S41333. Epub 2013 Aug 22.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
116.	Gardner 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów z psychozą w wieku 15-35 lat	Incidence of Oculogyric Crisis and Long-Term Outcomes With Second-Generation Antipsychotics in a First-Episode Psychosis Program.	Gardner, David M; Abidi, Sabina; Ursuliak, Zenovia; Morrison, Jason; Teehan, Michael D; Tibbo, Philip G	J Clin Psychopharmacol. 2015 Dec;35(6):715-8. doi: 10.1097/JCP.0000000000000411.
117.	Gasquet 2006	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 37,1 roku (SD: 11,5)	Patient satisfaction with psychotropic drugs: sensitivity to change and relationship to clinical status, quality-of-life, compliance and effectiveness of treatment. Results from a nation-wide 6-month prospective study.	Gasquet, Isabelle; Tcherny-Lessenot, Stéphanie; Lépine, Jean-Pierre; Falissard, Bruno	Eur Psychiatry. 2006 Dec;21(8):531-8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2005.09.014. Epub 2006 Jan 4.
118.	Gebhardt 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wzrostu masy ciała u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi w wieku 13,6-64,6 roku, w którym 55% stanowili pacjenci ze schizofrenią	Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course.	Gebhardt, Stefan; Haberhausen, Michael; Heinzl-Gutenbrunner, Monika; Gebhardt, Nadine; Remschmidt, Helmut; Krieg, Jürgen-Christian; Hebebrand, Johannes; Theisen, Frank M	J Psychiatr Res. 2009 Mar;43(6):620-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.001. Epub 2008 Dec 24.
119.	Gentile 2013	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review.	Gentile, Salvatore	Pharmacotherapy. 2013 Oct;33(10):1087-106. doi: 10.1002/phar.1313. Epub 2013 Jun 17.
120.	Ghajar 2018	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperidonem w skojarzeniu z cytoliną i risperidonem w monoterapii u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Citicoline (CDP-choline) add-on therapy to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: A double-blind, randomized placebo-controlled trial.	Ghajar, Alireza; Gholamian, Faezeh; Tabatabaei-Motlagh, Maryam; Afarideh, Mohsen; Rezaei, Farzin; Ghazizadeh-Hashemi, Maryam; Akhondzadeh, Shahin	Hum Psychopharmacol. 2018 Jul;33(4) e2662. doi: 10.1002/hup.2662. Epub 2018 Jun 14.
121.	Gibson 2007	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem wśród dzieci i młodzieży, w którym 18% stanowili chorzy z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii (brak osobnych wyników dla tej grupy chorych)	Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: A retrospective evaluation	Gibson, A.P.; Lynn Crismon, M.; Mican, L.M.; Fischer, C.	International Clinical Psychopharmacology. 2007;22:101-105
122.	Giner 2004	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	[Impact of olanzapine on quality of life of patients with schizophrenia: one-year follow-up with the Seville Quality of Life Questionnaire].	Giner, J; Bobes, J; Cervera, S; Leal, C; Baca, E; Ibáñez, E	Actas Esp Psiquiatr. 2004 Jan-Feb;32(1):1-7.
123.	Girardi 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii paliperidonem i aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	Predictive factors of overall functioning improvement in patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder treated with paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate.	Girardi, Paolo; Del Casale, Antonio; Rapinesi, Chiara; Kotzalidis, Georgios D; Splendori, Francesca; Verzura, Claudio; Trovini, Giada; Sorice, Serena; Carrus, Dario; Mancinelli, Iginia; Comparelli, Anna; De Filippis, Sergio; Francomano, Antonio; Ballerini, Andrea; Marcellusi, Andrea; Mennini, Francesco S; Ducci, Giuseppe; Sani, Gabriele; Pompili, Maurizio; Brugnoli, Roberto	Hum Psychopharmacol. 2018 May;33(3) e2658. doi: 10.1002/hup.2658. Epub 2018 May 15.
124.	Glick 2005	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii kветiapiną i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 41,3 roku (SD: 13) dla kветiapiny i 44 lata (SD: 12,8) dla haloperidolu	Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	Glick, Ira D; Marder, Stephen R	J Clin Psychiatry. 2005 May;66(5):638-41. doi: 10.4088/jcp.v66n0515.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
125.	Goëb 2008	Metodyka	Opis przypadku	Metabolic side effects of risperidone in children and adolescents with early-onset schizophrenia	Goëb, J.-L.; Marco, S.; Duhamel, A.; Jardri, R.; Kechid, G.; Bordet, R.; Delion, P.; Thomas, P.	Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 2008;10:486-487
126.	Goeb 2010	Inne	Publikacja w języku francuskim	[Metabolic side effects of risperidone in early onset schizophrenia].	Goeb, J-L; Marco, S; Duhamel, A; Kechid, G; Bordet, R; Thomas, P; Delion, P; Jardri, R	Encephale. 2010 Jun;36(3):242-52. doi: 10.1016/j.encep.2009.10.008. Epub 2009 Dec 1.
127.	Goff 2008	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii SGA w skojarzeniu z ampakiną i SGA w monoterapii u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia.	Goff, Donald C; Lambert, J Steven; Leon, Andrew C; Green, Michael F; Miller, Alexander L; Patel, Jayendra; Manschreck, Theo; Freudenreich, Oliver; Johnson, Steven A	Neuropsychopharmacology. 2008 Feb;33(3):465-72. doi: 10.1038/sj.npp.1301444. Epub 2007 May 9.
128.	Goghari 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów z psychozą w wieku 14-45 lat	Effects of eight weeks of atypical antipsychotic treatment on middle frontal thickness in drug-naïve first-episode psychosis patients.	Goghari, Vina M; Smith, Geoffrey N; Honer, William G; Kopala, Lili C; Thornton, Allen E; Su, Wayne; Macewan, G William; Lang, Donna J	Schizophr Res. 2013 Sep;149(1-3):149-55. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.025. Epub 2013 Jul 4.
129.	Goto 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące zmian stężenia GABA w mózgu u pacjentów ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w którym średnia wieku wynosiła 30 lat (SD: 11)	No alterations of brain GABA after 6 months of treatment with atypical antipsychotic drugs in early-stage first-episode schizophrenia.	Goto, Naoki; Yoshimura, Reiji; Kakeda, Shingo; Moriya, Junji; Hori, Hikaru; Hayashi, Kenji; Ikenouchi-Sugita, Atsuko; Nakano-Umene, Wakako; Katsuki, Asuka; Nishimura, Joji; Korogi, Yukunori; Nakamura, Jun	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Dec 1;34(8):1480-3. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.007. Epub 2010 Aug 19.
130.	Gómez 2000	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 14-91 lat	The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: Results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study)	Gómez, J.C.; Sacristán, J.A.; Hernández, J.; Breier, A.; Carrasco, P.R.; Saiz, C.A.; Carbonell, E.F.	Journal of Clinical Psychiatry. 2000;61 335-343
131.	Gómez-Revuelta 2018	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem, kwetiapiną i zyprazydonem u pacjentów z psychozą w wieku 15-60 lat	Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone.	Gómez-Revuelta, Marcos; Pelayo-Terán, José María; Juncal-Ruiz, María; Ortiz-García de la Foz, Víctor; Vázquez-Bourgon, Javier; González-Pinto, Ana; Crespo-Facorro, Benedicto	Int J Neuropsychopharmacol. 2018 Dec 1;21(12):1090-1101. doi: 10.1093/ijnp/pyy082.
132.	Grădinaru 2016	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny wpływu polimorfizmu -759C/T genu HTR2C na wzrost masy ciała u pacjentów w wieku 9-20 lat ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową	-759C+T polymorphism of the HTR2C gene is not correlated with atypical antipsychotics-induced weight gain, among Romanian psychotic patients.	Grădinaru, Raluca Claudia; Andreescu, Nicoleta Ioana; Nussbaum, Laura Alexandra; Farcaș, Simona Sorina; Dumitrașcu, Victor; Suci, Liana; Puiu, Maria	Rom J Morphol Embryol. 2016;57(4):1343-1349.
133.	Grădinaru 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu fenotypu CYP2D6 na rozwój hiperprolaktynemii u pacjentów w wieku 9-20 lat ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Impact of the CYP2D6 phenotype on hyperprolactinemia development as an adverse event of treatment with atypical antipsychotic agents in pediatric patients.	Grădinaru, Raluca; Andreescu, Nicoleta; Nussbaum, Laura; Suci, Liana; Puiu, Maria	Ir J Med Sci. 2019 Nov;188(4):1417-1422. doi: 10.1007/s11845-019-01985-x. Epub 2019 Feb 15.
134.	Green 2002	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii haloperidolem i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone.	Green, Michael F; Marder, Stephen R; Glynn, Shirley M; McGurk, Susan R; Wirshing, William C; Wirshing, Donna A; Liberman, Robert P; Mintz, Jim	Biol Psychiatry. 2002 Jun 15;51(12):972-8. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01370-7.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
135.	Green 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i haloperidolem u pacjentów z psychozą w wieku 16-40 lat	Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data.	Green, A I; Lieberman, J A; Hamer, R M; Glick, I D; Gur, R E; Kahn, R S; McEvoy, J P; Perkins, D O; Rothschild, A J; Sharma, T; Tohen, M F; Woolson, S; Zipursky, R B	Schizophr Res. 2006 Sep;86(1-3):234-43. doi: 10.1016/j.schres.2006.06.021. Epub 2006 Aug 2.
136.	Grover 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 19-62 lat	Olanzapine Pamoate Use for Schizophrenia: Retrospective Records Based Study from a Tertiary Care Hospital.	Grover, Sandeep; Singla, Himanshu; Chakrabarti, Subho; Avasthi, Ajit	Indian J Psychol Med. 2020 Mar 9;42(2):162-167. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_269_19. eCollection 2020 Mar-Apr.
137.	Guan 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny związku genu SNAP25 ze wzrostem masy ciała u pacjentów ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w którym średnia wieku wynosiła 37,1 roku dla kobiet i 35,8 roku dla mężczyzn (brak informacji o zakresie wieku lub SD)	Relationship of SNAP25 variants with schizophrenia and antipsychotic-induced weight change in large-scale schizophrenia patients.	Guan, Fanglin; Zhang, Tianxiao; Han, Wei; Zhu, Li; Ni, Tong; Lin, Huali; Liu, Dan; Chen, Gang; Xiao, Jing; Li, Tao	Schizophr Res. 2020 Jan;215 250-255. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.015. Epub 2019 Oct 22.
138.	Guo 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii FGA i SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-50 lat	Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: a naturalistic 12-month follow-up study.	Guo, Xiaofeng; Zhai, Jinguo; Wei, Qinling; Twamley, Elizabeth W; Jin, Hua; Fang, Maosheng; Hu, Maorong; Zhao, Jingping	Neurosci Lett. 2011 Oct 3;503(2):141-6. doi: 10.1016/j.neulet.2011.08.027. Epub 2011 Aug 24.
139.	Guo 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii FGA i SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-50 lat	Effectiveness of maintenance treatments with atypical and typical antipsychotics in stable schizophrenia with early stage: 1-year naturalistic study.	Guo, Xiaofeng; Fang, Maosheng; Zhai, Jinguo; Wang, Bo; Wang, Chuanyue; Hu, Bin; Sun, Xueli; Lv, Luxian; Lu, Zheng; Ma, Cui; Guo, Tiansheng; Xie, Shiping; Twamley, Elizabeth W; Jin, Hua; Zhao, Jingping	Psychopharmacology (Berl). 2011 Aug;216(4):475-84. doi: 10.1007/s00213-011-2242-3. Epub 2011 Mar 3.
140.	Guo 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące interakcji pomiędzy lekami u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics.	Guo, Jeff Jianfei; Wu, Jasmanda; Kelton, Christina M L; Jing, Yonghua; Fan, Huihao; Keck, Paul E; Patel, Nick C	Psychiatr Serv. 2012 Nov;63(11):1080-8. doi: 10.1176/appi.ps.201100443.
141.	Guo 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu leków przeciwpsychotycznych na jakość życia i funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-50 lat	Effects of antipsychotic medications on quality of life and psychosocial functioning in patients with early-stage schizophrenia: 1-year follow-up naturalistic study.	Guo, Xiaofeng; Zhang, Zhanchou; Zhai, Jinguo; Fang, Maosheng; Hu, Maorong; Wu, Renrong; Liu, Zhening; Zhao, Jingping	Compr Psychiatry. 2012 Oct;53(7):1006-12. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.03.003. Epub 2012 Apr 17.
142.	Gurpegui 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms.	Gurpegui, Manuel; Alvarez, Enrique; Bousono, Manuel; Ciudad, Antonio; Carlos Gómez, Juan; Olivares, José Manuel	Eur Neuropsychopharmacol. 2007 Nov;17(11):725-34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.04.003. Epub 2007 May 31.
143.	Hallinen 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii kwiapiiną u pacjentów ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową, w którym średnia wieku wynosiła 45,4 roku (SD: 16,6)	Differential use of extended and immediate release quetiapine: a retrospective registry study of Finnish inpatients with schizophrenia spectrum and bipolar disorders.	Hallinen, Taru; Soini, Erkki J; Granström, Ola; Ovaskainen, Yrjö; Leinonen, Esa; Koponen, Hannu J; Hänninen, Kari	BMJ Open. 2012 Jul 2;2(4):e000915. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000915. Print 2012.
144.	Hamel 2000	Inne	Publikacja w języku francuskim	Prescription of risperidone and olanzapine in hospital units: Investigation and recommendations	Hamel, B.; Courtet, P.; Vergnes, C.; Boulenger, J.-P.	Journal de Pharmacie Clinique. 2000;19:187-193

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
145.	Hamel 2001	Inne	Publikacja w języku francuskim	[Clinical impact of atypical antipsychotics: prospective 6-month study of inpatients treated with risperidone or olanzapine].	Hamel, B; Courtet, P; Vergnes, C; Boulenger, J P	Therapie. 2001 Nov-Dec;56(6):645-52.
146.	Harvey 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-75 lat	Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension.	Harvey, Philip D; Siu, Cynthia O; Hsu, Jay; Cucchiaro, Josephine; Maruff, Paul; Loebel, Antony	Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Nov;23(11):1373-82. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003. Epub 2013 Aug 27.
147.	Harvey 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-75 lat	Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study.	Harvey, Philip D; Siu, Cynthia O; Ogasa, Masaaki; Loebel, Antony	Schizophr Res. 2015 Aug;166(1-3):334-8. doi: 10.1016/j.schres.2015.06.008. Epub 2015 Jun 24.
148.	Harvey 2017	Populacja	Dwa długoterminowe badania kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem i kветiapiną u pacjentów ze schizofrenią, w których średnia wieku wynosiła 37,2 roku (brak informacji o zakresie wieku lub SD)	Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR.	Harvey, Philip D; Siu, Cynthia O; Loebel, Antony D	Innov Clin Neurosci. 2017 Dec 1;14(11-12) 23-29.
149.	Hashimoto 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii kветiapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥20 lat	Long-term efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from other antipsychotics because of inadequate therapeutic response-a prospective open-label study.	Hashimoto, Naoki; Toyomaki, Atsuhito; Honda, Minoru; Miyano, Satoru; Nitta, Nobuyuki; Sawayama, Hiroyuki; Sugawara, Yasufumi; Uemura, Keiichi; Tsukamoto, Noriko; Koyama, Tsukasa; Kusumi, Ichiro	Ann Gen Psychiatry. 2015 Jan 22;14(1):1. doi: 10.1186/s12991-014-0039-6. eCollection 2015.
150.	Hatta 2003	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-53 lat	Acute-phase treatment in general hospitals: clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients.	Hatta, Kotaro; Nakamura, Hiroyuki; Matsuzaki, Ichiyo	Gen Hosp Psychiatry. 2003 Jan-Feb;25(1) 39-45. doi: 10.1016/s0163-8343(02)00252-9.
151.	Henderson 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące czynników predykcyjnych insulinooporności u pacjentów ze schizofrenią leczonych klozapiną i olanzapiną, w którym średnia wieku wynosiła 42 lata (SD: 10)	Waist circumference is the best anthropometric predictor for insulin resistance in nondiabetic patients with schizophrenia treated with clozapine but not olanzapine.	Henderson, David C; Fan, Xiaoduo; Sharma, Bikash; Copeland, Paul M; Borba, Christina P C; Freudenreich, Oliver; Cather, Corinne; Evins, A Eden; Goff, Donald C	J Psychiatr Pract. 2009 Jul;15(4) 251-61. doi: 10.1097/01.pra.0000358312.99233.ef.
152.	Hendouei 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące markerów stresu oksydacyjnego u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat leczonych perfenazyną, klozapiną i risperidonem	Alterations in oxidative stress markers and its correlation with clinical findings in schizophrenic patients consuming perphenazine, clozapine and risperidone.	Hendouei, Narjes; Farnia, Samaneh; Mohseni, Farhad; Salehi, Azadeh; Bagheri, Maedeh; Shadfar, Faezeh; Barzegar, Fatemeh; Hoseini, Seyed Davood; Charati, Jamshid Yazdani; Shaki, Fatemeh	Biomed Pharmacother. 2018 Jul;103 965-972. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.109. Epub 2018 Apr 25.
153.	Herings 2003	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny ryzyka prób samobójczych u pacjentów w wieku 15-45 lat przerywających terapię SGA	Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics.	Herings, Ron M; Erkens, Joëlle A	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003 Jul-Aug;12(5):423-4. doi: 10.1002/pds.837.
154.	Hermes 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące terapii SGA u weteranów, w którym 17% stanowili pacjenci ze schizofrenią (wiek ≤30 lat dotyczył 7% pacjentów)	Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey.	Hermes, Eric D A; Sernyak, Michael; Rosenheck, Robert	Sleep. 2013 Apr 1;36(4):597-600. doi: 10.5665/sleep.2554.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
155.	Higuchi 2020	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-74 lat	Safety and effectiveness of lurasidone for the treatment of schizophrenia in Asian patients: Results of a 26-week open-label extension study.	Higuchi, Teruhiko; Ishigooka, Jun; Iyo, Masaomi; Hagi, Katsuhiko	Asia Pac Psychiatry. 2020 Mar;12(1):e12377. doi: 10.1111/appy.12377. Epub 2019 Dec 13.
156.	Hill 2014	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-74 lat	Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (depot) or oral formulations of olanzapine.	Hill, Angela L; Sun, Bin; McDonnell, David P	Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014 Jan;7(4) 216-22. doi: 10.3371/CSRP HISU 020813.
157.	Ho 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu aripirazolu na EKG u dzieci z całościowym zaburzeniem rozwoju	The effects of aripiprazole on electrocardiography in children with pervasive developmental disorders.	Ho, Jason G; Caldwell, Randall L; McDougle, Christopher J; Orsagh-Yentis, Danielle K; Erickson, Craig A; Posey, David J; Stigler, Kimberly A	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Aug;22(4):277-83. doi: 10.1089/cap.2011.0129. Epub 2012 Jul 31.
158.	Hoffmann 2012	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące algorytmów leczenia stosowanych w celu zapobiegania wzrostowi masy ciała u pacjentów w wieku 18-65 lat leczonych olanzapiną	Assessment of treatment algorithms including amantadine, metformin, and zonisamide for the prevention of weight gain with olanzapine: a randomized controlled open-label study.	Hoffmann, Vicki Poole; Case, Michael; Jacobson, Jennie G	J Clin Psychiatry. 2012 Feb;73(2) 216-23. doi: 10.4088/JCP.09m05580. Epub 2011 May 17.
159.	Hong 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Clinical consequences of switching from olanzapine to risperidone and vice versa in outpatients with schizophrenia: 36-month results from the Worldwide Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (W-SOHO) study.	Hong, Jihyung; Novick, Diego; Brugnoli, Roberto; Karagianis, Jamie; Dossenbach, Martin; Haro, Josep Maria	BMC Psychiatry. 2012 Dec 4;12 218. doi: 10.1186/1471-244X-12-218.
160.	Huang 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym większość pacjentów była w wieku 20-39 lat (52%) lub 40-59 lat (38%)	Antipsychotic formulation and one-year rehospitalization of schizophrenia patients: a population-based cohort study.	Huang, Shiau-Shian; Lin, Ching-Heng; Loh, El-Wui; Yang, Hsin-yu; Chan, Chin Hong; Lan, Tsuo-Hung	Psychiatr Serv. 2013 Dec 1;64(12):1259-62. doi: 10.1176/appi.ps.201200506.
161.	Huhn 2019	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.	Huhn, Maximilian; Nikolakopoulou, Adriani; Schneider-Thoma, Johannes; Krause, Marc; Samara, Myrto; Peter, Natalie; Arndt, Thomas; Bäckers, Lio; Rothe, Philipp; Cipriani, Andrea; Davis, John; Salanti, Georgia; Leucht, Stefan	Lancet. 2019 Sep 14;394(10202) 939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11.
162.	Huo 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny związku między polimorfizmem CYP2E1 a podatnością na wystąpienie schizofrenii i odpowiedzi na leczenie risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 15-60 lat	Genetic polymorphisms in CYP2E1: association with schizophrenia susceptibility and risperidone response in the Chinese Han population.	Huo, Ran; Tang, Kefu; Wei, Zhiyun; Shen, Lu; Xiong, Yuyu; Wu, Xi; Niu, Jiamin; Han, Xia; Tian, Zhengan; Yang, Lun; Feng, Guoyin; He, Lin; Qin, Shengying	PLoS One. 2012;7(5):e34809. doi: 10.1371/journal.pone.0034809. Epub 2012 May 11.
163.	Ikai 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 21-78 lat	Plasma levels and estimated dopamine D(2) receptor occupancy of long-acting injectable risperidone during maintenance treatment of schizophrenia: a 3-year follow-up study.	Ikai, Saeko; Suzuki, Takefumi; Mimura, Masaru; Uchida, Hiroyuki	Psychopharmacology (Berl). 2016 Dec;233(23-24):4003-4010. doi: 10.1007/s00213-016-4428-1. Epub 2016 Sep 8.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
164.	Ishak 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące zaprzestania terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 15$ lat	Risk of discontinuation of risperidone after exposure to potentially interacting drugs: a nested case-control study in patients with schizophrenia.	Ishak, K Jack; Tan, Ye; Glass, Jennifer; Luong, Doanh; Caro, J Jaime	Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1251-63. doi: 10.1016/s0149-2918(08)80049-5.
165.	Ishigooka 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole.	Ishigooka, Jun; Nakamura, Jun; Fujii, Yasuo; Iwata, Nakao; Kishimoto, Toshifumi; Iyo, Masaomi; Uchimura, Naohisa; Nishimura, Ryoji; Shimizu, Naoaki	Schizophr Res. 2015 Feb;161(2-3):421-8. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.013. Epub 2014 Dec 31.
166.	Ito 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny związku pomiędzy polimorfizmem CYP2D6 a objawami pozapiramidowymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 28-64 lata otrzymujących risperidon	Association of CYP2D6 polymorphisms and extrapyramidal symptoms in schizophrenia patients receiving risperidone: a retrospective study.	Ito, Takahiro; Yamamoto, Kazuhiro; Ohsawa, Fuminori; Otsuka, Ikuro; Hishimoto, Akitoyo; Sora, Ichiro; Hirai, Midori; Yano, Ikuko	J Pharm Health Care Sci. 2018 Nov 19;4 28. doi: 10.1186/s40780-018-0126-y. eCollection 2018.
167.	Jakobsen 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa terapii aripiprazolem u pacjentów w wieku 0-19 lat, w którym 3/19 pacjentów miało schizofrenię	Neurological, Metabolic, and Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated With Aripiprazole.	Jakobsen, Klaus Damgaard; Bruhn, Christina Hedegaard; Pagsberg, Anne-Katrine; Fink-Jensen, Anders; Nielsen, Jimmi	J Clin Psychopharmacol. 2016 Oct;36(5):496-9. doi: 10.1097/JCP.0000000000000548.
168.	Jakobsen 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii kwe iapina u pacjentów w wieku 10-17 lat, w którym 1/15 pacjentów miało schizofrenię	Adverse events in children and adolescents treated with quetiapine: an analysis of adverse drug reaction reports from the Danish Medicines Agency database.	Jakobsen, Klaus D; Wallach-Kildemoes, Helle; Bruhn, Christina H; Hashemi, Nasseh; Pagsberg, Anne K; Fink-Jensen, Anders; Nielsen, Jimmi	Int Clin Psychopharmacol. 2017 Mar;32(2):103-106. doi: 10.1097/YIC.0000000000000148.
169.	Jakubovski 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Prognostic subgroups for remission, response, and treatment continuation in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) trial.	Jakubovski, Ewgeni; Carlson, Jon P; Bloch, Michael H	J Clin Psychiatry. 2015 Nov;76(11):1535-45. doi: 10.4088/JCP.14m09320.
170.	Jensen 2007	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials.	Jensen, Peter S; Buitelaar, Jan; Pandina, Gahan J; Binder, Carin; Haas, Magali	Eur Child Adolesc Psychiatry. 2007 Mar;16(2):104-20. doi: 10.1007/s00787-006-0580-1. Epub 2006 Oct 30.
171.	Jiang 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące ryzyka ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	A Retrospective Cohort Study of Acute Kidney Injury Risk Associated with Antipsychotics.	Jiang, Yawen; McCombs, Jeffrey S; Park, Susie H	CNS Drugs. 2017 Apr;31(4):319-326. doi: 10.1007/s40263-017-0421-4.
172.	Joshi 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii risperydonom i paliperidonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-84 lat	Healthcare resource utilization of second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: risperidone versus paliperidone palmitate.	Joshi, Kruti; Pan, Xiaoyun; Wang, Rosa; Yang, Erru; Benson, Carmela	Curr Med Res Opin. 2016 Nov;32(11):1873-1881. doi: 10.1080/03007995.2016.1219706. Epub 2016 Aug 22.
173.	Kanahara 2020	Populacja	Seria przypadków z długoterminowego badania klinicznego dotyczącego oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 20-65 lat	The effectiveness of very slow switching to aripiprazole in schizophrenia patients with dopamine supersensitivity psychosis: a case series from an open study.	Kanahara, Nobuhisa; Takase, Masayuki; Sasaki, Tsuyoshi; Honma, Masanori; Fujita, Yasutaka; Tadokoro, Shigenori; Suzuki, Hitoshi; Yamanaka, Hiroshi; Noda, Shingo; Yanahashi, Satoshi; Saiga, Takahisa; Komatsu, Naoya; Simoyama, Takeshi; Iyo, Masaomi	Int Clin Psychopharmacol. 2020 Nov;35(6):338-344. doi: 10.1097/YIC.0000000000000322.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
174.	Kane 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-75 lat	Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia.	Kane, John M; Detke, Holland C; Naber, Dieter; Sethuraman, Gopalan; Lin, Daniel Y; Bergstrom, Richard F; McDonnell, David	Am J Psychiatry. 2010 Feb;167(2):181-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.07081221. Epub 2009 Dec 15.
175.	Kane 2012	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Kane, John M; Sanchez, Raymond; Perry, Pamela P; Jin, Na; Johnson, Brian R; Forbes, Robert A; McQuade, Robert D; Carson, William H; Fleischhacker, W Wolfgang	J Clin Psychiatry. 2012 May;73(5):617-24. doi: 10.4088/JCP.11m07530.
176.	Kantrowitz 2016	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-55 lat	A Multicenter, Rater-Blinded, Randomized Controlled Study of Auditory Processing-Focused Cognitive Remediation Combined With Open-Label Lurasidone in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder.	Kantrowitz, Joshua T; Sharif, Zafar; Medalia, Alice; Keefe, Richard S E; Harvey, Philip; Bruder, Gerard; Barch, Deanna M; Choo, Tse; Lee, Seonjoo; Lieberman, Jeffrey A	J Clin Psychiatry. 2016 Jun;77(6):799-806. doi: 10.4088/JCP.15m09998.
177.	Kasinathan 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną u agresywnych mężczyzn ze schizofrenią w wieku 23-55 lat	Evaluation of olanzapine pamoate depot in seriously violent males with schizophrenia in the community.	Kasinathan, John; Sharp, Gillian; Barker, Anthony	Ther Adv Psychopharmacol. 2016 Oct;6(5):301-307. doi: 10.1177/2045125316656319. Epub 2016 Aug 8.
178.	Kasper 2004	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii kwetiapiną u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 36,4 roku (SD: 10,84)	Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia.	Kasper, Siegfried; Brecher, Martin; Fitton, Lesley; Jones, Andrew Martin	Int Clin Psychopharmacol. 2004 Sep;19(5) 281-9. doi: 10.1097/01.yic.0000138822.62874.f4.
179.	Keefe 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną i haloperidolem u pacjentów z psychozą w wieku 16-40 lat	Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis.	Keefe, Richard S E; Seidman, Larry J; Christensen, Bruce K; Hamer, Robert M; Sharma, Tonmoy; Sitskoorn, Margriet M; Rock, Stephanie L; Woolson, Sandra; Tohen, Mauricio; Tollefson, Gary D; Sanger, Todd M; Lieberman, Jeffrey A	Biol Psychiatry. 2006 Jan 15;59(2):97-105. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.022. Epub 2005 Sep 2.
180.	Keefe 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną, risperidonem i haloperidolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-55 lat	One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia	Keefe RS; Young CA; Rock SL; Purdon SE; Gold JM; Breier A	Schizophrenia research. 2006;81:1-15
181.	Keks 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Lurasidone: an antipsychotic with antidepressant effects in bipolar depression?	Keks, Nicholas A; Hope, Judy; Castle, David	Australas Psychiatry. 2016 Jun;24(3) 289-91. doi: 10.1177/1039856216641309. Epub 2016 Apr 1.
182.	Kern 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine.	Kern, Robert S; Green, Michael F; Cornblatt, Barbara A; Owen, J Randall; McQuade, Robert D; Carson, William H; Ali, Mirza; Marcus, Ron	Psychopharmacology (Berl). 2006 Aug;187(3):312-20. doi: 10.1007/s00213-006-0428-x. Epub 2006 Jun 30.
183.	Kerwin 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem i standardu leczenia u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study.	Kerwin, Robert; Millet, Bruno; Herman, Erik; Banki, Csaba M; Lublin, Henrik; Pans, Miranda; Hanssens, Linda; L'Italien, Gilbert; McQuade, Robert D; Beuzen, Jean-Noël	Eur Psychiatry. 2007 Oct;22(7):433-43. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.03.002. Epub 2007 Jun 7.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
184.	Khan 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom i olanzapiną u dzieci i młodzieży, w którym 16% pacjentów miało schizofrenię (brak osobnych wyników dla tej grupy)	Effects of olanzapine and risperidone on metabolic factors in children and adolescents: A retrospective evaluation	Khan, R A.; Mican, L.M.; Suehs, B.T.	Journal of Psychiatric Practice. 2009;15 320-328
185.	Kilzieh 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperydonom u weteranów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 48,4 roku (SD: 11,6)	Time to discontinuation and self-discontinuation of olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia in a naturalistic outpatient setting.	Kilzieh, Nael; Todd-Stenberg, Jeffrey A; Kennedy, Annette; Wood, Amanda E; Tapp, Andre M	J Clin Psychopharmacol. 2008 Feb;28(1):74-7. doi: 10.1097/jcp.0b013e3181602cf3.
186.	Kim 2004	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-50 lat	A preliminary study of the comparative effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia.	Kim, Yang-Tae; Kang, Byung-Jo	Hum Psychopharmacol. 2004 Jun;19(4):265-9. doi: 10.1002/hup.584.
187.	Kim 2008	Populacja	Badania obserwacyjne dotyczące porównania terapii klozapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-59 lat	Time to rehospitalization of clozapine versus risperidone in the naturalistic treatment of comorbid alcohol use disorder and schizophrenia.	Kim, Jin Hun; Kim, Daeho; Marder, Stephen R	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 May 15;32(4):984-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.01.009. Epub 2008 Jan 18.
188.	Kim 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-59 lat	Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia.	Kim, Sung-Wan; Shin, Il-Seon; Kim, Jae-Min; Lee, Seung-Hyun; Lee, Yo-Han; Yang, Su-Jin; Yoon, Jin-Sang	Hum Psychopharmacol. 2009 Oct;24(7) 565-73. doi: 10.1002/hup.1057.
189.	Kim 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii paliperidonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Long-term effectiveness of flexibly dosed paliperidone extended-release: comparison among patients with schizophrenia switching from risperidone and other antipsychotic agents.	Kim, Eun Young; Chang, Sung Man; Shim, Joo Cheol; Joo, Eun Jeong; Kim, Jae Jin; Kim, Yong Sik; Ahn, Yong Min	Curr Med Res Opin. 2013 Oct;29(10):1231-40. doi: 10.1185/03007995.2013.816277. Epub 2013 Jul 16.
190.	Kimura 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-69 lat	Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up.	Kimura, Hiroshi; Kanahara, Nobuhisa; Sasaki, Tsuyoshi; Komatsu, Naoya; Ishige, Minoru; Muneoka, Katsumasa; Ino, Hidetoshi; Yoshimura, Kazuyuki; Yamanaka, Hiroshi; Suzuki, Tomotaka; Komatsu, Hideki; Watanabe, Hiroyuki; Shimizu, Eiji; Iyo, Masaomi	J Psychopharmacol. 2016 Aug;30(8):795-802. doi: 10.1177/0269881116655978. Epub 2016 Jul 1.
191.	Kishi 2013	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Efficacy and tolerability of perospirone in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Kishi, Taro; Iwata, Nakao	CNS Drugs. 2013 Sep;27(9):731-41. doi: 10.1007/s40263-013-0085-7.
192.	Kishi 2017	Metodyka	Metaanaliza sieciowa dotycząca porównania skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych u dorosłych pacjentów ze schizofrenią (populacja japońska)	Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a network meta-analysis in a Japanese population.	Kishi, Taro; Ikuta, Toshikazu; Matsunaga, Shinji; Matsuda, Yuki; Oya, Kazuto; Iwata, Nakao	Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 May 11;13:1281-1302. doi: 10.2147/NDT.S134340. eCollection 2017.
193.	Kishi 2019	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Efficacy, Tolerability, and Safety of Blonanserin in Schizophrenia: An Updated and Extended Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Kishi, Taro; Matsui, Yuki; Matsuda, Yuki; Katsuki, Asuka; Hori, Hikaru; Yanagimoto, Hiroko; Sanada, Kenji; Morita, Kiichiro; Yoshimura, Reiji; Shoji, Yoshihisa; Hagi, Katsuhiko; Iwata, Nakao	Pharmacopsychiatry. 2019 Feb;52(2) 52-62. doi: 10.1055/a-0574-0088. Epub 2018 Mar 7.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
194.	Kiviniemi 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-65 lat	Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up.	Kiviniemi, Marjo; Suvisaari, Jaana; Koivumaa-Honkanen, Heli; Häkkinen, Unto; Isohanni, Matti; Hakko, Helinä	Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):274-80. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.043. Epub 2013 Aug 14.
195.	Kolli 2017	Metodyka	Opis przypadku	Clozapine-Related Tachycardia in an Adolescent with Treatment-Resistant Early Onset Schizophrenia	Kolli, V.; Bourke, D.; Ngo, J.; Luber, M J.; Coffey, B.J.	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2017;27:206-208
196.	Kongsakon 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i haloperidolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Asian outpatients with schizophrenia: a double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or haloperidol.	Kongsakon, Ronnachai; Trinidad-Onate, Pureza; Chaudhry, Haroon Rashid; Raza, Syed Baqar; Leynes, Cynthia R; Khan, Inam-ur-Rehman; Ismail, Hasanah Che; Chan, Benjamin; Ignacio, Joy C; Rodriguez, Sonia C; Lowry, Amanda J; Brnabic, Alan J M; Buenaventura, Robert	J Med Assoc Thai. 2006 Aug;89(8):1157-70.
197.	Kraguljac 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące obrazowania pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 26,6 roku (SD: 9)	A longitudinal neurite and free water imaging study in patients with a schizophrenia spectrum disorder.	Kraguljac, Nina Vanessa; Anthony, Thomas; Monroe, William Stonewall; Skidmore, Frank Michael; Morgan, Charity Johanna; White, David Matthew; Patel, Neel; Lahti, Adrienne Carol	Neuropsychopharmacology. 2019 Oct;44(11):1932-1939. doi: 10.1038/s41386-019-0427-3. Epub 2019 Jun 1.
198.	Krishnamoorthy 1998	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną u dzieci, do którego nie włączono pacjentów ze schizofrenią	Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children.	Krishnamoorthy, J; King, B H	J Child Adolesc Psychopharmacol. 1998;8(2):107-13. doi: 10.1089/cap.1998.8.107.
199.	Krosnick 2005	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią i cukrzycą, w którym średnia wieku wynosiła 45,6 roku (SD: 11,6)	A retrospective chart review of the clinical effects of atypical antipsychotic drugs on glycemic control in institutionalized patients with schizophrenia and comorbid diabetes mellitus.	Krosnick, Arthur; Wilson, Michael G	Clin Ther. 2005 Mar;27(3) 320-6. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.02.017.
200.	Kryzhanovskaya 2009	Populacja	Analiza łączna 4 badań dotyczących długoterminowej oceny terapii olanzapiną u młodzieży ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową (brak osobnych wyników dla schizofrenii)	The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials.	Kryzhanovskaya, Ludmila A; Robertson-Plouch, Carol K; Xu, Wen; Carlson, Janice L; Merida, Karen M; Dittmann, Ralf W	J Clin Psychiatry. 2009 Feb;70(2) 247-58. doi: 10.4088/jcp.08m03538. Epub 2009 Feb 10.
201.	Kumar 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Antipsychotic dose in maintenance treatment of schizophrenia: A retrospective study.	Kumar, Vijay; Rao, Naren P; Narasimha, Venkatalakshmi; Sathyarayanan, Gopinath; Muralidharan, Kesavan; Varambally, Shivarama; Venkatasubramanian, Ganesan; Gangadhar, Bangalore N	Psychiatry Res. 2016 Nov 30;245:311-316. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.042. Epub 2016 Aug 15.
202.	Kumra 2008	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.	Kumra, Sanjiv; Oberstar, Joel V; Sikich, Linmarie; Findling, Robert L; McClellan, Jon M; Vinogradov, Sophia; Charles Schulz, S	Schizophr Bull. 2008 Jan;34(1) 60-71. doi: 10.1093/schbul/sbm109. Epub 2007 Oct 8.
203.	Kuzmanovic 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią, w którym nie podano wieku pacjentów, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Aripiprazole in treatment of first episode schizophrenia	Kuzmanovic A; Zivkovic N; Djokic G; Curcic D; Zoric K; Djordjevic M	European neuropsychopharmacology.. 2015;25:S498-S499

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
204.	Kwon 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Long-term efficacy and safety of aripiprazole in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: 26-week prospective study.	Kwon, Jun Soo; Jang, Joon Hwan; Kang, Do-Hyung; Yoo, So Young; Kim, Yong Ku; Cho, Seong-Jin	Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Feb;63(1):73-81. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01907.x.
205.	Lamarque 2006	Inne	Publikacja w języku francuskim	[Clinical and socio-demographic profile of patients with schizophrenia according to the antipsychotic treatment prescribed].	Lamarque, I; Auffray, L; Villamaux, M; Demant, J-C; Launay, C; Petitjean, F; Salomé, F	Encephale. 2006 May-Jun;32(3 Pt 1) 369-76. doi: 10.1016/s0013-7006(06)76165-6.
206.	Lambert 2005	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny związku pomiędzy terapią lekami przeciwpsychotycznymi a hiperlipidemią u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Association between antipsychotic treatment and hyperlipidemia among California Medicaid patients with schizophrenia.	Lambert, Bruce L; Chang, Ken-Yu; Tafesse, Eskinder; Carson, William	J Clin Psychopharmacol. 2005 Feb;25(1):12-8. doi: 10.1097/01.jcp.0000150224.38630.ae.
207.	Lambert 2008	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia.	Lambert, M; Naber, D; Schacht, A; Wagner, T; Hundemer, H-P; Karow, A; Huber, C G; Suarez, D; Haro, J M; Novick, D; Dittmann, R W; Schimmelmann, B G	Acta Psychiatr Scand. 2008 Sep;118(3) 220-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01213.x.
208.	Lambert 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii kwetiapiną u pacjentów ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową w wieku ≥18 lat	Subjective wellbeing under quetiapine treatment: effect of diagnosis, mood state, and anxiety.	Lambert, Martin; Naber, Dieter; Karow, Anne; Huber, Christian G; Köhler, Jürgen; Heymann, Joachim; Schimmelmann, Benno G	Schizophr Res. 2009 May;110(1-3):72-9. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.004. Epub 2009 Mar 24.
209.	Lang 2004	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18,6-46,8 roku	Reduced basal ganglia volumes after switching to olanzapine in chronically treated patients with schizophrenia.	Lang, Donna J; Kopala, Lili C; Vandrope, Robert A; Rui, Qing; Smith, Geoffrey N; Goghari, Vina M; Lapointe, Jocelyne S; Honer, William G	Am J Psychiatry. 2004 Oct;161(10):1829-36. doi: 10.1176/ajp.161.10.1829.
210.	Lauriello 2020	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Beyond 52-Week Long-Term Safety: Long-Term Outcomes of Aripiprazole Lauroxil for Patients With Schizophrenia Continuing in an Extension Study.	Lauriello, John; Claxton, Amy; Du, Yangchun; Weiden, Peter J	J Clin Psychiatry. 2020 Aug 18;81(5):19m12835. doi: 10.4088/JCP.19m12835.
211.	Lee 2008	Metodyka	List edytorski dotyczący badania nie włączonego do analizy	Atypical antipsychotics and metabolic outcomes in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone.	Lee, Edwin; Leung, Chi-Ming	J Clin Psychopharmacol. 2008 Dec;28(6):707-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818ce71f.
212.	Lee 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące funkcjonowania seksualnego u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-53 lat leczonych risperidonem	Factors associated with self-rated sexual function in Korean patients with schizophrenia receiving risperidone monotherapy.	Lee, Ju-Yeon; Kim, Sung-Wan; Lee, Yo-Han; Kang, Hee-Ju; Kim, Seon-Young; Bae, Kyung-Yeol; Kim, Jae-Min; Shin, I-Seon; Yoon, Jin-Sang	Hum Psychopharmacol. 2015 Nov;30(6):416-24. doi: 10.1002/hup.2489. Epub 2015 Jun 29.
213.	Lee 2018	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	A Focused Review on the Treatment of Pediatric Patients with Atypical Antipsychotics.	Lee, Esther S; Vidal, Carol; Findling, Robert L	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Nov;28(9):582-605. doi: 10.1089/cap.2018.0037. Epub 2018 Oct 12.
214.	Li 2018	Metodyka	Metaanaliza sieciowa dotycząca genetycznych czynników ryzyka odpowiedzi na leczenie lurazydonem	Identifying the genetic risk factors for treatment response to lurasidone by genome-wide association study: A meta-analysis of samples from three independent clinical trials.	Li, Jiang; Loebel, Antony; Meltzer, Herbert Y	Schizophr Res. 2018 Sep;199:203-213. doi: 10.1016/j.schres.2018.04.006. Epub 2018 May 2.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
215.	Lieberman 2005	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii haloperidolem i olanzapiną u pacjentów z psychozą w wieku 16-40 lat	Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis.	Lieberman, Jeffrey A; Tollefson, Gary D; Charles, Cecil; Zipursky, Robert; Sharma, Tonmoy; Kahn, Rene S; Keefe, Richard S E; Green, Alan I; Gur, Raquel E; McEvoy, Joseph; Perkins, Diana; Hamer, Robert M; Gu, Hongbin; Tohen, Mauricio	Arch Gen Psychiatry. 2005 Apr;62(4) 361-70. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.361.
216.	Liew 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii risperydolem i FGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-40 lat	Comparing effectiveness of risperidone with first-generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia-spectrum disorders.	Liew, Alvin; Verma, Swapna; Lye Yin Poon; Edimansyah, Abidin; Subramaniam, Mythili; Vaingankar, Janhavi; Siow Ann Chong	J Psychopharmacol. 2010 Jul;24(7) 973-80. doi: 10.1177/0269881109351965. Epub 2009 Dec 4.
217.	Lin 2016	Metodyka	Metaanaliza sieciowa dotycząca efektywności kosztowej leków przeciwpsychotycznych	Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis.	Lin, Liang; Zhao, Ying J; Zhou, Hui J; Khoo, Ai L; Teng, Monica; Soh, Lay B; Lim, Boon P; Sim, Kang	Int Clin Psychopharmacol. 2016 Mar;31(2) 84-92. doi: 10.1097/YIC.0000000000000111.
218.	Lindenmayer 2004	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics.	Lindenmayer, Jean-Pierre; Eerdeken, Els; Berry, Sally A; Eerdeken, Mariëlle	J Clin Psychiatry. 2004 Aug;65(8):1084-9.
219.	Lindenmayer 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-81 lat	Long-term safety and tolerability of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	Lindenmayer, Jean-Pierre; Khan, Akbar; Eerdeken, Mariëlle; Van Hove, Ise; Kushner, Stuart	Eur Neuropsychopharmacol. 2007 Jan 15;17(2):138-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.08.004. Epub 2006 Oct 17.
220.	Littrell 2000	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-55 lat	Switching clozapine responders to olanzapine.	Littrell, K H; Johnson, C G; Hilligoss, N M; Peabody, C D; Littrell, S H	J Clin Psychiatry. 2000 Dec;61(12):912-5. doi: 10.4088/jcp.v61n1204.
221.	Liu 2003	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące optymalnej dawki risperydolu i olanzapiny u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	Optimal dose of risperidone and olanzapine for patients with schizophrenia in Taiwan.	Liu, Chia-Yih; Chiu, Nan-Ying; Wu, Ching-Kuan; Yuan, Lo-Ming; Hsiao, Mei-Chun; Liao, Oscar	Int Clin Psychopharmacol. 2003 Jan;18(1):49-51. doi: 10.1097/00004850-200301000-00008.
222.	Liu-Seifert 2012	Populacja	Analiza łączna 5 długoterminowych badań klinicznych dotyczących oceny terapii olanzapiną i innymi SGA u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia.	Liu-Seifert, Hong; Osuntokun, Olawale O; Feldman, Peter D	Compr Psychiatry. 2012 Jan;53(1):107-15. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.12.003. Epub 2011 Feb 9.
223.	Loebel 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii lurazydonem i kветiapiną u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study.	Loebel, Antony; Cucchiaro, Josephine; Xu, Jane; Sarma, Kaushik; Pikalov, Andrei; Kane, John M	Schizophr Res. 2013 Jun;147(1):95-102. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.013. Epub 2013 Apr 11.
224.	Loebel 2015	Populacja	Analiza łączna 5 badań klinicznych dotyczących oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies.	Loebel, A; Cucchiaro, J; Silva, R; Mao, Y; Xu, J; Pikalov, A; Marder, S R	Eur Psychiatry. 2015 Jan;30(1) 26-31. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001. Epub 2014 Oct 3.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
225.	Loze 2009	Inne	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny senności i sedacji u młodzieży ze schizofrenią leczoną aripiprazolem opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Somnolence and sedation in adolescents with schizophrenia treated with aripiprazole (acute and long term follow-up)	Loze JY; Mathew SJ; Mcquade RD; Carson WH; Nyilas M; Forbes RA; Iwamoto T; Mankoski R; Pikalov A	European neuropsychopharmacology.. 2009;19:S690-S691
226.	Loze 2010	Inne	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem u młodzieży (15-17 lat) i dorosłych ze schizofrenią opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Similar short- and long-term efficacy results of aripiprazole in post-pubertal adolescents (ages 15-17) and adults with schizophrenia	Loze, J.-Y.; Correll, C.; Landsberg, W.; Forbes, R.A.; Nyilas, M.; Jin, N.; Carson, W.H.	European Psychiatry. 2010;25:
227.	Loze 2011	Inne	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem u młodzieży (15-17 lat) i dorosłych ze schizofrenią opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Similar efficacy results in short-term and long-term studies of adult and adolescent patients with schizophrenia treated with aripiprazole	Loze, J.-Y.; Forbes, R.A.; Aurang, C.; Jin, N.; Iwamoto, T.; Carson, W.; Correll, C.	European Child and Adolescent Psychiatry. 2011;20:S202
228.	López-Munoz 2013	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	The Australian contribution to the literature on atypical antipsychotic drugs: a bibliometric study.	López-Munoz, Francisco; Castle, David; Shen, Winston; Moreno, Raquel; Huelves, Lorena; Pérez-Nieto, Miguel; Noriega, Concha; Rubio, Gabriel; Molina, Juan; Álamo, Cecilio	Australas Psychiatry. 2013 Aug;21(4) 343-5. doi: 10.1177/1039856213492352. Epub 2013 Jun 26.
229.	Lung 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów z psychozą w wieku ≥15 lat (pacjenci w wieku 15-24 lata stanowili 6%)	Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in Hong Kong.	Lung, Stephanie Lock Man; Lee, Ho Ming Edwin; Chen, Yu Hai Eric; Chan, Kit Wa Sherry; Chang, Wing Chung; Hui, Lai Ming Christy	Asian J Psychiatr. 2018 Mar;33:113-120. doi: 10.1016/j.ajp.2018.03.012. Epub 2018 Mar 10.
230.	Lysaker 2006	Inne	Komentarz do badania niewłazonego do analizy klinicznej	Olanzapine and risperidone may improve neurocognition more than haloperidol in people with schizophrenia who continue treatment for 52 weeks.	Lysaker, Paul H	Evid Based Ment Health. 2006 Aug;9(3):71. doi: 10.1136/ebmh.9.3.71.
231.	Lyseng-Williamson 2014	Metodyka	Praca poglądowa	Paliperidone extended release: a guide to its use in schizophrenia in adolescents aged <U+2265>15 years	Lyseng-Williamson, K.A.	Drugs and Therapy Perspectives. 2014;30 380-385
232.	Lytle 2017	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents.	Lytle, Sarah; McVoy, Molly; Sajatovic, Martha	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017 Feb;27(1) 2-9. doi: 10.1089/cap.2016.0055. Epub 2017 Jan 23.
233.	Ma 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące związku pomiędzy terapią lekami przeciwpsychotycznymi a ryzykiem samookaleczenia u pacjentów ze schizofrenią w wieku 15-45 lat	Comparative effect of antipsychotics on risk of self-harm among patients with schizophrenia.	Ma, C-H; Chang, S-S; Tsai, H-J; Gau, S S-F; Chen, I-M; Liao, S-C; Chien, Y-L; Hsieh, M H; Wu, C-S	Acta Psychiatr Scand. 2018 Apr;137(4) 296-305. doi: 10.1111/acps.12857. Epub 2018 Feb 11.
234.	Maayan 2011	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents.	Maayan, Lawrence; Correll, Christoph U	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2011 Dec;21(6):517-35. doi: 10.1089/cap.2011.0015. Epub 2011 Dec 13.
235.	Macfadden 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone long-acting therapy: the SOURCE study results.	Macfadden, Wayne; DeSouza, Cherilyn; Crivera, Concetta; Kozma, Chris M; Dirani, Riad D; Mao, Lian; Rodriguez, Stephen C	BMC Psychiatry. 2011 Oct 14;11:167. doi: 10.1186/1471-244X-11-167.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
236.	Mackay 1998	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa terapii risperydonom, w którym średnia wieku mężczyzn wynosiła 38,8 roku (SD: 16,8) , a kobiet 50,5 roku (SD: 20,4)	The safety of risperidone: A post-marketing study on 7,684 patients	Mackay, F.J.; Wilton, L.V.; Pearce, G.L.; Freemantle, S.N.; Mann, R.D.	Human Psychopharmacology. 1998;13:413-418
237.	Maneeton 2012	Metodyka	Metaanaliza badań dotyczących monoterapii kwetiapiną u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi	Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.	Maneeton, Narong; Maneeton, Benchalak; Srisurapanont, Manit; Martin, Stephen D	BMC Psychiatry. 2012 Sep 27;12:160. doi: 10.1186/1471-244X-12-160.
238.	Marcus 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge.	Marcus, Steven C; Zummo, Jacqueline; Pettit, Amy R; Stoddard, Jeffrey; Doshi, Jalpa A	J Manag Care Spec Pharm. 2015 Sep;21(9):754-68. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.754.
239.	Marder 2003	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes.	Marder, Stephen R; Glynn, Shirley M; Wirshing, William C; Wirshing, Donna A; Ross, Doreen; Widmark, Clifford; Mintz, Jim; Liberman, Robert P; Blair, Karen E	Am J Psychiatry. 2003 Aug;160(8):1405-12. doi: 10.1176/appi.ajp.160.8.1405.
240.	Margari 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u dzieci i młodzieży (średnia wieku: 12 lat; SD: 3,2), w którym 46% pacjentów miało schizofrenię (brak osobnych wyników dla tej grupy pacjentów)	Tolerability and safety profile of risperidone in a sample of children and adolescents.	Margari, Lucia; Matera, Emilia; Craig, Francesco; Petruzzelli, Maria G; Palmieri, Vincenzo O; Pastore, Adriana; Margari, Francesco	Int Clin Psychopharmacol. 2013 Jul;28(4):177-83. doi: 10.1097/YIC.0b013e328362497b.
241.	Marston 2014	Punkty końcowe	Badanie obserwacyjne dotyczące rozpowszechnienia leków przeciwpsychotycznych w zależności o rozpoznania (analiza recept)	Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study.	Marston, Louise; Nazareth, Irwin; Petersen, Irene; Walters, Kate; Osborn, David P J	BMJ Open. 2014 Dec 18;4(12) e006135. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006135.
242.	Mar in 2002	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u dzieci i młodzieży, w którym zaburzenia psychiczne (w tym schizofrenia) miało 23% pacjentów (brak osobnych wyników dla tej grupy)	Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths: A retrospective study	Martin, A.; L'Ecuyer, S.	European Child and Adolescent Psychiatry. 2002;11:129-133
243.	Mar in 2003	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u 4 dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Clinical experience with the long-acting injectable formulation of the atypical antipsychotic, risperidone.	Martin, Stephen D; Libretto, Susan E; Pratt, David J; Brewin, J S; Huq, Zahid-Ul; Saleh, B T	Curr Med Res Opin. 2003;19(4) 298-305. doi: 10.1185/030079903125001893.
244.	Mar in 2019	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-50 lat	Mitigation of Olanzapine-Induced Weight Gain With Samidorphan, an Opioid Antagonist: A Randomized Double-Blind Phase 2 Study in Patients With Schizophrenia.	Martin, William F; Correll, Christoph U; Weiden, Peter J; Jiang, Ying; Pathak, Sanjeev; DiPetrillo, Lauren; Silverman, Bernard L; Ehrlich, Elliot W	Am J Psychiatry. 2019 Jun 1;176(6):457-467. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18030280. Epub 2019 Mar 8.
245.	Martino 2018	Metodyka	Metaanaliza badań dotycząca zaburzeń ruchowych związanych z terapią lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią	Movement Disorders Associated With Antipsychotic Medication in People With Schizophrenia: An Overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis.	Martino, Davide; Karnik, Vikram; Osland, Sydney; Barnes, Thomas R E; Pringsheim, Tamara M	Can J Psychiatry. 2018 Jan 1;63(11):706743718777392. doi: 10.1177/0706743718777392.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
246.	Masuda 2019	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies.	Masuda, Takahiro; Misawa, Fuminari; Takase, Masayuki; Kane, John M; Correll, Christoph U	JAMA Psychiatry. 2019 Oct 1;76(10):1052-1062. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1702.
247.	Mata-Pastor 2002	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	[Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine].	Mata-Pastor, I; Arranz-Calderón, M J; Beperet-Urmeneta, M; Pérez-Nievas, F; Sham, P; Kerwin, R	Actas Esp Psiquiatr. 2002 Sep-Oct;30(5):265-71.
248.	Mathew 2009	Inne	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny senności i sedacji u młodzieży ze schizofrenią leczoną aripiprazolem opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Somnolence and sedation in adolescent patients with schizophrenia treated with aripiprazole in an acute study with long-term follow-up	Mathew, S.; Pikalov, A.; McQuade, R D.; Carson, W.H.; Nylas, M.; Forbes, R.A.; Iwamoto, T.; Mankoski, R.; Robb, A.	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2009;19:784-785
249.	Mattingly 2020	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-75 lat	Switching to Lurasidone following 12 months of treatment with Risperidone: results of a 6-month, open-label study.	Mattingly, Greg W; Haddad, Peter M; Tocco, Michael; Xu, Jane; Phillips, Debra; Pikalov, Andrei; Loebel, Antony	BMC Psychiatry. 2020 May 5;20(1):199. doi: 10.1186/s12888-020-02523-1.
250.	McCormack 2010	Metodyka	Praca pogładowa	Olanzapine: in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder.	McCormack, Paul L	CNS Drugs. 2010 May;24(5):443-52. doi: 10.2165/11204430-000000000-00000.
251.	McDonnell 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-75 lat	Long-Term Safety and Tolerability of Open-Label Olanzapine Long-Acting Injection in the Treatment of Schizophrenia: 190-Week Interim Results	McDonnell DP; Andersen SW; Detke HC; Zhao F; Watson SB	Clinical medicine insights: psychiatry. 2011; 37-47
252.	McEvoy 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną, kwetiapiiną i risperidonem u pacjentów z psychozą w wieku 16-40 lat	Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison	McEvoy JP; Lieberman JA; Perkins DO; Hamer RM; Gu H; Lazarus A; Sweitzer D; Olexy C; Weiden P; Strakowski SD	American journal of psychiatry. 2007;164:1050-1060
253.	McGlashan 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów w wieku 12-45 lat z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy (z objawami zwiastującymi schizofrenię)	Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis.	McGlashan, Thomas H; Zipursky, Robert B; Perkins, Diana; Addington, Jean; Miller, Tandy; Woods, Scott W; Hawkins, Keith A; Hoffman, Ralph E; Preda, Adrian; Epstein, Irvin; Addington, Donald; Lindborg, Stacy; Trzaskoma, Quynh; Tohen, Mauricio; Breier, Alan	Am J Psychiatry. 2006 May;163(5):790-9. doi: 10.1176/ajp.2006.163.5.790.
254.	McGurk 2005	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii klozapiną i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia.	McGurk, Susan R; Carter, Cameron; Goldman, Robert; Green, Michael F; Marder, Stephen R; Xie, Haiyi; Schooler, Nina R; Kane, John M	Am J Psychiatry. 2005 May;162(5):1013-6. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.1013.
255.	Meltzer 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii klozapiną i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-58 lat	A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia.	Meltzer, Herbert Y; Bobo, William V; Roy, Ajanta; Jayathilake, Karu; Chen, Yuejin; Ertugrul, Aygun; Anil Yagcioglu, A Elif; Small, Joyce G	J Clin Psychiatry. 2008 Feb;69(2) 274-85. doi: 10.4088/jcp.v69n0214.
256.	Meyer 2015	Populacja	Analiza łączna 6 długoterminowych badań klinicznych dotyczących oceny terapii lurazydonem u pacjentów w wieku 18-75 lat	Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia.	Meyer, Jonathan M; Mao, Yongcai; Pikalov, Andrei; Cucchiario, Josephine; Loebel, Antony	Int Clin Psychopharmacol. 2015 Nov;30(6):342-50. doi: 10.1097/YIC.0000000000000091.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
257.	Miller 1998	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny objawów pozapiramidowych u pacjentów w wieku 18-60 lat leczonych SGA i FGA	The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics.	Miller, C H; Mohr, F; Umbricht, D; Woerner, M; Fleischhacker, W W; Lieberman, J A	J Clin Psychiatry. 1998 Feb;59(2):69-75. doi: 10.4088/jcp.v59n0205.
258.	Mohamed 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u weteranów ze schizofrenią w wieku ≥40 lat	Duration of pharmacotherapy with long-acting injectable risperidone in the treatment of schizophrenia.	Mohamed, Somaia; Rosenheck, Robert; Harpaz-Rotem, Ilan; Leslie, Douglas; Sernyak, Michael J	Psychiatr Q. 2009 Dec;80(4):241-9. doi: 10.1007/s1126-009-9111-9. Epub 2009 Sep 19.
259.	Möller 1998	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-68 lat	Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients.	Möller, H J; Gagiano, C A; Addington, D E; Von Knorring, L; Torres-Plank, J F; Gaussares, C	Int Clin Psychopharmacol. 1998 May;13(3) 99-106. doi: 10.1097/00004850-199805000-00001.
260.	Monnelly 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wzrostu masy ciała u weteranów ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w którym średnia wieku wynosiła 54,2 lata (SD: 12,4)	Weight gain on antipsychotic medication is associated with sustained use among veterans with schizophrenia.	Monnelly, Edward P; Fonda, Jennifer; Gagnon, David R; Chittamooru, Subha; Lawler, Elizabeth V	J Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;35(1) 57-62. doi: 10.1097/JCP.0000000000000262.
261.	Nasrallah 2017	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią, w którym mediana wieku pacjentów wynosiła 39 lat (brak informacji o zakresie wieku)	Metabolic and Endocrine Profiles During 1-Year Treatment of Outpatients with Schizophrenia with Aripiprazole Lauroxil.	Nasrallah, Henry A; Aquila, Ralph; Stanford, Arielle D; Jamal, Hasan H; Weiden, Peter J; Risperidone, Robert	Psychopharmacol Bull. 2017 Aug 1;47(3) 35-43.
262.	Nasrallah 2019	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	Long-term safety and tolerability of aripiprazole lauroxil in patients with schizophrenia.	Nasrallah, Henry A; Aquila, Ralph; Du, Yangchun; Stanford, Arielle D; Claxton, Amy; Weiden, Peter J	CNS Spectr. 2019 Aug;24(4):395-403. doi: 10.1017/S1092852918001104. Epub 2018 Aug 15.
263.	Nesvag 2018	Punkty końcowe	Badanie obserwacyjne dotyczące wskaźników epidemiologicznych i rodzaju stosowanej terapii u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wieku 0-18 lat	The incidence, psychiatric co-morbidity and pharmacological treatment of severe mental disorders in children and adolescents.	Nesvag, Ragnar; Bramness, Jorgen G; Handal, Marte; Hartz, Ingeborg; Hjellevik, Vidar; Skurtveit, Svetlana	Eur Psychiatry. 2018 Mar;49:16-22. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.12.009. Epub 2018 Feb 3.
264.	Newcomer 2008	Populacja	Analiza łączna 3 długoterminowych badań klinicznych dotyczących porównania terapii olanzapiną i aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Changes in non-high-density lipoprotein cholesterol levels and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratios among patients randomized to aripiprazole versus olanzapine.	Newcomer, John W; Meyer, Jonathan M; Baker, Ross A; Eudicone, James M; Pikalov, Andrei; Vester-Blokland, Estelle; McQuade, Robert D; Crandall, David T; Carson, William H; Marcus, Ronald N; L'italien, Gilbert	Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):300-7. doi: 10.1016/j.schres.2008.09.002. Epub 2008 Oct 29.
265.	Newcomer 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną, kwetiapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine, or risperidone.	Newcomer, John W; Ratner, Robert E; Eriksson, Jan W; Emsley, Robin; Meulien, Didier; Miller, Frank; Leonova-Edlund, Julia; Leong, Ronald W; Brecher, Martin	J Clin Psychiatry. 2009 Apr;70(4):487-99. doi: 10.4088/jcp.08m04132. Epub 2009 Apr 7.
266.	Noordsy 1999	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny połączenia terapii lekami przeciwpsychotycznymi i rehabilitacji psychosocjalnej u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi	Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting.	Noordsy, D L; O'Keefe, C	J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 19:47-51; discussion 52-3.
267.	Nordon 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące satysfakcji z terapii u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: results from the ESPASS study.	Nordon, Clementine; Rouillon, Frederic; Barry, Caroline; Gasquet, Isabelle; Falissard, Bruno	Schizophr Res. 2012 Aug;139(1-3):211-7. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.024. Epub 2012 Jun 16.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
268.	Normann 2006	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów z psychozą w wieku $\geq 18$ lat	Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets.	Normann, C; Schmauss, M; Bakri, N; Gerwe, M; Schreiner, A	Pharmacopsychiatry. 2006 Nov;39(6):209-12. doi: 10.1055/s-2006-950498.
269.	Novick 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Real-world Effectiveness of Antipsychotics for the Treatment of Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia with Predominantly Negative Symptoms.	Novick, Diego; Montgomery, William; Treuer, Tamas; Moneta, Maria Victoria; Haro, Josep Maria	Pharmacopsychiatry. 2017 Mar;50(2) 56-63. doi: 10.1055/s-0042-112818. Epub 2017 Feb 16.
270.	Nyilas 2010	Inne	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem u młodzieży i dorosłych ze schizofrenią opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Similar efficacy results in short-term and long-term studies of adult and adolescent patients with schizophrenia treated with aripiprazole	Nyilas, M.	Schizophrenia Research. 2010;117:167
271.	O'Donoghue 2014	Interwencja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 13-17 lat (analiza łączna wszystkich SGA)	Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation antipsychotics.	O'Donoghue, Brian; Schäfer, Miriam R; Becker, Jana; Papageorgiou, Konstantinos; Amminger, G Paul	Early Interv Psychiatry. 2014 Aug;8(3):276-80. doi: 10.1111/eip.12083. Epub 2013 Aug 22.
272.	Ongür 2005	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny objawów obsesyjno-kompulsywnych u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 44,1 roku (SD: 9,1), 43,6 roku (SD: 9,6) i 42,4 roku (SD: 10,0) w zależności od grupy	Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status.	Ongür, Dost; Goff, Donald C	Schizophr Res. 2005 Jun 15;75(2-3) 349-62. doi: 10.1016/j.schres.2004.08.012.
273.	Osborne 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów w wieku od 16 do $>50$ lat, w którym 49% pacjentów miało schizofrenię (brak oddzielnych wyników dla młodzieży i dla pacjentów ze schizofrenią)	A prospective year-long follow-up of lurasidone use in clinical practice: factors predicting treatment persistence	Osborne, I J.; Mace, S.; Taylor, D.	Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2018;8:117-125
274.	Ozdemir 2013	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii risperydonom, kwetiapiłą, aripiprazolem, olanzapiną, kłozapiną, haloperidolem, amisulprydem i zyprazydonem u pacjentów w wieku 11-18 lat ze schizofrenią	Treatment of early-onset schizophrenia in child and adolescent psychiatry inpatient clinic of Bakirkoy Mental Hospital	Ozdemir, M.; Eseroglu, T.; Karacetin, G.; Yuksel, M. E.; Erdogan, A.	Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2013;23:S179-S180
275.	Pae 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 39,6 roku (SD: 13,4)	Effectiveness and Tolerability of Switching to Aripiprazole Once Monthly from Antipsychotic Polypharmacy and/or Other Long Acting Injectable Antipsychotics for Patients with Schizophrenia in Routine Practice: A Retrospective, Observation Study.	Pae, Chi-Un; Han, Changsu; Bahk, Won-Myong; Lee, Soo-Jung; Patkar, Ashwin A; Masand, Prakash S	Clin Psychopharmacol Neurosci. 2020 Feb 29;18(1):153-158. doi: 10.9758/cpn.2020.18.1.153.
276.	Pagsberg 2017	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Pagsberg, Anne Katrine; Tarp, Simon; Glinthborg, Dorte; Stenstrom, Anne Dorte; Fink-Jensen, Anders; Correll, Christoph Ulrich; Christensen, Robin	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017 Mar;56(3):191-202. doi: 10.1016/j.jaac.2016.12.013. Epub 2016 Dec 29.
277.	Parellada 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią i pokrewnymi chorobami w wieku 14-94 lat	Safety and efficacy of long-acting injectable risperidone in daily practice: an open-label, noninterventional, prospective study in schizophrenia and related disorders.	Parellada, Eduard; Kouniakos, Filippos; Siurkute, Aldona; Schreiner, Andreas; Don, Liana	Int Clin Psychopharmacol. 2010 May;25(3):149-54. doi: 10.1097/YIC.0b013e328336c93f.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
278.	Penn 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CAT E trial.	Penn, David L; Keefe, Richard S E; Davis, Sonia M; Meyer, Piper S; Perkins, Diana O; Losardo, Diane; Lieberman, Jeffrey A	Schizophr Res. 2009 Nov;115(1):17-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.016. Epub 2009 Sep 18.
279.	Perlick 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Impact of antipsychotic medication on family burden in schizophrenia: longitudinal results of CATIE trial.	Perlick, Deborah A; Rosenheck, Robert A; Kaczynski, Richard; Swartz, Marvin S; Canive, Jose M; Lieberman, Jeffrey A	Schizophr Res. 2010 Feb;116(2-3):118-25. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.026. Epub 2009 Oct 28.
280.	Peters 2019	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Long-Acting Injections in Schizophrenia: a 3-Year Update on Randomized Controlled Trials Published January 2016-March 2019.	Peters, Luisa; Krogmann, Amanda; von Hardenberg, Laura; Bödeker, Katja; Nöhles, Viktor B; Correll, Christoph U	Curr Psychiatry Rep. 2019 Nov 19;21(12):124. doi: 10.1007/s11920-019-1114-0.
281.	Peuskens 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii kwetiapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Long-term symptomatic remission of schizophrenia with once-daily extended release quetiapine fumarate: post-hoc analysis of data from a randomized withdrawal, placebo-controlled study.	Peuskens, Joseph; Trivedi, Jitendra K; Brecher, Martin; Miller, Frank	Int Clin Psychopharmacol. 2010 May;25(3):183-7. doi: 10.1097/YIC.0b013e328337789b.
282.	Peuskens J 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii kwetiapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients	Peuskens J; Trivedi J; Malyarov S; Brecher M; Svensson O; Miller F; Persson I; Meulien D	Psychiatry (1550-5952). 2007;4:34-50
283.	Philippe 2005	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące cukrzycy u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-64 lat	Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia.	Philippe, A; Vaiva, G; Casadebaig, F	Eur Psychiatry. 2005 Dec;20 Suppl 4:S340-4. doi: 10.1016/s0924-9338(05)80188-9.
284.	Pilon 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Adherence, persistence, and inpatient utilization among adult schizophrenia patients using once-monthly versus twice-monthly long-acting atypical antipsychotics.	Pilon, Dominic; Alcusky, Matthew; Xiao, Yongling; Thompson-Leduc, Philippe; Lafeuille, Marie-Hélène; Lefebvre, Patrick; Benson, Carmela	J Med Econ. 2018 Feb;21(2):135-143. doi: 10.1080/13696998.2017.1379413. Epub 2017 Oct 12.
285.	Pina 2011	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące metabolicznych zdarzeń niepożądanych u młodzieży leczonej risperydinem, olanzapią i kwetiapiną opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Metabolic side effects in antipsychotic naive adolescents after 12 months of treatment with second-generation antipsychotics	Pina, L.; Merchan-Naranjo, J.; Garcia-Amador, M.; Arango, C.	Schizophrenia Bulletin. 2011;37 29
286.	Pope 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów w wieku 14-17 lat, w którym 5/9 pacjentów miało schizofrenię, a tylko jeden z nich otrzymywał aripiprazol (pozostali otrzymywali haloperidol lub paliperidon)	Efficacy of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Adolescents.	Pope, Stephanie; Zarea, Solomon G	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016 May;26(4):391-4. doi: 10.1089/cap.2015.0091. Epub 2016 Mar 30.
287.	Potkin 2011	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące porównania terapii lurazydonem i zyprazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	Potkin, Steven G; Ogasa, Masaaki; Cucchiari, Josephine; Loebel, Antony	Schizophr Res. 2011 Nov;132(2-3):101-7. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.008. Epub 2011 Sep 1.
288.	Potkin 2013	Populacja	Analiza łączna 2 długoterminowych badań klinicznych dotyczących porównania terapii asenapią i olanzapią u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Long-term effects of asenapine or olanzapine in patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: a pooled analysis.	Potkin, Steven G; Phiri, Phillip; Szegedi, Armin; Zhao, Jun; Alphs, Larry; Cazorla, Pilar	Schizophr Res. 2013 Nov;150(2-3):442-9. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.024. Epub 2013 Sep 26.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
289.	Potkin 2014	Punkty końcowe	Badanie dotyczące farmakokinetyki	D2 receptor occupancy following lurasidone treatment in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	Potkin, Steven G; Keator, David B; Kesler-West, Marilyn L; Nguyen, Dana D; van Erp, Theo G M; Mukherjee, Jogeshwar; Shah, Nikunj; Preda, Adrian	CNS Spectr. 2014 Apr;19(2):176-81. doi: 10.1017/S109285291300059X. Epub 2013 Sep 30.
290.	Price 2011	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Antipsychotic treatment of adolescent dual diagnosis patients.	Price, Scott A; Brahm, Nancy C	J Pediatr Pharmacol Ther. 2011 Oct;16(4) 226-36. doi: 10.5863/1551-6776-16.4.226.
291.	Purdon 2000	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną, risperydinem i haloperidolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia.	Purdon, S E; Jones, B D; Stip, E; Labelle, A; Addington, D; David, S R; Breier, A; Tollefson, G D	Arch Gen Psychiatry. 2000 Mar;57(3):249-58. doi: 10.1001/archpsyc.57.3.249.
292.	Putignano 2019	Metodyka	Analiza statusu rejestracyjnego, dowodów naukowych oraz rekomendacji leków przeciwpsychotycznych w populacji dzieci i młodzieży	The evidence-based choice for antipsychotics in children and adolescents should be guaranteed.	Putignano, Daria; Clavenna, Antonio; Reale, Laura; Bonati, Maurizio	Eur J Clin Pharmacol. 2019 Jun;75(6):769-776. doi: 10.1007/s00228-019-02641-0. Epub 2019 Feb 7.
293.	Rafaniello 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem i risperydinem u dzieci i młodzieży, w którym 19% spośród leczonych aripiprazolem i 9% spośród leczonych risperydinem stanowili pacjenci ze schizofrenią	We Really Need Clear Guidelines and Recommendations for Safer and Proper Use of Aripiprazole and Risperidone in a Pediatric Population: Real-World Analysis of EudraVigilance Database.	Rafaniello, Concetta; Sullo, Maria Giuseppa; Carnovale, Carla; Pozzi, Marco; Stelitano, Barbara; Radice, Sonia; Bernardini, Renato; Rossi, Francesco; Clementi, Emilio; Capuano, Annalisa	Front Psychiatry. 2020 Dec 2;11 550201. doi: 10.3389/fpsy.2020.550201. eCollection 2020.
294.	Ramos-Ríos 2009	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u dzieci i młodzieży z zaburzeniami psychicznymi opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Clinical effects and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders	Ramos-Ríos, R.; Gago-Ageitos, A M.; Vidal-Millares, M.; Mazaira-Castro, J.A.; Dominguez-Santos, M.D.	European Neuropsychopharmacology. 2009;19:S691
295.	Reeves 2013	Inne	Opis metodyki badania nie włączonego do analizy (IMPACT)	Improving metabolic parameters of antipsychotic child treatment ( IMPACT) study: Rationale, design, and methods	Reeves, G.M.; Keeton, C.; Correll, C.U.; Johnson, J.L.; Hamer, R M.; Sikich, L.; Hazzard, L.; Alderman, C.; Scheer, A.; Mabe, M.; Kapoor, S.; Sheridan, E.; Borner, I.; Bussell, K.; Pirmohamed, S.; Bethea, T.C.; Chekuri, R.; Gottfried, R.; Reinblatt, S.P.; Santana, E.; Riddle, M.A.	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health. 2013;7:
296.	Rémillard 2005	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 41,9 roku (SD: 9,5) dla risperydinu i 46 lat (SD: 9,9) dla haloperidolu	The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: a 1-year follow up study.	Rémillard, Sophie; Pourcher, Emmanuelle; Cohen, Henri	Schizophr Res. 2005 Dec 1;80(1) 99-106. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.026. Epub 2005 Sep 12.
297.	Reutfors 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny związku pomiędzy terapią (leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, lit) a ryzykiem samobójstwa u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-64 lat	Medication and suicide risk in schizophrenia: a nested case-control study.	Reutfors, Johan; Bahmanyar, Shahram; Jönsson, Erik G; Brandt, Lena; Bodén, Robert; Ekblom, Anders; Osby, Urban	Schizophr Res. 2013 Nov;150(2-3):416-20. doi: 10.1016/j.schres.2013.09.001. Epub 2013 Oct 2.
298.	Reveley 2004	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydinem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Treatment outcome in patients with chronic schizophrenia during long-term administration with risperidone.	Reveley, Michael A; Libretto, Susan E	J Clin Psychopharmacol. 2004 Jun;24(3):260-7. doi: 10.1097/01.jcp.0000126661.58411.d3.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
299.	Ringbäck 2014	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii klozapiną lub innymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-79 lat	Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study.	Ringbäck Weitoft, Gunilla; Berglund, Mats; Lindström, Eva A; Nilsson, Mikael; Salmi, Peter; Rosén, Mans	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Mar;23(3):290-8. doi: 10.1002/pds.3567. Epub 2014 Jan 17.
300.	Ritsner 2004	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperrydonem, olanzapiną i FGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study.	Ritsner, Michael; Gibel, Anatoly; Perelroyzen, Galina; Kurs, Rena; Jabarin, Mahmoud; Ratner, Yael	J Clin Psychopharmacol. 2004 Dec;24(6):582-91. doi: 10.1097/01.jcp.0000144895.75728.2b.
301.	Ritsner 2006	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperrydonem, olanzapiną i FGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	The effectiveness and predictors of response to antipsychotic agents to treat impaired quality of life in schizophrenia: A 12-month naturalistic follow-up study with implications for confounding factors, antidepressants, anxiolytics, and mood stabilizers.	Ritsner, Michael S; Gibel, Anatoly	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Dec 30;30(8):1442-52. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.002. Epub 2006 Jul 13.
302.	Robles 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii kветiapiną i olanzapiną u młodzieży, w którym pacjenci ze schizofrenią stanowili 33% (brak osobnych wyników dla tej grupy)	Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first-episode psychosis.	Robles, Olalla; Zabala, Arantzazu; Bombin, Igor; Parellada, Mara; Moreno, Dolores; Ruiz-Sancho, Ana; Arango, Celso	Schizophr Bull. 2011 Mar;37(2):405-15. doi: 10.1093/schbul/sbp062. Epub 2009 Aug 25.
303.	Rosenheck 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Can a nonequivalent choice of dosing regimen bias the results of flexible dose double blind trials? The CAT E schizophrenia trial.	Rosenheck, Robert A; Davis, Vicki G; Davis, Sonia M; Stroup, Scott; McEvoy, Joseph; Swartz, Marvin; Lieberman, Jeffrey	Schizophr Res. 2009 Aug;113(1):12-8. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.002.
304.	Rosenheck 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperrydonem i innymi lekami przeciwpsychotycznymi u weteranów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia.	Rosenheck, Robert A; Krystal, John H; Lew, Robert; Barnett, Paul G; Fiore, Louis; Valley, Danielle; Thwin, Soe Soe; Vertrees, Julia E; Liang, Matthew H	N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):842-51. doi: 10.1056/NEJMoa1005987.
305.	Rubio 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperrydonem i zyklopentiksolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity.	Rubio, Gabriel; Martínez, Isabel; Ponce, Guillermo; Jiménez-Arriero, Miguel Angel; López-Munoz, Francisco; Alamo, Cecilio	Can J Psychiatry. 2006 Jul;51(8):531-9. doi: 10.1177/070674370605100808.
306.	Ryu 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study.	Ryu, Seunghyong; Yoo, Jae Hyun; Kim, Joo Hyun; Choi, Ji Sun; Baek, Ji Hyun; Ha, Kyooseob; Kwon, Jun Soo; Hong, Kyung Sue	J Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;35(1):13-21. doi: 10.1097/JCP.0000000000000250.
307.	Sahni 2016	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii klozapiną i risperrydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-40 lat	Comparative study of clozapine versus risperidone in treatment-naive, first-episode schizophrenia: A pilot study.	Sahni, Sukhtej; Chavan, B S; Sidana, Ajeet; Kalra, Priyanka; Kaur, Gurjit	Indian J Med Res. 2016 Nov;144(5):697-703. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_279_15.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
308.	Sala 2005	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania wydłużenia odcinka QT związanego z terapią przeciwpsychotyczną u pacjentek ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową w wieku 22-77 lat	QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy.	Sala, Michela; Vicentini, Alessandro; Brambilla, Paolo; Montomoli, Cristina; Jogia, Jigar Rs; Caverzasi, Eduardo; Bonzano, Alberto; Piccinelli, Marco; Barale, Francesco; De Ferrari, Gaetano M	Ann Gen Psychiatry. 2005 Jan 25;4(1):1. doi: 10.1186/1744-859X-4-1.
309.	Sanna 2013	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii kветiapiną i aripiprazolem u dzieci i młodzieży z zaburzeniami psychicznymi opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Tolerability, safety and efficacy of long term (at least 6 months) quetiapine and aripiprazole in children and adolescents	Sanna, E.; Azeni, M.G.; Melis, G.L.; Carucci, S.; Zuddas, A.	European Neuropsychopharmacology. 2013;23:S605-S606
310.	Sanz-Fuentenebro 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii klozapiną i risperidonem u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 24,5 roku (SD: 5,2) dla klozapiny i 24,4 roku (SD: 5,3) dla risperidonu	Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naive first-episode schizophrenia: results after one year.	Sanz-Fuentenebro, Javier; Taboada, Diana; Palomo, Tomás; Aragües, María; Ovejero, Santiago; Del Alamo, Cristina; Molina, Vicente	Schizophr Res. 2013 Sep;149(1-3):156-61. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.003. Epub 2013 Jul 18.
311.	Sarpal 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 15-40 lat	Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia.	Sarpal, Deepak K; Robinson, Delbert G; Lencz, Todd; Argyelan, Miklos; Ikuta, Toshikazu; Karlsgodt, Katherine; Gallego, Juan A; Kane, John M; Szeszko, Philip R; Malhotra, Anil K	JAMA Psychiatry. 2015 Jan;72(1) 5-13. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1734.
312.	Schmauss 2010	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Does oral antipsychotic pre-treatment influence outcome of a switch to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia?	Schmauss, M; Diekamp, B; Gerwe, M; Schreiner, A; Ibach, B	Pharmacopsychiatry. 2010 Mar;43(2):73-80. doi: 10.1055/s-0029-1239592. Epub 2010 Feb 3.
313.	Schoemaker 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii asenapiną i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	Schoemaker, J; Naber, D; Vrijland, P; Panagides, J; Emsley, R	Pharmacopsychiatry. 2010 Jun;43(4):138-46. doi: 10.1055/s-0030-1248313. Epub 2010 Mar 4.
314.	Schöttle 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients pretreated with oral aripiprazole: a 6-month, real-life non-interventional study.	Schöttle, Daniel; Janetzky, Wolfgang; Luedecke, Daniel; Beck, Elmar; Correll, Christoph U; Wiedemann, Klaus	BMC Psychiatry. 2018 Nov 14;18(1) 365. doi: 10.1186/s12888-018-1946-x.
315.	Schreiner 2012	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii paliperidonem i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: a prospective, randomized, controlled trial.	Schreiner, Andreas; Niehaus, Dana; Shurique, Nasser Aldien; Adamsoo, Kaire; Korcsog, Peter; Salinas, Rolando; Theodoropoulou, Pitsa; Fernández, Lorena García; Uçok, Alp; Tessier, Christophe; Bergmans, Paul; Hoeben, Dagmar	J Clin Psychopharmacol. 2012 Aug;32(4):449-57. doi: 10.1097/JCP.0b013e31825cccad.
316.	Seida 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review.	Seida, Jennifer C; Schouten, Janine R; Boylan, Khrista; Newton, Amanda S; Mousavi, Shima S; Beath, Amy; Vandermeer, Ben; Dryden, Donna M; Carrey, Normand	Pediatrics. 2012 Mar;129(3):e771-84. doi: 10.1542/peds.2011-2158. Epub 2012 Feb 20.
317.	Si 2016	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	A Subgroup Analysis of Chinese Patients Switched to Paliperidone Palmitate One-Month Injectable by Prior Oral Antipsychotic Treatment.	Si, T; Fan, J; Wang, X; Wang, C; Xu, C; Zhuo, J; Feng, Y	Pharmacopsychiatry. 2016 Jan;49(1):32-41. doi: 10.1055/s-0035-1565133. Epub 2015 Dec 17.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
318.	Simeon 1995	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów w wieku 11-17 lat opornych na leczenie, w którym 3/7 pacjentów miało schizofrenię	Risperidone effects in treatment-resistant adolescents: Preliminary case reports	Simeon, J.G.; Carrey, N J.; Wiggins, D.M.; Milin, R.P.; Hosenbocus, S N.	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 1995;5 69-79
319.	Simmons 2018	Inne	Opis metodyki badania nie włączonego do analizy (brak akronimu badania)	A study comparing weight gain from ALKS 3831 to olanzapine in early-illness young adults with schizophreniform, schizophrenia, or bipolar I disorder	Simmons A; McDonnell D; Jiang Y; Graham C; Silverman B	Schizophrenia bulletin. 2018;44:S413-S414
320.	Simpson 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-70 lat	A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	Simpson, George M; Mahmoud, Ramy A; Lasser, Robert A; Kujawa, Mary; Bossie, Cynthia A; Turkoz, Ibrahim; Rodriguez, Steven; Gharabawi, Georges M	J Clin Psychiatry. 2006 Aug;67(8):1194-203. doi: 10.4088/jcp.v67n0804.
321.	Smeraldi 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperydonom i kwietaipiną u dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Long-term remission in schizophrenia and schizoaffective disorder: results from the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (ConstaTRE).	Smeraldi, Enrico; Cavallaro, Roberto; Folnegović-Šmalc, Vera; Bidzan, Leszek; Emin Ceylan, Mehmet; Schreiner, Andreas	Ther Adv Psychopharmacol. 2013 Aug;3(4):191-9. doi: 10.1177/2045125313479127.
322.	Smith 1996	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 41 lat (SD: 8,6)	Efficacy of risperidone in reducing positive and negative symptoms in medication-refractory schizophrenia: an open prospective study.	Smith, R C; Chua, J W; Lipetsker, B; Bhattacharyya, A	J Clin Psychiatry. 1996 Oct;57(10):460-6. doi: 10.4088/jcp.v57n1004.
323.	Smith 2005	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu terapii klozapiną, risperydonom, olanzapiną i FGA na poziom glukozy, lipidów i leptyny u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 39,2 roku (SD: 9,5) dla olanzapiny, 39,9 roku (SD: 8,6) dla klozapiny, 39,1 roku (SD: 9,7) dla risperydonu i 42,3 roku (SD:10,3) dla FGA	Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients.	Smith, Robert C; Lindenmayer, Jean-Pierre; Bark, Nigel; Warner-Cohen, Jessy; Vaidhyanathaswamy, Sumathi; Khandat, Amaresh	Int J Neuropsychopharmacol. 2005 Jun;8(2):183-94. doi: 10.1017/S1461145705005110.
324.	Smith 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study.	Smith, Robert C; Lindenmayer, Jean-Pierre; Davis, John M; Kelly, Erin; Viviano, Thomas F; Cornwell, James; Hu, Qiaoyan; Khan, Anzalee; Vaidhyanathaswamy, Sumathi	J Clin Psychiatry. 2009 Nov;70(11):1501-13. doi: 10.4088/JCP.08m04446yel. Epub 2009 Oct 6.
325.	Smith 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized five month study.	Smith, Robert C; Lindenmayer, Jean-Pierre; Hu, Qiaoyan; Kelly, Erin; Viviano, Thomas F; Cornwell, James; Vaidhyanathaswamy, Sumathi; Marcovina, Santica; Davis, John M	Schizophr Res. 2010 Jul;120(1-3):204-9. doi: 10.1016/j.schres.2010.04.001. Epub 2010 May 10.
326.	Stahl 2004	Metodyka	Praca poglądowa	A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation.	Stahl, S M; Grady, M M	Curr Med Chem. 2004 Feb;11(3):313-27. doi: 10.2174/0929867043456070.
327.	Stahl 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-75 lat	Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study.	Stahl, Stephen M; Cucchiari, Josephine; Simonelli, Doreen; Hsu, Jay; Pikalov, Andrei; Loebel, Antony	J Clin Psychiatry. 2013 May;74(5):507-15. doi: 10.4088/JCP.12m08084. Epub 2013 Mar 13.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
328.	Stam 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii przeciwpsychotycznej po zaprzestaniu terapii klozapiną u pacjentów w wieku $\geq 18$ lat	Persistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation: A Real-World Study Across Antipsychotics.	Stam, Noraly; Taipale, Heidi; Tanskanen, Antti; Isphording, Luka; Okhuisen-Pfeifer, Cynthia; Schuiling-Veninga, Catharina C M; Bos, Jens H J; Bijker, Bert J; Tiihonen, Jari; Luyckx, Jurjen J	Clin Transl Sci. 2020 Nov;13(6):1170-1177. doi: 10.1111/cts.12801. Epub 2020 May 22.
329.	Stentebjerg-Olesen 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów w wieku 6-19 lat, w którym 29% pacjentów miało schizofrenię, ponadto wyniki raportowano dla wszystkich SGA łącznie	Early nonresponse determined by the clinical global impressions scale predicts poorer outcomes in youth with schizophrenia spectrum disorders naturalistically treated with second-generation antipsychotics.	Stentebjerg-Olesen, Marie; Jeppesen, Pia; Pagsberg, Anne K; Fink-Jensen, Anders; Kapoor, Sandeep; Chekuri, Raja; Carbon, Maren; Al-Jadiri, Aseel; Kishimoto, Taishiro; Kane, John M; Correll, Christoph U	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013 Dec;23(10) 665-75. doi: 10.1089/cap.2013.0007. Epub 2013 Nov 22.
330.	Stern 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Aripiprazole for the treatment of schizophrenia with co-occurring social anxiety: an open-label cross-taper study.	Stern, Robert G; Petti, Theodore A; Bopp, Kurt; Tobia, Anthony	J Clin Psychopharmacol. 2009 Jun;29(3):206-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a448e12.
331.	Strom 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii olanzapiną i zipryazonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC): design and baseline subject characteristics.	Strom, Brian L; Faich, Gerald A; Reynolds, Robert F; Eng, Sybil M; D'Agostino, Ralph B; Ruskin, Jeremy N; Kane, John M	J Clin Psychiatry. 2008 Jan;69(1):114-21. doi: 10.4088/jcp.v69n0115.
332.	Strom 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii zipryazonem i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku $\geq 18$ lat	Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC).	Strom, Brian L; Eng, Sybil M; Faich, Gerald; Reynolds, Robert F; D'Agostino, Ralph B; Ruskin, Jeremy; Kane, John M	Am J Psychiatry. 2011 Feb;168(2):193-201. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.08040484. Epub 2010 Nov 1.
333.	Strous 2006	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii risperidonem, olanzapiną i klozapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-55 lat	Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study.	Strous, Rael D; Kupchik, Marina; Roitman, Suzana; Schwartz, Sima; Gonen, Noach; Mester, Roberto; Weizman, Abraham; Spivak, Baruch	Hum Psychopharmacol. 2006 Jun;21(4):235-43. doi: 10.1002/hup.764.
334.	Su 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 20,67-67,44 lat	Relapse and long-acting injectable risperidone: a 1-year mirror image study with a national claims database in Taiwan.	Su, Kuan-Pin; Chang, Hui-Chih; Tsai, Shih-Jen; Yen, Feng-Chang; Tang, Chao-Hsiun	Value Health. 2009 Nov-Dec;12 Suppl 3:S118-21. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00643.x.
335.	Subotnik 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-45 lat	Risperidone nonadherence and return of positive symptoms in the early course of schizophrenia.	Subotnik, Kenneth L; Nuechterlein, Keith H; Ventura, Joseph; Gitlin, Michael J; Marder, Stephen; Mintz, Jim; Helleman, Gerhard S; Thornton, Leslie A; Singh, Indira R	Am J Psychiatry. 2011 Mar;168(3):286-92. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09010087. Epub 2011 Jan 4.
336.	Subotnik 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-45 lat	Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial.	Subotnik, Kenneth L; Casaus, Laurie R; Ventura, Joseph; Luo, John S; Helleman, Gerhard S; Gretchen-Doorly, Denise; Marder, Stephen; Nuechterlein, Keith H	JAMA Psychiatry. 2015 Aug;72(8):822-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0270.
337.	Suzuki 2013	Populacja	Badanie kliniczne dotyczące oceny terapii kwetiapiiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 20-60 lat	Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia.	Suzuki, Yutaro; Sugai, Takuro; Fukui, Naoki; Watanabe, Junzo; Ono, Shin; Tsuneyama, Nobuto; Saito, Mami; Someya, Toshiyuki	Hum Psychopharmacol. 2013 Jan;28(1):94-6. doi: 10.1002/hup.2277. Epub 2012 Nov 13.



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
338.	Swanson 2008	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym mediana wieku wynosiła 42 lata (brak informacji o zakresie wieku, SD)	Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia.	Swanson, Jeffrey W; Swartz, Marvin S; Van Dorn, Richard A; Volavka, Jan; Monahan, John; Stroup, T Scott; McEvoy, Joseph P; Wagner, H Ryan; Elbogen, Eric B; Lieberman, Jeffrey A	Br J Psychiatry. 2008 Jul;193(1):37-43. doi: 10.1192/bjp.bp.107.042630.
339.	Szafrański 2014	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 41,8 roku (SD: 12)	[Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia treated with olanzapine - results from a 20-month, prospective, open study under naturalistic conditions].	Szafrański, Tomasz	Psychiatr Pol. 2014 Nov-Dec;48(6):1155-65. doi: 10.12740/PP/23981.
340.	Taipale 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-64 lat	Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia.	Taipale, Heidi; Mittendorfer-Rutz, Ellenor; Alexanderson, Kristina; Majak, Maila; Mehtälä, Juha; Hoti, Fabian; Jedenius, Erik; Enksson, Dana; Leval, Amy; Sermon, Jan; Tanskanen, Antti; Tiihonen, Jari	Schizophr Res. 2018 Jul;197:274-280. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.010. Epub 2017 Dec 21.
341.	Taipale 2018	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania skuteczności terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym mediana wieku wynosiła 45,6 roku (IQR: 34,6-57,9) i 36,2 (IQR: 26,2-52,3) w zależności od kohorty	Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study With 20-Year Follow-up.	Taipale, Heidi; Mehtälä, Juha; Tanskanen, Antti; Tiihonen, Jari	Schizophr Bull. 2018 Oct 17;44(6):1381-1387. doi: 10.1093/schbul/sbx176.
342.	Takács 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wahała się pomiędzy 43,7 roku dla olanzapiny i aripiprazolu, a 53,6 roku dla kwe iapiny i risperidonu	Comparative effectiveness of second generation long-acting injectable antipsychotics based on nationwide database research in Hungary.	Takács, P; Czobor, P; Fehér, L; Gimesi-Országh, J; Fadgyas-Freyler, P; Bacskai, M; Rakonczai, P; Borsi, A; Hegyi, R; Németh, T; Sermon, J; Bitter, I	PLoS One. 2019 Jun 13;14(6):e0218071. doi: 10.1371/journal.pone.0218071. eCollection 2019.
343.	Takaesu 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące czynników wpływających na zaprzestanie terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Factors associated with discontinuation of aripiprazole treatment after switching from other antipsychotics in patients with chronic schizophrenia: A prospective observational study.	Takaesu, Yoshikazu; Kishimoto, Taishiro; Murakoshi, Akiko; Takahashi, Nobutada; Inoue, Yuichi	Psychiatry Res. 2016 Feb 28;236:71-74. doi: 10.1016/j.psychres.2015.12.030. Epub 2015 Dec 23.
344.	Takahashi 2009	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 14-40 lat	Efficacy and tolerability of aripiprazole in first-episode drug-naive patients with schizophrenia: an open-label trial.	Takahashi, Hitoshi; Oshimo, Takashi; Ishigooka, Jun	Clin Neuropharmacol. 2009 May-Jun;32(3):149-50. doi: 10.1097/WNF.0b013e31817c6b06.
345.	Takahashi 2015	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii olanzapiną lub innym SGA u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥20 lat	Remission, response, and relapse rates in patients with acute schizophrenia treated with olanzapine monotherapy or other atypical antipsychotic monotherapy: 12-month prospective observational study.	Takahashi, Michihiro; Nakahara, Naohiro; Fujikoshi, Shinji; Iyo, Masaomi	Pragmat Obs Res. 2015 Jul 14;6:39-46. doi: 10.2147/POR.S64973. eCollection 2015.
346.	Takeuchi 2010	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Changes in metabolic parameters following a switch to aripiprazole in Japanese patients with schizophrenia: One-year follow-up study.	Takeuchi, Hiroyoshi; Uchida, Hiroyuki; Suzuki, Takefumi; Watanabe, Koichiro; Kashima, Haruo	Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Feb;64(1):104-6. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02036.x. Epub 2009 Nov 24.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
347.	Tanioka 2012	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 34-82 lat	Retrospective study of Japanese patients with schizophrenia treated with aripiprazole.	Tanioka, Tetsuya; Fuji, Syoko; Kataoka, Mika; King, Beth; Tomotake, Masahito; Yasuhara, Yuko; Locsin, Rozzano; Sekido, Keiko; Mifune, Kazushi	ISRN Nurs. 2012;2012:454898. doi: 10.5402/2012/454898. Epub 2012 Aug 30.
348.	Taylor 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania zaprzestania terapii klozapiną i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-83 lat	Reasons for discontinuing clozapine: matched, case-control comparison with risperidone long-acting injection.	Taylor, David M; Douglas-Hall, Petrina; Olofinjana, Banke; Whiskey, Eromona; Thomas, Arwel	Br J Psychiatry. 2009 Feb;194(2):165-7. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051979.
349.	Taylor 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperydonom u pacjentów w wieku 18-79 lat	Risperidone long-acting injection: a prospective 3-year analysis of its use in clinical practice.	Taylor, David M; Fischetti, Catrin; Sparshatt, Anna; Thomas, Arwel; Bishara, Delia; Cornelius, Victoria	J Clin Psychiatry. 2009 Feb;70(2):196-200. Epub 2008 Nov 18.
350.	Thomas 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii sertindolem i risperydonom u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP).	Thomas, S H L; Drici, M D; Hall, G C; Crocq, M A; Everitt, B; Lader, M H; Le Jeunne, C; Naber, D; Priori, S; Sturkenboom, M; Thibaut, F; Peuskens, J; Mittoux, A; Tanghoj, P; Toumi, M; Moore, N D; Mann, R D	Acta Psychiatr Scand. 2010 Nov;122(5):345-55. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01563.x.
351.	Tiihonen 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-65 lat	A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia.	Tiihonen, Jari; Haukka, Jari; Taylor, Mark; Haddad, Peter M; Patel, Maxine X; Korhonen, Pasi	Am J Psychiatry. 2011 Jun;168(6):603-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081224. Epub 2011 Mar 1.
352.	Tiihonen 2017	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-64 lat	Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia.	Tiihonen, Jari; Mittendorfer-Rutz, Ellenor; Majak, Maila; Mehtälä, Juha; Hoti, Fabian; Jedenius, Erik; Enkusson, Dana; Leval, Amy; Sermon, Jan; Tanskanen, Antti; Taipale, Heidi	JAMA Psychiatry. 2017 Jul 1;74(7):686-693. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1322.
353.	Tiihonen 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania skuteczności terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, w którym mediana wieku wynosiła 45,6 roku (IQR: 34,6-57,9) i 36,2 (IQR: 26,2-52,3) w zależności od kohorty	Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia.	Tiihonen, Jari; Taipale, Heidi; Mehtälä, Juha; Vattulainen, Pia; Correll, Christoph U; Tanskanen, Antti	JAMA Psychiatry. 2019 May 1;76(5):499-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320.
354.	Tocco 2020	Populacja	Analiza łączna 7 badań klinicznych (w tym 4 długoterminowych) dotyczących oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Lurasidone and risk for metabolic syndrome: results from short- and long-term clinical studies in patients with schizophrenia.	Tocco, Michael; Newcomer, John W; Mao, Yongcai; Pikalov, Andrei; Loebel, Antony	CNS Spectr. 2020 Sep 14;1-11. doi: 10.1017/S1092852920001698.
355.	Tsuboi 2015	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące blokowania receptorów dopaminy D2 u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Challenging the need for sustained blockade of dopamine D2 receptor estimated from antipsychotic plasma levels in the maintenance treatment of schizophrenia: A single-blind, randomized, controlled study.	Tsuboi, Takashi; Suzuki, Takefumi; Bies, Robert R; Remington, Gary; Pollock, Bruce G; Mimura, Masaru; Uchida, Hiroyuki	Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):149-54. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.025. Epub 2015 Apr 10.
356.	Tural Hesapcioglu 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA lub FGA u pacjentów w wieku 4-19 lat, w którym 5% stanowili pacjenci ze schizofrenią	Frequency and Correlates of Acute Dystonic Reactions After Antipsychotic Initiation in 441 Children and Adolescents.	Tural Hesapcioglu, Selma; Ceylan, Mehmet Fatih; Kandemir, Gözde; Kasak, Meryem; Sen, Cansu Pinar; Correll, Christoph U	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2020 Jul;30(6):366-375. doi: 10.1089/cap.2019.0123. Epub 2020 Apr 7.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
357.	Unsal 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące aktywności paraoksonazy I (PON I) u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat leczonych olanzapiną lub kветiapiną	Reduced serum paraoxonase 1 (PON1) activity in patients with schizophrenia treated with olanzapine but not quetiapine.	Unsal, Cüneyt; Albayrak, Yakup; Albayrak, Neslihan; Kuloglu, Murat; Hashimoto, Kenji	Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1545-52. doi: 10.2147/NDT.S52463. Epub 2013 Oct 11.
358.	van der Zalm 2020	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii klozapiną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów w wieku ≥18 lat	Use of cardiovascular and antidiabetic drugs before and after starting with clozapine versus other antipsychotic drugs: a Dutch database study.	van der Zalm, Yvonne; Termorshuizen, Fabian; Sommer, Iris E; Selten, Jean-Paul	Int Clin Psychopharmacol. 2020 Jan;35(1):36-41. doi: 10.1097/YIC.0000000000000292.
359.	Vázquez-Bourgon 2020	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii aripiprazolem, kветiapiną i zyprazydonem u pacjentów z schizofrenią lub psychozą w wieku 15-60 lat (średnia wieku: 32, SD: 10,3)	A 3-year prospective study on the metabolic effect of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone: A pragmatic clinical trial in first episode psychosis patients.	Vázquez-Bourgon, Javier; Ibáñez Alario, Miguel; Mayoral-van Son, Jacqueline; Gómez Revuelta, Marcos; Ayesa Arriola, Rosa; Juncal Ruiz, María; Ortiz-García de la Foz, Víctor; Crespo Facorro, Benedicto	Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Oct;39:46-55. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.08.009. Epub 2020 Sep 3.
360.	Vernal 2014	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii risperidonem, olanzapiną, aripiprazolem, kветiapiną i zyprazydonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku <18 lat (analiza łączna leków) opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Treatment and outcome of youth with early-phase schizophrenia-spectrum disorders and psychosis NOS: 12-week results from a naturalistic cohort study	Vernal, D L.; Kapoor, S.; Al-Jadiri, A.; Borenstein, Y.; Hauser, M.; Sheridan, E.; Borner, I.; Carbon, M.; Correll, C.	Schizophrenia Research. 2014;153:S114-S115
361.	Vernal 2015	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii SGA u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii w wieku 4-19 lat (analiza łączna wszystkich SGA)	Outcome of Youth with Early-Phase Schizophrenia-Spectrum Disorders and Psychosis Not Otherwise Specified Treated with Second-Generation Antipsychotics: 12 Week Results from a Prospective, Naturalistic Cohort Study.	Vernal, Ditte L.; Kapoor, Sandeep; Al-Jadiri, Aseel; Sheridan, Eva M; Borenstein, Yehonathan; Mormando, Charles; David, Lisa; Singh, Sukhbir; Seidman, Andrew J; Carbon, Maren; Gerstenberg, Miriam; Saito, Ema; Kane, John M; Steinhilber, Hans-Christoph; Correll, Christoph U	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015 Sep;25(7):535-47. doi: 10.1089/cap.2014.0164.
362.	Veselinović 2019	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące wpływu FGA i SGA na funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Disparate effects of first and second generation antipsychotics on cognition in schizophrenia - Findings from the randomized NeSSy trial.	Veselinović, Tanja; Scharpenberg, Martin; Heinze, Martin; Cordes, Joachim; Mühlbauer, Bernd; Juckel, Georg; Habel, Ute; Rütger, Eckart; Timm, Jürgen; Gründer, Gerhard	Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Jun;29(6):720-739. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.03.014. Epub 2019 Apr 10.
363.	Volonteri 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥18 lat	Long-acting injectable risperidone and metabolic ratio: a possible index of clinical outcome in treatment-resistant schizophrenic patients.	Volonteri, Lucia Sara; Cerveri, Giancarlo; De Gaspari, Iaria Francesca; Baldi, Maria Luisa; Rolandi, Maria Laura; Papa, Pietro; Mauri, Massimo Carlo; Mencacci, Claudio	Psychopharmacology (Berl). 2010 Jul;210(4):489-97. doi: 10.1007/s00213-010-1852-5. Epub 2010 Apr 27.
364.	Voruganti 2007	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii olanzapiną i kветiapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine.	Voruganti, L P; Awad, A G; Parker, G; Forrest, C; Usmani, Y; Fernando, M L D; Senthilal, S	Schizophr Res. 2007 Nov;96(1-3):146-55. doi: 10.1016/j.schres.2007.08.002. Epub 2007 Aug 29.
365.	Wang 2006	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące porównania terapii risperidonem i olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła 47 lat (SD: 9,3)	Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional antipsychotic therapy: a switch study.	Wang, Xiaohong; Savage, Robert; Borisov, Andrey; Rosenberg, Jill; Woolwine, Bobbi; Tucker, Melanie; May, Roberta; Feldman, Jacqueline; Nemeroff, Charles B; Miller, Andrew H	J Psychiatr Res. 2006 Oct;40(7):669-76. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.03.008. Epub 2006 Jun 9.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
366.	Wang 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial.	Wang, Chuan-Yue; Xiang, Yu-Tao; Cai, Zhuo-Ji; Weng, Yong-Zhen; Bo, Qi-Jing; Zhao, Jing-Ping; Liu, Tie-Qiao; Wang, Gao-Hua; Weng, Shi-Min; Zhang, Hong-Yan; Chen, Da-Fang; Tang, Wai-Kwong; Ungvari, Gabor S	Am J Psychiatry. 2010 Jun;167(6):676-85. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030358. Epub 2010 Mar 15.
367.	Weiss 2019	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lurazydonem u pacjentów ze schizofrenią lub chorobą dwubiegunową, w którym średnia wieku wynosiła 30,9 roku (zakres 6-86 lat, brak osobnych wyników dla dzieci i młodzieży ze schizofrenią) opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Analysis of 10 years of intentional lurasidone overdoses using national poison center data	Weiss, S.; Cueto-Vilorio, V.; Barolia, D.; Ahmed, A.; Mohiuddin, K.; Simpson, S.-E.; Walsh, S.; Osterhoudt, K.	Clinical Toxicology. 2019;57:986-988
368.	Werneck 2011	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania terapii klozapiną i innymi SGA u pacjentów ze schizofrenią, w którym średnia wieku wynosiła od 30 lat (SD: 5) do 45 lat (SD: 12) w zależności od rodzaju terapii	Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second generation antipsychotics, or clozapine.	Werneck, Ana Paula; Hallak, Jaime Cecilio; Nakano, Eduardo; Elkis, Helio	Psychiatry Res. 2011 Aug 15;188(3):315-9. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.004. Epub 2011 May 18.
369.	Wiguna 2014	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny funkcji wykonawczych u dzieci i młodzieży ze schizofrenią otrzymujących leki przeciwpsychotyczne (analiza łączna wszystkich leków przeciwpsychotycznych)	Executive Dysfunction among Children with Antipsychotic Treated Schizophrenia.	Wiguna, Tjhin; Guerrero, Anthony Paul Sison; Honjo, Shuji; Ismail, Irawati; Wr, Noorhana Setyowati; Kaligis, Fransiska	Clin Psychopharmacol Neurosci. 2014 Dec;12(3) 203-8. doi: 10.9758/cpn 2014.12.3.203. Epub 2014 Dec 26.
370.	Woods 2005	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Control group bias in randomized atypical antipsychotic medication trials for schizophrenia.	Woods, Scott W; Gueorguieva, Ralitzia V; Baker, C Bruce; Makuch, Robert W	Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep;62(9):961-70. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.961.
371.	Wu 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią w wieku ≥15 lat (średnia wieku: 39,8 (DS.: 12,2))	Comparison of treatment effectiveness and medical costs for different long-acting injectable antipsychotics in patients with schizophrenia in Taiwan: A nationwide population-based cohort study.	Wu, Chi-Shin; Cheng, I-Chih; Feng, Jung; Chen, Chun-Lin	Schizophr Res. 2016 May;173(1-2) 37-44. doi: 10.1016/j.schres.2016.02.037. Epub 2016 Mar 14.
372.	Xiang 2010	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami ze schizofrenią w wieku 18-65 lat leczonymi lekami przeciwpsychotycznymi	Sex differences in patients with schizophrenia: A prospective, multi-center study.	Xiang, Yu-Tao; Wang, Chuan-Yue; Weng, Yong-Zhen; Bo, Qi-Jing; Chiu, Helen F K; Zhao, Jing-Ping; Liu, Tie-Qiao; Chan, Sandra S M; Lee, Edwin H M; Ungvari, Gabor S	Psychiatry Res. 2010 May 30;177(3) 294-8. doi: 10.1016/j.psychres.2010.03.014. Epub 2010 Apr 24.
373.	Xiang 2011	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-65 lat	Weight changes and their associations with demographic and clinical characteristics in risperidone maintenance treatment for schizophrenia.	Xiang, Y-T; Wang, C-Y; Ungvari, G S; Kreyenbuhl, J A; Chiu, H F K; Lai, K Y C; Lee, E H M; Bo, Q-J; Dixon, L B	Pharmacopsychiatry. 2011 Jun;44(4):135-41. doi: 10.1055/s-0031-1277178. Epub 2011 Jun 27.
374.	Yoshimura 2013	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny terapii kwetiapiną u pacjentów ze schizofrenią w wieku 16-72 lat	Is quetiapine suitable for treatment of acute schizophrenia with catatonic stupor? A case series of 39 patients.	Yoshimura, Bunta; Hirota, Tomoya; Takaki, Manabu; Kishi, Yoshiki	Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1565-71. doi: 10.2147/NDT.S52311. Epub 2013 Oct 10.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
375.	Yu 2016	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu polimorfizmu PTPRD na wzrost masy ciała u dorosłych pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi	Genome-Wide Association Study Suggested the PTPRD Polymorphisms Were Associated With Weight Gain Effects of Atypical Antipsychotic Medications.	Yu, Hao; Wang, Lifang; Lv, Luxian; Ma, Cuicui; Du, Bo; Lu, Tianlan; Jin, Chao; Yan, Hao; Yang, Yongfeng; Li, Wenqiang; Ruan, Yanyan; Zhang, Hongyan; Zhang, Hongxing; Mi, Weifeng; Mowry, Bryan; Ma, Wenbin; Li, Keqing; Zhang, Dai; Yue, Weihua	Schizophr Bull. 2016 May;42(3) 814-23. doi: 10.1093/schbul/sbv179. Epub 2015 Dec 9.
376.	Yuan 2009	Populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu terapii kwetiapiną na funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią w wieku 17-59 lat (średnia wieku 34 lata (SD: 12)	Effect of quetiapine on cognitive function in schizophrenia: A mismatch negativity potentials study	Yuan, G.-Z.; Zhou, Z.-H.; Yao, J.-J.	Acta Neuropsychiatrica. 2009;21:26-33
377.	Zhang 2012	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 18-60 lat	Ef<U+FB01>cacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China.	Zhang, Yinbo; Dai, Guangzhi	Hum Psychopharmacol. 2012 Nov;27(6):605-14. doi: 10.1002/hup.2270.
378.	Zhao 2013	Populacja	Długoterminowe badanie kliniczne dotyczące oceny terapii risperidonem u pacjentów ze schizofrenią w wieku 20-70 lat	Combination treatment with risperidone long-acting injection and psychoeducational approaches for preventing relapse in schizophrenia.	Zhao, Yueren; Kishi, Taro; Iwata, Nakao; Ikeda, Manabu	Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1655-9. doi: 10.2147/NDT.S52317. Epub 2013 Oct 29.
379.	Zhao 2016	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials.	Zhao, Ying Jiao; Lin, Liang; Teng, Monica; Khoo, Ai Leng; Soh, Lay Beng; Furukawa, Toshiaki A; Baldessarini, Ross J; Lim, Boon Peng; Sim, Kang	BJPsych Open. 2016 Feb 5;2(1):59-66. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.002576. eCollection 2016 Jan.
380.	Zuddas 2011	Metodyka	Przegląd systematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies.	Zuddas, Alessandro; Zanni, Roberta; Usala, Tatiana	Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Aug;21(8):600-20. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.001. Epub 2011 May 6.

## Aneks B. Charakterystyka badań dla LUR

### B.1. Goldman 2017

#### Goldman 2017

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni, zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LUR z PLC w terapii pacjentów w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią

#### Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, w tym podtypy: zdeorganizowana, paranoidalna, nieodróżnicowana (w oparciu o kryteria DSM-IV-TR, potwierdzony w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym); 2) Ostra faza choroby trwająca  $\leq 2$  mies. i znaczne pogorszenie funkcjonowania lub hospitalizacja z powodu ostrej fazy choroby przez maksymalnie 2 kolejne tygodnie przed badaniami przesiewowymi; 3) Wynik w skali PANSS  $\geq 70$ ; 4) Wynik w skali CGI-S  $\geq 4$ ; 5) Zgoda na udział w badaniu od rodzica lub opiekuna prawnego 5) Waga i wzrost w granicach 5-tego i 95-tego percentyla zgodnie z siatkami centylowymi *National Center for Health Statistics* (odpowiednio dla wieku i płci); 6) Dobre zdrowie fizyczne na podstawie wywiadu lekarskiego, badań fizykalnych i laboratoryjnych; 7) Zgoda na abstynencję seksualną (w trakcie trwania leczenia i przez co najmniej 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku) lub stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (w trakcie trwania leczenia i przez co najmniej 7 dni u kobiet i 30 dni u mężczyzn od przyjęcia ostatniej dawki leku), nie dotyczy kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę; 8) Zdolność do połykania określonej w protokole wielkości i liczby tabletek; 9) Chęć i zdolność do przestrzegania określonych w protokole wymagań dotyczących posiłków w trakcie stosowania terapii.

#### Kryteria wykluczenia

1) Obecność innej diagnozy w oparciu o kryteria DSM-IV, która była głównym przedmiotem leczenia w ciągu ostatnich 3 mies.; 2) Obecna w przeszłości lub aktualna diagnoza niepełnosprawności intelektualnej lub innego zaburzenia neurologicznego; 3) Istotne klinicznie nadużywanie alkoholu lub substancji w ciągu ostatnich 6 mies. 4) Udowodnione umiarkowane lub poważne zaburzenia ruchowe; 5) Nieuznane ryzyko samobójstwa lub obrażeń ciała własnego lub innych osób; 6) Redukcja wyniku w skali PANSS  $>25\%$  pomiędzy badaniami przesiewowymi a momentem włączenia do badania (*baseline*) lub wynik w skali PANSS  $>120$  w momencie badań przesiewowych lub w momencie włączenia do badania (*baseline*); 7) Zakażenie HIV, HCV, HBV lub AIDS w wywiadzie; 8) Udokumentowane zaburzenia chromosomalne związane z zaburzeniami rozwoju (np. trisomia 21. chromosomu); 9) Przewlekłe choroby OUN, takie jak guzy, zapalenie, aktywne zaburzenia napadowe, zaburzenia naczyniowe, potencjalnie zaburzenia związane z OUN, które mogą wystąpić w dzieciństwie, trwałe objawy neurologiczne spowodowane urazem głowy; 10) Terapia elektrowstrząsowa w przeszłości; 11) Oporność na terapię lekami antypsychotycznymi w oparciu o 2 różne badania dotyczące leków antypsychotycznych lub nietolerancja leków antypsychotycznych; 12) Istotne klinicznie zaburzenia neurologiczne, metaboliczne, wątroby, nerek, hematologiczne, oddechowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, urologiczne, nowotwory, które mogły by stanowić zagrożenie dla uczestników badania lub zaburzyć wyniki badania; 13) Nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat; 14) Nieprawidłowości w EKG; 15) Choroba lub zabieg chirurgiczny, który może zaburzać wchłanianie, metabolizm i wydalanie lurazydonu; 16) Pozytywny wynik na obecność narkotyków lub pozytywny wynik testu ciążowego; 17) Ciąża lub okres karmienia piersią; 18) Udział w innym badaniu interwencyjnym w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją; 18) Oddanie krwi w ciągu 60 dni przed randomizacją; 19) Nadwrażliwość na lurazydon lub inną substancję pomocniczą; 20) Stosowanie leków wydłużających odstępy QT/QTc w ciągu ostatnich 28 dni przed randomizacją; 21) Otrzymanie długodziałającego neuroleptyku, wyj. ostatni zastrzyk odbył się co najmniej 1 mies. lub 1 cykl przed badaniami przesiewowymi; 22) Otrzymanie antydepresantów, stymulantów lub atomoksetyny w ciągu 3 dni przed randomizacją, fluoksetyny w ciągu 21 dni przed randomizacją, inhibitorów MAO w ciągu 28 dni przed randomizacją, klozapiny w ciągu 120 dni przed randomizacją; 23) Stosowanie leków antypsychotycznych, karbamazepiny, okskarbazepiny, octanu esl karbazepiny, fluwoksaminy w ciągu 3 dni przed randomizacją lub aripiprazolu w ciągu 7 dni przed randomizacją i do końca okresu obserwacji; 24) Stężenie prolaktyny  $\geq 100$  ng/ml lub gruczolak przysadki w wywiadzie; 25) Nowozdiagnozowana cukrzyca typu 2. (wyj. stabilna cukrzyca typu 2.) lub cukrzyca wymagająca hospitalizacji lub związana z powikłaniami w ciągu ostatnich 12 mies.; 26) Konieczność stosowania potencjalnych induktorów lub inhibitorów cytochromu P450; 27) Istotna klinicznie hipotensja ortostatyczna.

POPULACJA		LUR 40 mg	LUR 80 mg	PLC
Liczebność grup		108	106	113
Choroba: schizofrenia (%)		100%	100%	100%
Wiek w latach: średnia (SD)		15,5 (1,3)	15,3 (1,4)	15,3 (1,4)
Wiek (%)	13–15 lat	46%	52%	49%



Goldman 2017				
	<b>16–17 lat</b>	54%	48%	51%
	<b>Płeć (% kobiet)</b>	38%	34%	37%
	<b>Rasa biała (%)</b>	67%	70%	66%
	<b>Waga w kilogramach: średnia (SD)</b>	63,6 (12,4)	63,8 (12,9)	64,0 (11,9)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]: średnia (SD)</b>	22,4 (3,3)	22,6 (3,5)	22,5 (3,6)
	<b>BMI – percentyl zgodnie z siatkami wzrostowymi WHO z 2007 roku: średnia (SD)</b>	63,2 (28,4)	66,1 (27,9)	64,4 (30,1)
<b>Podtyp schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR (%)</b>	<b>Paranoidalna</b>	80%	78%	76%
	<b>Zdezorganizowana</b>	12%	6%	6%
	<b>Nie różnicowana</b>	8%	16%	18%
	<b>Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)</b>	13,4 (2,7)	12,9 (2,9)	13,1 (2,7)
	<b>≥1 wcześniejsza hospitalizacja (%)</b>	52%	53%	55%
	<b>Wcześniejsze stosowanie leków antypsychotycznych (%)</b>	80%	84%	84%
	<b>Wynik w skali PANSS: średnia (SD)</b>	94,5 (11,0)	94,0 (11,1)	92,8 (11,1)
	<b>Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)</b>	4,9 (0,6)	4,8 (0,7)	4,8 (0,6)
INTERWENCJA				
<b>Schemat leczenia</b>	LUR 40 mg/dzień	LUR 80 mg/dzień	PLC	
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LUR: 40 mg (1 tabletką) raz dziennie</li> <li>PLC: 1 tabletką raz dziennie</li> </ul> <p>Wszystkie tabletki przyjmowane były doustnie wieczorem wraz z posiłkiem lub w ciągu 30 min po posiłku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LUR: 40 mg (1 tabletką) raz dziennie w dniach 1.–3., a następnie 80 mg (2 tabletki) raz dziennie od dnia 4.</li> <li>PLC: 1 tabletką raz dziennie w dniach 1.–3.</li> </ul> <p>Wszystkie tabletki przyjmowane były doustnie wieczorem wraz z posiłkiem lub w ciągu 30 min po posiłku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: 2 tabletki raz dziennie</li> </ul> <p>Wszystkie tabletki przyjmowane były doustnie wieczorem wraz z posiłkiem lub w ciągu 30 min po posiłku</p>	
<b>Okres leczenia</b>	6 tygodni			
<b>Okres obserwacji</b>	6 tygodni			
<b>Kointerwencje</b>	Stosowanie innych leków psychotropowych było niedozwolone. Stosowanie leków antycholinergicznym lub propranololu było dopuszczalne doraźnie w przypadku zaburzeń ruchowych. Stosowanie lorazepamu, temazepamu, eszopiklonu (lub ich odpowiedników) było dopuszczalne doraźnie w przypadku niepokoju lub bezsenności, ale nie w ciągu 8 godz. od oceny psychiatrycznej.			
<b>Cross-over pacjentów</b>	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony			
<b>Uwagi</b>	Brak			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority			
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.			
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja z wykorzystaniem permutowanych bloków 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (13–15 lat vs 16–17 lat) i kraj pochodzenia			

Goldman 2017		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku)	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	LUR 40 mg/dzień: 0/108 (0%) LUR 80 mg/dzień: 0/106 (0%) PLC: 1/113 (1%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Sunovion Pharmaceuticals	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PANSS (ogółem oraz w podskalach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objawy pozytywne</li> <li>○ Objawy negatywne</li> <li>○ Psychopatologia ogólna</li> <li>○ Pobudliwość)</li> </ul> </li> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• zmiana w skali CGAS,</li> <li>• odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie,</li> <li>• odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję choroby,</li> <li>• zmiana w skali C-SSRS,</li> <li>• zmiana w skali UKU,</li> <li>• zmiana w skali Tannera,</li> <li>• zmiana w skalach SAS, BARS, AIMS,</li> <li>• zmiana w wyniku CBB,</li> <li>• zmiana w masie ciała,</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiany w wynikach: badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych, badania fizykalnego,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> <li>• jakość życia – kwestionariusz PQ-LES-Q</li> </ul>	

AIMS – skala oceny 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*); 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*); C-SSRS – Skala do Oceny Skłonności Samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); DSM-IV-TR – ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, Text Revision*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and negative syndrome scale*); PQ-LES-Q – kwestionariusz jakości życia dla dzieci (ang. *Pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); UKU – Komitet Badań Klinicznych (duń. Udvalg for Kliniske Undersøgelser).



## B.2. Correll 2020 (przedłużenie badania Goldman 2017)

### Correll 2020

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte (OL, ang. *open-label*) jednoramienne badanie III fazy typu *extension* (zakończone)

Badanie kliniczne oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo LUR w terapii pacjentów pediatrycznych, którzy uprzednio brali udział w jednym 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.

Przedmiotem niniejszej analizy klinicznej są wyłącznie pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią.

#### Kryteria włączenia

1) Ukończenie udziału w badaniu D1050301 dla pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, D1050325 dla pacjentów ze zdiagnozowanym autyzmem lub D1050326 dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą dwubiegunową; 2) Zgoda na udział w badaniu od rodzica lub opiekuna prawnego; 3) Pacjent w ocenie badacza musi być uznany za odpowiedniego kandydata do udziału w trwającym 104 tyg. badaniu klinicznym i jest w stanie spełnić wymogi protokołu; 4) Obecność w trakcie każdej wizyty wiarygodnego informatora (np. rodzica, opiekuna, opiekuna prawnego), który będzie towarzyszył uczestnikowi, a w przypadku pacjentów, którzy uprzednio brali udział w badaniu D1050325 dla pacjentów ze zdiagnozowanym autyzmem, opiekun musi nadzorować podawanie leku w trakcie całego badania; 5) Zgoda na abstynencję seksualną (w trakcie trwania leczenia i przez co najmniej 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku) lub stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (w trakcie trwania leczenia i przez co najmniej 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku), nie dotyczy kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę.

#### Kryteria wykluczenia

1) Nieuniknione ryzyko samobójstwa lub obrażeń ciała własnego lub innych osób, w opinii badacza; 2) Umiarkowane lub ciężkie objawy pozapiramidowe, dystonia, późna dyskineza lub inne umiarkowane lub ciężkie zaburzenia ruchowe (ciężkość określona przez badacza)

POPULACJA		LUR*
Liczebność grup		271
Choroba: schizofrenia (%)		100%
Wiek w latach w momencie rozpoczęcia OL: średnia (SD)		15,5 (1,4)
Wiek (%)	13–14 lat	27%
	15–17 lat	68%
	18 lat	5%
Płeć (% kobiet)		37%
Rasa biała (%)		73%
Waga w kilogramach: średnia (SD)	W momencie rozpoczęcia DB	64,2 (bd)
	W momencie rozpoczęcia OL	64,6 (bd)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	W momencie rozpoczęcia DB	22,7 (bd)
	W momencie rozpoczęcia OL	22,8 (bd)
BMI – percentyl zgodnie z siatkami wzrostowymi WHO z 2007 roku: średnia (SD)		bd
BMI: kategoria w momencie rozpoczęcia OL zgodnie z siatkami wzrostowymi WHO z 2007 roku (%)	Niedowaga (<3. percentyla)	1%
	Prawidłowa (3.–85. percentyl)	64%
	Nadwaga (>85.–97. percentyl)	26%
	Otyłość (>97. percentyla)	9%
Podtyp schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR (%)	Paranoidalna	bd
	Zdezorganizowana	bd
	Nie różnicowana	bd

Correll 2020		
<b>Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy w momencie rozpoczęcia DB: średnia (SD)</b>		13,1 (2,8)
<b>Wcześniejsza hospitalizacja z powodu schizofrenii w momencie rozpoczęcia DB (%)</b>		<b>0</b> 48%
		<b>1</b> 27%
		<b>≥2</b> 26%
<b>Wcześniejsze stosowanie leków antypsychotycznych (%)</b>		82%
<b>Wynik w skali PANSS: średnia (SD)</b>	<b>W momencie rozpoczęcia DB</b>	LUR 40 mg w DB (N = 90) 93,9 (bd)
		LUB 80 mg w DB (N = 91) 93,9 (bd)
		PLC w DB (N = 90) 92,7 (bd)
	<b>W momencie rozpoczęcia OL</b>	LUR 40 mg w DB (N = 90) 74,6 (bd)
		LUB 80 mg w DB (N = 91) 73,6 (bd)
		PLC w DB (N = 90) 79,8 (bd)
<b>Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)</b>	<b>W momencie rozpoczęcia DB</b>	LUR 40 mg w DB (N = 90) 4,9 (bd)
		LUB 80 mg w DB (N = 91) 4,8 (bd)
		PLC w DB (N = 90) 4,7 (bd)
	<b>W momencie rozpoczęcia OL</b>	LUR 40 mg w DB (N = 90) 3,9 (bd)
		LUB 80 mg w DB (N = 91) 3,8 (bd)
		PLC w DB (N = 90) 4,2 (bd)
INTERWENCJA		
<b>Schemat leczenia</b>	LUR	
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LUR: 40 mg (1 tabletką) raz dziennie przez pierwszy tydzień, niezależnie od schematu leczenia przypisanego w DB; następnie dawka LUR mogła być dostosowywana w trakcie regularnych wizyt (co 2 tyg. do 8. tyg., następnie co miesiąc) w zakresie dawek: 20, 40, 60 lub 80 mg na dzień.</li> </ul> <p>Wszystkie tabletki przyjmowane były doustnie wieczorem wraz z posiłkiem lub w ciągu 30 min po posiłku. Dostosowanie dawki powinno dotyczyć zwiększenia lub zmniejszenia o jeden poziom (20 mg) w trakcie wizyty. Redukcja dawki ze względu na toksyczność była dopuszczalna w oparciu o opinie badacza, pomiędzy wizytami, od 2. dnia i mogła dotyczyć zmniejszenia dawki maksymalnie o dwa poziomy.</p>	
<b>Okres leczenia</b>	104 tygodnie	
<b>Okres obserwacji</b>	104 tygodnie	
<b>Kointerwencje</b>	Stosowanie benzodiazepiny, antydepresantów i stymulantów (w przypadku ADHD) było dopuszczalne. Stosowanie benzotropiny (≤6 mg/dzień) lub alternatywnych leków było dopuszczalne doraźnie w przypadku zaburzeń ruchowych. Stosowanie propranololu (≤120 mg/dzień) było dopuszczalne doraźnie w przypadku akatyzzji. Stosowanie lorazepamu lub benzodiazepiny było dopuszczalne zgodnie z decyzją badacza (≤6 mg/dzień lub dawka ekwiwalentna) w przypadku nieakceptowalnego lęku lub agitacji. Stosowanie benzodiazepiny i innych środków uspokajająco-hipnotyzujących było dopuszczalne doraźnie w przypadku bezsenności.	
<b>Cross-over pacjentów</b>	Nie dotyczy	
<b>Uwagi</b>	W przypadku pacjentów, którzy byli hospitalizowani po zakończeniu fazy DB, w ramach fazy OL dopuszczalna była kontynuacja hospitalizacji przez okres do 14 dni. Pacjenci, którzy nie mogli zostać przeniesieni do placówki ambulatoryjnej w ciągu 14 dni zostali wykluczeni z badania.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IID	

Correll 2020	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie dotyczy
<b>1° punkt końcowy</b>	Bezpieczeństwo terapii (liczba pacjentów z AE, liczba pacjentów przerywających leczenie z powodu AE, liczba pacjentów z SAE)
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę leku w ramach OL) Bp: mITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę leku w ramach OL)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	LUR: 12/271 (4%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Sponsor badania</b>	Sunovion Pharmaceuticals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PANSS (ogółem oraz w podskalach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objawy pozytywne</li> <li>○ Objawy negatywne</li> <li>○ Psychopatologia ogólna</li> <li>○ Pobudliwość)</li> </ul> </li> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• zmiana w skali CGAS,</li> <li>• zmiana w masie ciała,</li> <li>• zmiana w skali C-SRRS,</li> <li>• zmiana w skali UKU,</li> <li>• zmiana w skali Tannera</li> <li>• zmiana w skalach SAS, BARS, AIMS,</li> <li>• zmiana w wyniku CBB,</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiany w wyn kach: badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych, badania fizykalnego,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> <li>• jakość życia – kwestionariusz PQ-LES-Q</li> </ul>

AIMS – skala oceny 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*); 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*); C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); PQ-LES-Q – kwestionariusz jakości życia dla dzieci (ang. *pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); UKU – Komitet Badań Klinicznych (duń. Udvalg for Kliniske Undersøgelser).  
\* Dotyczy wyłączenie pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią.

## B.3. Ocena wiarygodności badań dla LUR

### B.3.1. Badanie randomizowane: Risk of Bias version 2 (RoB2)

Tabela 21.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Goldman 2017 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Goldman 2017	
Szczegóły badania	
Referencja	Goldman 2017
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	LUR 40 mg, LUR 80 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LUR 40 mg vs PLC: -18,6 (1,6) vs -10,5 (1,6), wartość p < 0,001 LUR 80 mg vs PLC: -18,3 (1,6) vs -10,5 (1,6), wartość p < 0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem unikalnych kodów identyfikacyjnych w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek i kraj pochodzenia, z zastosowaniem systemu IWRS/IVRS (ang. <i>Interactive Web Response System / Interactive Voice Response System</i> )	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z wykorzystaniem unikalnych kodów identyfikacyjnych w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek i kraj pochodzenia, z zastosowaniem systemu IWRS/IVRS (ang. <i>Interactive Web Response System / Interactive Voice Response System</i> )	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności)	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <u>N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Zastosowano zaślepienie badaczy, personelu medycznego oraz osób oceniających wyniki	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa Pomiar I-rzędowego punktu końcowego był obiektywny (zaślepienie badacza i osoby oceniającej wyniki)	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

### B.3.2. Badanie nierandomizowane: skala NICE

Tabela 22.

Ocena wiarygodności wg skali NICE badań nierandomizowanych dotyczących LUR

Ocena	Correll 2020
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1
<b>Suma punktów (max. 8 pkt)</b>	<b>7/8</b>

## Aneks C. Charakterystyka badań dla komparatorów – badania dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby

### C.1. ARI vs PLC (Findling 2008)

Findling 2008				
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. <i>double-blind</i> ) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni, zakończone).				
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ARI z PLC w terapii fazy ostrej u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią				
Kryteria włączenia				
1) Pacjenci w wieku 13-17 lat; 2) Zdiagnozowana schizofrenia w oparciu o kryteria DSM-IV-TR, potwierdzona na etapie badań przesiewowych przez odpowiednio przeszkolonego klinicystę (np. dziecięcego psychiatrę) zgodnie z Dziecięcym Harmonogramem Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym; 3) Wynik ogólny w skali PANSS $\geq 70$ .				
Kryteria wykluczenia				
1) Aktualna diagnoza współistniejących zaburzeń psychicznych wymagających leczenia; 2) Uzasadnione ryzyko samobójstwa; 3) Zdiagnozowane obecnie lub w przeszłości zaburzenia schizoafektywne, opóźnienie umysłowe, ciężkie epizody depresyjne, złośliwy zespół neuroleptyczny, jakakolwiek choroba neurologiczna z wyjątkiem zespołu Tourette'a, ciężki uraz głowy oraz inne niestabilne stany medyczne; 4) Choroba oporna na działanie leków przeciwpsychotycznych w poprzednich badaniach klinicznych co najmniej dwóch różnych neuroleptyków o adekwatnej dawce i czasie leczenia; 5) Kobiety w ciąży i karmiące piersią oraz aktywne seksualnie kobiety i mężczyźni, którzy nie wyrazili zgody na abstynencję lub stosowanie antykoncepcji; 6) Pacjenci z pozytywnym wynikiem testów na użycie nielegalnych substancji w okresie 3 miesięcy przed badaniami przesiewowymi; 7) Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego stanu schizofrenicznego lub biorący udział w badaniu klinicznym w okresie odpowiednio 2 lub 4 tygodni przed badaniami przesiewowymi.				
POPULACJA	ARI 10 mg	ARI 30 mg	PLC	
Liczoność grup	100	102	100	
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%	100%	
Wiek w latach: średnia (SD)	15,6 (1,3)	15,4 (1,4)	15,4 (1,4)	
Płeć (% kobiet)	55%	36%	39%	
Rasa biała (%)	54%	61%	64%	
Waga w kilogramach: średnia (SD)	63,53 (19,11)	64,54 (15,49)	63,35 (15,63)	
Wzrost w cm: średnia (SD)	164,0 (10,8)	167,1 (11,4)	166,0 (10,0)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	23,5 (6,2)	23,0 (4,9)	22,9 (5,3)	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)	14,2 (2,5)	14,2 (2,0)	14,0 (2,6)	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy (%)	<13	15%	15%	23%
	13-17	85%	85%	77%
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	1,4 (2,3)	1,3 (1,6)	1,5 (2,3)	
Wcześniejsze leczenie epizodów psychozy (%)	75%	74%	73%	
Wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych (%)	Ogółem	53%	46%	46%
	SGA	44%	35%	43%
	FGA	13%	17%	8%
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	93,6 (15,7)	94,0 (16,1)	94,6 (15,6)	



Finding 2008			
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)	4,5 (0,8)	4,6 (0,6)	4,6 (0,8)
Wynik w skali CDRS-R: średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)	1,3 (0,5)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ARI 10 mg	ARI 30 mg	PLC
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARI: Dawka stopniowo zwiększana do docelowej dawki 10 mg/ dzień (dawka początkowa 2 mg/dzień, zwiększona do 5 mg/dzień w 3 dniu i 10 mg/dzień w 5 dniu), po 25 dniu możliwa redukcja dawki do 5 mg/dzień.</li> <li>1 tabletkę doustnie/dzień</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARI: Dawka stopniowo zwiększana do docelowej dawki 10 mg/ dzień (dawka początkowa 2 mg/dzień, zwiększona do 5 mg/dzień w 3 dniu, 7 mg/dzień w 7 dniu, 10 mg/dzień w 9 dniu i 30 mg/dzień w 5 dniu), po 25 dniu możliwa redukcja dawki do 15 mg/dzień.</li> <li>1 tabletkę doustnie/dzień</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: 1 tabletkę doustnie/dzień</li> </ul>
Okres leczenia	6 tygodni		
Okres obserwacji	6 tygodni		
Kointerwencje	Stosowanie innych leków psychotropowych, leków przeciwdepresyjnych lub stabilizujących nastrój było niedozwolone. Fluoksetynę należało odstawić 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, natomiast atomoksetynę i stymulanty w okresie równym 5 okresom półtrwania przed podaniem pierwszej dawki. W okresie wymywania przyjmowanie benzodiazepin (lorazepamu i jego ekwiwalentów) oraz leków antycholinergicznych było dozwolone, jeśli wymagał tego stan kliniczny pacjenta. W trakcie trwania badania stosowanie benzodiazepin i leków antycholinergicznych było dopuszczalne doraźnie w przypadku, gdy wynik w skali PANSS pozostawał niezmienny, ulegał pogorszeniu lub, gdy zostało to uznane za niezbędne przez badacza. Stosowanie benzodiazepin w ciągu 4 godz. lub leków antycholinergicznych w ciągu 12 godz. od oceny psychiatrycznej było zabronione.		
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
1 <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana w skali PANSS (ogółem) w 6. tyg.		
Randomizacja	TAK, randomizacja z wykorzystaniem bloków 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (Stany Zjednoczone vs Europa vs inne regiony)		
Ukrycie kodu randomizacji	Brak danych		
Zaślepienie	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki		
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) <sup>a</sup> Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)		
Utrata z badania n/N (%)	ARI 10 mg: 16/99 (16%) ARI 30 mg: 18/97 (19%) PLC: 10/98 (10%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		Niskie



Findling 2008		
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>zmiana w skali PANSS (objawy pozytywne i negatywne),</li> <li>zmiana w skali CGI-S,</li> <li>zmiana w skali CGI-I,</li> <li>zmiana w skali CGAS,</li> <li>jakość życia,</li> <li>liczba pacjentów z remisją choroby,</li> <li>zmiana w masie ciała,</li> <li>zmiany w wynikach: badań laboratoryjnych, EKG, badania fizykalnego, pomiarów ciśnienia krwi i parametrów życiowych,</li> <li>liczba hospitalizacji,</li> <li>toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> <li>jakość życia – kwestionariusz PQ-LES-Q</li> </ul>	

CDRS-R – ang. *Children's Depression Rating Scale-Revised*; 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*); DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); PQ-LES-Q – kwestionariusz jakości życia dla dzieci (ang. *pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire*);

a) Brak informacji o liczbie pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leku oraz przyczyny braku pojedynczych wyników w podgrupach (ARI 10 mg/dzień: n = 99; ARI 30 mg/dzień: n = 97; PLC: n = 98).

## C.2. ASN vs PLC (Findling 2015)

Findling 2015
<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. <i>double-blind</i>) badanie III fazy w układzie grup równoległych (8 tygodni) z opcjonalną otwartą fazą badania: leczenie ASN (26 tygodni, zakończone).</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ASN z PLC w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią.</p>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <p>1) Pacjenci w wieku 12–17 lat ze zdiagnozowaną (w oparciu o kryteria DSM-IV-TR) schizofrenią (podtypy: paranoidalna, dezorganizowana lub nieodróżniona); 2) Diagnoza dokonana przez psychiatrę doświadczoną w leczeniu zaburzeń psychicznych dzieci i młodzieży lub przez wykwalifikowanego klinicystę zaaprobowanego przez sponsora badania i potwierdzona z użyciem Dziecięcego Harmonogramu Dotyczącego Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym-Terazniejszość i Życie przez drugiego psychiatrę lub zaaprobowanego przez sponsora profesjonalistę; 3) Wynik ogólny w skali PANSS <math>\geq 80</math>; 4) Wynik ogólny w skali CGI-S <math>\geq 4</math>; 5) Wynik <math>\geq 4</math> w co najmniej dwóch z pięciu objawów pozytywnych skali PANSS (urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, mania wielkości, podejrzliwość/prześladowanie).</p>
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <p>1) Wcześniej stosowanie klozapiny w terapii schizofrenii odpornej na leczenie; 2) Chorzy z pierwotnym zaburzeniem z Osi I innym niż schizofrenia lub z współistniejącym zaburzeniem z Osi I, które uznano za przyczynę obecnych objawów i zaburzeń czynnościowych; 3) Chorzy z niekontrolowanym / niestabilnym, klinicznie istotnym ogólnym stanem medycznym (np. choroba nerek, wątroby, układu dokrewnego, oddechowego, krążenia, krwionośnego, immunologicznego, choroba naczyń mózgowych lub nowotwór), nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, badania fizykalnego lub EKG, które w opinii badacza uniemożliwiły pacjentowi udział w badaniu lub też mogłyby powodować trudności w interpretacji wyników dla bezpieczeństwa i skuteczności terapii; 4) Chorzy z niekontrolowaną / niestabilną cukrzycą lub istotnym klinicznie nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi stwierdzonym na etapie badań przesiewowych; 5) Pacjenci, u których stwierdzono myśli samobójcze z towarzyszącymi zamiarami samobójczymi (z planami samobójczymi lub bez nich) w ciągu ostatnich dwóch miesięcy lub zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy (według skali CSSRS).</p>

Findling 2015				
POPULACJA		ASN 2,5 mg	ASN 5 mg	PLC
Liczebność grup		98	106	102
Choroba: schizofrenia (%)		100%	100%	100%
Wiek w latach: średnia (SD)		15,2 (1,5)	15,4 (1,5)	15,4 (1,4)
Wiek (%)	≤15 lat	53%	42%	39%
	>15 lat	47%	58%	61%
Płeć (% kobiet)		37%	37%	39%
Rasa biała (%)		55%	52%	56%
Waga w kilogramach: średnia (SD)		58,4 (15,1)	62,2 (16,1)	60,5 (6,4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)		21,5 (4,7)	22 (4,6)	21,9 (4,9)
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)		13,2 (2,7)	13,4 (2,7)	13,8 (2,2)
Podtyp schizofrenii wg DSM-IV-TR %	Paranoidalna	84%	80%	73%
	Zdezorganizowana	5%	9%	6%
	Nie różnicowana	11%	10%	22%
Wystąpienie w przeszłości ≥1 zaburzenia z Osi I/II (innego niż schizofrenia) (%)		9%	7%	10%
Wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych (%)	Ogółem	72%	67%	64%
	SGA	56%	51%	52%
	FGA	23%	24%	19%
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)		97,4 (10,2)	98,6 (13,4)	97,5 (10,3)
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)		4,6 (0,6)	4,7 (0,6)	4,6 (0,6)
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	ASN 2,5 mg	ASN 5 mg	PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASN: Dawka 2,5 mg 2 razy dziennie od 1 dnia badania</li> <li>Szybko rozpuszczalne tabletki podjęzykowe o smaku owocu czeremchy amerykańskiej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASN: Dawka 2,5 mg 2 razy dziennie od 1 dnia badania, zwiększona w 4 dniu do 5 mg 2 razy dziennie</li> <li>Szybko rozpuszczalne tabletki podjęzykowe o smaku owocu czeremchy amerykańskiej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: Szybko rozpuszczalne tabletki podjęzykowe o smaku owocu czeremchy amerykańskiej bez asenapiny</li> </ul>	
Okres leczenia	8 tygodni			
Okres obserwacji	8 tygodni			

## Findling 2015

<b>Kointerwencje</b>	W fazie badań przesiewowych odstawiono wszystkie poprzednio zażywane, niedozwolone leki, w tym leki przeciwpsychotyczne, długo działające neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, leki stabilizujące nastrój, stymulanty, leki na ADHD, inne psychotropy oraz ziołowe leki/suplementy diety na depresję, niepokój oraz bezsenność. Dozwolono jednoczesne stosowanie krótko działających benzodiazepin (lorazepam 4 mg lub jego ekwiwalenty) lub diazepamu 40 mg w krajach, w których nie dopuszczono ich stosowania w celu łagodzenia przejściowych objawów, takich jak: popudzenie, lęk, bezsenność, niepokój, akatyzyja oraz leków antycholinergicznym / krótko działających benzodiazepin w celu łagodzenia objawów pozaporamidowych.
<b>Cross-over pacjentów</b>	Pacjenci, którzy ukończyli 8-tygodniową podwójnie zaślepioną fazę badania oraz wykazali się odpowiednim stopniem dostosowania do stosowanej terapii i do protokołu badania, dla których w ocenie badacza długotrwała terapia mogłaby przynieść korzyści otrzymali możliwość rozpoczęcia leczenia ASN w ramach otwartej fazy badania (OL) niezależnie od przypisanego wcześniej schematu leczenia. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie ASN w ramach OL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC = 62/102 (61%)</li> <li>• ASN 2,5/5 mg = 134/204 (66%)</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	Brak

## OCENA WIARYGODNOŚCI

<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali PANSS (ogółem) w 8. tyg.	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja z wykorzystaniem bloków 1:1:1 i oprogramowania statystycznego SAS.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Tak, z użyciem systemu IVRS.	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	ASN 2,5 mg: 17/98 (17%) ASN 5 mg: 22/106 (21%) PLC: 21/102 (21%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.	

## Finding 2015

Parametry  
podlegające ocenie  
w badaniu

- zmiana w skali PANSS (ogółem),
- zmiana w skali PANSS (objawy pozytywne i negatywne),
- zmiana w skali CGI-S i CGI-I,
- zmiana w skali CGAS,
- odsetek pacjentów z  $\geq 30\%$  redukcją wyniku w skali PANSS,
- zmiana w masie ciała,
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych,
- C-SSRS u pacjentów z myślami i zamiarami samobójczymi,
- ocena toksyczności terapii,

Metody oceny  
stosowane w  
badaniu

- toksyczność terapii – brak danych

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*); C-SSRS – Skala do Oceny Zachowań Samobójczych Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; IVRS – ang. *Interactive Voice Response System*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SAS – ang. *Statistical Analysis System*.

## C.3. CLO vs OLA (Shaw 2006)

## Shaw 2006

Randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie IV fazy w układzie grup równoległych (8 tygodni) z opcjonalną otwartą fazą badania: leczenie CLO/OLA (2 lata, zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CLO z OLA w terapii ostrej fazy u dzieci i młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią dziecięcą.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 7–16<sup>a</sup> lat ze zdiagnozowaną schizofrenią<sup>b</sup>; 2) Początek wystąpienia objawów psychozy przed 13 rokiem życia; 3) Diagnoza dokonana w oparciu o dane medyczne oraz szkolne i potwierdzona w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnych; 4) IQ >70; 5) Brak progresywnej (neurologicznej lub innej) choroby, np. padaczki w historii medycznej pacjenta; 6) Niepowodzenie leczenia<sup>c</sup> dwoma lekami przeciwpsychotycznymi (SGA lub FGA) stosowanymi w adekwatnej dawce (>100 mg ekwiwalentów chloropromazy) i w adekwatnym czasie ( $\geq 4$  tygodnie, chyba, że wystąpiły nietolerowane przez pacjenta działania niepożądane); 7) Obecne znaczne zaburzenia związane z chorobą (objawy psychotyczne, pogorszenie w funkcjonowaniu w środowisku szkolnym i wśród rówieśników, duży dyskomfort spowodowany objawami psychozy).

## Kryteria wykluczenia

1) Brak odpowiedzi na leczenie w adekwatnym badaniu klinicznym z użyciem CLO lub OLA<sup>d</sup>; 2) Niestabilne poważne choroby (w tym neurologiczne); 3) Ciąża lub planowane zajście w ciążę w ciągu pierwszych 3 miesięcy (czas trwania badania) u kobiet w wieku rozrodczym; 4) Karmienie piersią; 5) Uzależnienie lub nadużywanie substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy (wg kryteriów DSM-IV); IQ <70.

POPULACJA	CLO	OLA
Liczebność grup	12	13
Wiek w latach: średnia (SD)	11,7 (2,3)	12,8 (2,4)
Płeć (% kobiet)	33%	46%
Rasa biała (%)	58%	54%
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)	8,6 (2,7)	9,5 (2,2)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	3,1 (1,9)	3,3 (3,0)
Czas trwania poprzednich hospitalizacji z miesiącami: średnia (SD)	4,5 (7,3)	3,4 (2,6)
ADHD	33%	23%

Shaw 2006			
Choroby współistniejące w przeszłości (%)	ODD	17%	15%
	CD	8%	0%
	Depresja	42%	31%
	GAD	25%	0%
	OCD	33%	0%
	Specyficzna fobia	0%	8%
	Fobia społeczna	17%	0%
	Agorafobia lub napady paniki	0%	8%
Choroby współistniejące obecne w trakcie badania (%)	ADHD	33%	23%
	Zaburzenia lękowe	50%	8%
	Depresja	0%	0%
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwpsychotycznych: średnia (SD)	SGA	2,75 (1,3)	2,31 (0,9)
	FGA	1,25 (1,2)	1,15 (1,1)
Liczba leków przeciwpsychotycznych, w przypadku których stwierdzono niepowodzenie leczenia: mediana (zakres)		2 (2-4)	2 (2-4)
Wcześniejsze stosowanie badanego leku (%)	OLA	75%	46%
	CLO	25%	31%
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)		5,5 (0,7)	5,2 (0,7)
Wynik w skali SANS: średnia (SD)		48 (23)	46 (20)
Wynik w skali SAPS: średnia (SD)		35 (16)	29 (15)
Wynik w skali BPRS-24: średnia (SD)		61 (12)	57 (8)
Wynik w skali Bunney'a-Hamburga <sup>a</sup> : średnia (SD)	Psychoza	8,3 (2,4)	7,6 (2,2)
	Depresja	0,5 (0,9)	0,5 (1,3)
	Mania	0,6 (0,8)	1,1 (1,5)
	Lęk	2,3 (2,6)	0,8 (1,67)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CLO	OLA	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>CLO: Dawka stopniowo zwiększana do maksymalnej dawki 900 mg/dzień (Dawka początkowa 12,5 mg/dzień zwiększana każdego dnia o 25 mg, aż do osiągnięcia dawki 300 mg/dzień, dalsze zwiększanie dawki odbywało się zgodnie z oceną kliniczną).</li> <li>Podanie doustne, w formie identycznych tabletek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Dawka stopniowo zwiększana do maksymalnej dawki 20 mg/dzień (Dawka początkowa 5 mg/dzień zwiększona do 10 mg/dzień w dniu 12, 15 mg/dzień w 3 tygodniu, a następnie zgodnie z oceną kliniczną).</li> <li>Podanie doustne, w formie identycznych tabletek</li> </ul>	
Okres leczenia	8 tygodni oraz opcjonalnie 2 lata otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i> )		
Okres obserwacji	8 tygodni oraz opcjonalnie 2 lata otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i> )		

Shaw 2006		
<b>Kointerwencje</b>	Przed rozpoczęciem badania wszystkie stosowane leki były stopniowo odstawiane w okresie 1-4 tygodni, a następnie przechodzą do etapu wolnego od leków, który w zależności od stanu pacjenta trwał do 3 tygodni (średnia: 2,7 tygodnia; SD: 1,2 tygodnia). W trakcie trwania badania, poza opieką pielęgniarską, pacjenci otrzymywali również do edukację specjalną oraz terapię rekreacyjną i zajęciową (do 4 h dziennie).	
<b>Cross-over pacjentów</b>	W wypadku braku odpowiedzi na terapię, po ukończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania, pacjenci mieli możliwość rozpoczęcia leczenia OLA/CLO w ramach otwartej fazy badania (OL). Pacjenci, którzy otrzymali leczenie OLA w ramach OL: <ul style="list-style-type: none"> <li>OLA = 2/10 (20%)</li> <li>CLO = 0/8 (0%)</li> </ul> Pacjenci, którzy otrzymali leczenie CLO w ramach OL: <ul style="list-style-type: none"> <li>OLA = 8/10 (80%)</li> <li>CLO = 7/8 (88%)</li> </ul>	
<b>Uwagi</b>	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skalach CGI-S, SANS, SAPS, BPRS-24 oraz w skalach Bunney'a-Hamburga dla psychozy, depresji, manii i lęku (w 8. tyg.)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja blokowa (wielkość bloku 4)	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	TAK	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	OLA: 1/13 (8%) CLO: 0/12 (0%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	National Institute of Mental Health (NIMH)	

## Shaw 2006

Parametry  
podlegające ocenie  
w badaniu

- zmiana w skali SANS,
- zmiana w skali SAPS,
- zmiana w skali CGI-S,
- zmiana w skali BPRS-24,
- zmiana w skalach Bunney'a-Hamburga dla psychozy, depresji, manii i lęku,
- zmiana w masie ciała i BMI,
- zmiana w skali AIMS,
- zmiana w skali SAS,
- zmiany wynikach: badań laboratoryjnych, prób wątrobowych, EEG, EKG, pomiarów ciśnienia krwi,
- toksyczność terapii

Metody oceny  
stosowane w badaniu

- toksyczność terapii – brak danych

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit/hyperactivity disorder*); AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BPRS-C – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej-24 (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale-24*); CD – zaburzenia zachowania (ang. *conduct disorder*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *clinical global impression – severity of illness*); C-SSRS – Skala do Oceny Zachowań Samobójczych Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; GAD – uogólnione zaburzenia lękowe (ang. *generalized anxiety disorder*); 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*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); OCD – zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ang. *obsessive-compulsive disorder*); ODD – opozycyjne zaburzenia wyzywające (ang. *opposition defiant disorder*);

a) Dane pochodzą z publikacji głównej. Zgodnie z danymi z raportu dostępnego na stronie clinicaltrials.gov do badania włączano pacjentów w wieku 7-16lat;

b) Dane pochodzą z publikacji głównej. Zgodnie z danymi z raportu dostępnego na stronie clinicaltrials.gov do badania włączano również pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą schizofrenią, psychozą maniako-depresyjną lub zaburzeniami psychicznymi NOS (nieokreślonymi) (ang. *not otherwise specified*) (zgodnie z kryteriami DSM-IV);

c) Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako niewystarczająca odpowiedź z utrzymującymi się objawami, które w sposób znaczący zaburzają funkcjonowanie dziecka w opinii pacjenta, rodzica, osób sprawujących opiekę medyczną i pracowników szkoły lub wystąpienie nietolerowanych przez pacjenta działań niepożądanych;

d) Adekwatne badanie kliniczne zdefiniowane zostało jako 8-tygodniowe stosowanie OLA w dawce 20 mg/dzień lub CLO w dawce 200 mg/dzień;

e) Skala oceniająca stopień ciężkości psychozy depresji, manii lub lęku (w zależności od rodzaju skali), w której wyniki przyjmują wartość 0–7.

## C.4. OLA vs PLC (Kryzhanovskaya 2009)

## Kryzhanovskaya 2009

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni) z opcjonalną otwartą fazą badania: leczenie OLA (26 tygodni, zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OLA z PLC w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci (hospitalizowani i ambulatoryjni) w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, w tym podtypy: paranoidalna, dezorganizowana, katatoniczna, nie różnicowana i rezydualna (w oparciu o kryteria DSM-IV-TR, potwierdzoną w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnych); 2) Pacjenci zdolni do przeprowadzenia wszystkich wymaganych przez protokół badań; 3) Wynik ogólny w skali BPRS-C  $\geq 35$  (w tym  $\geq 3$  w przynajmniej jednym z ocenianych aspektów spośród wymienionych: halucynacje, urojenia oraz osobliwe fantazje); 4) Ujemny wynik testu ciążyowego u pacjentek w wieku rozrodczym; 6) Zrozumienie natury badania i podpisanie świadomej zgody zarówno przez pacjenta, jak i rodzica/opiekuna prawnego; 7) Zdolność pacjenta do polykania leku (bez zgmatania, rozpuszczania, itp.)

## Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym doustnej olanzapiny; 2) Przyjmowanie leku niezarejestrowanego w żadnym wskazanym w okresie 30 dni poprzedzających badanie; 3) Udokumentowana reakcja alergiczna na olanzapinę; 4) Wcześniejszy brak odpowiedzi na adekwatną dawkę/czas leczenia olanzapiną; 5) Potencjalne obawy dotyczące bezpieczeństwa; 6) Cięża, karmienie piersią lub odmowa przyjmowania skutecznej antykoncepcji; 7) Ostre/niestabilne stany medyczne; 8) Aktualne/spodziewane jednoczesne stosowanie leków psychotropowych (poza niektórymi benzodiazepinami i lekami antycholinergicznymi); 9) Poziom prolaktyny  $\geq 200$  ng/ml; 10) Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; 11) Uzależnienie od substancji (wg kryteriów DSM-IV-TR) w ciągu ostatnich 30 dni (poza kofeiną i nikotyną); 12) Aktualna diagnoza współistniejących zaburzeń psychicznych lub rozwojowych (wg kryteriów DSM-IV-TR).



Kryzhanovskaya 2009			
POPULACJA	OLA	PLC	
Liczebność grup	72	35	
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%	
Wiek w latach: średnia (SD)	16,1 (1,3)	16,3 (1,6)	
Płeć (% kobiet)	29%	31%	
Rasa biała (%)	72%	71%	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)	12,5 (3,2)	13,4 (2,8)	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy (%)	<12 lat	28%	20%
	≥12 lat	72%	80%
Wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych (%)	Ogółem	71%	86%
	ARI	4%	9%
	Chloropromazyna	8%	6%
	CLO	7%	11%
	Haloperidol	7%	17%
	Lewopromazyna	4%	9%
	OLA	11%	9%
	Piracetam	4%	9%
	QUE	15%	9%
	RIS	29%	46%
	Trifluoperazyna	6%	6%
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Ogółem	95,3 (14,1)	95,5 (14,1)
	Objawy pozytywne	22,8 (5,2)	22,7 (4,2)
	Objawy negatywne	24,9 (5,6)	24,8 (6,2)
Wynik w skali CGI-S (%), maksymalny wynik 7	4	33%	31%
	5	50%	46%
	6	17%	20%
	7	0%	3%
Wynik w skali BPRS-C: średnia (SD)	50,3 (10,0)	50,1 (8,6)	
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	OLA	PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Początkowa dawka 2,5 mg/dzień, zwiększana do maksymalnej dawki 20 mg/dzień, lub obniżona do 2,5 lub 5 mg/dzień zgodnie z decyzją badacza (w przypadku braku uzasadnionych obaw związanych z toksycznością dawka zwiększana do co najmniej 20 mg/dzień w 3 tygodniu badania)</li> <li>Przyjmowana doustnie, wieczorem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: przyjmowane doustnie, wieczorem</li> </ul>	
Okres leczenia	6 tygodni oraz opcjonalnie 26 tygodni otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i> )		



Kryzhanovskaya 2009		
<b>Okres obserwacji</b>	6 tygodni oraz opcjonalnie 26 tygodni otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i> )	
<b>Kointerwencje</b>	Badanie poprzedzone okresem wymywania, aby na co najmniej 2 dni przed randomizacją organizm pacjenta był wolny od innych leków przeciwpsychotycznych. Stosowanie benzodiazepin (2 mg/dzień ekwiwalentów lorazepamu) dopuszczone, jednak w okresie nie dłuższym niż 3 następujące po sobie dni badania. Dopuszczone stosowanie leków antycholinergicznych (dawki 2-6 mg/dzień). Stosowanie innych leków przeciwpsychotycznych było niedozwolone.	
<b>Cross-over pacjentów</b>	W wypadku braku odpowiedzi na terapię (<20% obniżenie wyniku w skali BPRS-C oraz CGI-S po przynajmniej 3 tygodniach leczenia) dopuszczono możliwość rozpoczęcia leczenia OLA w ramach otwartej fazy badania (OL) niezależnie od przypisanego wcześniej schematu leczenia przed zakończeniem fazy podwójnie zaślepionej <sup>a</sup> .	
<b>Uwagi</b>	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	Zmiana w skali BPRS-C (w 6. tyg.)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja z wykorzystaniem bloków 2:1.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak informacji	
<b>Zaślepienie</b>	Brak informacji o osobach zaślepionych (z wyjątkiem informacji o podwójnym zaślepieniu)	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) <sup>b</sup> Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	OLA: 23/72 (32) PLC: 20/35 (57)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly and Company	

## Kryzhanovskaya 2009

Parametry  
podlegające ocenie  
w badaniu

- zmiana w skali BPRS-C,
- zmiana w skali PANSS,
- zmiana w skali CGI-S,
- zmiana w skali CGI-I,
- zmiana w skali OAS,
- wskaźnik odpowiedzi pacjenta zdefiniowany jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyn. ku BPRS-C w porównaniu do wartości wyjściowych oraz wynik w skali CGI-S  $\leq 3$ ,
- zmiana w masie ciała,
- zmiany w wynikach: badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów ciśnienia krwi i parametrów życiowych,
- toksyczność terapii

Metody oceny  
stosowane w badaniu

- toksyczność terapii – brak danych

BPRS-C – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej dla Dzieci (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale for Children*); 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*); DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); OAS – Skala Jawnej Agresji (ang. *Overt Aggression Scale*).

a) Brak informacji o liczbie pacjentów, którzy przeszli do otwartej fazy badania (OL) po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej. Brak efektów terapii odnotowano u 20 pacjentów w ramieniu OLA oraz 18 pacjentów w ramieniu PLC.

b) Z wyjątkiem wyników dla skali PANSS i OAS (n = 71 w grupie pacjentów przyjmujących olanzapinę oraz n = 35 w grupie pacjentów przyjmujących PLC).

c) Osoby dokonujące oceny BPRS-C zostały przeszkolone i przetestowane pod kątem spójności ocen.

## C.5. OLA vs RIS (Mozes 2006)

## Mozes 2006

Jednoośrodkowe randomizowane, otwarte, prospektywne, porównawcze badanie w układzie grup równoległych (12 tygodni, zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RIS i OLA w terapii ostrej fazy u pacjentów z dziecięcą schizofrenią.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 9–14 lat ze zdiagnozowaną dziecięcą schizofrenią, hospitalizowani na Oddziale Psychiatrii Dziecięcej w Ness Ziona Mental Health Center; 2) Diagnoza oparta na częściowo strukturyzowanym wywiadzie Dziecięcego Harmonogramu Dotyczącego Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiek Szkolnym przeprowadzonym przez dwóch psychiatrów, wyspecjalizowanych w terapii dzieci i dorosłych oraz w oparciu o kryteria DSM-IV.

## Kryteria wykluczenia

1) Pacjenci z opóźnieniem umysłowym

POPULACJA	RIS	OLA	
Liczebność grup	13	12	
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%	
Wiek w latach: średnia (SD)	10,71 (1,43)	11,5 (1,64)	
Płeć (% kobiet)	62%	59%	
Rasa biała (%)	72%	71%	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)	9,0 (3,7)	9,1 (2,5)	
Typ schizofrenii (%)	Zaburzenia schizofrenopodobne	31%	50%
	Schizofrenia paranoidalna	31%	17%
	Schizofrenia zdeorganizowana	31%	25%
	Schizofrenia nieokreślona	8%	8%

Mozes 2006			
Choroba współistniejąca (%)	OCD	23%	0%
	ADHD	8%	17%
	Padaczka uogólniona	15%	0%
	Neurofibromatoza	8%	0%
	Rodzinna gorączka śródziemnomorska	0%	8%
	Przewlekłe zaburzenie motoryczne	0%	8%
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Ogółem	93,85 (27,14)	92,75 (26,93)
	Objawy pozytywne	25,52 (7,63)	24,83 (6,88)
	Objawy negatywne	20,76 (10,05)	20,41 (9,01)
	Ogólna psychopatologia	47,46 (16,25)	47,50 (13,76)
Wynik w skali BPRS: średnia (SD)		53,00 (15,20)	54,15 (17,02)
Wynik w skali CGAS: średnia (SD)		3,71 (1,48)	3,83 (0,93)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	RIS	OLA	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS: Dawka 0,25–4,5 mg/dzień; średnia dawka (SD): 1,62 (1,02) mg/dzień</li> <li>Dawka początkowa: 0,25 mg dostosowana do stanu klinicznego pacjenta i działań niepożądanych</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Dawka 2,5-20 mg/dzień; średnia dawka (SD): 8,18 (4,41)</li> <li>Dawka początkowa: 2,5 mg dostosowana do stanu klinicznego pacjenta i działań niepożądanych</li> </ul>
Okres leczenia	12 tygodni		
Okres obserwacji	12 tygodni		
Kointerwencje	Badanie miało charakter leczenia dodatkowego, dozwolone było stosowanie innych leków niż przeciwpsychotyczne (2–12 tygodni). Biperyden podawany w zależności od stanu klinicznego pacjenta.		
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I° punkt końcowy	Zmiana w skali PANSS w 12. tyg.		
Randomizacja	TAK, brak szczegółów dotyczących metody randomizacji		
Ukrycie kodu randomizacji	Brak danych		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)		
Utrata z badania n/N (%)	RIS: 4/13 (31%) OLA: 1/12 (8%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		

Mozes 2006		
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie
	DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDÓW	Wysokie
<b>Sponsor badania</b>	Brak danych	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>• zmiana w skali PANSS (objawy pozytywne i negatywne),</li> <li>• zmiana w skali BPRS,</li> <li>• zmiana w skali SAS,</li> <li>• zmiana w skali BAS,</li> <li>• zmiana w skali CGAS,</li> <li>• zmiana w masie ciała,</li> <li>• zmiany w wynikach pomiaru pulsu i ciśnienia krwi,</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

BAS – skala akatyzy Barnesesa (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); BPRS – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); 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*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*)

## C.6. PAL PRT vs PLC (Singh 2011)

Singh 2011
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. <i>double-blind</i> ) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni, zakończone).
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PAL o przedłużonym uwalnianiu (PRT) z PLC w terapii ostrej fazy schizofrenii u młodzieży.
<b>Kryteria włączenia</b>
1) Pacjenci w wieku 12-17 lat; 2) Waga $\geq 29$ kg; 3) Zdiagnozowana schizofrenia w oparciu o kryteria DSM-IV na co najmniej rok przed badaniami przesiewowymi; 4) Wynik PANSS 60-120 w trakcie badań przesiewowych, wskazujący na ostry, objawowy epizod schizofrenii; 5) Pacjenci, którzy brali udział w co najmniej jednym adekwatnym badaniu klinicznym leku przeciwpsychotycznego; 6) Diagnoza schizofrenii potwierdzona przez wykwalifikowanych oceniających o odpowiednim doświadczeniu i przeszkoleniu dydaktycznym (przeprowadzonym na spotkaniu z badaczami oraz poprzez moduły on-line), zgodnie z Dziecięcym Harmonogramem Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym-Teraźniejszość i Życie wraz ze wszystkimi suplementami; 10) Pacjenci niestanowiący zagrożenia dla siebie ani innych; 11) Pacjenci z odpowiednim wsparciem rodzinnym umożliwiającym leczenie ambulatoryjne.
<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) Diagnoza inna niż schizofrenia (według kryteriów DSM-IV); 2) Uzależnienie od substancji (według kryteriów DSM-IV) w okresie 3 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe; 3) Pacjenci z padaczką, złośliwym zespołem neuroleptycznym, zespołem encefalopatii, dyskinezą późną insulinozależną cukrzycą oraz jakąkolwiek inną znaczną/niestabilną chorobą nerek, wątroby, układu krążenia, oddechowego, krwionośnego, dokrewnego, immunologicznego lub ogólnoustrojową w historii medycznej; 4) Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem „torsade de pointes” lub nagłej śmierci (w ocenie badacza); 5) Pacjenci otrzymujący klozapinę (na 2 miesiące przed pierwszą wizytą), leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu (2 cykle terapeutyczne przed pierwszą wizytą) lub terapię elektrowstrząsami (na 3 miesiące przed pierwszą wizytą); 6) Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią; 7) Łagodne, umiarkowane lub ciężkie upośledzenie umysłowe (udokumentowane IQ <70).

Singh 2011					
POPULACJA	PAL PRT 1,5 mg (niska dawka)	PAL PRT 3 / 6 mg (średnia dawka)	PAL PRT 6 / 12 mg (wysoka dawka)	PLC	
Liczebność grup	54	48	47	51	
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%	100%	100%	
Wiek w latach: średnia (SD)	15,1 (1,5)	15,3 (1,6)	15,5 (1,6)	15,7 (1,4)	
Płeć (% kobiet)	44%	35%	30%	55%	
Rasa biała (%)	65%	71%	68%	69%	
Waga w kilogramach: średnia (SD)	60,4 (16,1)	57,7 (14,6)	61,5 (16,1)	59,5 (16,5)	
Waga w kilogramach (%)	<51	35%	33%	28%	27
	≥51	65%	67%	72%	73
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	22,2 (4,9)	21,4 (4,0)	21,9 (4,3)	21,8 (5,6)	
Kategoria BMI (%)	Prawidłowe (<25)	80%	81%	81%	88
	Nadwaga (25 do ≤30)	15%	17%	11%	8
	Otyłość (≥30)	6%	2%	9%	4
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)	12,5 (2,9)	13 (1,9)	12,8 (3,2)	13,4 (2,4)	
Wcześniejsza hospitalizacja (%)	Brak	48%	40%	38%	50%
	Raz	26%	35%	32%	17%
	Dwa razy	11%	13%	13%	25%
	Trzy razy	4%	2%	9%	8%
	≥ cztery razy	11%	10%	9%	12%
	Ogółem	94%	87%	92%	85%
Wcześniejsza terapia przeciwpsychotyczna (%)	SGA	67%	65%	67%	57%
	FGA	41%	33%	46%	40%
	Leki na objawy pozapiramidowe	25%	24%	38%	40%
	Benzodiazepiny	37%	24%	35%	23%
	Przeciwdepresyjne	16%	13%	13%	17%
	Leki stabilizujące nastroj i przeciwpadaczkowe	12%	15%	8%	11%
	Leki na objawy pozapiramidowe	4%	15%	29%	0%
Jednocześnie stosowane leki (%)	Benzodiazepiny	24%	33%	32%	37%
	Propranolol	2%	2%	4%	0%
	Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)	90,6 (12,13)
Wynik w skali CGI-S: średnia (zakres)	4,0 [2; 6]	5,0 [3; 6]	4,0 [3; 6]	4,0 [3; 6]	
Wynik w skali CGAS: średnia (SD)	48,4 (11,82)	47,2 (11,36)	46,5 (11,96)	48,8 (11,23)	
Objawy pozytywne	25,0 (4,86)	24,6 (4,50)	24,5 (4,33)	25,4 (4,89)	

Singh 2011					
Wyniki w skali PANSS (Marder factor scores): średnia (SD)	Objawy negatywne	22,9 (5,35)	23,9 (5,26)	24,0 (5,10)	22,8 (5,16)
	Dezorganizacja myśli	22,3 (4,64)	21,6 (5,23)	21,8 (5,68)	20,9 (4,23)
	Niekontrolowana wrogość / ekscytacja	12,0 (3,81)	10,9 (2,69)	11,4 (3,72)	11,8 (3,45)
	Lęk / depresja	9,5 (2,41)	9,7 (2,98)	9,8 (3,38)	9,7 (3,32)
INTERWENCJA					
Schemat leczenia	PAL PRT 1,5 mg (niska dawka)	PAL PRT 3 / 6 mg (średnia dawka)	PAL PRT 6 / 12 mg (wysoka dawka)	PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAL PRT: 1,5 mg (1 tabletkę) raz dziennie</li> <li>Tabletki umieszczone w nieprzezroczystych kapsułkach w celu zapewnienia zaślepienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAL PRT: 3 mg (1 tabletkę) raz dziennie (pacjenci &lt;51 kg) lub 6 mg (1 tabletkę) raz dziennie (pacjenci ≥51kg)</li> <li>Tabletki umieszczone w nieprzezroczystych kapsułkach w celu zapewnienia zaślepienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAL PRT 6 mg (1 tabletkę) raz dziennie (pacjenci &lt;51 kg) lub 12 mg (1 tabletkę) raz dziennie (pacjenci ≥51kg)</li> <li>Tabletki umieszczone w nieprzezroczystych kapsułkach w celu zapewnienia zaślepienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: 1 tabletkę raz dziennie</li> <li>Tabletki umieszczone w nieprzezroczystych kapsułkach w celu zapewnienia zaślepienia</li> </ul>	
Okres leczenia	6 tygodni				
Okres obserwacji	6 tygodni				
Kointerwencje	Zabronione stosowanie leków przeciwdepresyjnych, litu, leków przeciwpsychotycznych, psychostymulantów, leków przeciwpadaczkowych, uspokajających, β-blokerów (z wyjątkiem propranololu na akatyzię), leków na chorobę Parkinsona (poza benztropiną i biperidenem) oraz inhibitorów acetylocholinoesterazy. Stosowanie benzodiazepin (lorazepamu do 3 mg/dzień lub jego ekwiwalentu) było dozwolone w ramach terapii ratunkowej, kiedy było to uzasadnione klinicznie, zarówno trakcie badań przesiewowych, jak fazy wymywania oraz do 21 dnia podwójnie zaślepionej fazy badania (poza okresem 8 godzin poprzedzających ocenę behawioralną). Stosowanie β-blokerów (wyłącznie propranololu) oraz leków przeciwparkinsonowskich (wyłącznie beztropiny: 1-2 mg dwa razy dziennie lub biperidenu: 2 mg trzy razy dziennie) było dozwolone w trakcie trwania podwójnie zaślepionej fazy badania w celu łagodzenia akatyzi oraz objawów pozapiramidowych. Dozwolone było również stosowanie leków, jeśli było to wymagane innymi aktualnie występującymi stanami chorobowymi (ból głowy zaparcie, ból brzucha).				
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony				
Uwagi	Brak				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
I° punkt końcowy	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.				
Randomizacja	TAK, komputerowa z użyciem permutowanych bloków i stratyfikacją ze względu na ośrodek.				
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, z użyciem systemu IVRS				
Zaślepienie	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki				

Singh 2011		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności) <sup>b</sup> Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	PAL PRT (niska dawka): 19/54 (35%) PAL PRT (średnia dawka): 8/48 (17%) PAL PRT (wysoka dawka): 11/48 (23%) PLC: 25/51 (49%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wyn kach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PANSS,</li> <li>• zmiana w podskalach PANSS (<i>Marder factor scores</i>)<sup>a</sup>,</li> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• zmiana w skali CGAS,</li> <li>• zmiana w skali AIMS,</li> <li>• zmiana w skali SAS,</li> <li>• zmiana w skali BAS,</li> <li>• zmiana w skali CGAS,</li> <li>• zmiana wzrostu i masy ciała,</li> <li>• zmiany w wyn kach badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych,</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiana w skali VAS (jakość snu i senność w ciągu dnia)<sup>c</sup></li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BAS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); BPRS – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); 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*); DSM-IV – ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; IVRS – ang. *Interactive Voice Response System*; SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*);

a) Modyfikacja skali PANSS obejmująca ocenę w podzielię na 5 domen.

b) Z analizy ITT wykluczono jednego pacjenta z grupy wysokiej dawki, u którego nie wykonano pomiaru skuteczności;

c) Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov.

## C.7. PAL PRT vs ARI (Savitz 2015)

Savitz 2015	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. <i>double-blind</i> ) badanie III fazy w układzie grup równoległych (26 tygodni, zakończone).	
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PAL o przedłużonym uwalnianiu (PRT) z ARI w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią.	

## Savitz 2015

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci (hospitalizowani i ambulatoryjni) w wieku 12–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (w oparciu o kryteria DSM-IV)  $\geq 1$  rok przed badaniami przesiewowymi; 2) Masa ciała  $\geq 29$  kg; 3) Wynik PANSS w trakcie badań przesiewowych w zakresie 60-120; 4)  $\geq 1$  wcześniejsze leczenie lekiem przeciwpsychotycznym; 5) Diagnoza schizofrenii potwierdzona z użyciem Dziecięcego Harmonogramu Dotyczącego Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnych - Teraźniejszość i Życie; 6) Pacjenci z co najmniej umiarkowanymi objawami schizofrenii, którzy w ocenie klinicysty nie otrzymują optymalnego leczenia; 7) Kobiety niezdolne do zajścia w ciążę, aktywne seksualnie i stosujące skuteczną metodę antykoncepcji przynajmniej miesiąc przed rozpoczęciem badania oraz kobiety przed inicjacją seksualną wyrażające zgodę na abstynencję lub stosowanie środków antykoncepcyjnych; 8) Pacjenci niestanowiący zagrożenia dla siebie i innych; 9) Pacjenci z odpowiednim wsparciem rodzinnym umożliwiającym leczenie ambulatoryjne.

## Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeń depresyjnych, schizoafektywnych, schizofrenopodobnych, autystycznych, opóźnienia umysłowego, pierwotnych zaburzeń psychotycznych wywołanych substancją psychoaktywną, zaburzeń dysocjacyjnych lub uzależnienia od substancji (wg kryteriów DSM-IV); 2) Występowanie w przeszłości chorób, takich jak: padaczka, złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół encefalopatyczny, późna dyskineza lub cukrzyca insulinozależna; 3) Stosowanie klozapiny (2 miesiące przed badaniami przesiewowymi), leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu (2 cykle terapeutyczne przed badaniami przesiewowymi) lub terapii elektrowstrząsami (3 miesiące przed pierwszą wizytą); 4) Kobiety w wieku rozrodczym nie zachowujące abstynencji seksualnej, w ciąży lub karmiące piersią; 5) Choroby współtowarzyszących, takich jak ADHD wymagających stosowania leków.

POPULACJA		PAL PRT	ARI
Liczebność grup		112 <sup>a</sup>	114 <sup>a</sup>
Choroba: schizofrenia (%)		100%	100%
Wiek w latach: średnia (SD)		15,3 (1,46)	15,4 (1,45)
Wiek (%)	12–14 lat	29%	26%
	15–17 lat	71%	74%
Płeć (% kobiet)		35%	33%
Rasa biała (%)		75%	77%
Waga w kilogramach: średnia (SD)		59,2 (15,47)	60,4 (14,55)
Kategoria BMI:	Niedowaga	6%	10%
	Prawidłowe	76%	71%
	Nadwaga	11%	11%
	Otyłość	7%	9%
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		2,04 (1,7)	2,84 (2,37)
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)		13,2 (2,06)	12,6 (2,76)
Liczba pacjentów hospitalizowanych (%)		63%	60%
Czas trwania ostatniej hospitalizacji w dniach: średnia (SD)		55,2 (49,46)	66,8 (71,34)
Czas trwania ostatniej hospitalizacji (%)	$\leq 7$ dni	4%	1%
	>7 dni do $\leq 30$ dni	30%	24%
	>30 dni do $\leq 90$ dni	54%	59%
	>90 dni do $\leq 180$ dni	7%	7%
	>180 dni do $\leq 1$ rok	4%	6%
	>1 rok do $\leq 2$ lata	0%	3%
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)		89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Wynik w skali CGI-S (%)	Łagodny	3%	3%



Savitz 2015			
	Umiarkowany	60%	61%
	Znaczny	35%	30%
	Ciężki	3%	6%
Wynik w skali PSP: średnia (SD)		49,8 (10,32)	49,2 (10,21)
Wcześniejsze stosowanie leków psychotropowych (%)	Ogółem	91%	96%
	Przeciwpowikotyczne	88%	90%
	SGA	67%	57%
	RIS	41%	33%
	OLA	9%	13%
	QUE	13%	7%
	PAL	9%	7%
	Amisulpiryd	4%	5%
	FGA	36%	41%
	Haloperidol	14%	18%
	Chlorpromazyna	16%	14%
	Trifluoperazyna	14%	10%
	Zuklopentiksol	2%	6%
Tiorydazyna	3%	5%	
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PAL PRT	ARI	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAL PRT: Dawka 6 mg (1 kapsułka doustnie) w trakcie pierwszego tygodnia badania, a następnie dawka 3, 6 lub 9 mg do 26 tygodnia. Wszystkie kapsułki przyjmowane były doustnie, raz dziennie, rano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARI: Dawka stopniowo zwiększana do 10 mg (1 kapsułka doustnie): 2 mg w pierwszym dniu, 2,5 mg w drugim dniu, 5 mg w trzecim dniu, 10 mg w piątym dniu, a następnie począwszy od dnia ósmego dawka 5, 10 lub 15 mg aż do 26 tygodnia. Wszystkie kapsułki przyjmowane były doustnie, raz dziennie, rano.</li> </ul>	
Okres leczenia	26 tygodni (8 tygodni leczenia fazy ostrej i 18 tygodni leczenia podtrzymującego)		
Okres obserwacji	26 tygodni (8 tygodni leczenia fazy ostrej i 18 tygodni leczenia podtrzymującego)		
Kointerwencje	<p>Niedozwolone stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwpowikotycznych psychostymulantów lub innych agonistów dopaminowych (np. dekstroamfetaminy, metyfenidatu), niektórych leków uspokajających (w tym barbituranów), leków nasennych i anksjolityków, stabilizatorów nastroju i leków przeciwpadaczkowych (np. lit, fenytoina) w jakimkolwiek wskazaniu, terapii elektrowstrząsami lub jakichkolwiek leków będących umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 lub CYP2D6 (np. karbamazepiny, kwasu walproinowego, paroksetyny, fluoksetyny). W trakcie badań przesiewowych, wszystkie leki przeciwpowikotyczne były odstawiane w okresie równym przynajmniej 5 okresom półtrwania leku przed poprzedzającą badanie oceną pacjenta. Dozwolone było stosowanie niektórych leków psychotropowych, takich jak: leki przeciwdepresyjne (poza inhibitorami enzymów), niektóre benzodiazepiny (w limitowanych dawkach zależnych od fazy badania), niebenzodiazepinowe leki nasenne, leki przeciwcholinergiczne, miejscowe leki przeciwgrzybicze, leki przeciwzapalne (poza ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami), blokery receptora H<sub>2</sub> oraz leczenie ratunkowe niepokoju, pobudzenia, bezsenności lub objawów pozapiramidowych.</p>		
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony		
Uwagi	Brak		

Savitz 2015		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali PANSS w 8. tyg.	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa (1:1) z użyciem permutowanych bloków i stratyfikowana ze względu na ośrodek.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności) Bp: ITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	PAL PRT: 28/113 (25%) ARI: 26/115 (23%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	Janssen Research & Development, LLC	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>• zmiana w skali PANSS (objawy negatywne i pozostałe podskale),</li> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• zmiana w skali PSP,</li> <li>• zmiana w skali BARS,</li> <li>• zmiana w skali AIMS</li> <li>• zmiana w skali SARS,</li> <li>• stabilność kliniczna<sup>b</sup>,</li> <li>• zmiana w masie ciała</li> <li>• zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, pomiarach EKG, parametrów życiowych, insulinooporności oraz funkcji komórek β,</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit/hyperactivity disorder*); AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala aktywności Barnesesa (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *clinical global impression – severity of illness*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; SARS – skala oceny Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); PSP – ang. *Personal and Social Performance*;

a) Charakterystyka podana przez autorów badania uwzględniała populację ITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności), pominięto 1 pacjenta z grupy PAL oraz 1 pacjenta z grupy ARI (ogólna liczba zrandomizowanych pacjentów = 28);

b) Stabilność kliniczna definiowana jako  $\geq 20\%$  poprawa wyniku w skali PANSS oraz wynik w skali CGI-S  $\leq 4$  w 56 i 182 dniu badania, brak hospitalizacji spowodowanej chorobą psychiczną oraz brak występowania klinicznie istotnych myśli morderczych lub samobójczych od 56 do 182 dnia badania.

## C.8. QUE vs PLC (Findling 2012)

### Findling 2012

Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni, zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo QUE z PLC w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią.

#### Kryteria włączenia

1) Pacjenci (hospitalizowani i ambulatoryjni) w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (w oparciu o kryteria DSM-IV-TR) potwierdzoną zgodnie z Dziecięcym Harmonogramem Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiek Szkolnym – Teraźniejszość i Życie; 2) Objawy przebiegu choroby w momencie dołączenia do badania; 3) Wynik PANSS w trakcie badań przesiewowych  $\geq 60$ , w tym  $\geq 4$  w przynajmniej jednym z wymienionych objawów: urojenia, konceptualna dezorganizacja, halucynacje, co odpowiada przynajmniej umiarkowanym objawom schizofrenii; 4) Pisemna zgoda na udział w badaniu podpisana zarówno przez pacjenta, jak i rodzica lub opiekuna prawnego; 5) Rodzice lub opiekunowie prawni zdolni do towarzyszenia pacjentowi na każdej z zaplanowanej wizyty.

#### Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeń schizoafektywnych, schizofrenopodobnych, zaburzeń psychicznych NOS (nieokreślonych) lub zespołu stresu pourazowego (wg kryteriów DSM-IV); 2) Chorzy, których psychoza wywołana została chorobą lub stosowanym leczeniem; 3) Występowanie w przeszłości prób samobójczych, ryzyko niebezpieczeństwa dla otoczenia lub zachowanie niebezpieczne dla otoczenia w ocenie badacza w ciągu ostatnich trzech miesięcy; 4) Nadużywanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych (wg kryteriów DSM-IV); 5) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; 6) Hospitalizacja z powodu cukrzycy lub jej powikłań w przeciągu ostatnich trzech miesięcy; 7) Choroba nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego, krwionośnego, hormonalnego, narządu wzroku lub inna choroba oceniona jako niestabilna, mogąca zaburzać wyniki stosowanego leczenia lub ulegać pogorszeniu ze względu na jego stosowanie; 8) Ciąża lub karmienie piersią; 9) Pacjenci ze znana nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie kwetiapiną; 9) Pacjenci, którzy zostali uprzednio włączeni do analizowanego badania.

POPULACJA	QUE 400 mg	QUE 800 mg	PLC	
Liczebność grup	73	74	75	
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%	100%	
Wiek w latach: średnia (SD)	15,45 (1,25)	15,45 (1,34)	15,34 (1,39)	
Płeć (% kobiet)	41%	41%	42%	
Rasa biała (%)	62%	59%	58%	
Waga w kilogramach: średnia (SD)	60,95 (19,10)	61,73 (14,67)	62,47 (14,36)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	21,82 (5,57)	22,46 (4,57)	22,67 (4,72)	
Hospitalizacja w trakcie badań przesiewowych	42%	38%	49%	
	Zdezorganizowana	8%	7%	7%
Podtyp schizofrenii wg DSM-IV-TR %	Paranoidalna	73%	68%	71%
	Rezydualna	0%	1%	0%
	Niezróżnicowana	19%	24%	22%
Czas od pierwszej postawionej diagnozy schizofrenii w latach: średnia (SD)	2,34 (2,274)	2,54 (2,500)	2,22 (1,465)	
Wiek rozpoczęcia leczenia przeciwpsychotycznego: średnia (SD)	13,45 (3,541)	13,72 (3,081)	13,61 (2,960)	
	Ogółem	96,2 (17,68)	97,0 (15,26)	96,7 (17,97)
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Objawy pozytywne	23,3 (5,80)	23,8 (2,84)	24,5 (5,57)
	Objawy negatywne	25,4 (5,65)	25,8 (4,53)	24,8 (5,85)
	Pobudzenie/agresja	8,7 (3,86)	8,3 (3,74)	8,3 (3,98)

Finding 2012				
	<b>Agresja/wrogość</b>	11,6 (4,99)	11,8 (4,69)	12,0 (4,90)
	<b>Depresja</b>	10,4 (4,00)	9,9 (3,39)	10,2 (3,46)
	<b>Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)</b>	4,7 (0,77)	4,6 (0,76)	4,7 (0,67)
	<b>Wynik w skali CGAS: średnia (SD)</b>	43,4 (9,16)	42,6 (11,12)	41,8 (11,39)
	<b>Wynik w skali BPRSd: średnia (SD)</b>	53,6 (10,74)	53,8 (8,86)	54,1 (10,57)
	<b>Wynik w skali CGSQ: średnia (SD)</b>	6,7 (1,98)	6,6 (2,11)	6,5 (2,04)
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	QUE 400 mg	QUE 800 mg	PLC	
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QUE: Dawka stopniowo zwiększana do 100 mg/dzień (50 mg w dniu pierwszym, 100 mg w drugim dniu, a następnie zwiększana o 100mg/dzień aż do osiągnięcia dawki docelowej w dniu 5)</li> <li>• Tabletki o identycznym smaku i kolorze w celu zapewnienia zaślepienia przyjmowane doustnie 2 razy dziennie (z opcją zwiększenia dawkowania do 3 razy dziennie w zależności od obserwowanego profilu tolerancji leczenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QUE: Dawka stopniowo zwiększana do 100 mg/dzień (50 mg w dniu pierwszym, 100 mg w drugim dniu, a następnie zwiększana o 100mg/dzień aż do osiągnięcia dawki docelowej w dniu 9)</li> <li>• Tabletki o identycznym smaku i kolorze w celu zapewnienia zaślepienia przyjmowane doustnie 2 razy dziennie (z opcją zwiększenia dawkowania do 3 razy dziennie w zależności od obserwowanego profilu tolerancji leczenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC: Tabletki o identycznym smaku i kolorze w celu zapewnienia zaślepienia przyjmowane doustnie 2 razy dziennie.</li> </ul>	
<b>Okres leczenia</b>	6 tygodni			
<b>Okres obserwacji</b>	6 tygodni			
<b>Kointerwencje</b>	Stosowanie wybranych leków przeciwdepresyjnych (citalopram, escitalopram, sertralina, bupropion, wenlafaksyna) było dozwolone, jeśli uzyskano stabilizację dawki 30 dni przed dołączeniem do badania. Dozwolone było również stosowanie lorazepamu (lub jego benzodiazepinowego ekwiwalentu) w dawce do 4 mg/dzień, jednak maksymalnie przez 4 dni w każdym tygodniu badania. Użycie leków przeciwpsychotycznych, psychostymulantów, inhibitorów/induktorów receptora CYP3A4, inhibitorów monoaminoooksydazy, atomoksetyny oraz innych niż wymienione powyżej leków przeciwdepresyjnych było zabronione w trakcie trwania badania.			
<b>Cross-over pacjentów</b>	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony			
<b>Uwagi</b>	Brak			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority			
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali PANSS (ogółem) w 6. tyg.			
<b>Randomizacja</b>	TAK, centralny system randomizacji z wykorzystaniem bloków 1:1:1 i stratyfikacją ze względu na płeć.			
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych.			
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz			

Finding 2012		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności leku) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	QUE 400 mg: 17/73 (23%) QUE 800 mg: 13/74 (18%) PLC: 28/75 (37%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wyn kające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wyn kające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	AstraZeneca	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie,</li> <li>zmiana w podskalach skali PANSS,</li> <li>zmiana w skali CGI-S i CGI-I,</li> <li>zmiana w skali CGAS,</li> <li>zmiana w skali CGSQ,</li> <li>zmiana w masie ciała,</li> <li>zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych, EKG,</li> <li>zmiana w skalach SAS, AIMS, BARS,</li> <li>CSCS u pacjentów z myślami i zamiarami samobójczymi,</li> <li>toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); BPRSd – ang. *PANSS-derived Brief Psychiatric Scale*; 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*; CSCS – ang. *Columbia Suicidality Classification scale*; DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*)

## C.9. RIS vs OLA vs QUE (Jensen 2008)

Jensen 2008
Randomizowane, otwarte, pilotażowe badanie kliniczne w układzie grup równoległych (12 tygodni, zakończone).
Badanie kliniczne mające na celu rozstrzygnięcie kwestii związanych z projektem, metodami pomiaru i analizy wyników planowanego randomizowanego badania klinicznego oraz wstępne porównanie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trzech leków z grupy SGA: RIS, OLA i QUE w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną psychozą.
<b>Kryteria włączenia</b>
1) Pacjenci w wieku 12–18 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi, schizofrenopodobnymi lub zaburzeniami psychicznymi NOS (nieokreślonymi); 2) Diagnoza oparta na klinicznym i strukturyzowanym wywiadzie Dziecięcego Harmonogramu Dotyczącego Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym przeprowadzonym przez psychiatrę wyspecjalizowanego w leczeniu dzieci i młodzieży; 3) Obecność przynajmniej jednego pozytywnego lub negatywnego objawu schizofrenii w ciągu ostatnich 2 tygodni lub co najmniej umiarkowany stopień ciężkości objawów w skali PANSS; 4) Pacjenci w dobrym stanie zdrowia fizycznego, bez chorób, których objawy mogłyby naśladować

## Jensen 2008

objawy psychozy lub prowadzić do trudności w leczeniu badanymi lekami; 5) Odstawienie wszystkich przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych 1–4 dni przed rozpoczęciem badania.

## Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza opóźnienia umysłowego, zaburzeń afektywnych (np. choroby afektywnej dwubiegunowej, depresji) z objawami psychotycznymi; 2) Aktualne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 3) Występujące w przeszłości ciężkie niepożądane lub brak odpowiedzi w adekwatnym badaniu klinicznym któregośkolwiek z leków; 4) Ciąża lub brak zgody na stosowanie środków antykoncepcyjnych; 5) Obecność ciężkiej lub niestabilnej choroby; 6) Pacjenci z zespołem stresu pourazowego, historią medyczną choroby obsesyjno-kompulsywnej, nadużywania/uzależnienia od substancji lub całościowych zaburzeń rozwojowych, jeśli były one głównym powodem aktualnych objawów; 7) Kobiety karmiące piersią; 8) Obecność chorób, które mogłyby powodować zaburzenie wyników badania, takich jak padaczka, choroby tarczycy, wątroby, AIDS itd.; 9) Stosowanie leków będących induktorami lub inhibitorami enzymu CYP3A4.

POPULACJA	RIS	OLA	QUE	
Liczebność grup	10	10	10	
Choroba (%)	Schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne lub schizofrenopodobne	100%	40%	70%
	Zaburzenia psychiczne NOS (nieokreślone)	0%	60%	30%
Wiek w latach: średnia (SD)	15,6 (2,5)	15,3 (1,5)	14,8 (2,3)	
Płeć (% kobiet)	20%	50%	50%	
Rasa biała (%)	70%	50%	60%	
Status socjoekonomiczny rodziców <sup>a</sup> : średnia	3	3	3	
IQ w pełnej skali <sup>b</sup> : średnia (SD)	82,4 (21,2)	95,9 (5,5)	85,5 (9,8)	

## INTERWENCJA

Schemat leczenia	RIS	OLA	QUE
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS: Dawka początkowa 0,5 mg/dzień, stopniowo zwiększana o 0,5-1 mg co 2-3 dni do maksymalnej dawki 6 mg/dzień</li> <li>Leki przyjmowane raz dziennie, wieczorem, jeśli w opinii lekarza było to konieczne, dawkowanie mogło zostać zmienione na schemat: 2 razy dziennie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Dawka początkowa 5 mg/dzień, stopniowo zwiększana o 5 mg co 3 dni do maksymalnej dawki 20 mg/dzień</li> <li>Leki przyjmowane raz dziennie, wieczorem, jeśli w opinii lekarza było to konieczne, dawkowanie mogło zostać zmienione na schemat: 2 razy dziennie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QUE: Dawka początkowa 100 mg/dzień, stopniowo zwiększana o 100 mg co 2-3 dni do maksymalnej dawki 800 mg/dzień</li> <li>Leki przyjmowane raz dziennie, wieczorem, jeśli w opinii lekarza było to konieczne, dawkowanie mogło zostać zmienione na schemat: 2 razy dziennie.</li> </ul>
Okres leczenia	12 tygodni		
Okres obserwacji	12 tygodni		
Kointerwencje	Wszystkie stosowane leki przeciwpsychotyczne należało ostawić w okresie 1–14 dni w zależności od stanu klinicznego pacjenta. W wypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z motoryką dozwolone było zastosowanie difenydraminy (do 100 mg/dzień). Dopuszczono również stosowanie lorazepamu (0,5-2 mg/dzień) w celu leczenia bezsenności, zmniejszenia pobudzenia i niepokoju. Pacjentom i ich rodzinom zapewniono psychoedukację oraz poradnictwo dietetyczne. Ponadto hospitalizowani pacjenci uczestniczyli w rutynowej terapii grupowej, terapii rekreacyjnej oraz terapii rodzinnej.		
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony		
Uwagi	Brak		

Jensen 2008		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Equivalence</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali PANSS w 12. tyg.	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa. Pomimo randomizacji większa część pacjentów zakwalifikowanych do zaburzeń psychicznych NOS została zrandomizowana do ramienia OLA.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych.	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia.	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci <sup>c</sup> ) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci <sup>c</sup> )	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	RIS: 1/10 (10%) OLA: 4/10 (40%) QUE: 4/10 (37%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Wysokie
<b>Sponsor badania</b>	University of Minnesota	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>zmiana w skali PANSS (objawy pozytywne, negatywne, ogólne objawy psychiatryczne)</li> <li>zmiana w skali CGI-S</li> <li>zmiana w skali CGAS</li> <li>zmiana w skali GAF<sup>d</sup></li> <li>zmiana w skali CDSS<sup>d</sup></li> <li>zmiana w skali NAB<sup>d</sup></li> <li>zmiany w wynikach badań laboratoryjnych</li> <li>zmiana w skalach SAS, AIMS, BARS,</li> <li>toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CDSS – Skala Calgary (ang. *Calgary Depression Symptoms for Schizophrenia*); 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*); GAF – Globalna Ocena Funkcjonowania (ang. *Global Assessment of Functional Scale*); NAB – ang. *Neuropsychological assessment battery*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SARS – skala oceny Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*).

a) Wynik w skali Hollingsheada-Redlicha, oceniającej status socjoekonomiczny na podstawie zwozu i poziomu wykształcenia rodzica, skala wyróżnia 5 klas, a wyższe wyniki świadczą o niższym statusie socjoekonomicznym;

b) Wynik w Skróconej Skali Inteligencji Wechslera (ang. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*), służącej do oceny inteligencji poznawczej u pacjentów w wieku 6-90 lat, występuje w dwóch wersjach: dwu- i czteroelementowej, niższe wartości świadczą o niskim ilorazie inteligencji;

c) W analizie wyników badania nie uwzględniono 1 pacjenta z grupy przyjmującej RIS, który opuścił badanie w 1 tygodniu leczenia, przed zakończeniem oceny klinicznej;

d) Dane pochodzą z raportu ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).



## C.10. RIS vs PLC (Haas 2009)

### Haas 2009

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni, zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RIS z PLC w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią.

#### Kryteria włączenia

1) Pacjenci (hospitalizowani i ambulatoryjni) w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (w oparciu o kryteria DSM-IV); 2) Wynik w skali PANSS 6–120; 3) Pacjenci w dobrym stanie fizycznym potwierdzonym wynikami badań przesiewowych, bez poważnych chorób lub schorzeń neurologicznych; 4) Kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciąży oraz (jeśli aktywne seksualnie) stosujące skuteczną metodę antykoncepcji; 5) Obecność opiekuna towarzyszącego pacjentowi w trakcie każdej oceny skuteczności oraz odpowiadającego za dokładne i rzetelne wydawanie leku pacjentom z dużym ryzykiem nieprawidłowego ich stosowania; 6) Zgoda pacjenta na hospitalizację, jeśli będzie ona klinicznie konieczna; 7) Pisemna zgoda pacjenta oraz opiekunów prawnych na udział w badaniu.

#### Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza zaburzeń dysocjacyjnych, choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeń depresyjnych, schizofrenopodobnych, autystycznych, lub pierwotnych zaburzeń psychotycznych wywołanych substancją psychoaktywną, stwierdzona w trakcie badań przesiewowych; 2) Łagodne, umiarkowane lub ciężkie opóźnienie umysłowe (IQ <70); 3) Stwierdzone lub podejrzewane uzależnienie od środków psychoaktywnych (wg kryteriów DSM-IV) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe lub znaczące ryzyko prób samobójczych/agresywnego zachowania; 4) Brak odpowiedzi na analogiczne leczenie  $\geq 2$  FGA lub SGA (w tym rysperydonem) w trakcie obecnego epizodu psychotycznego; 5) Udowodniona nadwrażliwość/nietolerancja na rysperydon, wystąpienie w przeszłości złośliwego zespołu neuroleptycznego lub jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub nadwrażliwości na lek; 6) Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi o przedłużonym działaniu (okres dwóch cykli leczniczych przed badaniami przesiewowymi), elektrowstrząsami (4 tygodnie przed rozpoczęciem badań przesiewowych), klozapiną (2 miesiące przed badaniami przesiewowymi) lub innymi niedozwolonymi przez protokół lekami, które nie mogą zostać odstawione w opinii badacza; 7) Waga <35 kg<sup>a</sup>; 8) Pacjenci niemogący połykać tabletek.<sup>a</sup>

POPULACJA	RIS 1–3 mg	RIS 4–6 mg	PLC	
Liczebność grup	55	51	54	
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%	100%	
Wiek w latach: średnia (SD)	15,7 (1,3)	15,7 (1,3)	15,5 (1,4)	
Wiek w latach: mediana (zakres)	16,0 (13; 17)	16,0 (13; 17)	16,0 (13; 17)	
Płeć (% kobiet)	45%	27%	35%	
Rasa biała (%)	60%	47%	50%	
Wiek w momencie diagnozy: średnia (SD)	14,5 (2,6)	14,8 (2,3)	14,8 (1,6)	
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów psychozy: średnia (SD)	12,9 (2,8)	13,8 (2,4)	12,6 (3,3)	
Podtyp schizofrenii (%)	Paranoidalna	69%	67%	70%
	Nie różnicowana	15%	25%	22%
	Zdezorganizowana	15%	8%	6%
	Katatoniczna	2%	0%	0%
	Rezydualna	0%	0%	2%
Hospitalizacja w trakcie badań przesiewowych (%)	55%	49%	43%	
Wynik w skali CGAS: średnia (SD)	39,0 (12,7)	41,9 (11,6)	42,2 (12,3)	
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Objawy pozytywne	26,5 (5,1)	25,7 (4,1)	16,8 (5,2)
	Objawy negatywne	24,1 (4,8)	23,7 (4,3)	23,0 (4,7)
Wynik w skali AIMS: średnia (SD)	0,4 (1,6)	0,2 (1,1)	0,6 (1,9)	

Haas 2009				
	0	91%	90%	96%
	1	7%	8%	2%
Globalna Kliniczna Ocena akatyzi <sup>b</sup> (%)	2	2%	2%	2%
	3	0%	0%	0%
	4	0%	0%	0%
	5	0%	0%	0%
	Wynik w skali SAS: średnia (SD)		0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	RIS 1-3 mg	RIS 4-6 mg	PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS 1-3 mg: Doustna tabletki, dawka stopniowo zwiększana od 1 mg/dzień w dniu pierwszym do 3 mg/dzień w dniu siódmym. Dalsze zwiększanie dawki było możliwe do 14 dnia. Następnie pacjent przyjmował maksymalną tolerowaną dawkę leku.</li> <li>Leki przyjmowane raz dziennie, wieczorem. Za prawidłowe przyjmowanie leku przez pacjenta odpowiadał personel szpitala, lub w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie pacjent, jego rodzic lub osoba odpowiedzialna za opiekę. Wymagane było prowadzenie dziennika, aby kontrolować prawidłowe przyjmowanie leku, a także stosowane kointerwencje.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS 4-6 mg: Doustna tabletki, dawka stopniowo zwiększana od 4 mg/dzień w dniu pierwszym do 6 mg/dzień w dniu siódmym. Dalsze zwiększanie dawki było możliwe do 14 dnia. Następnie pacjent przyjmował maksymalną tolerowaną dawkę leku.</li> <li>Leki przyjmowane raz dziennie, wieczorem. Za prawidłowe przyjmowanie leku przez pacjenta odpowiadał personel szpitala, lub w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie pacjent, jego rodzic lub osoba odpowiedzialna za opiekę. Wymagane było prowadzenie dziennika, aby kontrolować prawidłowe przyjmowanie leku, a także stosowane kointerwencje.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: Doustna, cukrowa tabletki wyglądająca jak badany lek.<sup>a</sup></li> <li>Leki przyjmowane raz dziennie, wieczorem. Za prawidłowe przyjmowanie leku przez pacjenta odpowiadał personel szpitala, lub w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie pacjent, jego rodzic lub osoba odpowiedzialna za opiekę. Wymagane było prowadzenie dziennika, aby kontrolować prawidłowe przyjmowanie leku, a także stosowane kointerwencje.</li> </ul>	
Okres leczenia	6 tygodni			
Okres obserwacji	6 tygodni			
Kointerwencje	Do niedozwolonych leków należały: leki przeciwdepresyjne, stabilizatory nastroju (lit oraz inne leki normotymiczne), leki przeciwpadaczkowe, psychostymulanty, bezpośredni agoniści receptora dopaminowego, inhibitory cholinesterazy, leki ziołowe lub leki bez recepty o działaniu psychotropowym oraz leki przeciwpsychotyczne inne niż badany lek. Zabronione było również stosowanie leków o właściwościach uspokajających, nasennych oraz przeciwlękowych, z wyjątkiem doustnego lorazepamu, hydroksyzyny, zopiklonu oraz zolpidemu w celu kontrolowania pobudzenia i/lub bezsenności. Stosowanie leków z grupy β-blokerów było zabronione, z wyjątkiem propranololu w celu leczenia akatyzi. Leki przeciwparkinsonowskie dozwolono w celu leczenia objawów pozapiramidowych. Użycie wszystkich leków ratunkowych zostało ograniczone do minimum, a dozwolone dawki niektórych leków (hydroksyzyny i lorazepamu lub diazepam/gidazepamu) były stopniowo zmniejszane w trakcie trwania badania, np. początkowa dawka lorazepamu: 1,5 mg/dzień, ulegała redukcji do kolejno 1 mg/dzień w 2 tygodniu i 0,5 mg/dzień w 3 tygodniu. Terapia ratunkowa była zabroniona w okresie 8 godzin przed jakąkolwiek oceną behawioralną. Pacjenci nie mogli otrzymywać psychoterapii indywidualnej ani poznawczo-behawioralnej, jednak mieli dostęp do ograniczonej psychoterapii podtrzymującej lub psychoedukacji.			
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony			
Uwagi	Brak			

Haas 2009		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków 1:1:1, stratyfikowana ze względu na ośrodek.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych.	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel medyczny	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku) <sup>c</sup>	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	RIS 1–3 mg: 10/55 (18%) RIS 4–6 mg: 7/51 (14%) PLC: 36/54 (33%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>zmiana w skali PANSS (objawy pozytywne, negatywne, ogólne objawy psychiatryczne),</li> <li>zmiana w skali CGI-S i CGI-I,</li> <li>zmiana wyniku w skali CGAS</li> <li>liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie<sup>d</sup>,</li> <li>zmiana w skalach AIMS, BARS, SAS,</li> <li>zmiana w masie ciała i wzroście</li> <li>zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów parametrów życiowych,</li> <li>toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); 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*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*)

a) Dane pochodzą z raportu ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

b) Wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny;

c) Z analizy skuteczności wykluczono dwóch pacjentów z populacji ITT (1 z grupy RIS 1-3 mg, 1 z grupy RIS 4-6 mg), dla których nie uzyskano danych z oceny skuteczności;

d) Odpowiedź na leczenie definiowana jako  $\geq 20\%$  redukcja wyniku w skali PANSS.

## C.11. ZIP vs PLC (Findling 2013a)

### Findling 2013a

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni) z opcjonalną otwartą fazą badania: leczenie ZIP (26 tygodni, przerwane z powodu braku skuteczności).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ZIP z PLC w terapii ostrej fazy u młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią.

#### Kryteria włączenia

1) Pacjenci (hospitalizowani i ambulatoryjni) w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (w oparciu o kryteria DSM-IV) potwierdzoną przez KID-SCID; 2) Występowanie objawów w ciągu 7 dni poprzedzających badania przesiewowe; 3) Wynik w skali BPRS-A  $\geq 35$  w trakcie badań przesiewowych, w tym  $\geq 4$  w przynajmniej jednym z wymienionych objawów: nietypowa treść myśli, halucynacje, podejrzliwość oraz konceptualna dezorganizacja.

#### Kryteria wykluczenia

1) Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi wywołanymi substancją psychoaktywną lub zaburzeniami zachowania; 2) Pacjenci uzależnieni/ nadużywający substancji psychoaktywnych (według kryteriów DSM-IV) w ciągu ostatniego miesiąca; 3) Wynik 7 dla objawu myśli samobójczych w skali CDRS-R, opóźnienie umysłowe, autyzm lub całościowe zaburzenia rozwojowe; 4) Pacjenci, u których w ocenie badacza istniało bezpośrednie ryzyko samobójstwa lub zachowań niebezpiecznych dla otoczenia; 5) Obecność ciężkich/niestabilnych chorób; 8) Występująca w przeszłości poważna choroba układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia wydłużenie odcinka QT, klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG oraz skorygowany (według wzoru Fredericia) odstęp QT  $\geq 400$  ms w trakcie badań przesiewowych lub na początku badania.

POPULACJA	ZIP	PLC
Liczebność grup	193	12
Choroba: schizofrenia (%)	100%	100%
Płeć (% kobiet)	44%	31%
Wiek w latach: średnia (SD)	15,3 (1,4) <sup>b</sup>	15,4 (1,4) <sup>b</sup>
Rasa biała (%)	60% <sup>b</sup>	67% <sup>b</sup>
Waga w kilogramach: średnia (SD)	61,2 (15,5) <sup>b</sup>	63,3 (15,7) <sup>b</sup>
Waga w kilogramach: zakres	30,0–126,8 <sup>b</sup>	31,5–106,4 <sup>b</sup>
Wzrost w cm: średnia (SD)	164,9 (10,1) <sup>b</sup>	167,8 (10,0) <sup>b</sup>
Wzrost w cm: zakres	123,0–190,0 <sup>b</sup>	139,0–186,7 <sup>b</sup>
Paranoidalny podtyp schizofrenii (%)	66%	63%
Czas trwania obecnego epizodu w miesiącach: średnia (zakres)	9,6 (0-96)	9,2 (0-84)
Liczba poprzednich epizodów: średnia (zakres)	1,1 (0-6)	1,2 (0-8)
	Ogółem	88,9 (18,5)
Wynik w skali PANSS: średnia (SD) <sup>a</sup>	Objawy pozytywne	21,9 (5,6)
	Objawy negatywne	23,4 (6,5)
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD) <sup>a</sup>	4,7 (0,7)	4,6 (0,7)
Wynik w skali CGI-I: średnia (SD) <sup>a</sup>	4,7 (0,7)	4,6 (0,7)
Wynik w skali BPRS-A: średnia (SD) <sup>a</sup>	50,9 (10,1)	50,3 (9,8)

Findling 2013a		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ZIP	PLC
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZIP: Dawka początkowa 10 mg/dzień zwiększana stopniowo przez pierwsze dwa tygodnie do docelowej dawki 120-160 mg/dzień dla pacjentów ważących <math>\geq 45</math> kg oraz 60-80 mg/dzień dla pacjentów ważących <math>&lt; 45</math> kg. Po osiągnięciu dawki docelowej ZIP mógł być dawkowany w zakresie 80-160 mg/dzień (40-80 mg/dzień dla pacjentów <math>&lt; 45</math> kg).</li> <li>Kapsułki przyjmowane w trakcie posiłków dwa razy dziennie, przechowywane w blistrach zabezpieczonych przed otwarciem przez dzieci.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: Kapsułki przypominające badany lek, przyjmowane 2 razy dziennie.<sup>9</sup></li> </ul>
<b>Okres leczenia</b>	6 tygodni oraz opcjonalnie 26 tygodni otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i> )	
<b>Okres obserwacji</b>	6 tygodni oraz opcjonalnie 26 tygodni otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i> )	
<b>Kointerwencje</b>	Niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju, stymulantów, leków przeciwdepresyjnych (w tym inhibitorów monoaminoooksydazy), leków przeciwwymiotnych, niektórych leków na nadciśnienie (propranolol, rezerpina, klonidyna, metyldopa), ani jakichkolwiek leków, które wydłużają odstęp QT. Dopuszczono możliwość stosowania ustalonych dawek pewnych leków, takich jak niektóre hormony, leki przeciwnadciśnieniowe, diuretyki oraz doustne leki hipoglikemizujące) w celu leczenia schorzeń stabilnych klinicznie przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania.	
<b>Cross-over pacjentów</b>	Pacjenci, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę badania i spełniali kryteria włączenia mieli możliwość rozpoczęcia możliwości rozpoczęcia leczenia ZIP w ramach otwartej fazy badania (OL). W wypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po zakończeniu stopniowania dawki, wymagającej leczenia ratunkowego (stabilizatory nastroju, leki przeciwdepresyjne, stymulanty), zwiększonej skłonności do samobójstw ( $\geq 3$ punktowe zwiększenie wyniku w pozycji 13 na skali CDRS-R, utrzymującej się przez dwie wizyty) lub nieuzyskania minimalnej dziennej dawki ZIP (80 mg/dzień dla pacjentów $\geq 45$ kg i 40 mg/dzień dla pacjentów $< 45$ kg) dopuszczono możliwość rozpoczęcia fazy OL badania, pomimo nieukończenia fazy podwójnie zaślepionej. Dopuszczalne było również stosowanie lorazepamu (do 2 mg/dzień), lub jeśli nie było to możliwe diazepam (do 5 mg/dzień) w celu leczenia lęku lub pobudzenia, jednak nie w okresie 6 godzin przed dokonywaniem oceny. Do dozwolonych interwencji należało również leczenie bezsenności (lorazepam, difenhydramina, zolpidem), objawów pozapiramidowych (benztropina, inne leki przeciwcholinergiczne lub propranolol dawkowane według oceny badacza.	
<b>Uwagi</b>	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana w skali BPRS-A (w 6. tygodniu)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, w stosunku 2:1.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel medyczny, osoba oceniająca wyniki	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i u których dokonano co najmniej 1 oceny skuteczności) oraz PP (pacjenci z populacji mITT, u których nie doszło do naruszenia ważnych kryteriów włączenia/wyłączenia, ani poważnego naruszenia protokołu, które mogłyby wpłynąć na interpretację pierwszorzędnego punktu końcowego) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	ZIP: 58/193 (30%) PLC: 38/90 (42%)	

## Findling 2013a

<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	Viatrix Inc. (powstały przez połączenie firm Pfizer's Upjohn i Mylan)	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w skali BPRS-A</li> <li>• zmiana w skali PANSS (ogółem),</li> <li>• zmiana w skali PANSS (objawy pozytywne i negatywne),</li> <li>• zmiana w skali CGI-S i CGI-I</li> <li>• zmiana w skali CGAS</li> <li>• zmiana w skalach C-CASA i CDRS-R</li> <li>• zmiana w skalach SAS, BARS oraz AIMS</li> <li>• funkcje poznawcze<sup>b</sup></li> <li>• agresja<sup>b</sup></li> <li>• zmiana w masie ciała, wzroście, BMI</li> <li>• zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, badań fizykalnych, ciśnienia krwi, pulsu, EKG oraz QTcF</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> <li>• funkcje poznawcze – CNS Vital Signs Cognitive Test Battery</li> <li>• agresja – kwestionariusz CPBAQ</li> </ul>	

BARS – skala akatyzy Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); BPRS-A – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale-Anchored*); CDRS-R – (ang. *Child Depression Rating Scale Revised*); 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*); CHQ – (ang. *Child Health Questionnaire*); CPBAQ – (ang. *Children's Problem Behavior and Aggression Questionnaire*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; KID-SCID – ang. *Structured Clinical Interview for DSM-IV – Child Edition*; SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); QTcF – skorygowany wzorem Fridericia odstęp QT (ang. *Fridericia's corrected QT interval*);

a) Dane dla populacji mITT (n=189 dla RIS oraz n=87 dla PLC);

b) Dane pochodzą z raportu ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## C.12. Ocena wiarygodności badań: badania randomizowane Risk of Bias version 2 (RoB2)

Tabela 23.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Findling 2008	
Szczegóły badania	
Referencja	Findling 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ARI 10 mg, ARI 30 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ARI 10 mg vs PLC: -26,7 (1,9) vs -21,2 (1,9), wartość p = 0,05 ARI 30 mg vs PLC: -28,6 (0,9) vs -21,2 (1,9), wartość p = 0,007
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania

Komentarz

Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)

## DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?

I



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z wykorzystaniem bloków 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (Stany Zjednoczone, Europa, inne regiony). Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji (leczenie ratunkowe), które zostały uwzględnione w projekcie badania.	<u>N</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne.	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Badanie określone jako podwójnie zaślepienie.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niez zaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

**Tabela 24.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2015 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Findling 2015	
Szczegóły badania	
Referencja	Findling 2015
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ASN 2,5 mg, ASN 5 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS w 8. tyg.
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ASN 2,5 mg vs PLC*: -23,7 (18,6) vs -17,8 (17,8), wartość p = 0,0070 ASN 5 mg vs PLC*: -25,5 (16,9) vs -17,8 (17,8), wartość p = 0,064
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

\*Dane pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov.

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z wykorzystaniem bloków 1:1:1 i oprogramowania statystycznego SAS. Alokacja z użyciem systemu IVRS	I

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją.	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	<u>ND</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci).	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania mniejsza niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	<u>I</u>
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana były według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułą ocenianych interwencji.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	<u>ND</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 25.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Shaw 2006 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Shaw 2006	
Szczegóły badania	
Referencja	Shaw 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	CLO 12,5-900 mg
Komparator:	OLA 5-20 mg
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skalach CGI-S, SANS, SAPS, BPRS-24 oraz w skalach Bunney'a-Hamburga dla psychozy, depresji, manii i lęku (w 8. tyg.)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	CGI-S: -1,6 [-2,3; -0,8] vs -0,6 [-0,1; 1,3], p = 0,21 SANS: -25 [-34; -15] vs -14 [-20; -7], p = 0,04 SAPS: -22 [-36; -8] vs -13 [-28; 1], p = 0,19 BPRS-24: -20 [-30; -10] vs -13 [-22; 6], p = 0,35 Skala Bunney'a-Hamburga (psychoza): -4 [-5,3; -2,7] vs -3,1 [-5,0; 1,2], p = 0,59 Skala Bunney'a-Hamburg'a (depresja): 0,2 [-0,5; 0,8] vs 0,4 [-0,6; 1,4], p = 0,72 Skala Bunney'a-Hamburg'a (mania): -0,8 [-0,1; 1,7] vs -0,4 [-2,3; 1,5], p = 0,27 Skala Bunney'a-Hamburg'a (lęk): 0,6 [-2,3; 1,1] vs -0,5 [-1,6; 0,5], p = 0,11
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>I</u>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa (wielkość bloku 4). Alokacja utajniona, wygenerowana przez <i>The Pharmaceutical Development Service</i>	<u>I</u>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę ocenianych interwencji.	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	<u>ND</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci).	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułą PLC z ocenianą interwencją.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	<u>ND</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

**Tabela 26.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kryzhanovskaya 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Kryzhanovskaya 2008	
Szczegóły badania	
Referencja	Kryzhanovskaya 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	OLA 2,5-20 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali BPRS-C (w 6. tyg.)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OLA 2,5-20 mg vs PLC: -19,4 vs -9,3, wartość p = 0,003
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <b>uzyskano</b> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z wykorzystaniem bloków 2:1. Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji (leczenie ratunkowe oraz przejście do fazy OL), które zostały uwzględnione w projekcie badania.	<u>N</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci).	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyn ku w skali BPRS-C oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne.	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Badanie określone jako podwójnie zaślepienie.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 27.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Mozes 2006 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Mozes 2006	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Mozes 2006
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RIS 0,25-4,5 mg
Komparator:	OLA 2,5-20 mg
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS (w 12. tyg.)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RIS vs OLA: 93,85 (27,14) vs 92,75 (26,93), wartość p = 0,920
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		BI
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Brak dokładnego opisu randomizacji i ukrycia kodu alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji (stosowanie innych leków niż przeciwpyschotyczne, biperiden podawany w zależności od stanu klinicznego pacjenta), które zostały uwzględnione w projekcie badania.	<u>N</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci).	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne.	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Niewystarczająca ilość informacji.	<u>BI</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Wysokie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach



**Tabela 28.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Singh 2011 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Singh 2011		
Szczegóły badania		
Referencja	Singh 2011	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	PAL PRT 1,5 mg, PAL PRT 3 / 6 mg, PAL PRT 6 / 12 mg	Komparator: PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS (w 6. tyg.)	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PAL PRT 1,5 mg vs PLC: -9,8 (16,31) vs -7,9 (20,15), p = 0,51 PAL PRT 3 / 6 mg vs PLC: -17,3 (14,33) vs -7,9 (20,15), p = 0,006 PAL PRT 6 / 12 mg vs PLC: -13,8 (15,74) vs 7,9 (20,15), p = 0,09	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. Badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z użyciem permutowanych bloków i stratyfikacją. Alokacja z użyciem systemu IVRS.	I

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	<u>ND</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci).	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	<u>ND</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach

**Tabela 29.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Savitz 2015 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Savitz 2015	
Szczegóły badania	
Referencja	Savitz 2015
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	PAL PRT (3–6 mg)
Komparator:	ARI (2–15 mg)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS (w 8. tyg.)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PAL PRT vs ARI: -19,3 (13,80) vs -19,8 (14,56), wartość p = 0,935
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa (1:1) z użyciem permutowanych bloków i stratyfikowana ze względu na ośrodek	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>BI</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją	<u>BI</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji (leczenie ratunkowe, wybrane leki), które zostały uwzględnione w projekcie badania.	<u>N</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leku i mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (analiza wrażliwości).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	<u>BI</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne.	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Badanie określone jako podwójnie zaślepienie.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

**Tabela 30.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2012 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Findling 2012	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Findling 2012
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	QUE 400 mg, QUE 800 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	QUE 400 mg vs PLC: -27,31 (2,644) vs -19,15 (3,040), wartość p = 0,043 QUE 800 mg vs PLC: -28,44 (1,823) vs -19,15 (3,040), wartość p = 0,009
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		<u>I</u>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Centralny system randomizacji z wykorzystaniem bloków 1:1:1 i stratyfikacją ze względu na płeć. Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.	<u>BI</u>



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	<u>ND</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (pacjenci, którzy otrzymali mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułą PLC z ocenianą interwencją.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

**Tabela 31.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jensen 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Jensen 2008	
Szczegóły badania	
Referencja	Jensen 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RIS 0,5-1 mg
Komparator:	OLA 5-20 mg, QUE 100-800 mg
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS w 12. tyg.
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RIS vs OLA vs QUE: F(2,24) = 3,13, wartość p = 0,06 RIS vs QUE: d = 1,10 95%CI [0,09; 2,01], wartość p = 0,03
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

F i df są parametrami testu ANCOVA (df – liczba stopni swobody, F – wynik końcowy tzn. analiza wariancji, różnica pomiędzy grupami). Natomiast d to wynik statystyki „d Cohena”, gdzie  $d = (\text{średnia grupy 1.} - \text{średnia grupy 2.}) / \text{odchylenie standardowe dla całości danych}$ .

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa. Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były w większości porównywalne. Pomimo randomizacji, istniały jednak były różnice w diagnozie (większość pacjentów z zaburzeniami psychicznymi NOS zrandomizowana do ramienia OLA).	PT
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji (leczenie ratunkowe), które zostały uwzględnione w projekcie badania.	<u>N</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak informacji	BI
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 32.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Haas 2009 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Haas 2009	
Szczegóły badania	
Referencja	Haas 2009
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RIS 1-3 mg, RIS 4-6 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali PANSS w 6. tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RIS 1-3 mg vs PLC LSMD = -12,0, wartość p <0,001 RIS 4-6 mg vs PLC: LSMD = -12,8, wartość p <0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <b>uzyskano</b> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*)

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków 1:1:1, stratyfikowana ze względu na ośrodek.	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne	PT
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali PANSS oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 33.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2013a na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Findling 2013a	
Szczegóły badania	
Referencja	Findling 2013a
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ZIP 40-160 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana w skali BPRS-A w 6. tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ZIP 40-160 mg vs PLC: -14,2 (0,8) <sup>a</sup> vs -12,4 (1,1) <sup>a</sup> , wartość p = 0,15
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <b>uzyskano</b> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

a) średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (błąd standardowy) – (ang. *LS (least squares) mean (SE) (standard error)*)

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 2:1, brak konkretnego opisu oraz informacji na temat ukrycia kodu alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i u których dokonano co najmniej 1 oceny skuteczności)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Zmiana wyniku w skali BPRS-A oceniana była według przypisanego dla tej skali kwestionariusza.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, podkreślono identyczną formułę PLC z ocenianą interwencją.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

## Aneks D. Charakterystyka badań dla komparatorów – badania dotyczące terapii podtrzymującej

### D.1. ARI

#### 31-05-243 Study

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte (OL, ang. *open-label*) jednoramienne badanie III fazy typu *extension* (zakończone)

Badanie kliniczne oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i profil tolerancji ARI w terapii młodzieży, która uprzednio brała udział w badaniu klinicznym dla ARI: 31-03-241 dla pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, w tym również osoby dorosłe, które ukończyły 18 lat w trakcie badania 31-03-241 lub poprzedzającego je podwójnie zaślepionego badania 31-03-239

#### Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 13-17 lat lub oraz osoby dorosłe, które ukończyły 18 lat w trakcie badania 31-03-241 lub poprzedzającego je podwójnie zaślepionego badania 31-03-239, z potwierdzoną wg kryteriów DSM-IV diagnozą schizofrenii; 2) Ukończenie badania klinicznego 31-03-241 dla młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią; 3) Pisemna zgoda osoby opiekuna prawnego i pacjenta (lub wyłącznie pacjenta, jeśli ukończył 18 rok życia) na udział w badaniu.

#### Kryteria wykluczenia

1) Pacjenci ze współtowarzyszącą poważną, niekontrolowaną chorobą ogólnoustrojową, nowo zdiagnozowaną cukrzycą, padaczką, historią napadów drgawkowych, urazu głowy, udaru lub innej niestabilnej jednostki chorobowej; 2) Pacjenci ze znaczącym ryzykiem popełnienia samobójstwa; 3) Pacjenci aktywnie seksualni niestosujący odpowiednich metod antykoncepcyjnych; 4) Kobiety w ciąży.

POPULACJA		ARI
Liczebność grup		85
Choroba: schizofrenia (%)		100%
Wiek w latach w momencie rozpoczęcia OL: średnia (SD)		16,29 (1,36)
Wiek (%)	13–17 lat	78%
	18 lat	22%
Płeć (% kobiet)		49%
Rasa biała (%)		58%
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	Kobiety	23,2
	Mężczyźni	21,9
INTERWENCJA		
Schemat leczenia		ARI
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARI: doustne tabletki o dawce 5, 10 lub 15 mg, dawkowanie w zakresie 5-30 mg/dzień</li> <li>Lek był dostarczany w butelkach pakowanych po 30 tabletek i wydawane na okres 3 miesięcy.</li> </ul>	
Okres leczenia	72 miesiące	
Okres obserwacji	72 miesiące	
Kointerwencje	Pacjenci włączeni do badania mogli stosować leki psychotropowe z wyjątkiem leków przeciwpsychotycznych. Dozwolone było również jednoczesne stosowanie wszystkich leków dopuszczonych w badaniu 31-03-241.	
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy	
Uwagi	Brak	

## 31-05-243 Study

## OCENA WIARYGODNOŚCI

<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IID
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie dotyczy
<b>I° punkt końcowy</b>	Bezpieczeństwo terapii
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę leku w ramach OL i u których dokonano przynajmniej jednej oceny punktu końcowego) Bp: ITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę leku w ramach OL)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	ARI: 72/85 (85%) <sup>a</sup>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Sponsor badania</b>	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiana w masie ciała,</li> <li>• zmiany w wyn kach: badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów parametrów życiowych,</li> <li>• liczba pacjentów z myślami lub zachowaniami samobójczymi (wg skali C-SSRS),</li> <li>• jakość życia,</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> <li>• jakość życia – kwestionariusz PQ-LES-Q</li> </ul>

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*); C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; PQ-LES-Q – kwestionariusz jakości życia dla dzieci (ang. *pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire*).

a) Dwoma najczęstszymi powodami zaprzestania leczenia było spełnienie kryteriów odstawienia (26%) oraz wycofanie zgody przez pacjenta (22%)> Liczba pacjentów, którzy opuścili badanie z powodu braku skuteczności była niewielka (4%). Z powodu efektów niepożądanych badanie opuściło 8% pacjentów.

## Correll 2017

Długoterminowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy składające się z 3 faz terapeutycznych: fazy przejścia z aktualnego leczenia do monoterapii ARI (4-6 tygodni), fazy stabilizacji doustnym ARI (7-21 tygodni) oraz fazy DB dotyczącej porównania ARI z PLC (52 tygodnie, zakończone).

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ARI w terapii leczonej ambulatoryjnie młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią, w porównaniu do PLC.

## Kryteria włączenia

- 1) Pacjenci w wieku 13-17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV);
- 2) Czas trwania choroby  $\geq 6$  miesięcy;
- 3) Pacjenci, u których wystąpił nawrót/pogorszenie objawów w wyniku niestosowania leczenia przeciwpsychotycznego;
- 4) Pacjenci wykazujący odpowiedź na leczenie lekiem innym niż kłozapina;
- 5) Leczenie doustnym lekiem przeciwpsychotycznym innym niż kłozapina.

## Correll 2017

## Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza DSM-IV inna niż schizofrenia<sup>a</sup>; 2) Pacjenci z delirium, demencją, amnezją oraz innymi zaburzeniami poznawczymi lub neurorozwojowymi (poza zespołem Tourette'a) obecnie lub w przeszłości; 3) Pacjenci uzależnieni od substancji, w tym a alkoholu (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) na 180 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych; 4) Ciąża lub karmienie piersią; 5) Osoby aktywnie seksualne niestosujące podwójnego zabezpieczenia; Pacjenci z ADHD leczeni stymulantami w roku poprzedzającym rozpoczęcie badań przesiewowych; 6) Pacjenci z ostrymi objawami depresji na 30 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych<sup>a</sup>; 7) Pacjenci z padaczką, historią napadów drgawkowych (z wyjątkiem drgawek gorączkowych lub napadu pourazowego), historią ciężkiego urazu głowy lub udaru oraz inną niestabilną jednostką chorobową (obecnie lub w przeszłości<sup>a</sup>); 8) Pacjenci z występującą w przeszłości subkliniczną niedoczynnością tarczycy (TSH  $\geq$  mIU/L), stwierdzoną niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy (z wyjątkiem przypadków w których choroba została ustabilizowana leczeniem przynajmniej 90 dni przed rozpoczęciem 1 lub 2 fazy badania)<sup>a</sup>; 9) Pacjenci z historią medyczną niekontrolowanej cukrzycy, labilnej lub niestabilnej cukrzycy (cukrzyca chwiejna), nowozdiagnozowaną cukrzycą lub klinicznie istotnie zaburzonymi pomiarami glukozy we krwi.<sup>a</sup>

POPULACJA		ARI	PLC
Liczebność grup		98	48
Choroba: schizofrenia (%)		100%	100%
Wiek w latach: średnia (SD)		15,3 (1,2)	15,5 (1,1)
Płeć (% kobiet)		37%	29%
Rasa biała (%)		66%	54%
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)		23,2 (5,0)	22,0 (3,7)
Kategoria BMI (%) <sup>b</sup>	$\leq 5\%$	2%	2%
	$>5\%$ - $85\%$	66%	77%
	$85\%$ - $<95\%$	15%	15%
	$\geq 95\%$	17%	6%
Wiek w momencie diagnozy: średnia (SD)		13,1 (2,3)	13,6 (2,0)
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Ogółem	65,5 (12,5)	62,9 (13,4)
	Objawy pozytywne	13,89 (3,43)	14,02 (4,26)
	Objawy negatywne	19,17 (4,71)	17,54 (4,68)
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)		3,2 (0,7)	3,0 (0,8)
Wynik w skali CGAS: średnia (SD)		60,9 (11,6)	66,1 (12,4)
Wynik w skali C-SSRS (%): skłonności samobójcze/zachowania samobójcze/myśli samobójcze		0%/0%/0%	0%/0%/0%

## INTERWENCJA

Schemat leczenia	ARI	PLC
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faza I: ARI, stopniowe zwiększanie dawki aż do osiągnięcia dawkowania co najmniej 10 mg/dzień</li> <li>Faza II: ARI, 10-30 mg/dzień</li> <li>Faza III: ARI, 10-30 mg dzień</li> </ul> Tabletki przyjmowane doustnie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faza I: ARI, stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia dawkowania co najmniej 10 mg/dzień</li> <li>Faza II: ARI, 10-30 mg/dzień</li> <li>Faza III: PLC</li> </ul> Tabletki przyjmowane doustnie.
Okres leczenia	Faza I (przejsie do leczenia ARI): 4-6 tygodni Faza II (stabilizacja leczenia): 7-21 tygodni Faza III (podwójnie zaślepiona): 52 tygodnie	
Okres obserwacji	Faza I (przejsie do leczenia ARI): 4-6 tygodni Faza II (stabilizacja leczenia): 7-21 tygodni Faza III (podwójnie zaślepiona): 52 tygodnie	



Correll 2017		
<b>Kointerwencje</b>	W I fazie badania nastąpiło stopniowe odstawienie wszystkich aktualnie przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych i przejście do leczenia doustnym ARI.	
<b>Cross-over pacjentów</b>	Pacjenci, którzy ukończyli fazę II badania (stabilizacji leczenia doustnym ARI), zostali w III fazie zrandomizowani z stosunku 2:1 do jednej z dwóch grup: ARI lub PLC.	
<b>Uwagi</b>	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego się nawrotu w DB fazie badania <sup>c</sup>	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja w stosunku 2:1.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel medyczny	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	ARI: 25/98 (25%) PLC: 23/48 (48%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	

## Correll 2017

Parametry  
podlegające ocenie  
w badaniu

- czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego się nawrotu w DB fazie badania,
- odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego się nawrotu choroby,
- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź,
- odsetek pacjentów z remisją,
- odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodów innych niż przerwanie badania przez sponsora,
- zmiana wyn ku w skali PANSS (ogółem, objawy pozytywne, objawy negatywne)
- zmiana wyn ku w skali CGI-S,
- zmiana wyn ku w skali CGAS
- jakość życia
- toksyczność terapii
- zmiana wyn ku w skali C-SSRS
- zmiana wyn ku w skalach BARS, SAS, AIMS,
- zmiana w masie ciała, BMI, obwodzie talii
- zmiana w wyn kach badań laboratoryjnych, pomiarach parametrów życiowych, EKG,
- zmiana w skalach NY-AAECENT, Tannera, UKU

Metody oceny  
stosowane w badaniu

- toksyczność terapii – brak danych
- jakość życia – kwestionariusz PQ-LES-Q

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala aktywności Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *clinical global impression – severity of illness*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; NY-AAECENT – ang. *New York Assessment for Adverse Cognitive Effects of Neuropsychiatric Treatment*; PANSS– skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*); UKU – Komitet Badań Klinicznych (duń. *Udvalg for Kliniske Undersøgelser*);

a) Dane pochodzą ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

b) Dla oceny kategorii BMI: n=95 (ARI) oraz n=47 (PLC);

c) Pogorszenie objawów psychotycznych/zbliżający się nawrót choroby definiowany jako spełnienie 5 kryteriów: wyniki CGI-I  $\geq 5$  i zwiększenie wyniku w skali PANSS w którymkolwiek z wymienionych objawów: konceptualna dezorganizacja, podejrzliwość, halucynacje i/lub niezwykła treść myśli do wyniku  $>4$  lub wzrost wyniku o  $\geq 2$  w zakresie pojedynczego objawu lub  $\geq 4$  w zakresie zbioru objawów; wynik w skali CGI-I 6 lub 7; hospitalizacja w wyniku pogorszenia choroby; zachowania samobójcze (aktywne myśli samobójcze z zamiarem oraz planem lub bez planu); niebezpieczne lub agresywne zachowanie.

## Matsumoto 2018

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blind*) badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni) porównujące bezpieczeństwo i skuteczność różnych dawek ARI (6 mg vs 6-12 mg vs 24-30 mg) w terapii młodzieży ze zdiagnozowaną schizofrenią z przedłużeniem (52 tygodnie), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali ARI w ramach leczenia otwartego (OL, ang. *open-label*).<sup>a</sup>

## Kryteria włączenia

- 1) Pacjenci w wieku 13-17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM—IV-TR) którzy ukończyli badanie 031-09-003;
- 2) Pacjenci, którzy wraz z prawnym opiekunem wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu i zrozumieli jego szczegóły;
- 3) Pacjenci hospitalizowani lub ambulatoryjni.

## Kryteria wykluczenia

- 1) Pacjenci z diagnozą inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV-TR);
- 2) Pacjenci poddani przymusowej hospitalizacji;
- 3) Pacjenci opóźnieni umysłowo;
- 4) Pacjenci z chorobami tarczycy;
- 5) Pacjenci z przeciwwskazaniami wymienionymi w ulotce dla pacjenta;
- 6) Pacjenci z poważną chorobą wątroby, nerek, serca lub hematologiczną;
- 7) Pacjenci z historią lub powikłaniem organicznej choroby mózgu, zaburzeń drgawkowych, takimi jak padaczka, prób samobójczych, myśli samobójczych, samookaleczenia, złośliwego zespołu neuroleptycznego, późnej dyskinezy, porażennej niedrożności jelit lub przewodnienia;
- 8) Pacjenci z historią lub powikłaniem cukrzycy oraz u których stwierdzono, którykolwiek z wymienionych wyników: poziom glukozy na czczo  $\geq 126$  mg/dl, poziom glukozy po posiłku  $\geq 200$  mg/dL, HbA1c  $\geq 6,5\%$ ;
- 9) Pacjenci z wynikiem  $\geq 2$  części pierwszej skali CGI\_SS;
- 10) Pacjenci w stanie fizycznego wyczerpania z towarzyszącym odwodnieniem i niedożywieniem; Pacjenci z chorobą Parkinsona;
- 11) Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę;
- 12) Pacjenci którzy w ocenie badacza lub współbadacza nie powinni zostać włączeni do badania.

POPULACJA	ARI
Liczebność grup	68
Choroba: schizofrenia (%)	100%
Wiek: średnia (SD)	15,1 (1,4)

Matsumoto 2018		
Płeć (% kobiet)	46%	
Wzrost w cm: średnia (SD)	162,2 (8,6) <sup>b</sup>	
Waga w kilogramach: średnia (SD)	55,5 (14,5)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	20,9 (4,1) <sup>b</sup>	
Pacjenci hospitalizowani (%)	26%	
Czas trwania choroby w miesiącach: średnia (SD)	21,5 (18,0)	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD)	13,3 (2,0)	
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Ogółem	71,1 (14,5)
	Objawy pozytywne	15,4 (3,4)
	Objawy negatywne	18,8 (5,5)
	Ogólna psychopatologia	36,9 (7,4)
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)	3,2 (0,9)	
Wynik w skali CGAS: średnia (SD)	55,2 (14,0)	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ARI	
Dawkowanie	ARI: Dawka początkowa 2 mg/dzień, zwiększana w dniu 3. do 6 mg/dzień, od dnia 9. Dawkowanie w zakresie 6-25 mg/dzień w zależności od skuteczności i profilu tolerancji. Dawka może zostać zwiększona maksymalnie do 30 mg/dzień.	
Okres leczenia	52 tygodnie	
Okres obserwacji	52 tygodnie	
Kointerwencje	Krótko i bardzo krótko działające leki nasenne (np. zopiklon, triazolam, brotizolam, lormetazepam), krótko działające leki przeciwłękowe (np. etizolam, klotizepam, flutazolam) stosowane przed rozpoczęciem badania były dozwolone. Dopuszczono do stosowania również jeden lek przeciwocholinergiczny (biperiden lub triheksfenidyl) do leczenia objawów pozapiramidowych. Stosowanie wyżej wymienionych leków nasennych/przeciwłękowych lub przeciwparkinsonowskich było niedozwolone odpowiednio na 4 i 12 godzin przed oceną skuteczności.	
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IID	
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie dotyczy	
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana wyn ku w skali PANSS (52. tydzień)	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Brak	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę leku w ramach OL i dokonano u nich co najmniej jednej oceny skuteczności) Bp: mITT (pacjenci, którzy przynajmniej 1 dawkę leku w ramach OL i dokonano u nich co najmniej jednej oceny skuteczności)	
Utrata z badania n (%)	ARI: 27/68 (40%)	

## Matsumoto 2018

<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Sponsor badania</b>	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PANSS,</li> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• zmiana w skali CGI-I</li> <li>• zmiana w skali CGAS,</li> <li>• zmiana w skali CGI-SS,</li> <li>• zmiana w skali DIEPSS,</li> <li>• zmiana w skalach AIMS i BARS,</li> <li>• zmiana w masie ciała i wzroście,</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiany w wynkach: badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów parametrów życiowych</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); 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*); CGI-SS – ang. *Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Scale*; DIEPS – ang. *Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale*; DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*);

a) Charakterystyka dotyczy wyłącznie 52-tygodniowo przedłużenia badania.

b) Wzrost i BMI podane dla zmniejszonej populacji (n=67).

## D.2. OLA

## Dabkowska 2002

Badanie jednoramienne mające na celu ocenę skuteczności terapeutycznej OLA w pierwszym epizodzie schizofrenii młodzieży, wpływu OLA na poprawę nastroju i koncentrację uwagi, częstości objawów ubocznych i wpływu na funkcjonowanie szkolne.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 12-19 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią zgodnie z kryteriami DSM IV

## Kryteria wykluczenia

Brak informacji

POPULACJA	OLA
Liczebność grup	19
Choroba: schizofrenia (%)	100%
Wiek: średnia (zakres)	17 (12-19)
Płeć (% kobiet)	21%
Czas trwania choroby w miesiącach: zakres	2-24
Wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne <sup>a</sup> (%)	74%
	Ogółem
	112,4
Wynik w skali PANSS: średnia	Objawy pozytywne
	24,5
	Objawy negatywne
	32

Dabkowska 2002	
<b>Objawy ogólne</b>	54,9
<b>Wynik w skali depresji Calgary: średnia</b>	9,7
INTERWENCJA	
<b>Schemat leczenia</b>	OLA
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Dawka od 5 do 20 mg/dobę.</li> </ul> Lek podawany w warunkach ambulatoryjnych
<b>Okres leczenia</b>	18 miesięcy
<b>Okres obserwacji</b>	18 miesięcy
<b>Kointerwencje</b>	Brak informacji
<b>Cross-over pacjentów</b>	Nie dotyczy
<b>Uwagi</b>	Brak
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IID
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie dotyczy
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana wyniku w skali PANSS (18. miesiąc)
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania), Bp: ITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	OLA: 5/19 (26%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	5/8
<b>Sponsor badania</b>	Brak informacji
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w skali PANSS (ogółem, objawy pozytywne, negatywne, ogólne, depresja i koncentracja uwagi),</li> <li>zmiana wyniku w skali depresji Calgary,</li> <li>toksyczność terapii,</li> <li>funkcjonowanie szkolne (podjęcie dalszej nauki i tryb jej realizowania)</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>

DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*);

a) Uprzednio stosowanymi lekami były: rysperydon, flufenazyne, sulpiryd, klopentyksol, perfenazyne, perazyne.

## Detke 2016

Otwarte, długoterminowe, randomizowane badanie IV fazy oceniające bezpieczeństwo i profil tolerancji doustnej olanzapiny oraz porównujące skuteczność standardowego i intensywnego doradztwa behawioralnego w redukcji masy ciała u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową typu I.

Przedmiotem niniejszej analizy są wyłącznie pacjenci ze schizofrenią.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci ambulatoryjni i hospitalizowani w wieku 13-17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową typu I (epizody manii lub mieszane) wg kryteriów DSM-IV-TR potwierdzoną w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym-Teraźniejszość i Życie; 2) Pacjenci ze schizofrenią z wynikiem w skali BPRS-C  $\geq 30$ , w tym  $\geq 3$  w zakresie halucynacji, urojeń lub osobliwych fantazji w trakcie badań przesiewowych i randomizacji; 3) Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową z wynikiem w skali YMRS  $\geq 15$  w trakcie badań i randomizacji; 4) Pacjenci wyrażający zgodę na badanie (jeśli to możliwe) oraz posiadający rodzica lub upoważnionego przedstawiciela prawnego, który wyraził świadomą zgodę, jest wiarygodny oraz rozumie badanie w wystarczający sposób, aby zapewnić uczestnikowi wykonanie wszystkich testów i badań wymaganych przez protokół.

## Kryteria wykluczenia

1) Ostra, ciężki lub niestabilny stan medyczny; 2) Pacjenci ze stwierdzonym w przeszłości opóźnieniem umysłowym; 3) Obecna diagnoza autyzmu lub całościowego zaburzenia; 4) Uzależnienie od substancji innych niż nikotyna lub kofeina w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania; 5) Pacjenci, u których stwierdzono ryzyko samobójstwa; 6) Pacjenci otrzymujący leczenie farmakologiczne kontrolujące wagę lub uczestniczący w programie behawioralnym obejmującym dietę i/lub ćwiczenia zmniejszające masę ciała; 7) Przyjmowanie OLA przez  $\geq 5$  dni w ciągu miesiąca poprzedzającego badania przesiewowe; 8) Pacjenci ze stwierdzoną w przeszłości reakcją alergiczną, nietolerancją lub brakiem odpowiedzi w stosunku do OLA; 9) Stosowanie innych leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju, leków przeciwdrgawkowych (w celu stabilizacji nastroju) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej lub schizofrenii<sup>a</sup>; 10) Choroby, w których przebiegu zgon lub hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii mogą wystąpić w ciągu najbliższego roku<sup>a</sup>; 11)  $\geq 1$  atak padaczki o niejasnej lub nieznannej etiologii<sup>a</sup>; 12) Poziom AlAT lub AspAT  $\geq 2$  razy większy niż górny limit prawidłowego zakresu lub poziomu całkowitej bilirubiny  $\geq 1,5$  razy większy niż górny limit prawidłowego zakresu w trakcie badań przesiewowych<sup>a</sup>; 13) Obecna aktualnie lub w przeszłości leukopenia o nieznannej lub niejasnej etiologii lub stwierdzona w przeszłości agranulocytoza (całkowita liczba neutrofilii  $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ <sup>a</sup>; 14) Poziom prolaktyny  $> 200 \mu\text{g/L}$  w trakcie badań przesiewowych<sup>a</sup>; 15) Długość skorygowanego odstępu QT (wzór Bazetta)  $> 450$  ms (mężczyźni) lub  $> 460$  ms (kobiety) w trakcie badań przesiewowych<sup>a</sup>; 16) Wcześniejszy udział w badaniu Detke 2016 i/lub uczestnictwo w badaniu klinicznego leku (w tym olanzapiny) w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych<sup>a</sup>; 17) Pacjenci będący pracownikami lub blisko spokrewnieni z pracownikami ośrodka badawczego bezpośrednio związanego z badaniem lub zatrudnieni przez Lilly<sup>a</sup>; 18) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią<sup>a</sup>; 19) Pacjenci leczeni nowym lekiem niezarejestrowanym w żadnym wskazaniu w ciągu ostatnich 30 dni; 20) Leczenie klozapiną w ciągu 14 dni przed randomizacją<sup>a</sup>.

POPULACJA	OLA*
Liczebność grup	87
Choroba: schizofrenia (%)	100%
Wiek w latach: średnia (SD)	16,3 (1,4)
Płeć (% kobiet)	37%
Rasa biała (%)	91%
Waga w kilogramach: średnia (SD)	64,6 (14,2)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	22,3 (4,1)
Obwód talii w cm: średnia (SD)	78,4 (10,3)
Otyłość w rodzinie (krewni 1. stopnia) (%)	9%
Wynik w skali YMRS: średnia (SD)	NA
Wynik w skali BPRS-C: średnia (SD)	45,4 (10,1)
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)	4,7 (0,7)
Hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy (%)	61%

Detke 2016		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	OLA (standardowa terapia behawioralna)	OLA (intensywna terapia behawioralna)
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Początkowa dawka 2,5 lub 5 mg/dzień zwiększana stopniowo o 1,5/5 mg do zakresu 2,5-20 mg/dzień. Lek przyjmowany doustnie.</li> <li>Standardowe doradztwo behawioralne w redukcji masy ciała: pojedyncza sesja dla pacjenta i opiekuna na początku randomizacji (co najmniej 15 min) dotycząca zdrowego żywienia i ćwiczeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Początkowa dawka 2,5 lub 5 mg/dzień zwiększana stopniowo o 1,5/5 mg do zakresu 2,5-20 mg/dzień. Lek przyjmowany doustnie.</li> <li>Intensywne doradztwo behawioralne w redukcji masy ciała: sesje dla pacjenta i opiekuna na początku (co najmniej 15 min) dotyczące zdrowego żywienia i ćwiczeń na każdej wizycie</li> </ul>
<b>Okres leczenia</b>	52 tygodnie	
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie	
<b>Kointerwencje</b>	Stosowanie innych leków przeciwpsychotycznych, stabilizujących nastrój, przeciwpadaczkowych lub stosowanych w celu kontroli wagi było zabronione w trakcie badania. Stosowanie psychostymulantów lub leków z potencjalnym wpływem na wagę było dozwolone jedynie w wypadku, gdy pacjent przyjmował stabilną dawkę leku co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania oraz jeśli były on stosowany w celu innym niż kontrola masy ciała.	
<b>Cross-over pacjentów</b>	Nie dotyczy	
<b>Uwagi</b>	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana wartości BMI (52. tydzień)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja w stosunku 1:1.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku) Bp: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	OLA (standardowa terapia behawioralna): 45/102 (44%) OLA (intensywna terapia behawioralna): 37/102 (37%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie



## Detke 2016

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU		Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly and Company	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wartości BMI,</li> <li>zmiana w masie ciała i obwodzie talii,</li> <li>zmiana w wynikach badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów parametrów życiowych,</li> <li>zmiana w skali AIMS, BARS, SAS, C-SSRS,</li> <li>zmiana w skali BPRS-C lub YMRS,</li> <li>zmiana w skali CGI-S</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala aktywności Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); BPRS-C – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej dla Dzieci (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale for Children*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *clinical global impression – severity of illness*); C-SSRS – skala do oceny skłonności samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*; YMRS – ang. *Young Mania Rating Scale*;

a) Dane pochodzą ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

\* Dotyczy wyłączenie pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią. Charakterystyka pacjentów ze schizofrenią dostępna była łącznie dla wszystkich pacjentów, bez podziału na ramiona badania.

## Dittmann 2008

Wieloośrodkowe, otwarte badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OLA u młodzieży i młodych dorosłych ze zdiagnozowaną schizofrenią i pokrewnymi zaburzeniami (24 tygodnie, zakończone).

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 12-21 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi lub schizofrenopodobnymi (według kryteriów DSM-IV; 2) Wynik BPRS<sub>0-6</sub> ≥ 18 (w trakcie badań przesiewowych).

## Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym olanzapiny; 2) Poważna, niestabilna jednostka chorobowa; 3) Nieustabilizowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, jaskra z wąskim kątem przesączania, napady padaczkowe w przeszłości, agranulocytoza, żółtaczką, reakcja alergiczna na badany lek, nadużywanie substancji; 4) Niedawne leczenie długodziałającymi neuroleptykami, inhibitorami MAO i innymi lekami o docelowym działaniu na OUN; 5) Kobiety w ciąży i karmiące piersią.

POPULACJA		OLA
Liczebność grup		96
Choroba (%)	Schizofrenia	84%
	Zaburzenia schizofrenopodobne	9%
	Zaburzeniami schizoafektywne	6%
Wiek: średnia (SD)		15,9 (1,4)
Wiek (%)	12-14 lat	15%
	15-17 lat	82%
	18-19 lat	3%
Płeć (% kobiet)		29%
Rasa biała (%)		95%
Wiek w momencie pierwszego epizodu: średnia (SD)		15,5 (1,5)
Choroba (%)	Schizofrenia paranoidalna	64%
	Schizofrenia zdezorganizowana	11%

Dittmann 2008	
	Zaburzenia schizofrenopodobne 9%
	Choroba schizoafektywna 6%
	Epizody psychotyczne w przeszłości (%) 15%
	Wynik w skali BPRS: średnia (SD) 39,2 (13,4)
Wynik w skali CGI-S (%)	Znacząco chory 45%
	Ciężko chory 35%
	Bardzo ciężko chory 3%
	Prawidłowe BMI (%) 75%
Wcześniejsze stosowanie leków psychotropowych (%)	Ogółem 63%
	Haloperidol 19%
	OLA 8%
Jednocześnie stosowane leki (%)	Ogółem 92%
	Lorazepam 71%
	Diazepam 18%
	Biperyden 13%
	Acetaminofen 11%

#### INTERWENCJA

Schemat leczenia	OLA
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Dawka początkowa 10 mg/dzień, po 1. tygodniu w zależności od oceny klinicznej dawka 5-15 mg/dzień, w 3-6. tygodniu dawka zwiększana do 5-20 mg/dzień. Lek przyjmowany raz dziennie, wieczorem.</li> </ul>
Okres leczenia	24 tygodnie
Okres obserwacji	24 tygodnie
Kointerwencje	Stosowanie leków takich jak lorazepam, diazepam, biperyden i acetaminofen było dozwolone jako krótkoterminowa terapia ratunkowa. Benzodiazepiny (w dawce odpowiadającej 40 mg diazepamu/dziennie) nie mogły być podawane w okresie zwiększania dawki. Leki przeciwbólowe były dozwolone w przypadku okresowych infekcji. Leki przeciwwcholinergiczne były natomiast podawane pacjentom uprzednio leczonym FGA przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było również czasowe użycie leków przeciwwymiotnych, przeciwkaszlowych, przeciwprzebiegniowych oraz wziewnych, zewnętrznych i ocznych steroidów.
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy
Uwagi	Brak

#### OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie dotyczy
I° punkt końcowy	Zmiana wyn ku w skali BPRS (6. tydzień)
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak

Dittmann 2008	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) Bp: ITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	OLA: 62/96 (65%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	8/8
<b>Sponsor badania</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali BPRS,</li> <li>• zmiana w skali CGI-S,</li> <li>• zmiana w skali CGI-I</li> <li>• zmiana w masie ciała i wzroście,</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiany w wynkach badań laboratoryjnych i pomiarów parametrów życiowych</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>

BPRS-C – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej dla Dzieci (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale for Children*); 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*); DSM-IV - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*.

Kumra 2008			
Wieloośrodkowe, otwarte (OL, ang. <i>open-label</i> ) badanie typu <i>extension</i> z zachowaną randomizacją (12 tygodni, zakończone)			
Badanie kliniczne oceniające zmiany w metabolizmie glukozy i lipidów u pacjentów leczonych długotrwale CLO oraz skuteczności CLO u pacjentów uprzednio leczonych wysoką dawką OLA, którzy ukończyli podwójnie zaślepienie badanie Kumra 2008 (faza DB, ang. <i>double-blinded</i> ), porównujące skuteczność CLO i wysokich dawek OLA w leczeniu młodzieży ze schizofrenią oporną na leczenie.			
Kryteria włączenia			
1) Pacjenci w wieku 10-18 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią lub chorobą schizoafektywną (potwierdzoną w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiek Szkolnym-Teraźniejszość i Życie) oporną na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi; 2) Ukończenie badania Kumra 2008 (faza DB).			
Kryteria wykluczenia			
1) Upośledzenie umysłowe, aktywne nadużywanie a alkoholu lub narkotyków, występujące w przeszłości ciężkie reakcje niepożądane na CLO lub OLA, ciąża lub niestabilna jednostka chorobowa; 2) Pacjenci, u których wykazano brak odpowiedzi w adekwatnym badaniu CLO (12 tygodni) z analogiczną dawką (300 mg/dzień lub wyższą) i/lub brak odpowiedzi w adekwatnym badaniu OLA (8 tygodni) w wysokiej dawce (20 mg/dzień lub wyższej).			
POPULACJA		CLO <sup>a</sup>	OLA <sup>b</sup>
Liczebność grup		14	19
Wiek w latach: średnia (SD)		15,3 (2,3)	15,6 (1,7)
Płeć (% kobiet)		64%	42%
Rasa biała (%)		7%	26%
Status socjoekonomiczny rodziców <sup>c</sup>	Niski	43%	68%
	Wysoki	57%	32%
Choroba (%)	Schizofrenia	57%	63%
	Choroba schizoafektywna	43%	37%
Czas hospitalizacji w momencie rozpoczęcia badania w miesiącach: średnia (SD)		13,1 (15,2)	12,6 (11)

Kumra 2008			
Liczba badań klinicznych leków przeciwpsychotycznych: mediana (zakres)	3 (2-6)	3 (2-5)	
IQ w pełnej skali <sup>d</sup> : średnia (SD)	78,1 (16,3)	76,6 (9,7)	
Poziom cholesterolu: średnia (SD) <sup>e</sup>	171,5 (27,2)	180,0 (33,9)	
Poziom triglicerydów: średnia (SD) <sup>e</sup>	161,0 (82,3)	134,9 (68,9)	
Poziom glukozy: średnia (SD) <sup>e</sup>	96,2 (17,1)	84,1 (7,9)	
Waga w kilogramach: średnia (SD)	76,9 (11,9)	84,0 (18,8)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	28,7 (3,6)	29,5 (5,6)	
BMI – percentyl skorygowane o wiek: średnia (SD)	93,7% (5,3)	91,4% (10,7)	
BMI – percentyl (%)	≥5 do <85	7%	21%
	≥85 do <95	50%	26%
	≥95	43%	53%
Poziom prolaktyny: średnia (SD) <sup>f</sup>	13,9 (8,3)	41,3 (39,7)	
Wynik w skali BPRS	Ogółem <sup>g</sup>	31,1 (8,4)	34,7 (14,3)
	Objawy psychozy <sup>h</sup>	6,1 (2,1)	7,9 (4,7)
Wynik w skali SANS: średnia (SD)	6,1 (3,6)	7,4 (3,9)	
Wynik w skali CGI-I: średnia (SD)	2,0 (0,73)	2,9 (1,3)	
Wynik w skali CGAS: średnia (SD) <sup>h</sup>	49,5 (14,1)	48,5 (19,8)	
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CLO	OLA	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>CLO: dawka maksymalna 500 mg/dzień</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CLO: dawka 20-750 mg/dzień (n=10)</li> <li>OLA: dawka do 30 mg/dzień</li> </ul>	
Okres leczenia	12 tygodni (faza DB) + 12 tygodni (faza OL)		
Okres obserwacji	12 tygodni (faza DB) + 12 tygodni (faza OL)		
Kointerwencje	Po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania, lekarz mógł dostosować dawkę leku przeciwpsychotycznego, zmienić go lub dołączyć inne leki w celu poprawy rezydualnych objawów. Stosowanie dodatkowych leków było dozwolone i rozważane w przypadku pacjentów wykazujących objawy rezydualnej psychozy, niestabilności nastroju, agresji i samookaleczania. W 24. tygodniu (12. tygodniu fazy OL), 18 pacjentów (10 w grupie OLA, 8 w grupie CLO) otrzymywało dodatkowe leki poza stosowanym lekiem przeciwpsychotycznym. Do stosowanych jednocześnie leków należały: SGA, leki przeciwdepresyjne, klonidyna i/lub stabilizatory nastroju. W celu stabilizacji nastroju stosowano lit, w celu kontrolowania wywołanego leczeniem wzrostu wagi - topiramát, natomiast w celu łagodzenia rezydualnych objawów psychozy - lamotryginę.		
Cross-over pacjentów	Po ukończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania (12 tygodni) u 10 pacjentów z grupy OLA zmieniono leczenie na CLO. W pierwszych 2-4 tygodniach fazy OL miał miejsce okres cross-over, w trakcie którego obie stosowane interwencje były przyjmowane jednocześnie aby umożliwić pacjentom osiągnięcie terapeutycznej dawki CLO, przed odstawieniem OLA.		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	W fazie DB testowana hipoteza Superiority, w fazie OL testowano, czy długotrwale stosowanie CLO wiąże się ze zwiększonymi metabolicznymi AE oraz skuteczność CLO u pacjentów leczonych uprzednio OLA.		

## Kumra 2008

<b>1<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w skali BPRS (24. tydzień);</li> <li>zmiana wyniku w skali CGI-S (24. tydzień),</li> <li>zmiana wyniku w skali SANS (24. tydzień),</li> <li>zmiana wyniku w skali CGAS (24. tydzień),</li> <li>zmiana wyniku w skali STESS (24. tydzień)</li> </ul>	
<b>Randomizacja</b>	TAK, zachowana z fazy DB badania.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak informacji	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	CLO: 2/14 (14%) OLA: 11/19 (58%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynkach	Wysokie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Wysokie
<b>Sponsor badania</b>	National Institute of Mental Health grants P30 MH074543	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w skali BPRS,</li> <li>zmiany w wynikach badań laboratoryjnych,</li> <li>zmiana wyniku w skali CGI-S,</li> <li>zmiana wyniku w skali SANS,</li> <li>zmiana wyniku w skali CGAS,</li> <li>zmiana wyniku w skali STESS,</li> <li>zmiana w masie ciała i BMI,</li> <li>toksyczność terapii</li> <li>odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź (spadek wyn ku w skali BPRS o 30% oraz wynik w skali CGI-I 1-2)</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>	

BPRS – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); 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*); SANS – Skala Oceny Objawów Negatywnych (ang. *Scale for the Assessment for Negative Symptoms*); STESS – ang. *Subjective Treatment Emergent Symptoms Scale*;

a) U dwóch pacjentów w czasie fazy OL doszło do zamiany CLO a inny lek (ARI = 1, ZIP = 1) z powodu problemów metabolicznych;

b) Z wyjściowej grupy pacjentów przyjmujących OLA w podwójnie zaślepionej fazy, u 10 doszło do zamiany OLA na CLO, a następnie, w fazie OL, do zamiany CLO na RIS z powodu braku skuteczności terapeutycznej i problematycznych efektów ubocznych. Dodatkowo, u jednego z pacjentów doszło do zamiany OLA na RIS z powodu braku skuteczności terapeutycznej;

c) Wynik w skali Hollingsheada-Redlicha, oceniającej status socjoekonomiczny na podstawie zwozu i poziomu wykształcenia rodzica, skala wyróżnia 5 klas, a wyższe wyniki świadczą o niższym statusie socjoekonomicznym;

d) Wynik w Skróconej Skali Inteligencji Wechslera (ang. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*), służącej do oceny inteligencji poznawczej u pacjentów w wieku 6-90 lat, występuje w dwóch wersjach: dwu- i czteroelementowej, niższe wartości świadczą o niskim ilorazie inteligencji;

e) Wyniki dla n = 13, w grupie pierwotnie zrandomizowanej do CLO oraz n = 17 w grupie pierwotnie zrandomizowanej do OLA, brak pojedynczych wyników badań laboratoryjnych spowodowany był brakiem stosowania się do zaleceń, odmową pacjenta lub przyczynami administracyjnymi;

f) Wyniki dla n = 14, w grupie pierwotnie zrandomizowanej do CLO oraz n = 15 w grupie pierwotnie zrandomizowanej do OLA, brak pojedynczych wyników badań laboratoryjnych spowodowany był brakiem stosowania się do zaleceń, odmową pacjenta lub przyczynami administracyjnymi;

g) Wyniki dla n = 13, w grupie pierwotnie zrandomizowanej do CLO oraz n = 19 w grupie pierwotnie zrandomizowanej do OLA;

h) Wyniki dla n = 14, w grupie pierwotnie zrandomizowanej do CLO oraz n = 18 w grupie pierwotnie zrandomizowanej do OLA;

## Ross 2003

Prospektywne, otwarte (OL, ang. *open-label*) badanie mające na celu ocenę odpowiedzi pacjentów z dziecięcą schizofrenią na leczenie OLA (12 miesięcy, zakończone)

## Kryteria włączenia

1) Diagnoza dziecięcej schizofrenii potwierdzona w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym-Terazniejszość i Życie; 2) Pacjenci w wieku 6-15 lat; 3) Potwierdzenie diagnozy oraz możliwości rozważenia terapii OLA przez aktualnego lekarza prowadzącego; 4) Brak współistniejącej choroby neurologicznej (np. drgawki lub guz); 5) Brak uzależnienia od substancji; 6) Brak choroby medycznej, przy której stosowanie leków przeciwpsychotycznych może być przeciwwskazane (np. zapalenie wątroby); 7) Wynik BPRS-C  $\geq 70$  lub wynik podskali dla zaburzeń myślenia  $\geq 5$ ; 8) Pacjenci nie stosujący w ostatnim czasie OLA, preferowalnie nie leczeni uprzednio badanym lekiem.

## Kryteria wykluczenia

Brak informacji

POPULACJA		OLA
Liczebność grup		19 <sup>a</sup>
Choroba: schizofrenia (%)		100%
Wiek: średnia (SD)		10,5 (2,4)
Wiek (%)	6-12	84%
	13-15	16%
Płeć (% kobiet)		26%
Rasa biała (%)		84%
Wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych (%)		42%
BMI (%)	$\leq 22$	61%
	$> 22$	28%
	$> 25$	11%

## INTERWENCJA

Schemat leczenia	OLA
Dawkowanie	• OLA: Średnia dawka 5,1 mg w 3. tygodniu, 6,1 mg w 6. tygodniu, 7,7 mg w 3. miesiącu, 9,3 mg w 6. miesiącu, 10,4 mg w 12. miesiącu.
Okres leczenia	12 miesięcy
Okres obserwacji	12 miesięcy
Kointerwencje	Dodatkowe leczenie było dozwolone w protokole i kontrolowane przez klinicystę.
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy
Uwagi	Brak

## OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie dotyczy
1 <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana wyniku w skali BPRS-C (12. miesiąc), zmiana wyniku w skali SAPS (12. miesiąc), zmiana wyniku w skali SANS (12. miesiąc), zmiana wyniku w skali CGAS (12. miesiąc).
Randomizacja	NIE

Ross 2003	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy włączeni pacjenci) Bp: ITT (wszyscy włączeni pacjenci)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	OLA: 5/19 (26%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	5/8
<b>Sponsor badania</b>	Veterans' Administration Research Services, Public Health Service grant MH56539, Eli Lilly
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w skali BPRS-C,</li> <li>• zmiana wyniku w skali SAPS,</li> <li>• zmiana wyniku w skali SANS,</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGAS,</li> <li>• zmiana wyniku w skali SAS, AIMS, BARS,</li> <li>• zmiana w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi, temperatury,</li> <li>• zmiana w wynikach badań laboratoryjnych,</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala aktywności Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); BPRS-C – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej dla Dzieci (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale for Children*); CGAS – skala ogólnej oceny dzieci (ang. *children's global assessment scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*); SANS – Skala Oceny Objawów Negatywnych (ang. *Scale for the Assessment for Negative Symptoms*); SAPS – Skala Oceny Objawów Pozytywnych (ang. *Scale for the Assessment for Positive Symptoms*);

a) Kryteria włączenia spełniło 20 pacjentów, jednak jeden z nich pomimo podpisania świadomej zgody opuścił badanie przed otrzymaniem 1 dawki.

### D.3. QUE

Findling 2013b
<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte (OL, ang. <i>open-label</i>) jednoramienne badanie III fazy typu <i>extension</i> (26 tygodni, zakończone)</p> <p>Badanie kliniczne oceniające długoterminowe bezpieczeństwo, profil tolerancji i skuteczność QUE w terapii młodzieży, która uprzednio brała udział w jednym z dwóch badań klinicznych dla QUE: Findling 2012 dla pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią lub Pathak 2013 dla osób z chorobą afektywną dwubiegunową typu I.</p> <p>Przedmiotem niniejszej analizy klinicznej są wyłącznie pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią.</p>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <p>1) Pacjenci w wieku 13-17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią lub 10-17 lat z epizodem manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (wg kryteriów DSM-IV-TR), którzy ukończyli lub przedwcześnie zakończyli udział w badaniu Findling 2012 lub Pathak 2013; 2) Diagnoza choroby potwierdzona w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiek Szkolnym-Terazniejszość i Życie; 3) Pisemna zgoda pacjenta i jego rodzica/opiekuna prawnego na udział w badaniu; 4) Towarzystwo pacjentowi przez rodzica/opiekuna prawnego na każdej wizycie.</p>
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <p>1) Pacjenci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami schizofrenopodobnymi, chorobą schizoafektywną, zaburzeniami psychicznymi NOS (nieokreślonymi), chorobą afektywną dwubiegunową typu II, zaburzeniami dwubiegunowymi NOS (nieokreślonymi); 2) Psychoza wywołana bezpośrednio chorobą lub stosowanym leczeniem; 3) Występujące obecnie lub w przeszłości ryzyko samobójstwa lub zachowań niebezpiecznych; 4) Uzależnienie lub nadużywanie substancji; 5) Chorzy z niestabilną chorobą fizyczną lub metaboliczną, która mogłaby negatywnie wpłynąć na badany lek; 6) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 7) Chorzy uczestniczący już uprzednio w badaniu; 8) Pacjenci ze znanym brakiem tolerancji lub odpowiedzi na leczenie QUE.</p>



Finding 2013b	
POPULACJA	QUE*
Liczebność grup	175
Schizofrenia	100%
Wiek w latach w momencie rozpoczęcia OL: średnia (SD)	15,7 (1,4)
Płeć (% kobiet)	39%
Rasa biała (%)	60%
Waga w kilogramach: średnia (SD)	62,4 (16,0)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	22,5 (5,5)
Wynik w skali CGAS: średnia (SD)	54,7 (15,1)
Wynik w skali CGSQ: średnia (SD)	5,7 (2,4)
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	73,1 (22,1)
Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)	3,6 (1,2)
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	QUE
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>QUE: dawka początkowa 50 mg zwiększana do dawki 400 mg/dzień w 5. dniu, a następnie utrzymana (podanie w 1 lub 2 dawkach), zmniejszana do 200 mg/dzień lub zwiększana do 800 mg/dzień w zależności od decyzji badacza i profilu tolerancji</li> </ul>
Okres leczenia	26 tygodni
Okres obserwacji	26 tygodni
Kointerwencje	<p>Dodatkowe leki oceniane jako niezbędne dla bezpieczeństwa i dobrego samopoczucia pacjenta były dopuszczone do stosowania pod nadzorem badacza, z wyjątkiem innych leków przeciwpsychotycznych, silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4, fluoksetyny, inhibitorów monoaminooksydazy lub atomoksetyny. Leki normotymizujące, przeciwdepresyjne, psychostymulanty i benzodiazepiny (na ostre napady lęku/pobudzenia), benzotropina (na objawy pozapiramidowa, jednak nie do leczenia profilaktycznego), difenhydramina (na bezsenność) były dopuszczone do stosowania, jeśli wymagał tego stan kliniczny pacjenta.</p>
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy
Uwagi	Brak
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie dotyczy
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Bezpieczeństwo terapii
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) Bp: ITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania n (%)	QUE: 144/381 (38%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK

## Finding 2013b

<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Sponsor badania</b>	AstraZeneca
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• zmiana w masie ciała i BMI,</li> <li>• zmiana w wynikach badań laboratoryjnych, EKG i badaniu fizykalnym,</li> <li>• zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS,</li> <li>• zmiana w klasyfikacji CSCP,</li> <li>• zmiana wyniku w skali Tannera,</li> <li>• zmiana wyniku w skali PANSS,</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGI,</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGAS,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> <li>• jakość życia - kwestionariusz CGSQ</li> </ul>

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CGAS – skala ogólnej oceny dzieci (ang. *children's global assessment scale*); CGI – skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *clinical global impression*); CGSQ – ang. *Caregiver Strain Questionnaire*; CSCP – ang. *Columbia Suicidality Classification Project*; DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SARS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*).

\* Dotyczy wyłączenie pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią.

## D.4. OLA i RIS

## Finding 2010

Randomizowane, podwójnie zaślepienie (DB, ang. *double-blinded*) jednoramienne badanie IV fazy typu *extension* (44 tygodnie, zakończone)

Badanie kliniczne oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność OLA, RIS i MOL w terapii pacjentów, którzy ukończyli 8-tygodniową ostrą fazę badania tych leków w leczeniu zaburzeń w spektrum schizofrenii o wczesnym początku objawów u dzieci i młodzieży.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku 8-19 lat spełniający kryteria diagnostyczne schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych lub choroby schizoafektywnej, która wykazali się odpowiednim stopniem tolerancji oraz odpowiedzi (20% spadek wyniku w skali PANSS + wynik 1-2 w skali CGI-I) w 8-tygodniowej ostrej fazie badania<sup>a</sup>; 2) Pacjenci nieprzyjmujący długodziałających leków przeciwpsychotycznych przez co najmniej 6 miesięcy (stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych było dozwolone na początku badania, pod warunkiem, iż pacjent nie brał udziału w adekwatnym badaniu klinicznym w trakcie trwającego obecnie epizodu); 3) Dobre zdrowie fizyczne.

## Kryteria wykluczenia

1) Przyjmowanie RIS, OLA lub MOL przez  $\geq 8$  tygodni w trakcie obecnego epizodu, w tym 2 tygodnie w maksymalnej dawce (6 mg/dzień dla RIS, 20 mg/dzień dla OLA lub 140 mg/dzień dla MOL); 2) Stosowanie leków przeciwdepresyjnych lub normotymicznych krócej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania; 3) Brak tolerancji lub odpowiedzi na leczenie RIS, OLA lub MOL w trakcie poprzedniego leczenia; 4) Choroba afektywna dwubiegunowa, zespół stresu pourazowego, zaburzenia osobowości lub zaburzenia psychiczne NOS (nieokreślone); 5) Zgodna z kryteriami DSM diagnoza poważnego epizodu depresyjnego, nadużywania substancji lub uzależnienia od substancji z zamiarem jej nielegalnego stosowania; 6) Zaburzenia neurologiczne lub endokrynologiczne, które mogą powodować trudności w diagnozie lub są przeciwwskazaniem do leczenia przeciwpsychotycznego; 7) Opóźnienie umysłowe; 8) Ryzyko samobójstwa lub zachowań niebezpiecznych dla otoczenia; 9) Ciąża lub odmowa na stosowanie antykoncepcji.

POPULACJA	OLA	RIS	MOL
<b>Liczebność grup</b>	13	21	20
<b>Wiek w latach (%)<sup>b</sup></b>			
8–11	23%	14%	30%
12–15	46%	52%	55%
16–19	31%	33%	15%

Findling 2010				
	<b>Płeć (% kobiet)<sup>b</sup></b>	8%	24%	55%
	<b>Rasa biała (%)<sup>b</sup></b>	69%	62%	75%
<b>Choroba (%)<sup>b</sup></b>	<b>Schizofrenia</b>	62%	67%	65%
	<b>Choroba schizoafektywna</b>	38%	33%	35%
	<b>Waga w kilogramach: średnia (SD)</b>	63,3 (15,3)	71,1 (18,7)	64,7 (21,7)
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]: średnia (SD)</b>	24,1 (4,0)	25,8 (5,9)	24,4 (6,4)
<b>Jednocześnie stosowane leki (%)</b>	<b>Ogółem</b>	46%	71%	75%
	<b>Leki psychotropowe</b>	31%	62%	65%
	<b>Ogólne środki medyczne</b>	31%	29%	35%
	<b>Benztropina/trihefenidyl</b>	0%	29%	45%
	<b>Benzodiazepiny</b>	0%	33%	30%
	<b>SSRI</b>	8%	14%	10%
	<b>Propranolol</b>	8%	5%	10%
	<b>Leki normotymiczne</b>	8%	10%	5%
	<b>Trazodon</b>	8%	0%	0%
	<b>Difenhydramina</b>	0%	5%	0%
	<b>Leki α-adrenergiczne</b>	0%	0%	0%
	<b>Stymulanty</b>	0%	0%	0%
	<b>Wynik w skali PANSS: średnia (SD)</b>	<b>Ogółem</b>	64,8 (16,3)	69,3 (19,5)
<b>Objawy pozytywne</b>		13,5 (5,0)	15,1 (5,0)	15,0 (3,6)
<b>Objawy negatywne</b>		18,8 (6,2)	19,2 (6,4)	16,4 (6,0)
	<b>Wynik w skali BPRS-C: średnia (SD)</b>	19,5 (9,7)	20,1 (12,9)	20,2 (7,1)
	<b>Wynik w skali CAFAS: średnia (SD)</b>	38,3 (19,5)	47,4 (31,9)	46,1 (28,6)
	<b>Wynik w skali CGI-S: średnia (SD)</b>	3,4 (1,4)	3,6 (1,3)	3,2 (1,1)
	<b>Wynik w skali NRS: średnia (SD)</b>	1,1 (1,6)	1,2 (2,3)	0,5 (1,2)
	<b>Wynik w skali BAS: średnia (SD)</b>	0,5 (1,3)	1,1 (1,8)	1,4 (2,4)
	<b>Wynik w skali AIMS: średnia (SD)</b>	0,4 (1,1)	0,3 (1,0)	0,3 (1,1)
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	OLA	RIS	MOL	
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OLA: Dawka 2,5-20 mg/dzień, zwiększana w zależności od potrzeb klinicznych.</li> <li>PLC odpowiadające benzotropinie 0,5 mg 2 razy dziennie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS: Dawka 0,6 mg/dzień, zwiększana w zależności od potrzeb klinicznych.</li> <li>PLC odpowiadające benzotropinie 0,5 mg 2 razy dziennie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MOL: Dawka 10-140 mg/dzień, zwiększana w zależności od potrzeb klinicznych.</li> <li>Benzotropina 0,5 mg 2 razy dziennie</li> </ul>	
<b>Okres leczenia</b>	44 tygodnie			
<b>Okres obserwacji</b>	44 tygodnie			

## Finding 2010

<b>Kointerwencje</b>	Do dodatkowo stosowanych leków psychotropowych dozwolonych w trakcie badania należały benzotropina, triheksfenidyl (na objawy pozapiramidowe), propranolol (na akatyzę), lorazepam lub klonazepam (na pobudzenie i bezsenność), fluoksetyna, sertralina, citalopram (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny na depresję), kwas walproinowy lub lit (leki normotymiczne na objawy manii). Dopuszczone było również stosowanie difenhydraminy w leczeniu objawów ze strony górnych dróg oddechowych oraz bezsenności oraz trazodonu w leczeniu. Stosowanie powyższych interwencji mogło zostać przerwane, jeśli pozwalał na to stan kliniczny pacjenta.
<b>Cross-over pacjentów</b>	Cross-over pomiędzy ramionami nie był dozwolony
<b>Uwagi</b>	Brak

## OCENA WIARYGODNOŚCI

<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Equivalence	
<b>I° punkt końcowy</b>	Zmiana wyniku w skali PANSS (52. tydzień)	
<b>Randomizacja</b>	TAK	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Brak danych.	
<b>Zaślepienie</b>	Pacjent, badacz, personel szpitala, osoba oceniająca wyniki	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	OLA: 13/20 (77%) RIS: 17/21 (81%) MOL: 13/20 (65%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
<b>Sponsor badania</b>	University of North Carolina, Chapel Hill	

## Findling 2010

Parametry  
podlegające ocenie  
w badaniu

- zmiana wyniku w skali PANSS,
- zmiana wyniku w skali BPRS-C,
- zmiana wyniku w skali CGI-S,
- zmiana wyniku w skali CAFAS,
- zmiana wyniku w skalach AMS, NRS, BAS,
- zmiana w masie ciała, wzroście i BMI,
- zmiana w pomiarze parametrów życiowych, wynikach badań laboratoryjnych, EKG,
- zmiana wyniku w skali MOSES,
- funkcje neuropoznawcze,
- toksyczność terapii

Metody oceny  
stosowane w  
badaniu

- toksyczność terapii – brak danych

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BAS – skala akatyzy Barnes (ang. *Barnes Akathisia Scale*); CAFAS – ang. *Child and Adolescent Functional 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*; CSCS – ang. *Columbia Suicidality Classification scale*; DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; MOL – molindon; MOSES – ang. *Monitoring of Side Effects Scale*; NRS – ang. *Neurological Rating Scale*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*); SARS – skala oceny Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Rating Scale*);

a) Do badania włączono 7 pacjentów niespełniających kryterium, którzy wykazali się jednak znaczną poprawą wyników;

b) Dane z tygodnia 0 (początku ostrej fazy badania).

## D.5. RIS

## Pandina 2012

Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte (OL, ang. *open-label*) badanie III fazy typu *extension* (zakończone).

Badanie oceniające długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo i profil tolerancji u młodzieży, która uprzednio brała udział w jednym z dwóch badań klinicznych: NCT00088075 oraz NCT00034749 oceniających bezpieczeństwo i skuteczność RIS w terapii schizofrenii, jak również młodzieży niebiorącej udziału w żadnym z wymienionych badań, włączonych bezpośrednio do fazy OL.

## Kryteria włączenia

1) Pacjenci, którzy ukończyli co najmniej 24 dni badania NCT00088075 lub NCT00034749 lub przerwali badanie z powodu problemów z tolerancją, u których przewidywano korzyści z kontynuowania terapii, nie stwierdzono innych poważnych, niestabilnych chorób i charakteryzowali się ogólnym zdrowiem fizycznym; 2) Pacjenci w wieku 13-17 lat zdrowi fizycznie, bez poważnych chorób lub zaburzeń neurologicznych; 3) Diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV potwierdzona w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiekach Szkolnym-Terazniejszość i Życie; 4) Wynik w skali PANSS w zakresie 40-120.

## Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza zaburzeń dysocjacyjnych, choroby dysocjacyjnej, poważnego epizodu depresyjnego, choroby schizoafektywnej, zaburzeń schizofenopodobnych lub zaburzeniami psychotycznymi wywołanymi substancją; 2) Opóźnienie umysłowe (IQ <70); 3) Znane lub podejrzewane uzależnienie od substancji; 4) Chorzy ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa lub agresywnych zachowań; 4) Chorzy, u których od zakończenia lub opuszczenia badań NCT00088075 lub NCT00034749 minął ponad 1 tydzień.

POPULACJA	RIS
Liczebność grup	390
Wiek w latach: średnia (SD)	15,5 (1,6)
Płeć (% kobiet)	39%
Rasa biała (%)	73%
Waga w kilogramach: średnia (SD)	61,0 (14,8)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	21,7 (4,0)
Choroba (%)	Schizofrenia 99%

Pandina 2012	
	Zaburzenia schizofrenopodobne 1%
Podtyp schizofrenii (%)	Paranoidalna 67%
	Nie różnicowana 20%
	Zdezorganizowana 8%
	Rezydualna 2%
	Katatoniczna 2%
	Zaburzenia schizofrenopodobne 1%
Wiek w momencie diagnozy: średnia (SD) 14,9 (2,1)	
Wiek w momencie wystąpienia objawów psychozy: średnia (SD) 13,3 (2,9)	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwpsychotycznego: średnia (SD) 14,5 (2,3)	
Czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów w latach: średnia (SD) 2,1 (2,3)	
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Ogółem 75,1 (19,2)
	Objawy pozytywne 20,1 (5,9)
	Objawy negatywne 19,6 (6,2)
	Niepokój/depresja 8,8 (3,2)
	Dezorganizacja myśli 17,9 (5,4)
	Niekontrolowana wrogość/podniecenie 8,8 (3,4)
Wynik w skali CGAS: średnia (SD) <sup>a</sup> 54,4 (15,8)	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	RIS
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS: W przypadku osób bezpośrednio włączonych do fazy OL i przyjmujących uprzednio RIS w formie tabletek dawka początkowa wynosiła 0,5 mg (1 tabletkę), w przypadku pacjentów przyjmujących uprzednio doustny roztwór RIS dawka początkowa wyniosła 0,01 mL/kg. Począwszy od dnia 6. Dawka była stopniowo zwiększana do zakresu 2-6 mg/dzień w zależności od tolerancji.</li> </ul>
Okres leczenia	6–12 miesięcy
Okres obserwacji	6–12 miesięcy
Kointerwencje	Stosowanie innych leków psychotropowych takich jak leki przeciwdepresyjne, leki stabilizujące nastrój, leki przeciwłękowe, z wyłączeniem leków przeciwpsychotycznych było dozwolone w trakcie badania.
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy
Uwagi	Brak
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie dotyczy
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana wyniku w skali PANSS (6. Miesiąc)
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy

Pandina 2012	
Zaslepienie	Brak
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) Bp: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania n (%)	RIS: 126/390 (32%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w skali PANSS</li> <li>zmiana wyniku w skali CGI-I</li> <li>zmiana wyniku w skali CGI-S</li> <li>zmiana wyniku w skali CGAS</li> <li>toksyczność terapii</li> <li>zmiana w wynikach badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych</li> <li>zmiana w masie ciała i wzroście</li> <li>zmiana w wynikach badania fizykalnego</li> <li>zmiana w ocenie Tannera</li> <li>zmiana w skalach AIMS, SAS, BARS</li> </ul>
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii – brak danych</li> </ul>

AIMS – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); 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*); DSM-IV – ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition*; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and negative syndrome scale*); SAS – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*).

a) Wyniki dostępne dla n = 260.

Ruan 2010	
Długoterminowe, otwarte (OL, ang. <i>open-label</i> ) badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo domięśniowego podania długodziałającego RIS u młodzieży z dziecięcą schizofrenią	
<b>Kryteria włączenia</b>	
1) Pacjenci w wieku 13–18 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR); 2) Czas leczenia doustną OLA lub RIS co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; 3) Diagnoza potwierdzona z użyciem strukturyzowanego wywiadu klinicznego opartego na skali PANSS; 4) Pacjenci w stabilnym objawowo stadium choroby z ogólnym wynikiem PANSS ≤80 oraz wynikiem ≤4 dla objawów, takich jak: konceptualna dezorganizacja, halucynacje, podejrzliwość i niezwykła treść myśli; 5) Brak zmiany stosowanego leku na co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem badań przesiewowych; 6) BMI ≤35; 7) Wyniki badań laboratoryjnych mieszczące się w normie.	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Diagnoza uzależnienia od substancji na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; 2) Umiarkowana lub ciężka opóźniona dyskineza; 3) Wystąpienie w przeszłości złośliwego zespołu neuroleptycznego; 4) Udokumentowana choroba organiczna ośrodkowego układu nerwowego; 5) Napady drgawkowe wymagające stosowania leków; 6) Ciężka nadwrażliwość/reakcja alergiczna na lek; 7) Brak odpowiedzi na RIS; 8) Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG; 9) Ostra, niestabilna lub nieuleczalna choroba; 10) Myśli lub zachowania samobójcze w ostatnich 6 miesiącach; 11) Wysokie ryzyko szkodliwego zachowania względem otoczenia; 12) Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią.	
<b>POPULACJA</b>	<b>RIS</b>
Liczebność grup	31
Choroba: schizofrenia (%)	100%
Wiek w latach: średnia (SD)	15,9 (3,3)
Płeć (% kobiet)	58%



Ruan 2010		
Waga w kilogramach: średnia (SD)	50,2 (14,1)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnia (SD)	26,3 (7,6)	
Podtyp schizofrenii (%)	Paranoidalna	24%
	Nie różnicowana	2%
	Zdezorganizowana	4%
	Katatoniczna	1%
Wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne (%)	OLA	58%
	RIS	42%
Wynik w skali PANSS: średnia (SD)	Ogółem	57,8 (1,8)
	Objawy pozytywne	17,0 (0,8)
	Objawy negatywne	15,0 (0,6)
	Niepokój/depresja	6,8 (0,8)
	Dezorganizacja myśli	13,2 (0,6)
	Niekontrolowana wrogość/podniecenie	5,9 (0,6)
Wynik w skali ERS: średnia (SD)	0,43 (0,17)	
Poziom prolaktyny (ng/ml): średnia (SD)	54,8 (17,7)	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	RIS	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIS: Dawka 25 lub 37,5 mg domięśniowego (maksymalnie 50 mg/dzień w razie pogorszenia objawów psychotycznych), długodziałającego RIS, raz na 2 tygodnie, dawka uzależniona od decyzji lekarza i uprzednio stosowanego leczenia doustnego</li> </ul>	
Okres leczenia	24 tygodnie	
Okres obserwacji	24 tygodnie	
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie 5-10 mg benzodiazepiny (na bezsenność) oraz trikeksfenidylu (w celu łagodzenia objawów pozapiramidowych). Stosowanie doustnej suplementacji dotychczasowym lekiem przeciwpsychotycznym było wymagane w trakcie pierwszych 2 tygodni badania, a następnie stopniowo zmniejszane, choć dozwolone jeśli wymagał tego stan pacjenta. Przyjmowanie innych leków psychotropowych zażywanych przed rozpoczęciem badania było dozwolone w stałej dawce przez cały okres badania jeśli wymagał tego stan pacjenta.	
Cross-over pacjentów	Nie dotyczy	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID	
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie dotyczy	
I <sup>o</sup> punkt końcowy	Zmiana wyn ku w skali PANSS (24 tygodni)	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Brak	

## Ruan 2010

<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i u których dokonano co najmniej jednej oceny skuteczności) Bp: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	RIS: 6/31 (19%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Sponsor badania</b>	Brak danych
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w skali PANSS</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGI-S</li> <li>• zmiana wyniku w skali ESRS</li> <li>• toksyczność terapii</li> <li>• zmiana w wynikach badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych</li> <li>• zmiana w masie ciała</li> <li>• ból</li> <li>• zaczerwienienie, obrzęk w miejscu podania</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii – brak danych</li> <li>• skala wizualono-analogowa (VAS) - ból</li> </ul>

CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *clinical global impression – severity of illness*); ESRS – ang. *Extrapyramidal Symptom Rating Scale*; DSM-IV-TR - ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*; PANSS– skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *positive and negative syndrome scale*).

## D.6. Ocena wiarygodności badań

### D.6.1. Badanie randomizowane: Risk of Bias version 2 (RoB2)

Tabela 34.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Correll 2017 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Correll 2017	
Szczegóły badania	
Referencja	Correll 2017
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ARI 10-30 mg
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego się nawrotu w DB fazie badania
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ARI 10 mg vs PLC: HR=0,46 95%CI [0,24; 0,88], wartość p=0,016
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 2:1. Brak wystarczającego opisu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w interwencji (leczenie ratunkowe), które zostały uwzględnione w projekcie badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia, dokonano ponadto analizy wrażliwości dla otrzymanego wyniku	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, jednak nie podkreślono identycznej formulacji PLC z ocenianą interwencją.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne.	T
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Badanie określone jako podwójnie zaślepienie.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 35.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Detke 2016 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Detke 2016	
Szczegóły badania	
Referencja	Detke 2016
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	OLA (2,5-20 mg) + standardowa terapia behawioralna (STB)
Komparator:	OLA (2,5-20 mg) + intensywna terapia behawioralna (ITB)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana BMI (52 tygodni)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OLA + STB vs OLA + ITB 3,64 (0,39) <sup>a</sup> vs 2,83 (0,40) <sup>a</sup> , wartość p=0,150
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

ITB – intensywna terapia behawioralna; STB – standardowa terapia behawioralna;

a) średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (błąd standardowy) – (ang. *LS (least squares) mean (SE) (standard error)*)

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 1:1. Brak wystarczającego opisu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w przypisanej interwencji (stałe leczenie), które zostały uwzględnione w protokole badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora nie posiada elementów subiektywnych	<u>N</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		<u>ND</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 36.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kumra 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Kumra 2008	
Szczegóły badania	
Referencja	Kumra 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrerową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	CLO (do 300 mg/dzień)
Komparator:	OLA (do 30 mg/dzień)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana wyniku w skali BPRS (24. tydzień); zmiana wyniku w skali CGI-S (24. tydzień); zmiana wyniku w skali SANS (24. tydzień); zmiana wyniku w skali CGAS (24. tydzień); zmiana wyniku w skali STESS (24. tydzień)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OLA vs CLO: BPRS: 42,7 (13,81) vs 30,4 (11,01), wartość p = 0,006 CGI-S 4,3 (1,1) vs 3,0 (1,1), wartość p = 0,004 SANS: 9,2 (4,21) vs 6,0 (3,61), wartość p = 0,006 CGAS: 36,2 (17,21) vs 54,0 (17,61), wartość p = 0,03
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja zachowana z fazy DC. Brak dokładnego opisu randomizacji i ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w przypisanej interwencji (stałe leczenie), które zostały uwzględnione w protokole badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak opisu metody imputacji danych utraconych.	<u>BI</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brak informacji o przyczynie utraty pojedynczych wyników.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Brak informacji o przyczynie utraty pojedynczych wyników.	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena obserwatora posiada elementy subiektywne.	<u>PT</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Niewystarczająca ilość informacji	<u>BI</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Wysokie</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
 Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

**Tabela 37.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2010 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Findling 2010	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Findling 2010
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MOL, OLA, RIS
Komparator:	-
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana wyniku w skali PANSS (52 tydzień)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MOL vs OLA vs RIS 2,8 (14,2) vs 4,5 (20,8) vs 5,1 (21,7) wartość p >0,05
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		BI
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Badanie randomizowane. Brak wystarczającego opisu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry wyjściowe pomiędzy grupami były porównywalne.	<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, nie podkreślono identycznej formulację stosowanych interwencji. W tekście zaznaczono jednak, iż pacjenci otrzymywali również benzotropinę lub PLC o identycznej formulacji.	<u>PN</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		<u>PN</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Użycie odpowiedniej metody imputacji danych utraconych (ekstrapolacja ostatniej obserwacji).	<u>I</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia, dokonano ponadto analizy wrażliwości dla otrzymanego wyniku	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, nie podkreślono identycznej formulacji stosowanych interwencji. W tekście zaznaczono jednak, iż pacjenci otrzymywali również benzotropinę lub PLC o identycznej formulacji.	<u>PN</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	<u>N</u>
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji  
Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

## D.6.2. Badanie nierandomizowane: skala NICE

Tabela 38.  
Ocena wiarygodności wg skali NICE badań nierandomizowanych dotyczących LUR

Ocena	31-05-243 Study	Matsumoto 2018	Dabrowska 2002	Dittmann 2008	Ross 2003	Finding 2013b	Pandina 2012	Ruan 2010
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	0	1	0	1	1	0
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1	1	0	1	0	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	1	0	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Suma punktów (max. 8 pkt)</b>	<b>7/8</b>	<b>7/8</b>	<b>5/8</b>	<b>8/8</b>	<b>5/8</b>	<b>7/8</b>	<b>7/8</b>	<b>7/8</b>



## Aneks E. Porównanie pośrednie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby

### E.1. Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019

Tabela 39.

Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla wszystkich porównań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej [2]

Porównanie LUR vs	Zmiana w skali PANNS MD [95% CI]	Zmiana w skali CGI-S MD [95% CI]	Zmiana w masie ciała MD [95% CI]	Zaprzestanie terapii ogółem OR [95% CI]	Zaprzestanie terapii z powodu AE OR [95% CI]	Objawy pozapiramidowe OR [95% CI]	Akatyzja OR [95% CI]
ARI	-0,74 [-5,97; 4,47]	-0,09 [-0,42; 0,24]	-0,15 [0,88; 0,58]	<b>0,28 [0,10; 0,76]</b>	<b>0,17 [0,02; 0,90]</b>	1,33 [0,27; 7,69]	2,67 [0,48; 22,52]
ASN	-2,81 [-8,05; 2,42]	-0,15 [-0,48; 0,17]	<b>-0,98 [-1,71; -0,24]</b>	0,58 [0,24; 1,41]	<b>0,16 [0,03; 0,80]</b>	2,52 [0,45; 15,41]	-
CLO	-	1,16 [-0,04; 2,35]	-3,81 [-8,03; 0,42]	8,43 [0,22; 4505,00]	-	-	-
OLA	8,06 [-3,02; 19,17]	0,16 [-0,47; 0,78]	<b>-3,62 [-4,84; -2,41]</b>	1,58 [0,60; 4,22]	<b>0,06 [0,00; 0,47]</b>	-	-
RIS	4,36 [-2,20; 10,90]	-	<b>-1,16 [-2,14; -0,17]</b>	1,52 [0, 59; 3,92]	0,18 [0,02; 1,08]	1,33 [0,14; 10,26]	-
PAL PRT	-2,36 [-8,09; 3,38]	-	<b>-0,85 [-1,57; -0,14]</b>	<b>0,25 [0,08; 0,81]</b>	<b>0,02 [0,00; 0,23]</b>	-	1,44 [0,23; 12,91]
QUE	0,98 [-6,63; 8,64]	-0,03 [-0,46; 0,39]	<b>-2,13 [-3,20; -1,08]</b>	1,17 [0,49; 2,82]	<b>0,13 [0,02; 0,70]</b>	1,97 [0,36; 12,43]	-
ZIP	-3,45 [-9,95; 3,08]	-0,05 [-0,40; 0,31]	0,38 [-0,49; 1,24]	0,91 [0,39; 2,11]	0,45 [0,12; 1,61]	0,34 [0,01; 3,56]	2,75 [0,35; 26,56]
PLC	<b>-7,95 [-11,76; -4,16]</b>	<b>-0,44 [-0,67; -0,22]</b>	0,28 [-0,26; 0,82]	0,53 [0,28; 1,03]	0,45 [0,16; 1,22]	<b>5,56 [1,84; 25,47]</b>	<b>6,22 [1,67; 43,51]</b>

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

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

Tabela 40.

Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla wszystkich porównań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej – kontynuacja [2]

Porównanie LUR vs	Odsetek odpowiedzi OR [95% CI]	Sedacja OR [95% CI]	Senność OR [95% CI]	Stężenie glukozy MD [95% CI]	Poziom cholesterolu całkowitego MD [95% CI]	Poziom triglicerydów MD [95% CI]
ARI	-	-	0,56 [0,15; 2,07]	-1,79 [-6,40; 2,80]	4,62 [-4,24; 13,50]	0,50 [-18,31; 19,42]
ASN	1,33 [0,65; 2,69]	0,48 [0,04; 5,65]	0,65 [0,18; 2,43]	-1,94 [-6,16; 2,25]	-0,10 [-9,01; 8,75]	-4,06 [-26,39; 18,34]
CLO	-	-	0,12 [0,00; 3,25]	-	-	-
OLA	0,50 [0,13; 1,93]	0,62 [0,06; 6,80]	0,14 [0,00; 1,20]	-2,83 [-8,02; 2,34]	0,48 [-10,15; 11,15]	<b>-32,44 [-60,36; -4,44]</b>
RIS	-	-	0,48 [0,12; 1,95]	-4,39 [-10,06; 1,26]	-0,97 [-11,85; 9,89]	-7,32 [-30,30; 15,64]
PAL PRT	0,57 [0,25; 1,30]	1,02 [0,06; 23,84]	0,32 [0,04; 1,79]	-	-	-
QUE	1,81 [0,85; 3,83]	1,88 [0,25; 19,23]	0,35 [0,08; 1,41]	0,88 [-3,50; 5,27]	-6,67 [-16,48; 3,10]	-17,31 [-38,68; 4,08]
ZIP	-	-	0,58 [0,15; 2,27]	<b>7,65 [1,25; 14,09]</b>	<b>11,93 [2,36; 21,55]</b>	-4,79 [-33,61; 24,24]
PLC	<b>2,33 [1,40; 3,89]</b>	2,43 [0,56; 18,44]	2,11 [0,86; 5,95]	1,66 [-1,55; 4,85]	<b>8,97 [2,34; 15,55]</b>	4,17 [-9,70; 18,10]

- oznacza brak możliwości przeprowadzenia porównania

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

## E.2. Zestawienie wyników z poszczególnych ramion badań włączonych do metaanalizy sieciowej

Tabela 41.

Wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – wyniki skuteczności

Badanie	Ramię	Zmiana w skali PANSS: średnia (SE)	Zmiana w skali CGI-S: średnia (SE)	Odsetek odpowiedzi: n/N (%)	Zmiana w masie ciała [kg]: średnia (SD)
Goldman 2017	LUR 40 mg	-18,6 (1,6)	-1,0 (0,1)	70/110 (64%)	0,17 (0,2) <sup>c</sup>
	LUR 80 mg	-18,3 (1,6)	-0,9 (0,1)	68/104 (65%)	0,49 (0,2) <sup>c</sup>
	PLC	-10,5 (1,6)	-0,5 (0,1)	47/112 (42%)	0,05 (0,2) <sup>c</sup>
Findling 2008	ARI 10 mg	-26,7 (1,9)	-1,2 (0,1)	bd	0,0 (2,1)
	ARI 30 mg	-28,6 (0,9)	-1,3 (0,1)	bd	0,2 (2,3)
	PLC	-21,2 (1,9)	-0,9 (0,1)	bd	-0,8 (2,6)

Badanie	Ramię	Zmiana w skali PANSS: średnia (SE)	Zmiana w skali CGI-S: średnia (SE)	Odsetek odpowiedzi: n/N (%)	Zmiana w masie ciała [kg]: średnia (SD)
<b>Findling 2015</b>	ASN 2,5 mg	-21,8 (bd)	-1 (bd)	51/102 (50%)	0,09 (0,21)
	ASN 5 mg	-22,7 (bd)	-1,2 (bd)	48/98 (49%)	0,06 (0,20)
	PLC	-17,1 (bd)	-0,8 (bd)	38/106 (36%)	-0,02 (0,24)
<b>Shaw 2006</b>	CLO 12,5-900 mg	bd	-1,1 (bd)	4/12 (33%)	3,8 (6,0)
	OLA 5-20 mg	bd	-0,5 (bd)	2/13 (15%)	3,6 (4,0)
<b>Kryzhanovskaya 2009</b>	OLA 2,5-20 mg	-21,3 (bd)	-1,1 (bd)	28/75 (38%)	4,3 (3,3)
	PLC	-8,8 (bd)	-0,5 (bd)	9/35 (26%)	0,1 (2,8)
<b>Mozes 2006</b>	OLA 2,5-20 mg	40,78 (23,04) <sup>a,b</sup>	bd	bd	5,78 (3,11)
	RIS 0,25-4,5 mg	47,99 (28,87) <sup>a,b</sup>	bd	bd	4,45 (2,87)
<b>Singh 2011</b>	PAL PRT 1,5 mg	-9,8 (16,31) <sup>a</sup>	0,0 (bd)	21/54 (39%)	0,3 (1,52)
	PAL PRT 3/6 mg	-17,3 (14,33) <sup>a</sup>	-1,0 (bd)	31/48 (65%)	1,1 (2,13)
	PAL PRT 6/12 mg	-13,8 (15,74) <sup>a</sup>	-1,0 (bd)	24/47 (51%)	1,4 (2,16)
	PLC	-7,9 (20,15) <sup>a</sup>	0,0 (bd)	17/51 (33%)	0,0 (1,68)
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	-25,6 (16,88) <sup>a</sup>	-1,0 (bd) <sup>d</sup>	77/113 (68%)	2,3 (bd)
	ARI 5-15 mg	-26,8 (18,82) <sup>a</sup>	-1,0 (bd) <sup>d</sup>	87/115 (76%)	0,4 (bd)
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	-27,31 (2,644)	-1,15 (0,131)	28/73 (38%)	2,2 (2,6)
	QUE 800 mg	-28,44 (1,823)	-1,28 (0,177)	27/74 (36%)	1,8 (2,8)
	PLC	-19,15 (3,040)	-0,81 (0,163)	19/73 (26%)	-0,4 (3,5)
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	bd	bd	7/10 (70%)	bd
	OLA 5-20 mg	bd	bd	3/10 (30%)	bd
	QUE 100-800 mg	bd	bd	5/10 (50%)	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	-23,0 (bd)	bd	36/55 (65%)	1,3 (bd)
	RIS 4-6 mg	-23,7 (bd)	bd	37/51 (72%)	1,5 (bd)

Badanie	Ramię	Zmiana w skali PANSS: średnia (SE)	Zmiana w skali CGI-S: średnia (SE)	Odsetek odpowiedzi: n/N (%)	Zmiana w masie ciała [kg]: średnia (SD)
Findling 2013a	PLC	-10,3 (bd)	bd	19/54 (35%)	0,12 (bd)
	ZIP 80-160 mg	-23,6 (1,4)	-1,1 (0,1)	bd	-0,1 (2,4)
	PLC	-21,0 (1,7)	-0,8 (0,1)	bd	0,0 (2,0)

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

a) Średnia (SD).

b) Wyniki wyrażone jako zmiana wyniku. Dotyczy badania, w którym okres leczenia wynosił 12 tygodni.

c) Zmiana (SE).

d) Mediana.

**Tabela 42.**

**Wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – wyniki bezpieczeństwa**

Badanie	Ramię	Zaprzestanie terapii ogółem: n/N (%)	Zaprzestanie terapii z powodu AE: n/N (%)	Objawy pozapiramidowe: n/N (%)	Akazyzja: n/N (%)	Sedacja: n/N (%)	Senność: n/N (%)
Goldman 2017	LUR 40 mg	12/108 (11%)	5/108 (5%)	7/110 (6%)	10/110 (9%)	6/110 (6%)	10/110 (9%)
	LUR 80 mg	10/106 (9%)	3/10 (3%)	4/104 (4%)	9/104 (9%)	2/104 (2%)	12/104 (12%)
	PLC	20/113 (18%)	9/113 (8%)	2/112 (2%)	2/112 (2%)	2/112 (2%)	6/112 (5%)
Findling 2008	ARI 10 mg	16/100 (16%)	7/100 (7%)	5/100 (5%)	13/100 (13%)	bd	11/100 (11%)
	ARI 30 mg	18/102 (18%)	4/102 (4%)	12/102 (12%)	22/102 (22%)	bd	22/102 (22%)
	PLC	10/100 (10%)	2/100 (2%)	5/100 (5%)	5/100 (5%)	bd	6/100 (6%)
Findling 2015	ASN 2,5 mg	14/98 (17%)	6/98 (6%)	5/98 (5%)	4/98 (4%)	4/98 (4%)	20/98 (20%)
	ASN 5 mg	22/106 (21%)	8/106 (8%)	11/106 (10%)	7/106 (7%)	12/106 (11%)	18/106 (17%)
	PLC	21/102 (21%)	3/102 (3%)	4/102 (4%)	1/102 (1%)	2/102 (2%)	7/102 (7%)
Shaw 2006	CLO 12,5-900 mg	0/12 (0%)	0/12 (0%)	bd	bd	bd	2/12 (17%)
	OLA 5-20 mg	1/13 (8%)	0/13 (0%)	bd	bd	bd	2/13 (15%)
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5-20 mg	23/72 (32%)	5/72 (7%)	bd	bd	11/72 (15%)	8/35 (24%)
	PLC	20/35 (57%)	0/35 (0%)	bd	bd	4/72 (6%)	1/35 (3%)
Mozes 2006	OLA 2,5-20 mg	1/12 (8%)	0/12 (0%)	bd	bd	bd	bd

Badanie	Ramię	Zaprzestanie terapii ogółem: n/N (%)	Zaprzestanie terapii z powodu AE: n/N (%)	Objawy pozapiramidowe: n/N (%)	Akazyzja: n/N (%)	Sedacja: n/N (%)	Senność: n/N (%)
	RIS 0,25-4,5 mg	4/13 (31%)	1/13 (8%)	bd	bd	bd	bd
<b>Singh 2011</b>	PAL PRT 1,5 mg	bd	1/54 (2%)	bd	2/54 (4%)	bd	3/54 (6%)
	PAL PRT 3/6 mg	bd	1/48 (2%)	bd	4/48 (8%)	bd	7/48 (14%)
	PAL PRT 6/12 mg	bd	1/47 (2%)	bd	8/48 (16%)	bd	10/48 (21%)
	PLC	bd	0/51 (0%)	bd	0/51 (0%)	bd	1/51 (2%)
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	28/113 (25%)	5/113 (4%)	bd	13/113 (12%)	6/113 (5%)	12/113 (11%)
	ARI 5-15 mg	26/115 (23%)	0/115 (0%)	bd	9/114 (8%)	3/114 (3%)	12/114 (11%)
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	17/73 (23%)	5/73 (7%)	9/73 (12%)	bd	4/73 (6%)	20/73 (27%)
	QUE 800 mg	13/74 (18%)	7/74 (9%)	10/74 (14%)	bd	4/74 (5%)	22/74 (30%)
	PLC	28/75 (37%)	2/75 (3%)	4/75 (5%)	bd	3/75 (4%)	5/75 (7%)
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	1/10 (10%)	0/10 (0%)	bd	4/10 (40%)	2/10 (20%)	bd
	OLA 5-20 mg	4/10 (40%)	1/10 (10%)	bd	1/10 (10%)	1/10 (10%)	bd
	QUE 100-800 mg	4/10 (40%)	0/10 (0%)	bd	2/10 (20%)	3/10 (30%)	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	10/55 (18%)	3/55 (5%)	5/55 (9%)	bd	13/55 (24%)	bd
	RIS 4-6 mg	7/51 (14%)	4/51 (8%)	8/51 (16%)	bd	6/51 (12%)	bd
	PLC	18/54 (33%)	2/54 (4%)	2/54 (4%)	bd	2/54 (4%)	bd
<b>Findling 2013a</b>	ZIP 80-160 mg	58/193 (30%)	13/193 (7%)	22/193 (11%)	13/193 (7%)	bd	38/193 (20%)
	PLC	38/90 (42%)	3/90 (3%)	1/90 (1%)	3/90 (3%)	bd	6/90 (7%)

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

**Tabela 43.**  
**Wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – wyniki badań laboratoryjnych**

Badanie	Ramię	Zmiana w stężeniu glukozy [mg/dl]: średnia (SD)	Zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego [mg/dl]: średnia (SD)	Zmiana w poziomie triglicerydów [mg/dl]: średnia (SD)
<b>Goldman 2017</b>	LUR 40 mg	-0,3 (11,1)	-5,2 (24,9)	-6,1 (62,4)
	LUR 80 mg	0,8 (11,6)	1,0 (29,3)	8,7 (55,6)
	PLC	-0,3 (14,1)	-8,2 (23,9)	0,8 (51,2)
<b>Findling 2008</b>	ARI 10 mg	2,10 (12,65)	-7,43 (27,99)	-4,53 (48,72)
	ARI 30 mg	-0,98 (10,57)	-5,01 (23,28)	-0,73 (51,85)
	PLC	-3,15 (14,43)	-10,38 (24,08)	-6,51 (53,82)
<b>Findling 2015</b>	ASN 2,5 mg	-0,01 (0,72)	-0,05 (0,79)	-0,01 (0,69)
	ASN 5 mg	0,12 (0,69)	-0,09 (0,64)	-0,02 (0,76)
	PLC	-0,14 (0,60)	-0,31 (0,62)	-0,11 (0,87)
<b>Shaw 2006</b>	CLO 12,5-900 mg	bd	bd	bd
	OLA 5-20 mg	bd	bd	bd
<b>Kryzhanovskaya 2009</b>	OLA 2,5-20 mg	2,9 (10,5)	10,8 (21,3)	41,6 (75,3)
	PLC	-1,6 (9,7)	2,3 (20,1)	4,4 (51,4)
<b>Mozes 2006</b>	OLA 2,5-20 mg	bd	bd	bd
	RIS 0,25-4,5 mg	bd	bd	bd
<b>Singh 2011</b>	PAL PRT 1,5 mg	bd	bd	bd
	PAL PRT 3/6 mg	bd	bd	bd
	PAL PRT 6/12 mg	bd	bd	bd
	PLC	bd	bd	bd
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	3,2 (12,8)	-2,2 (22,7)	9,2 (51,0)
	ARI 5-15 mg	0,6 (12,2)	-7,8 (25,7)	1,3 (50,4)
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	-0,07 (12,076)	7,82 (28,823)	9,66 (64,772)

Badanie	Ramię	Zmiana w stężeniu glukozy [mg/dl]: średnia (SD)	Zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego [mg/dl]: średnia (SD)	Zmiana w poziomie triglicerydów [mg/dl]: średnia (SD)
	QUE 800 mg	-1,40 (9,080)	7,42 (24,657)	15,58 (47,944)
	PLC	-1,70 (10,824)	-8,06 (25,748)	-8,16 (59,397)
	RIS 0,5-6 mg	bd	bd	bd
<b>Jensen 2008</b>	OLA 5-20 mg	bd	bd	bd
	QUE 100-800 mg	bd	bd	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	bd	bd	bd
	RIS 4-6 mg	bd	bd	bd
	PLC	bd	bd	bd
<b>Findling 2013a</b>	ZIP 80-160 mg	-2,8 (18,8)	-8,3 (25,4)	-3,9 (63,6)
	PLC	3,2 (17,0)	-5,3 (20,2)	-13,2 (85,9)

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

### E.3. Szczegółowe wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019

Tabela 44.  
Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w skali PANSS

Badanie	Ramię	Zmiana w skali PANSS	
		N	Średnia (SE)
Goldman 2017	LUR 40 mg	110	-18,6 (1,6)
	LUR 80 mg	104	-18,3 (1,6)
	LUR 40–80 mg, średnia [95%CI]	214	-18,45 [-20,67; -16,23]
	PLC	112	-10,5 (1,6)
	LUR 40 mg vs PLC, MD [95% CI]	110 vs 112	<b>-8,10 [-12,53; -3,67]</b>
	LUR 80 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 112	<b>-7,80 [-12,23; -3,37]</b>
	LUR 40–80 mg vs PLC, MD [95% CI]	214 vs 112	<b>-7,95 [-11,79; -4,11]</b>
Findling 2008	ARI 10 mg	99	-26,7 (1,9)
	ARI 30 mg	97	-28,6 (0,9)
	ARI 10–30 mg, średnia [95%CI]	196	-28,25 [-29,85; -26,66]
	PLC	98	-21,2 (1,9)
	ARI 10 mg vs PLC, MD [95% CI]	99 vs 98	<b>-5,50 [-10,77; -0,23]</b>
	ARI 30 mg vs PLC, MD [95% CI]	97 vs 98	<b>-7,40 [-11,52; -3,28]</b>
Findling 2015	ASN 2,5 mg	72	-21,8 (bd)
	ASN 5 mg	79	-22,7 (bd)
	ASN 2,5–5 mg, średnia [95%CI]	151	bd
	PLC	77	-17,1 (bd)
	ASN 2,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 77	bd
	ASN 5 mg vs PLC, MD [95% CI]	79 vs 77	bd
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, MD [95% CI]	151 vs 77	bd
Shaw 2006	CLO 12,5–900 mg	x	bd
	OLA 5–20 mg	x	bd
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, MD [95% CI]	x	bd
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5–20 mg	71	-21,3 (bd)
	PLC	35	-8,8 (bd)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, MD [95% CI]	71 vs 35	bd
Mozes 2006	OLA 2,5–20 mg	12	40,78 (23,04) <sup>a,b</sup>
	RIS 0,25–4,5 mg	12	47,99 (28,87) <sup>a,b</sup>
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, MD [95% CI]	12 vs 12	-7,21 [-28,11; 13,69]
Singh 2011	PAL PRT 1,5 mg	54	-9,8 (16,31) <sup>a</sup>



Badanie	Ramię	Zmiana w skali PANSS	
		N	Średnia (SE)
	PAL PRT 3/6 mg	48	-17,3 (14,33) <sup>a</sup>
	PAL PRT 6/12 mg	47	-13,8 (15,74) <sup>a</sup>
	PAL PRT 1,5–6/12 mg, średnia [95%CI]	149	-13,81 [-16,29; -11,33]
	PLC	51	-7,9 (20,15) <sup>a</sup>
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	54 vs 51	-1,90 [-8,94; 5,14]
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, MD [95% CI]	48 vs 51	<b>-9,40 [-16,26; -2,54]</b>
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	47 vs 51	-5,90 [-13,03; 1,23]
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	149 vs 51	-5,91 [-11,97; 0,15]
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	112	-25,6 (16,88) <sup>a</sup>
	ARI 5-15 mg	114	-26,8 (18,82) <sup>a</sup>
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, MD [95% CI]	112 vs 114	1,20 [-3,46; 5,86]
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	73	-27,31 (2,644)
	QUE 800 mg	74	-28,44 (1,823)
	QUE 400–800 mg, średnia [95%CI]	147	-28,08 [-31,02; -25,13]
	PLC	73	-19,15 (3,040)
	QUE 400 mg vs PLC, MD [95% CI]	73 vs 73	<b>-8,16 [-16,06; -0,26]</b>
	QUE 800 mg vs PLC, MD [95% CI]	74 vs 73	<b>-9,29 [-16,24; -2,34]</b>
	QUE 400–800 mg vs PLC, MD [95% CI]	147 vs 73	<b>-8,93 [-15,58; -2,28]</b>
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	QUE 100-800 mg	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1–3 mg	54	-23,0 (bd)
	RIS 4–6 mg	50	-23,7 (bd)
	RIS 1–6 mg, średnia [95%CI]	104	bd
	PLC	54	-10,3 (bd)
	RIS 1–3 mg vs PLC, MD [95% CI]	54 vs 54	bd
	RIS 4–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	50 vs 54	bd
	RIS 1–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 54	bd
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	183	-23,6 (1,4)
	PLC	86	-21,0 (1,7)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, MD [95% CI]	183 vs 86	-2,60 [-6,92; 1,72]

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

a) Średnia (SD).

b) Wyniki wyrażone jako zmiana wyniku. Dotyczy badania, w którym okres leczenia wynosił 12 tygodni.

**Tabela 45.**  
**Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w skali CGI-S**

Badanie	Ramię	Zmiana w skali CGI-S	
		N	Średnia (SE)
Goldman 2017	LUR 40 mg	110	-1,0 (0,1)
	LUR 80 mg	104	-0,9 (0,1)
	LUR 40–80 mg, średnia [95%CI]	214	-0,95 [-1,09; -0,81]
	PLC	112	-0,5 (0,1)
	LUR 40 mg vs PLC, MD [95% CI]	110 vs 112	<b>-0,50 [-0,78; -0,22]</b>
	LUR 80 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 112	<b>-0,40 [-0,68; -0,12]</b>
	LUR 40–80 mg vs PLC, MD [95% CI]	214 vs 112	<b>-0,45 [-0,69; -0,21]</b>
Findling 2008	ARI 10 mg	99	-1,2 (0,1)
	ARI 30 mg	97	-1,3 (0,1)
	ARI 10–30 mg, średnia [95%CI]	196	-1,25 [-1,39; -1,11]
	PLC	98	-0,9 (0,1)
	ARI 10 mg vs PLC, MD [95% CI]	99 vs 98	<b>-0,30 [-0,58; -0,02]</b>
	ARI 30 mg vs PLC, MD [95% CI]	97 vs 98	<b>-0,40 [-0,68; -0,12]</b>
	ARI 10–30 mg vs PLC, MD [95% CI]	196 vs 98	<b>-0,35 [-0,59; -0,11]</b>
Findling 2015	ASN 2,5 mg	72	-1 (bd)
	ASN 5 mg	79	-1,2 (bd)
	ASN 2,5–5 mg, średnia [95%CI]	151	bd
	PLC	76	-0,8 (bd)
	ASN 2,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 76	bd
	ASN 5 mg vs PLC, MD [95% CI]	79 vs 76	bd
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, MD [95% CI]	151 vs 76	bd
Shaw 2006	CLO 12,5–900 mg	12	-1,1 (bd)
	OLA 5–20 mg	13	-0,5 (bd)
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, MD [95% CI]	12 vs 13	bd
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5–20 mg	72	-1,1 (bd)
	PLC	35	-0,5 (bd)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 35	bd
Mozes 2006	OLA 2,5–20 mg	x	bd
	RIS 0,25–4,5 mg	x	bd
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, MD [95% CI]	x	bd
Singh 2011	PAL PRT 1,5 mg	54	0,0 (bd)
	PAL PRT 3/6 mg	48	-1,0 (bd)
	PAL PRT 6/12 mg	47	-1,0 (bd)
	PAL PRT 1,5–6/12 mg, średnia [95%CI]	149	bd
	PLC	51	0,0 (bd)

Badanie	Ramię	Zmiana w skali CGI-S	
		N	Średnia (SE)
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	54 vs 51	bd
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, MD [95% CI]	48 vs 51	bd
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	47 vs 51	bd
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	149 vs 51	bd
Savitz 2015	PAL PRT 3-9 mg	112	-1,0 (bd) <sup>a</sup>
	ARI 5-15 mg	114	-1,0 (bd) <sup>a</sup>
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, MD [95% CI]	112 vs 114	bd
Findling 2012	QUE 400 mg	73	-1,15 (0,131)
	QUE 800 mg	74	-1,28 (0,177)
	QUE 400–800 mg, średnia [95%CI]	147	-1,20 [-1,40; -0,99]
	PLC	73	-0,81 (0,163)
	QUE 400 mg vs PLC, MD [95% CI]	73 vs 73	-0,34 [-0,75; 0,07]
	QUE 800 mg vs PLC, MD [95% CI]	74 vs 73	-0,47 [-0,94; 0,002]
	QUE 400–800 mg vs PLC, MD [95% CI]	147 vs 73	<b>-0,39 [-0,77; -0,01]</b>
Jensen 2008	RIS 0,5-6 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	QUE 100-800 mg	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
Haas 2009	RIS 1–3 mg	x	bd
	RIS 4–6 mg	x	bd
	RIS 1–6 mg, średnia [95%CI]	x	bd
	PLC	x	bd
	RIS 1–3 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 4–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 1–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
Findling 2013	ZIP 80-160 mg	190	-1,1 (0,1)
	PLC	87	-0,8 (0,1)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, MD [95% CI]	190 vs 87	<b>-0,30 [-0,58; -0,02]</b>

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

a) Mediana.

**Tabela 46.**  
**Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w masie ciała**

Badanie	Ramię	Zmiana w masie ciała [kg]	
		N	Średnia (SD)
Goldman 2017	LUR 40 mg	110	0,17 (0,2) <sup>a</sup>
	LUR 80 mg	104	0,49 (0,2) <sup>a</sup>
	LUR 40–80 mg, średnia [95%CI]	214	0,33 [0,05; 0,61]
	PLC	112	0,05 (0,2) <sup>a</sup>
	LUR 40 mg vs PLC, MD [95% CI]	110 vs 112	0,12 [-0,43; 0,67]
	LUR 80 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 112	0,44 [-0,11; 0,99]
	LUR 40–80 mg vs PLC, MD [95% CI]	214 vs 112	0,28 [-0,20; 0,76]
Findling 2008	ARI 10 mg	99	0,0 (2,1)
	ARI 30 mg	97	0,2 (2,3)
	ARI 10–30 mg, średnia [95%CI]	196	0,09 [-0,21; 0,39]
	PLC	98	-0,8 (2,6)
	ARI 10 mg vs PLC, MD [95% CI]	99 vs 98	<b>0,80 [0,14; 1,46]</b>
	ARI 30 mg vs PLC, MD [95% CI]	97 vs 98	<b>1,00 [0,31; 1,69]</b>
	ARI 10–30 mg vs PLC, MD [95% CI]	196 vs 98	<b>0,89 [0,29; 1,49]</b>
Findling 2015	ASN 2,5 mg	95	0,09 (0,21)
	ASN 5 mg	99	0,06 (0,20)
	ASN 2,5–5 mg, średnia [95%CI]	194	0,08 [0,05; 0,10]
	PLC	98	-0,02 (0,24)
	ASN 2,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	95 vs 98	<b>0,11 [0,05; 0,17]</b>
	ASN 5 mg vs PLC, MD [95% CI]	99 vs 98	<b>0,08 [0,02; 0,14]</b>
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, MD [95% CI]	194 vs 98	<b>0,10 [0,05; 0,15]</b>
Shaw 2006	CLO 12,5–900 mg	12	3,8 (6,0)
	OLA 5–20 mg	13	3,6 (4,0)
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, MD [95% CI]	12 vs 13	0,20 [-3,83; 4,23]
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5–20 mg	72	4,3 (3,3)
	PLC	34	0,1 (2,8)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 34	<b>4,20 [2,99; 5,41]</b>
Mozes 2006	OLA 2,5–20 mg	12	5,78 (3,11)
	RIS 0,25–4,5 mg	13	4,45 (2,87)
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, MD [95% CI]	12 vs 13	1,33 [-1,02; 3,68]
Singh 2011	PAL PRT 1,5 mg	54	0,3 (1,52)
	PAL PRT 3/6 mg	48	1,1 (2,13)
	PAL PRT 6/12 mg	47	1,4 (2,16)
	PAL PRT 1,5–6/12 mg, średnia [95%CI]	149	0,74 [0,45; 1,04]
	PLC	51	0,0 (1,68)

Badanie	Ramię	Zmiana w masie ciała [kg]	
		N	Średnia (SD)
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	54 vs 51	0,30 [-0,31; 0,91]
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, MD [95% CI]	48 vs 51	<b>1,10 [0,34; 1,86]</b>
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	47 vs 51	<b>1,40 [0,63; 2,17]</b>
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	149 vs 51	<b>0,74 [0,19; 1,29]</b>
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	112	2,3 (bd)
	ARI 5-15 mg	114	0,4 (bd)
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, MD [95% CI]	112 vs 114	bd
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	73	2,2 (2,6)
	QUE 800 mg	74	1,8 (2,8)
	QUE 400–800 mg, średnia [95%CI]	147	2,02 [1,58; 2,45]
	PLC	73	-0,4 (3,5)
	QUE 400 mg vs PLC, MD [95% CI]	73 vs 73	<b>2,60 [1,60; 3,60]</b>
	QUE 800 mg vs PLC, MD [95% CI]	74 vs 73	<b>2,20 [1,17; 3,23]</b>
	QUE 400–800 mg vs PLC, MD [95% CI]	147 vs 73	<b>2,42 [1,51; 3,33]</b>
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	QUE 100-800 mg	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1–3 mg	55	1,3 (bd)
	RIS 4–6 mg	51	1,5 (bd)
	RIS 1–6 mg, średnia [95%CI]	104	bd
	PLC	54	0,12 (bd)
	RIS 1–3 mg vs PLC, MD [95% CI]	55 vs 54	bd
	RIS 4–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	51 vs 54	bd
	RIS 1–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 54	bd
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	134	-0,1 (2,4)
	PLC	52	0,0 (2,0)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, MD [95% CI]	134 vs 52	-0,10 [-0,78; 0,58]

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

a) Zmiana (SE).

**Tabela 47.**  
**Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – odpowiedź na leczenie**

Badanie	Ramię	Odsetek odpowiedzi: n/N (%)
<b>Goldman 2017</b>	LUR 40 mg	70/110 (64%)
	LUR 80 mg	68/104 (65%)
	LUR 40–80 mg	138/214 (64%)
	PLC	47/112 (42%)
	LUR 40 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>2,42 [1,41; 4,15]</b>
	LUR 80 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>2,61 [1,51; 4,53]</b>
	LUR 40–80 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>2,51 [1,57; 4,01]</b>
<b>Findling 2008</b>	ARI 10 mg	bd
	ARI 30 mg	bd
	ARI 10–30 mg	bd
	PLC	bd
	ARI 10 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd
	ARI 30 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd
	ARI 10–30 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd
<b>Findling 2015</b>	ASN 2,5 mg	51/102 (50%)
	ASN 5 mg	48/98 (49%)
	ASN 2,5–5 mg	99/200 (50%)
	PLC	38/106 (36%)
	ASN 2,5 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>1,79 [1,03; 3,12]</b>
	ASN 5 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,72 [0,98; 3,01]
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>1,75 [1,08; 2,85]</b>
<b>Shaw 2006</b>	CLO 12,5–900 mg	4/12 (33%)
	OLA 5–20 mg	2/13 (15%)
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, OR [95% CI]	2,75 [0,40; 18,88]
<b>Kryzhanovskaya 2009</b>	OLA 2,5–20 mg	28/75 (38%)
	PLC	9/35 (26%)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,72 [0,71; 4,19]
<b>Mozes 2006</b>	OLA 2,5–20 mg	bd
	RIS 0,25–4,5 mg	bd
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, OR [95% CI]	bd
<b>Singh 2011</b>	PAL PRT 1,5 mg	21/54 (39%)
	PAL PRT 3/6 mg	31/48 (65%)
	PAL PRT 6/12 mg	24/47 (51%)
	PAL PRT 1,5–6/12 mg	76/149 (51%)
	PLC	17/51 (33%)
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,27 [0,57; 2,83]

Badanie	Ramię	Odsetek odpowiedzi: n/N (%)
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>3,65 [1,59; 8,36]</b>
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,09 [0,92; 4,72]
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>2,08 [1,07; 4,05]</b>
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	77/113 (68%)
	ARI 5-15 mg	87/115 (76%)
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, OR [95% CI]	0,69 [0,38; 1,23]
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	28/73 (38%)
	QUE 800 mg	27/74 (36%)
	QUE 400–800 mg	55/147 (37%)
	PLC	19/73 (26%)
	QUE 400 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,77 [0,87; 3,58]
	QUE 800 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,63 [0,81; 3,31]
	QUE 400–800 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,70 [0,91; 3,16]
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	7/10 (70%)
	OLA 5-20 mg	3/10 (30%)
	QUE 100-800 mg	5/10 (50%)
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, OR [95% CI]	5,44 [0,80; 36,87]
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, OR [95% CI]	2,33 [0,37; 14,61]
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, OR [95% CI]	0,43 [0,07; 2,68]
<b>Haas 2009</b>	RIS 1–3 mg	36/55 (65%)
	RIS 4–6 mg	37/51 (72%)
	RIS 1–6 mg	73/106 (69%)
	PLC	19/54 (35%)
	RIS 1–3 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>3,49 [1,59; 7,67]</b>
	RIS 4–6 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>4,87 [2,12; 11,17]</b>
	RIS 1–6 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>4,07 [2,04; 8,15]</b>
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	bd
	PLC	bd
	ZIP 80-160 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd

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

**Tabela 48.**  
**Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zaprzestanie terapii**

Badanie	Ramię	Zaprzestanie terapii ogółem: n/N (%)	Zaprzestanie terapii z powodu AE: n/N (%)
Goldman 2017	LUR 40 mg	12/108 (11%)	5/108 (5%)
	LUR 80 mg	10/106 (9%)	3/10 (3%)
	LUR 40–80 mg	22/214 (10%)	8/118 (7%)
	PLC	20/113 (18%)	9/113 (8%)
	LUR 40 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,58 [0,27; 1,26]	0,56 [0,18; 1,73]
	LUR 80 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,48 [0,22; 1,09]	<b>4,95 [1,09; 22,51]</b>
	LUR 40–80 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,53 [0,28; 1,02]	0,84 [0,31; 2,26]
Findling 2008	ARI 10 mg	16/100 (16%)	7/100 (7%)
	ARI 30 mg	18/102 (18%)	4/102 (4%)
	ARI 10–30 mg	34/202 (17%)	11/202 (5%)
	PLC	10/100 (10%)	2/100 (2%)
	ARI 10 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,71 [0,74; 3,99]	3,69 [0,75; 18,21]
	ARI 30 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,93 [0,84; 4,42]	2,00 [0,36; 11,17]
	ARI 10–30 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,82 [0,86; 3,86]	2,82 [0,61; 12,98]
Findling 2015	ASN 2,5 mg	14/98 (17%)	6/98 (6%)
	ASN 5 mg	22/106 (21%)	8/106 (8%)
	ASN 2,5–5 mg	36/204 (18%)	14/204 (7%)
	PLC	21/102 (21%)	3/102 (3%)
	ASN 2,5 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,64 [0,31; 1,35]	2,15 [0,52; 8,86]
	ASN 5 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,01 [0,52; 1,98]	2,69 [0,69; 10,45]
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,83 [0,45; 1,51]	2,43 [0,68; 8,66]
Shaw 2006	CLO 12,5-900 mg	0/12 (0%)	0/12 (0%)
	OLA 5-20 mg	1/13 (8%)	0/13 (0%)
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, OR [95% CI]	0,33 [0,01; 8,99]	nd
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5-20 mg	23/72 (32%)	5/72 (7%)
	PLC	20/35 (57%)	0/35 (0%)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>0,35 [0,15; 0,81]</b>	5,79 [0,31; 107,63]
Mozes 2006	OLA 2,5-20 mg	1/12 (8%)	0/12 (0%)
	RIS 0,25-4,5 mg	4/13 (31%)	1/13 (8%)
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, OR [95% CI]	0,20 [0,02; 2,17]	0,33 [0,01; 8,99]
Singh 2011	PAL PRT 1,5 mg	bd	1/54 (2%)
	PAL PRT 3/6 mg	bd	1/48 (2%)
	PAL PRT 6/12 mg	bd	1/47 (2%)
	PAL PRT 1,5–6/12 mg	bd	3/149 (2%)
	PLC	bd	0/51 (0%)



Badanie	Ramię	Zaprzestanie terapii ogółem: n/N (%)	Zaprzestanie terapii z powodu AE: n/N (%)
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	2,89 [0,11; 72,52]
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	3,25 [0,13; 81,80]
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	3,32 [0,13; 83,58]
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	2,46 [0,12; 48,45]
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	28/113 (25%)	5/113 (4%)
	ARI 5-15 mg	26/115 (23%)	0/115 (0%)
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, OR [95% CI]	1,13 [0,61; 2,08]	11,71 [0,64; 214,29]
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	17/73 (23%)	5/73 (7%)
	QUE 800 mg	13/74 (18%)	7/74 (9%)
	QUE 400–800 mg	30/147 (20%)	12/147 (8%)
	PLC	28/75 (37%)	2/75 (3%)
	QUE 400 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,51 [0,25; 1,04]	2,68 [0,50; 14,30]
	QUE 800 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>0,36 [0,17; 0,76]</b>	3,81 [0,77; 19,00]
	QUE 400–800 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>0,43 [0,23; 0,80]</b>	3,24 [0,71; 14,89]
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	1/10 (10%)	0/10 (0%)
	OLA 5-20 mg	4/10 (40%)	1/10 (10%)
	QUE 100-800 mg	4/10 (40%)	0/10 (0%)
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, OR [95% CI]	0,17 [0,01; 1,88]	0,30 [0,01; 8,33]
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, OR [95% CI]	0,17 [0,01; 1,88]	nd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, OR [95% CI]	1,00 [0,17; 5,98]	3,32 [0,12; 91,60]
<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	10/55 (18%)	3/55 (5%)
	RIS 4-6 mg	7/51 (14%)	4/51 (8%)
	RIS 1–6 mg	17/106 (16%)	7/106 (7%)
	PLC	18/54 (33%)	2/54 (4%)
	RIS 1–3 mg vs PLC, OR [95% CI]	0,44 [0,18; 1,08]	1,50 [0,24; 9,35]
	RIS 4–6 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>0,32 [0,12; 0,85]</b>	2,21 [0,39; 12,64]
	RIS 1–6 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>0,38 [0,18; 0,82]</b>	1,84 [0,37; 9,17]
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	58/193 (30%)	13/193 (7%)
	PLC	38/90 (42%)	3/90 (3%)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>0,59 [0,35; 0,99]</b>	2,09 [0,58; 7,54]

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

**Tabela 49.**  
**Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – bezpieczeństwo terapii**

Badanie	Ramię	Objawy pozapiramidowe: n/N (%)	Akatzycja: n/N (%)	Sedacja: n/N (%)	Senność: n/N (%)
<b>Goldman 2017</b>	LUR 40 mg	7/110 (6%)	10/110 (9%)	6/110 (6%)	10/110 (9%)
	LUR 80 mg	4/104 (4%)	9/104 (9%)	2/104 (2%)	12/104 (12%)
	LUR 40–80 mg	11/214 (5%)	19/214 (9%)	8/214 (4%)	22/214 (10%)
	PLC	2/112 (2%)	2/112 (2%)	2/112 (2%)	6/112 (5%)
	LUR 40 mg vs PLC, OR [95% CI]	3,74 [0,76; 18,41]	<b>5,50 [1,18; 25,71]</b>	3,17 [0,63; 16,08]	1,77 [0,62; 5,04]
	LUR 80 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,20 [0,39; 12,27]	<b>5,21 [1,10; 24,71]</b>	1,08 [0,15; 7,80]	2,30 [0,83; 6,38]
	LUR 40–80 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,98 [0,65; 13,69]	<b>5,36 [1,23; 23,44]</b>	2,14 [0,45; 10,23]	2,02 [0,80; 5,15]
<b>Findling 2008</b>	ARI 10 mg	5/100 (5%)	13/100 (13%)	bd	11/100 (11%)
	ARI 30 mg	12/102 (12%)	22/102 (22%)	bd	22/102 (22%)
	ARI 10–30 mg	17/202 (8%)	35/202 (17%)	bd	33/202 (16%)
	PLC	5/100 (5%)	5/100 (5%)	bd	6/100 (6%)
	ARI 10 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,00 [0,28; 3,57]	2,84 [0,97; 8,29]	bd	1,94 [0,69; 5,46]
	ARI 30 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,53 [0,86; 7,48]	<b>5,23 [1,89; 14,43]</b>	bd	<b>4,31 [1,67; 11,15]</b>
	ARI 10–30 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,75 [0,62; 4,88]	<b>3,98 [1,51; 10,51]</b>	bd	<b>3,06 [1,24; 7,57]</b>
<b>Findling 2015</b>	ASN 2,5 mg	5/98 (5%)	4/98 (4%)	4/98 (4%)	20/98 (20%)
	ASN 5 mg	11/106 (10%)	7/106 (7%)	12/106 (11%)	18/106 (17%)
	ASN 2,5–5 mg	16/204 (8%)	11/204 (5%)	16/204 (8%)	38/204 (19%)
	PLC	4/102 (4%)	1/102 (1%)	2/102 (2%)	7/102 (7%)
	ASN 2,5 mg vs PLC, OR [95% CI]	1,32 [0,34; 5,06]	4,30 [0,47; 39,15]	2,13 [0,38; 11,89]	<b>3,48 [1,40; 8,66]</b>
	ASN 5 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,84 [0,87; 9,22]	7,14 [0,86; 59,11]	<b>6,38 [1,39; 29,28]</b>	<b>2,78 [1,11; 6,97]</b>
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,09 [0,68; 6,41]	5,76 [0,73; 45,22]	4,26 [0,96; 18,88]	<b>3,11 [1,33; 7,23]</b>
<b>Shaw 2006</b>	CLO 12,5-900 mg	bd	bd	bd	2/12 (17%)

Badanie	Ramię	Objawy pozapiramidowe: n/N (%)	Akazyja: n/N (%)	Sedacja: n/N (%)	Senność: n/N (%)
	OLA 5-20 mg	bd	bd	bd	2/13 (15%)
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, OR [95% CI]	bd	bd	bd	1,10 [0,13; 9,34]
<b>Kryzhanovskaya 2009</b>	OLA 2,5-20 mg	bd	bd	11/72 (15%)	8/35 (24%)
	PLC	bd	bd	4/72 (6%)	1/35 (3%)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	bd	3,07 [0,93; 10,13]	<b>10,07 [1,19; 85,57]</b>
<b>Mozes 2006</b>	OLA 2,5-20 mg	bd	bd	bd	bd
	RIS 0,25-4,5 mg	bd	bd	bd	bd
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, OR [95% CI]	bd	bd	bd	bd
<b>Singh 2011</b>	PAL PRT 1,5 mg	bd	2/54 (4%)	bd	3/54 (6%)
	PAL PRT 3/6 mg	bd	4/48 (8%)	bd	7/48 (14%)
	PAL PRT 6/12 mg	bd	8/48 (16%)	bd	10/48 (21%)
	PAL PRT 1,5–6/12 mg	bd	14/150 (9%)	bd	20/150 (13%)
	PLC	bd	0/51 (0%)	bd	1/51 (2%)
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	4,90 [0,23; 104,67]	bd	2,94 [0,30; 29,23]
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	10,42 [0,55; 198,83]	bd	<b>8,54 [1,01; 72,24]</b>
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, OR [95% CI]	bd	<b>21,62 [1,21; 385,76]</b>	bd	<b>13,16 [1,61; 107,28]</b>
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	bd	13/113 (12%)	6/113 (5%)	12/113 (11%)
	ARI 5-15 mg	bd	9/114 (8%)	3/114 (3%)	12/114 (11%)
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, OR [95% CI]	bd	1,52 [0,62; 3,70]	2,07 [0,51; 8,51]	1,01 [0,43; 2,35]
<b>Finding 2012</b>	QUE 400 mg	9/73 (12%)	bd	4/73 (6%)	20/73 (27%)
	QUE 800 mg	10/74 (14%)	bd	4/74 (5%)	22/74 (30%)
	QUE 400–800 mg	19/147 (13%)	bd	8/147 (5%)	42/147 (29%)

Badanie	Ramię	Objawy pozapiramidowe: n/N (%)	Akazyzja: n/N (%)	Sedacja: n/N (%)	Senność: n/N (%)
	PLC	4/75 (5%)	bd	3/75 (4%)	5/75 (7%)
	QUE 400 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,50 [0,73; 8,50]	bd	1,39 [0,30; 6,44]	<b>5,28 [1,86; 14,99]</b>
	QUE 800 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,77 [0,83; 9,28]	bd	1,37 [0,30; 6,35]	<b>5,92 [2,10; 16,68]</b>
	QUE 400–800 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,63 [0,86; 8,05]	bd	1,38 [0,36; 5,37]	<b>5,60 [2,11; 14,85]</b>
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	bd	4/10 (40%)	2/10 (20%)	bd
	OLA 5-20 mg	bd	1/10 (10%)	1/10 (10%)	bd
	QUE 100-800 mg	bd	2/10 (20%)	3/10 (30%)	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, OR [95% CI]	bd	6,00 [0,53; 67,65]	2,25 [0,17; 29,77]	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, OR [95% CI]	bd	2,67 [0,36; 19,71]	0,58 [0,07; 4,56]	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, OR [95% CI]	bd	0,44 [0,03; 5,88]	0,26 [0,02; 3,06]	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	5/55 (9%)	bd	13/55 (24%)	bd
	RIS 4-6 mg	8/51 (16%)	bd	6/51 (12%)	bd
	RIS 1–6 mg	13/106 (12%)	bd	19/106 (18%)	bd
	PLC	2/54 (4%)	bd	2/54 (4%)	bd
	RIS 1–3 mg vs PLC, OR [95% CI]	2,60 [0,48; 14,02]	bd	<b>8,05 [1,72; 37,66]</b>	bd
	RIS 4–6 mg vs PLC, OR [95% CI]	4,84 [0,98; 23,99]	bd	3,47 [0,67; 18,04]	bd
	RIS 1–6 mg vs PLC, OR [95% CI]	3,63 [0,79; 16,73]	bd	<b>5,68 [1,27; 25,37]</b>	bd
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	22/193 (11%)	13/193 (7%)	bd	38/193 (20%)
	PLC	1/90 (1%)	3/90 (3%)	bd	6/90 (7%)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, OR [95% CI]	<b>11,45 [1,52; 86,34]</b>	2,09 [0,58; 7,54]	bd	<b>3,43 [1,39; 8,45]</b>

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

**Tabela 50.**  
**Badania włączone do analizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w stężeniu glukozy**

Badanie	Ramię	Zmiana w stężeniu glukozy [mg/dl]	
		N	Średnia (SD)
Goldman 2017	LUR 40 mg	110	-0,3 (11,1)
	LUR 80 mg	104	0,8 (11,6)
	LUR 40–80 mg, średnia [95%CI]	214	0,21 [-1,31; 1,73]
	PLC	112	-0,3 (14,1)
	LUR 40 mg vs PLC, MD [95% CI]	110 vs 112	0,00 [-3,33; 3,33]
	LUR 80 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 112	1,10 [-2,33; 4,53]
	LUR 40–80 mg vs PLC, MD [95% CI]	214 vs 112	0,51 [-2,51; 3,53]
Findling 2008	ARI 10 mg	62	2,10 (12,65)
	ARI 30 mg	55	-0,98 (10,57)
	ARI 10–30 mg, średnia [95%CI]	117	0,38 [-1,72; 2,47]
	PLC	65	-3,15 (14,43)
	ARI 10 mg vs PLC, MD [95% CI]	62 vs 65	<b>5,25 [0,54; 9,96]</b>
	ARI 30 mg vs PLC, MD [95% CI]	55 vs 65	2,17 [-2,31; 6,65]
	ARI 10–30 mg vs PLC, MD [95% CI]	117 vs 65	3,53 [-0,56; 7,62]
Findling 2015	ASN 2,5 mg	98	-0,01 (0,72)
	ASN 5 mg	106	0,12 (0,69)
	ASN 2,5–5 mg, średnia [95%CI]	204	0,05 [-0,04; 0,15]
	PLC	102	-0,14 (0,60)
	ASN 2,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	98 vs 102	0,13 [-0,05; 0,31]
	ASN 5 mg vs PLC, MD [95% CI]	106 vs 102	<b>0,26 [0,08; 0,44]</b>
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, MD [95% CI]	204 vs 102	<b>0,19 [0,04; 0,34]</b>
Shaw 2006	CLO 12,5-900 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, MD [95% CI]	x	bd
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5-20 mg	72	2,9 (10,5)
	PLC	35	-1,6 (9,7)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 35	4,50 [0,47; 8,53]
Mozes 2006	OLA 2,5-20 mg	x	bd
	RIS 0,25-4,5 mg	x	bd
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, MD [95% CI]	x	bd
Singh 2011	PAL PRT 1,5 mg	x	bd
	PAL PRT 3/6 mg	x	bd
	PAL PRT 6/12 mg	x	bd
	PAL PRT 1,5–6/12 mg, średnia [95%CI]	x	bd

Badanie	Ramię	Zmiana w stężeniu glukozy [mg/dl]	
		N	Średnia (SD)
	PLC	x	bd
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	101	3,2 (12,8)
	ARI 5-15 mg	102	0,6 (12,2)
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, MD [95% CI]	101 vs 102	2,60 [-0,84; 6,04]
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	68	-0,07 (12,076)
	QUE 800 mg	70	-1,40 (9,080)
	QUE 400–800 mg, średnia [95%CI]	138	-0,92 [-2,64; 0,79]
	PLC	67	-1,70 (10,824)
	QUE 400 mg vs PLC, MD [95% CI]	68 vs 67	1,63 [-2,24; 5,50]
	QUE 800 mg vs PLC, MD [95% CI]	70 vs 67	0,30 [-3,05; 3,65]
	QUE 400–800 mg vs PLC, MD [95% CI]	138 vs 67	0,78 [-2,33; 3,89]
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	QUE 100-800 mg	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	x
RIS 4-6 mg		x	bd
RIS 1–6 mg, średnia [95%CI]		x	bd
PLC		x	bd
RIS 1–3 mg vs PLC, MD [95% CI]		x	bd
RIS 4–6 mg vs PLC, MD [95% CI]		x	bd
RIS 1–6 mg vs PLC, MD [95% CI]		x	bd
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	115	-2,8 (18,8)
	PLC	48	3,2 (17,0)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, MD [95% CI]	115 vs 48	<b>-6,00 [-11,91; -0,09]</b>

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

**Tabela 51.**  
**Badania włączone do analizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego**

Badanie	Ramię	Zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	
		N	Średnia (SD)
Goldman 2017	LUR 40 mg	110	-5,2 (24,9)
	LUR 80 mg	104	1,0 (29,3)
	LUR 40–80 mg, średnia [95%CI]	214	-2,69 [-6,27; 0,90]
	PLC	112	-8,2 (23,9)
	LUR 40 mg vs PLC, MD [95% CI]	110 vs 112	3,00 [-3,42; 9,42]
	LUR 80 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 112	<b>9,20 [2,04; 16,36]</b>
	LUR 40–80 mg vs PLC, MD [95% CI]	214 vs 112	5,51 [-0,19; 11,21]
Findling 2008	ARI 10 mg	98	-7,43 (27,99)
	ARI 30 mg	95	-5,01 (23,28)
	ARI 10–30 mg, średnia [95%CI]	193	-6,02 [-9,60; -2,44]
	PLC	96	-10,38 (24,08)
	ARI 10 mg vs PLC, MD [95% CI]	98 vs 96	2,95 [-4,39; 10,29]
	ARI 30 mg vs PLC, MD [95% CI]	95 vs 96	5,37 [-1,35; 12,09]
	ARI 10–30 mg vs PLC, MD [95% CI]	193 vs 96	4,36 [-1,64; 10,36]
Findling 2015	ASN 2,5 mg	98	-0,05 (0,79)
	ASN 5 mg	106	-0,09 (0,64)
	ASN 2,5–5 mg, średnia [95%CI]	204	-0,08 [-0,17; 0,02]
	PLC	102	-0,31 (0,62)
	ASN 2,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	98 vs 102	<b>0,26 [0,06; 0,46]</b>
	ASN 5 mg vs PLC, MD [95% CI]	106 vs 102	<b>0,22 [0,05; 0,39]</b>
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, MD [95% CI]	204 vs 102	<b>0,23 [0,08; 0,38]</b>
Shaw 2006	CLO 12,5-900 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, MD [95% CI]	x	bd
Kryzhanovskaya 2009	OLA 2,5-20 mg	72	10,8 (21,3)
	PLC	35	2,3 (20,1)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 35	8,50 [0,22; 16,78]
Mozes 2006	OLA 2,5-20 mg	x	bd
	RIS 0,25-4,5 mg	x	bd
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, MD [95% CI]	x	bd
Singh 2011	PAL PRT 1,5 mg	x	bd
	PAL PRT 3/6 mg	x	bd
	PAL PRT 6/12 mg	x	bd

Badanie	Ramię	Zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	
		N	Średnia (SD)
	PAL PRT 1,5–6/12 mg, średnia [95%CI]	x	bd
	PLC	x	bd
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	Savitz 2015	PAL PRT 3-9 mg	98
ARI 5-15 mg		101	-7,8 (25,7)
PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, MD [95% CI]		98 vs 101	5,60 [-1,13; 12,33]
Findling 2012	QUE 400 mg	62	7,82 (28,823)
	QUE 800 mg	59	7,42 (24,657)
	QUE 400–800 mg, średnia [95%CI]	121	7,59 [2,86; 12,32]
	PLC	63	-8,06 (25,748)
	QUE 400 mg vs PLC, MD [95% CI]	62 vs 63	<b>15,88 [6,29; 25,47]</b>
	QUE 800 mg vs PLC, MD [95% CI]	59 vs 63	<b>15,48 [6,54; 24,42]</b>
	QUE 400–800 mg vs PLC, MD [95% CI]	121 vs 63	<b>15,65 [7,73; 23,57]</b>
Jensen 2008	RIS 0,5-6 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	QUE 100-800 mg	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
Haas 2009	RIS 1-3 mg	x	bd
	RIS 4-6 mg	x	bd
	RIS 1–6 mg, średnia [95%CI]	x	bd
	PLC	x	bd
	RIS 1–3 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 4–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 1–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
Findling 2013	ZIP 80-160 mg	125	-8,3 (25,4)
	PLC	50	-5,3 (20,2)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, MD [95% CI]	125 vs 50	-3,00 [-10,15; 4,15]

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



**Tabela 52.**  
**Badania włączone do analizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w poziomie triglicerydów**

Badanie	Ramię	Zmiana w poziomie triglicerydów [mg/dl]	
		N	Średnia (SD)
<b>Goldman 2017</b>	LUR 40 mg	110	-6,1 (62,4)
	LUR 80 mg	104	8,7 (55,6)
	LUR 40–80 mg, średnia [95%CI]	214	1,95 [-5,93; 9,82]
	PLC	112	0,8 (51,2)
	LUR 40 mg vs PLC, MD [95% CI]	110 vs 112	-6,90 [-21,93; 8,13]
	LUR 80 mg vs PLC, MD [95% CI]	104 vs 112	7,90 [-6,39; 22,19]
	LUR 40–80 mg vs PLC, MD [95% CI]	212 vs 112	1,15 [-11,18; 13,48]
<b>Findling 2008</b>	ARI 10 mg	47	-4,53 (48,72)
	ARI 30 mg	40	-0,73 (51,85)
	ARI 10–30 mg, średnia [95%CI]	87	-2,90 [-13,43; 7,63]
	PLC	45	-6,51 (53,82)
	ARI 10 mg vs PLC, MD [95% CI]	47 vs 45	1,98 [-19,03; 22,99]
	ARI 30 mg vs PLC, MD [95% CI]	40 vs 45	5,78 [-16,70; 28,26]
	ARI 10–30 mg vs PLC, MD [95% CI]	87 vs 45	3,61 [-15,20; 22,42]
<b>Findling 2015</b>	ASN 2,5 mg	98	-0,01 (0,69)
	ASN 5 mg	106	-0,02 (0,76)
	ASN 2,5–5 mg, średnia [95%CI]	204	-0,02 [-0,11; 0,08]
	PLC	102	-0,11 (0,87)
	ASN 2,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	98 vs 102	0,10 [-0,12; 0,32]
	ASN 5 mg vs PLC, MD [95% CI]	106 vs 102	0,09 [-0,13; 0,31]
	ASN 2,5–5 mg vs PLC, MD [95% CI]	204 vs 102	0,09 [-0,10; 0,28]
<b>Shaw 2006</b>	CLO 12,5-900 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	CLO 12,5–900 mg vs OLA 5–20 mg, MD [95% CI]	x	bd
<b>Kryzhanovskaya 2009</b>	OLA 2,5-20 mg	72	41,6 (75,3)
	PLC	35	4,4 (51,4)
	OLA 2,5–20 mg vs PLC, MD [95% CI]	72 vs 35	<b>37,20 [12,86; 61,54]</b>
<b>Mozes 2006</b>	OLA 2,5-20 mg	x	bd
	RIS 0,25-4,5 mg	x	bd
	OLA 2,5–20 mg vs RIS 0,25–4,5 mg, MD [95% CI]	x	bd
<b>Singh 2011</b>	PAL PRT 1,5 mg	x	bd
	PAL PRT 3/6 mg	x	bd
	PAL PRT 6/12 mg	x	bd
	PAL PRT 1,5–6/12 mg, średnia [95%CI]	x	bd

Badanie	Ramię	Zmiana w poziomie triglicerydów [mg/dl]	
		N	Średnia (SD)
	PLC	x	bd
	PAL PRT 1,5 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 3/6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	PAL PRT 1,5–6/12 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
<b>Savitz 2015</b>	PAL PRT 3-9 mg	98	9,2 (51,0)
	ARI 5-15 mg	101	1,3 (50,4)
	PAL PRT 3-9 mg vs ARI 5-15 mg, MD [95% CI]	98 vs 101	7,90 [-6,19; 21,99]
<b>Findling 2012</b>	QUE 400 mg	62	9,66 (64,772)
	QUE 800 mg	60	15,58 (47,944)
	QUE 400–800 mg, średnia [95%CI]	122	13,44 [3,75; 23,14]
	PLC	63	-8,16 (59,397)
	QUE 400 mg vs PLC, MD [95% CI]	62 vs 63	17,82 [-3,98; 39,62]
	QUE 800 mg vs PLC, MD [95% CI]	60 vs 63	<b>23,74 [4,71; 42,77]</b>
	QUE 400–800 mg vs PLC, MD [95% CI]	122 vs 63	<b>21,60 [4,02; 39,18]</b>
<b>Jensen 2008</b>	RIS 0,5-6 mg	x	bd
	OLA 5-20 mg	x	bd
	QUE 100-800 mg	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs OLA 5-20 mg, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 0,5-6 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
	OLA 5-20 mg vs QUE 100-800 mg, MD [95% CI]	x	bd
<b>Haas 2009</b>	RIS 1-3 mg	x	bd
	RIS 4-6 mg	x	bd
	RIS 1–6 mg, średnia [95%CI]	x	bd
	PLC	x	bd
	RIS 1–3 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
	RIS 4–6 mg vs PLC, MD [95% CI]	x	bd
<b>Findling 2013</b>	ZIP 80-160 mg	115	-3,9 (63,6)
	PLC	49	-13,2 (85,9)
	ZIP 80-160 mg vs PLC, MD [95% CI]	115 vs 49	9,30 [-17,41; 36,01]

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

## Aneks F. Porównanie pośrednie dla terapii podtrzymującej

### F.1. Zmiana wyniku w skali PANSS

**Tabela 53.**  
Zmiana wyniku w skali PANSS dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

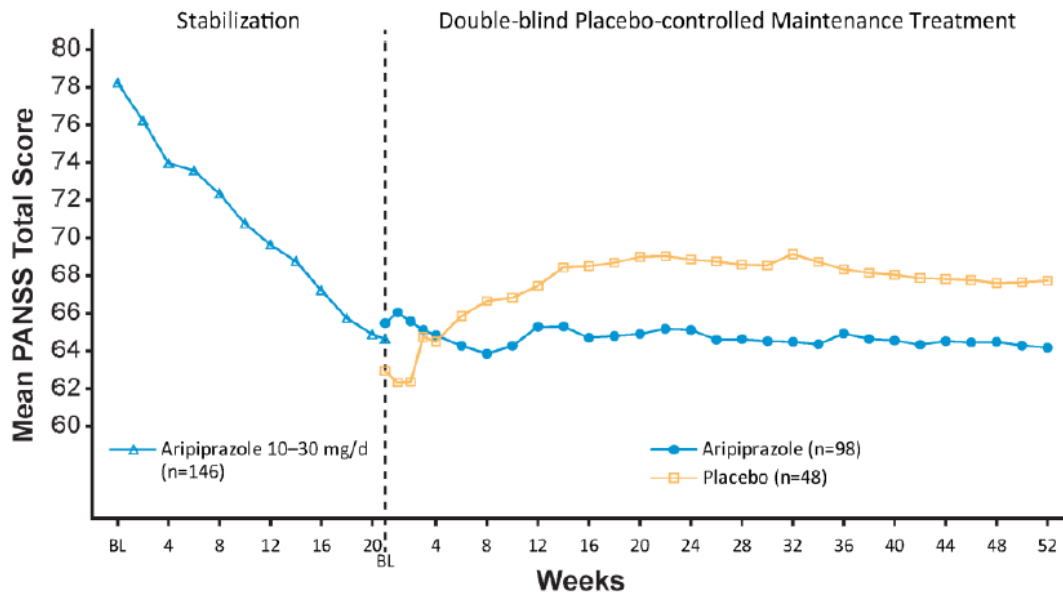
Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	bd	bd
	Correll 2017	52 tyg.	98	-1,31 (13,47) <sup>a</sup>
	Matsumoto 2018	52 tyg.	68	-7,9 (28,2)
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	19	-61,9 (bd)
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	13	4,5 (20,8)
	Findling 2010	44 tyg.	21	5,1 (21,7)
RIS	Pandina 2012	6 mies.	385	-13,6 (18,4)
		12 mies.	bd	-20,24 (bd) <sup>b</sup>
	Ruan 2010	24 tyg.	31	-4,4 (0,2) <sup>c</sup>
QUE	Findling 2013	26 tyg.	175	-9,8 (18,1)

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

b) Dane odczytano z wykresu (Wykres 2).

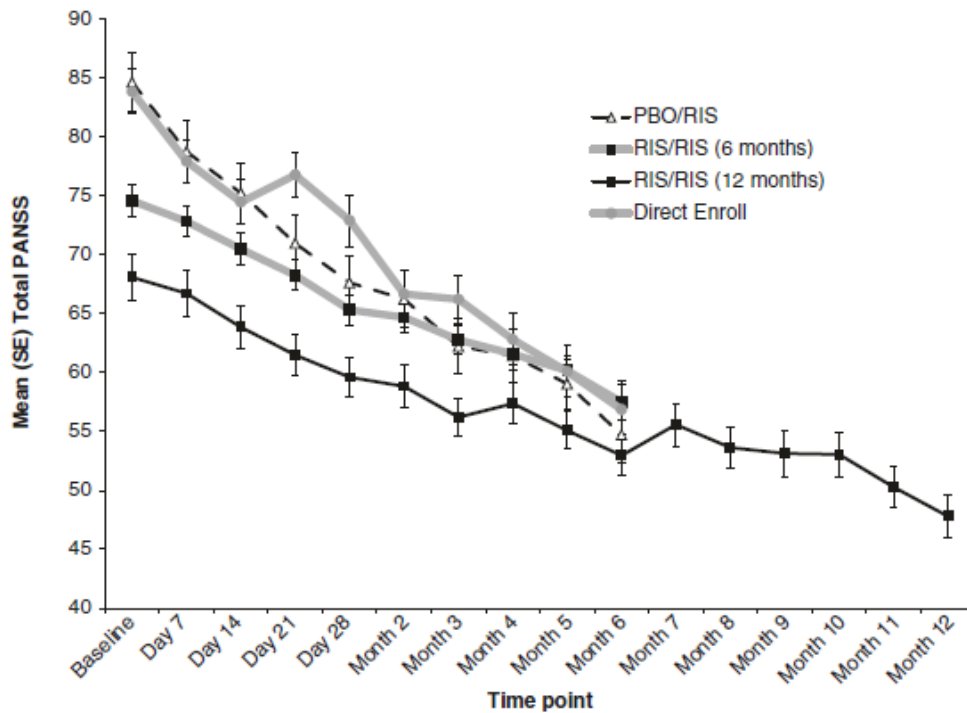
c) W publikacji do badania podano sprzeczne wyniki, tzn. w powyższej tabeli przedstawiono dane raportowane w tabeli (średnia zmiana względem wartości początkowej na końcu badania, tj. po 24 tyg. terapii), z kolei w tekście podano informację o średniej zmianie względem wartości początkowej (SE) w 24. tyg. wynoszącej -4,2 (0,2) oraz na końcu badania wynoszącej -3,3 (0,7).

**Wykres 1.**  
Zmiana wyniku w skali PANSS dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Correll 2017d.

**Wykres 2.**  
Zmiana wyniku w skali PANSS dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

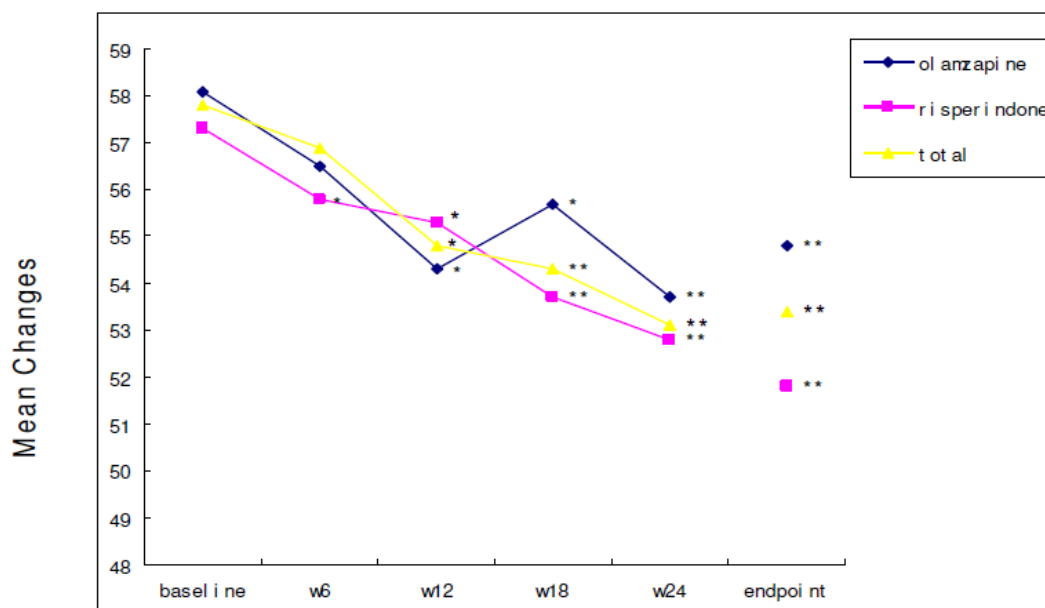


Źródło: Pandina 2012

Do badania włączonych było ogółem 390 pacjentów leczonych długoterminowo RIS, z czego 48 pacjentów otrzymywało uprzednio PLC w ramach randomizowanego podwójnie zaślepionego badania, 292 pacjentów otrzymywało uprzednio RIS w ramach 2 badań klinicznych, natomiast 50 pacjentów zostało włączonych bezpośrednio do tego badania. 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies.

Niejasne czy podane na wykresie dane to średnia (SD) czy średnia (SE; pod wykresem w publikacji odnotowano, że podane wartości to średnie (SD)). Dane przedstawiono dla wszystkich pacjentów leczonych przez okres 6 lub 12 mies. Grupy RIS/RIS 6 i 12 mies. wykluczają się wzajemnie.

**Wykres 3.**  
Zmiana wyniku w skali PANSS dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Ruan 2010.

Do badania włączonych było ogółem 31 pacjentów leczonych długoterminowo RIS, z czego 18 pacjentów otrzymywało uprzednio OLA, natomiast 13 pacjentów RIS.

## F.2. Zmiana wyniku w skali CGI-S

**Tabela 54.**

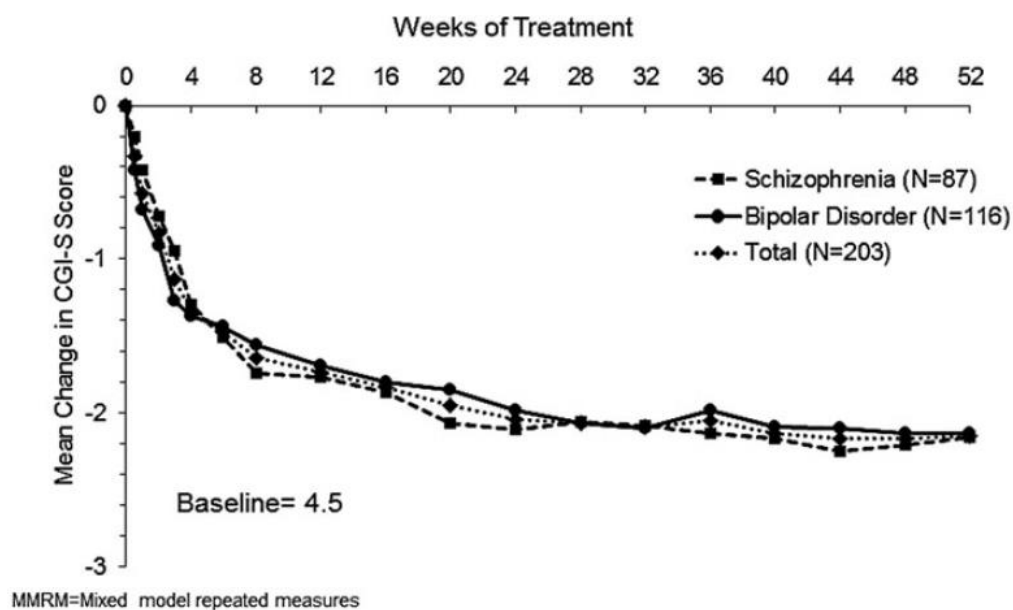
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	84	-0,26 (1,07)
	Correll 2017	52 tyg.	98	0,05 (0,95) <sup>a</sup>
	Matsumoto 2018	52 tyg.	68	-0,3 (1,1)
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	87	-2,15 (bd) <sup>b</sup>
	Dittmann 2008	24 tyg.	96	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd
RIS	Findling 2010	44 tyg.	13	0,1 (1,3)
	Findling 2010	44 tyg.	21	0,1 (1,5)
	Pandina 2012	6 mies.	bd	bd
		12 mies.	bd	bd
Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd	
QUE	Findling 2013	26 tyg.	175	-0,5 (1,2)

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

b) Dane odczytano z wykresu (Wykres 4).

**Wykres 4.**  
Zmiana wyniku w skali CGI-S dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Detke 2016.

### F.3. Zmiana wyniku w skali CGAS

**Tabela 55.**  
Zmiana wyniku w skali CGAS dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	bd	bd
	Correll 2017	52 tyg.	98	2,35 (11,85) <sup>a</sup>
	Matsumoto 2018	52 tyg.	68	5,6 (19,8)
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd
	Kumra 2008	12 tyg. <sup>b</sup>	18	7,1 (bd)
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd
RIS	Pandina 2012	6 mies.	385	10,1 (14,3)
		12 mies.	bd	bd
	Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd
QUE	Findling 2013	26 tyg.	175	8,2 (12,7)

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

b) Do badania w ramieniu OLA włączono 21 pacjentów, którzy otrzymywali OLA przez okres 12 tyg. w ramach randomizowanego podwójnie zaślepionego badania, a następnie zostali włączeni do otwartego przedłużenia badania, w którym otrzymywali OLA przez okres kolejnych 12 tyg. (część pacjentów przeszła do ramienia otrzymującego kłozapinę lub rozpoczęła inną terapię przeciwpsychotyczną, liczebność niejasna). W publikacji do badania nie podano wartości początkowej wyniku w skali CGAS ani zmiany po 24 tyg. względem wartości początkowej, natomiast

podano wartości w 12. tyg. oraz w 24. tyg. badania (w tabeli przedstawiono zmianę wartości w 24. tyg. badania względem wartości w 12. tyg. badania).

## F.4. Odpowiedź na leczenie

Tabela 56.  
Odpowiedź na leczenie ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	Odpowiedź na leczenie 20% <sup>a</sup> , n/N (%)	Odpowiedź na leczenie 50% <sup>b</sup> , n/N (%)	Remisja <sup>c</sup> , n/N (%)	Trwała remisja <sup>d</sup> , n/N (%)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	bd	bd	bd	bd
	Correll 2017	52 tyg.	76/98 (78%) <sup>e</sup>		bd	21/48 (44%)
	Matsumoto 2018	52 tyg.	31/68 (46%)	3/68 (4%)	46/68 (68%)	bd
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	12/19 (63%) <sup>f</sup>		bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd	bd	bd
RIS	Pandina 2012	6 mies.	238/385 (62%)	bd	bd	bd
		12 mies.	bd	bd	bd	bd
	Ruan 2010	24 tyg.	21/31 (68%)	bd	bd	bd
QUE	Findling 2013	26 tyg.	30/175 (17%) <sup>g</sup>		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  $\leq 3$  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.

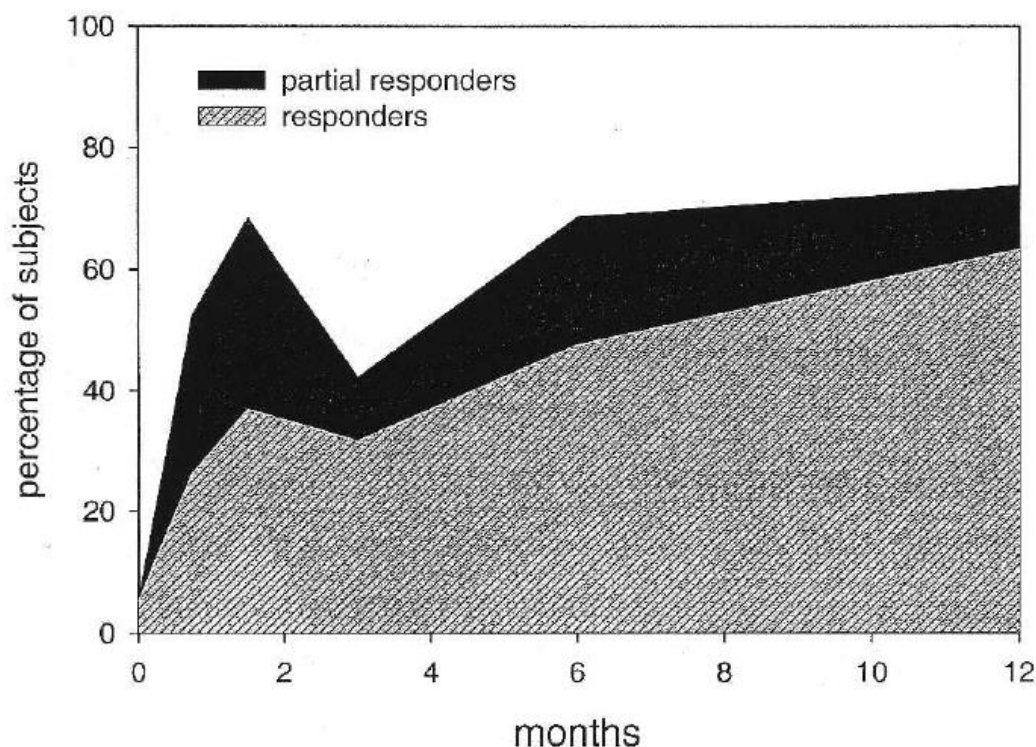
e) Odpowiedź na leczenie definiowana jako spełnienie następujących kryteriów podczas 2 następujących kolejno po sobie wizyt: stan ambulatoryjny, łączny wynik  $\leq 80$  w skali PANSS, wynik  $\leq 4$  dla każdego aspektu domeny dotyczącej psychopatologii ogólnej w skali PANSS (dezorganizacja pojęciowa, podejrzliwość, halucynacje oraz nietypowe myśli), wynik  $\leq 4$  w skali CGI-S, brak zachowań samobójczych ocenianych przy użyciu skali C-SSRS (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*), brak aktywnych myśli samobójczych z lub bez określonego planu lub zamiaru w sekcji dotyczącej myśli samobójczych w skali C-SSRS oraz brak dowodów na agresywne lub brutalne zachowanie skutkujące klinicznie istotnym samookaleczeniem, zranieniem innej osoby, zniszczeniem mienia lub niemożnością uczęszczania do szkoły z powodu takiego zachowania.

f) Dane odczytano z wykresu (Wykres 5). Odpowiedź na leczenie definiowana jako  $\geq 20\%$  zmniejszenie objawów w skali BPRS-C (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale–Child version*) oraz obecność łagodnych zaburzeń resztkowych (ang. *residual mild impairment*) potwierdzonych przy użyciu skali BPRS-C (wynik ogółem  $\leq 35$ ) lub skali CGAS (wynik  $\geq 60$ ).

g) Odpowiedź na leczenie definiowana jako  $\geq 30\%$  poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej.



**Wykres 5.**  
Odpowiedź na leczenie OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży



Źródło: Ross 2003.

Odpowiedź na leczenie definiowana jako  $\geq 20\%$  zmniejszenie objawów w skali BPRS-C (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale-Child version*) oraz obecność łagodnych zaburzeń resztkowych (ang. *residual mild impairment*) potwierdzonych przy użyciu skali BPRS-C (wynik ogółem  $\leq 35$ ) lub skali CGAS (wynik  $\geq 60$ ). Częściowa odpowiedź na leczenie oznacza spełnienie jednego z dwu wyżej wymienionych kryteriów.

## F.5. Zmiana w masie ciała

**Tabela 57.**  
Zmiana w masie ciała dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	84	bd <sup>a</sup>
	Correll 2017	52 tyg.	bd	bd <sup>b</sup>
	Matsumoto 2018	52 tyg.	41	2,83 kg (5,14)
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	32	11,7 kg (7,9)
	Kumra 2008	12 tyg. <sup>c</sup>	18	3,0 kg (bd)
	Ross 2003	12 mies.	19	12,8 kg (bd)
	Findling 2010	44 tyg.	13	4,3 kg (3,9)
RIS	Findling 2010	44 tyg.	21	6,1 kg (4,9)
	Pandina 2012	6 mies.	371	4,0 kg (5,4)
		12 mies.	bd	bd

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)
	Ruan 2010	24 tyg.	31	-3,7 kg (bd)
<b>QUE</b>	Findling 2013	26 tyg.	175	3,3 kg (9,1) <sup>d</sup>

a) 37/82 (45%) pacjentów miało potencjalnie istotny klinicznie wzrost masy ciała ( $\geq 7\%$  wzrost względem wartości początkowej), a 4/82 (5%) pacjentów miało potencjalnie istotny klinicznie spadek masy ciała ( $\geq 7\%$  spadek względem wartości początkowej).

b) 14% pacjentów miało  $\geq 7\%$  wzrost masy ciała względem wartości początkowej.

c) Do badania w ramieniu OLA włączono 21 pacjentów, którzy otrzymywali OLA przez okres 12 tyg. w ramach randomizowanego podwójnie zaślepionego badania, a następnie zostali włączeni do otwartego przedłużenia badania, w którym otrzymywali OLA przez okres kolejnych 12 tyg. (część pacjentów przeszła do ramienia otrzymującego klozapinę lub rozpoczęła inną terapię przeciwpsychotyczną, liczebność niejasna). W publikacji do badania nie podano wartości początkowej masy ciała ani zmiany po 24 tyg. względem wartości początkowej, natomiast podano wartości w 12. tyg. oraz w 24. tyg. badania (w tabeli przedstawiono zmianę wartości w 24. tyg. badania względem wartości w 12. tyg. badania).

d) 51/175 (29%) pacjentów miało  $\geq 7\%$  wzrost masy ciała względem wartości początkowej.

## F.6. Zaprzestanie terapii

Tabela 58.

Zaprzestanie terapii dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	Ogółem, n/N (%)	Brak skuteczności*, n/N (%)	Zdarzenia niepożądane, n/N (%)
<b>ARI</b>	31-05-243 Study	72 mies.	72/85 (85%)	3/85 (4%)	7/85 (8%)
	Correll 2017	52 tyg.	25/98 (26%)	19/98 (19%)	1/98 (1%)
	Matsumoto 2018	52 tyg.	27/68 (40%)	2/68 (3%)	4/68 (6%)
<b>OLA</b>	Dabkowska 2002	18 mies.	5/19 (26%)	1/19 (5%)	2/19 (11%)
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd	bd
	Dittmann 2008 <sup>a</sup>	6 tyg. + 18 tyg. <sup>a</sup>	16/96 (17%) + 26/60 (43%)	9/96 (9%) + 13/60 (22%)	1/96 (1%) + 3/60 (5%)
	Kumra 2008	12 tyg. <sup>b</sup>	7/21 (33%)	6/21 (29%)	1/21 (5%)
	Ross 2003	12 mies.	5/19 (26%)	1/19 (5%)	4/19 (21%)
	Findling 2010	44 tyg.	10/13 (77%)	2/13 (15%)	3/13 (23%)
	Findling 2010	44 tyg.	17/21 (81%)	6/21 (29%)	7/21 (33%)
<b>RIS</b>	Pandina 2012	6 lub 12 mies. <sup>c</sup>	126/390 (32%)	18/390 (5%)	36/390 (9%)
	Ruan 2010	24 tyg.	6/31 (19%)	1/31 (3%)	1/31 (3%)
<b>QUE</b>	Findling 2013	26 tyg.	bd	bd	bd

\* Brak skuteczności w badaniach określane czasami jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *insufficient response*).

a) Do badania zostało włączonych 96 pacjentów, otrzymujących OLA przez okres 6 tyg. W okresie 1–6. tyg. terapii zaprzestano ogółem 16/96 (17%) pacjentów (w tym 9/96 (9%) z powodu braku skuteczności, 1/96 (1%) z powodu AE). Po tym okresie 60 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (poprawa  $\geq 30\%$  w skali BPRS, ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) włączono do kolejnego etapu badania, w którym pacjenci otrzymywali OLA przez okres 18 tyg. W okresie 7–24. tyg. terapii zaprzestano ogółem 26/60 (43%) pacjentów (w tym 13/60 (22%) z powodu braku skuteczności, 3/60 (5%) z powodu AE).

b) Do badania w ramieniu OLA włączono 21 pacjentów, którzy otrzymywali OLA przez okres 12 tyg. w ramach randomizowanego podwójnie zaślepionego badania (w tabeli przedstawiono wyniki zaprzestania terapii dla tej części badania), a następnie zostali włączeni do otwartego przedłużenia badania, w którym otrzymywali OLA przez okres kolejnych 12 tyg. (część pacjentów przeszła do ramienia otrzymującego klozapinę lub rozpoczęła inną terapię przeciwpsychotyczną, liczebność niejasna).

c) Do badania włączono ogółem 390 pacjentów, z czego 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies. (w publikacji do badania nie przedstawiono wyników z podziałem na te dwie grupy).

## F.7. Jakość życia

Tabela 59.

Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	79	2,29 (bd)
	Correll 2017	52 tyg.	bd	bd
	Matsumoto 2018	52 tyg.	bd	bd
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd
RIS	Pandina 2012	6 mies.	bd	bd
		12 mies.	bd	bd
	Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd
QUE	Findling 2013	26 tyg.	bd	bd

## F.8. Zdarzenia niepożądane

**Tabela 60.**  
**Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży**

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	AE ogółem, n/N (%)	Poważne AE ogółem, n/N (%)	AE prowadzące do zaprzestania terapii, n/N (%)	AE specjalnego zainteresowania, n/N (%)	SAE ogółem, n/N (%)	Zgony ogółem, n/N (%)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	61/85 (72%) <sup>a</sup>	6/85 (7%) <sup>a</sup>	7/85 (8%) <sup>a</sup>	10/85 (12%)	11/85 (13%) <sup>b</sup>	1/85 (1%)
	Correll 2017	52 tyg.	64/98 (65%) <sup>a</sup>	2/98 (2%) <sup>a</sup>	20/98 (20%) <sup>a</sup>	bd	3/98 (3%)	0/98 (0%)
	Matsumoto 2018	52 tyg.	62/68 (91%) <sup>a</sup>	bd	10/68 (15%) <sup>a</sup>	bd	7/68 (10%)	0/68 (0%)
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	89/96 (93%) <sup>a,c</sup>	bd	3/96 (3%) <sup>a,e</sup>	bd	3/96 (3%) <sup>d</sup>	0/96 (0%)
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	13/13 (100%)	bd	bd	bd	bd	bd
RIS	Findling 2010	44 tyg.	15/21 (71%)	bd	bd	bd	bd	bd
	Pandina 2012	6 lub 12 mies. <sup>f</sup>	335/390 (86%) <sup>a</sup>	bd	35/390 (9%)	bd	64/390 (16%)	1/390 (<1%) <sup>g</sup>
	Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd	1/31 (3%)	bd	bd	bd
QUE	Findling 2013	26 tyg.	137/175 (78%)	bd	11/175 (6%)	bd	bd	bd

a) TEAE ogółem, tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

b) W tym u 6 pacjentów SAE prowadzące do zaprzestania terapii.

c) W tym u 63/96 (66%) TEAE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem.

d) Żaden przypadek nie został uznany za związany z leczeniem.

e) Dodatkowo 1 pacjent zaprzestał terapii z powodu wcześniej współ istniejącego objawu, który nie pogorszył się w trakcie uczestnictwa w badaniu (labilność emocjonalna).

f) Do badania włączono ogółem 390 pacjentów, z czego 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies. (w publikacji do badania przedstawiono wyniki z podziałem na te dwie grupy).

g) Samobójstwo, uznane za zdarzenie niezwiązane z leczeniem.

Tabela 61.

Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości początkowej dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	Cholesterol całkowity [mg/dl]		Cholesterol HDL [mg/dl]		Cholesterol LDL [mg/dl]		Triglicerydy [mg/dl]		Glukoza [mg/dl]		HbA1C [%]		Insulina [mU/l]		Prolaktyna [ng/ml]			
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Correll 2017	52 tyg.	93	3,1 (22,0)*	93	1,6 (7,9)*	34	4,0 (15,1)*	93	7,5 (51,7)*	93	-0,66 (10,4)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Matsumoto 2018	52 tyg.	41	-3,5 (21,2)	bd	bd	bd	bd	41	-10,5 (37,2)*	41	0,4 (7,5)*	bd	bd	bd	bd	41	0,9 (8,6)		
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Kumra 2008	12 tyg. <sup>a</sup>	17	-9,2 (bd)	bd	bd	bd	bd	18	5,6 (bd)	18	9,2 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	15	-17,7 (bd)	
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Findling 2010 <sup>b</sup>	44 tyg.	13	8,5 (18,7)*	13	-2,5 (3,0)*	13	4,8 (27,4)*	13	30,3 (72,2)*	13	7,0 (2,4)*	13	0,1 (0,4)	13	0,3 (5,4)	13	-3,3 (7,1)		
RIS	Findling 2010 <sup>b</sup>	44 tyg.	21	0,1 (26,6)*	21	1,2 (12,1)*	21	-3,3 (20,7)*	21	19,4 (66,3)*	21	0,9 (8,2)*	21	0,1 (0,2)	21	1,0 (6,3)	21	-11,2 (14,1)		
	Pandina 2012	6 mies.	364	-0,04 (0,69)	283	-0,04 (0,2)	282	0,01 (0,5)	364	-0,01 (0,64)	359	0,1 (1,4)	bd	bd	bd	bd	M: 215 K: 135 <sup>c</sup>	M: 5,7 K: 15,0 (50,1) <sup>c</sup>		
		12 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	31	-13,1 (bd)		

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	Cholesterol całkowity [mg/dl]		Cholesterol HDL [mg/dl]		Cholesterol LDL [mg/dl]		Triglicerydy [mg/dl]		Glukoza [mg/dl]		HbA1C [%]		Insulina [mU/l]		Prolaktyna [ng/ml]	
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
<b>QUE</b>	Findling 2013	26 tyg.	161	-0,5 (28,2)	161	-0,6 (8,6)	160	-0,2 (23,6)	161	-0,1 (68,0)	161	5,3 (25,2)*	160	0,1 (0,7)	158	2,0 (25,1)	161	0,5 (13,8)

\* Na czczo.

a) Do badania w ramieniu OLA włączono 21 pacjentów, którzy otrzymywali OLA przez okres 12 tyg. w ramach randomizowanego podwójnie zaślepionego badania, a następnie zostali włączeni do otwartego przedłużenia badania, w którym otrzymywali OLA przez okres kolejnych 12 tyg. (część pacjentów przeszła do ramienia otrzymującego kłozapinę lub rozpoczęła inną terapię przeciwpsychotyczną, liczebność niejasna). W publikacji do badania nie podano wartości początkowej wyników badań laboratoryjnych ani zmiany po 24 tyg. względem wartości początkowej, natomiast podano wartości w 12. tyg. oraz w 24. tyg. badania (w tabeli przedstawiono zmianę wartości w 24. tyg. badania względem wartości w 12. tyg. badania).

b) W tabeli przedstawiono liczebność dla populacji ITT, jednak w publikacji do badania podkreślono, że wyniki badań laboratoryjnych nie były kompletne dla wszystkich pacjentów (nie podano dokładnej liczebności).

c) M – mężczyźni, K – kobiety.

**Tabela 62.**

**Zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB względem wartości początkowej dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży**

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	SAS		BARS		AIMS		CBB	
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
<b>ARI</b>	31-05-243 Study	72 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Correll 2017	52 tyg.	98	-0,10 (0,53)	98	-0,07 (0,33)	98	-0,04 (0,28)	bd	bd
	Matsumoto 2018	52 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>OLA</b>	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	13	-0,1 (1,3) <sup>a</sup>	13	0,2 (1,7)	13	-0,5 (1,3)	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	21	-0,2 (1,7) <sup>a</sup>	21	-0,4 (1,7)	21	-0,1 (1,2)	bd	bd
<b>RIS</b>	Pandina 2012	6 mies.	274	-0,02 (0,27)	bd	bd	276	-0,3 (1,5)	bd	bd
		12 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	SAS		BARS		AIMS		CBB	
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
	Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>QUE</b>	Findling 2013	26 tyg.	bd	-0,2 (1,86)	bd	-0,1 (0,40)	bd	-0,1 (1,40)	bd	bd

AIMS – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*); BARS – skala akatyzi Barnesesa (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) Skala SAS była nazwana w badaniu skalą oceny neurologicznej (NRS, ang. *Neurological Rating Scale*).

Tabela 63.

Odsetek pacjentów z myślami oraz zachowaniami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	Myśli samobójcze, n/N (%)	Zachowania samobójcze, n/N (%)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	bd	1/85 (1%)
	Correll 2017	52 tyg.	bd	bd
	Matsumoto 2018	52 tyg.	bd	bd
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	bd	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	bd	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	bd	bd
	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd
RIS	Findling 2010	44 tyg.	bd	bd
	Pandina 2012	6 lub 12 mies.	bd	bd
	Ruan 2010	24 tyg.	bd	bd
QUE	Findling 2013	26 tyg.	bd	bd

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

Tabela 64.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study)

Zdarzenie niepożądane	ARI n/N (%)
Ból głowy	13/85 (15%)
Grypa	9/85 (11%)
Zwiększenie masy ciała	9/85 (11%)
Gorączka	8/85 (9%)
Wymioty	7/85 (8%)
Ból	7/85 (8%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	6/85 (7%)
Nudności	5/85 (6%)
Zmniejszony apetyt	5/85 (6%)
Senność	5/85 (6%)
Niepokój	5/85 (6%)
Kaszel	5/85 (6%)

Okres obserwacji: 72 mies.



Tabela 65.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) uznane za związane z leczeniem raportowane u  $\geq 3\%$  pacjentów dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Zwiększenie masy ciała	8/85 (9%)
Senność	4/85 (5%)
Nudności	3/85 (4%)
Zmniejszony apetyt	3/85 (4%)
Ból głowy	3/85 (4%)
Drżenie	3/85 (4%)

Okres obserwacji: 72 mies.

Tabela 66.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Próba samobójcza	3/85 (4%)
Schizofrenia	2/85 (2%)
Bakteryjne zapalenie płuc	1/85 (1%)
Zerwanie więzadła	1/85 (1%)
Nadpobudliwość psychomotoryczna	1/85 (1%)
Agresja	1/85 (1%)
Impulsywne zachowanie	1/85 (1%)
Zaburzenia psychotyczne	1/85 (1%)
Hospitalizacja w szpitalu socjalnym	1/85 (1%)

Okres obserwacji: 72 mies.

Tabela 67.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Próba samobójcza	3/85 (4%) <sup>a</sup>
Celowe przedawkowanie leku	1/85 (1%)
Zwiększenie masy ciała	9/85 (11%)
Zmniejszony apetyt	5/85 (6%)
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	1/85 (1%)
Nieprawidłowe zachowanie (ang. <i>abnormal behavior</i> )	1/85 (1%)

Okres obserwacji: 72 mies.

a) Wszystkie uznane jako ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), 2 spośród nich prowadziły do zaprzestania terapii, żaden nie został uznany jako związany z terapią.

Tabela 68.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Correll 2017)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Zaburzenia psychiatryczne	9/98 (9%)
Bezsenna	5/98 (5%)
Zwiększenie masy ciała	8/98 (8%)
Ból głowy	6/98 (6%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	7/98 (7%)
Drżenie	4/98 (4%)
Aktywność	3/98 (3%)
Zakażenie dróg oddechowych	4/98 (4%)
Nudności	1/98 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Tabela 69.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Correll 2017)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Objawy pozapiramidowe	6/98 (6%)
Schizofrenia	10/98 (10%)
Aktywność	3/98 (3%)
Sztwność mięśni	2/98 (2%)
Zaburzenia pozapiramidowe	1/98 (1%)
Nadpobudliwość psychomotoryczna	1/98 (1%)
Senność	2/98 (2%)
Hiperlipidemia	1/98 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Tabela 70.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Correll 2017)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Schizofrenia	1/98 (1%)
Zaburzenia psychiatryczne	2/98 (2%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Tabela 71.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Matsumoto 2018)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Nudności	12/68 (18%)
Akatzja	8/68 (12%)
Bezsenna	5/68 (7%)
Senność	14/68 (21%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	31/68 (46%)
Drżenie	6/68 (9%)
Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i> )	3/68 (4%)
Ból głowy	9/68 (13%)
Nadmierne wydzielanie śliny	2/68 (3%)
Krwawienie z nosa	5/68 (7%)
Zmniejszony apetyt	4/68 (6%)
Wymioty	11/68 (16%)
Schizofrenia	11/68 (16%)
Zwiększenie masy ciała	8/68 (12%)
Stłuczenie (ang. <i>contusion</i> )	5/68 (7%)
Objawy pozapiramidowe	18/68 (26%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Tabela 72.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Matsumoto 2018)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Schizofrenia	5/68 (7%)
Próba przedawkowania	1/68 (1%)
Zmniejszony apetyt	1/68 (1%)
Urojenia	1/68 (1%)
Halucynacje	1/68 (1%)
Myśli samobójcze	1/68 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

**Tabela 73.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zaprzestania terapii dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Matsumoto 2018)

Zdarzenie niepożądane	ARI
	n/N (%)
Schizofrenia	6/68 (9%)
Myśli samobójcze	2/68 (3%)
Urojenia	1/68 (1%)
Halucynacje	1/68 (1%)
Depresja	1/68 (1%)
Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i> )	1/68 (1%)
Porażenie wzroku (ang. <i>gaze palsy</i> )	1/68 (1%)
Zmniejszenie masy ciała	1/68 (1%)
Zmniejszony apetyt	1/68 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

**Tabela 74.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dabkowska 2002)

Zdarzenie niepożądane	OLA
	n/N (%)
Zwiększenie masy ciała	7/19 (37%)
Senność	2/19 (11%)
Nadmierne wydzielanie śliny	1/19 (5%)
Akatyzja	2/19 (11%)
Szttywność mięśni	1/19 (5%)
Próba samobójcza	1/19 (5%)

Okres obserwacji: 18 mies.

**Tabela 75.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) oraz zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem raportowane u >5% pacjentów dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dittmann 2008)

Zdarzenie niepożądane	OLA	
	TEAE, n/N (%)	TEAE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem, n/N (%)
Zwiększenie masy ciała	29/96 (30%)	28/96 (29%)
Zwiększenie poziomu prolaktyny	24/96 (25%)	22/96 (23%)
Zakażenie	16/96 (17%)	bd
Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	14/96 (15%)	12/96 (13%)
Depresja	14/96 (15%)	4/96 (4%)
Drżenie	13/96 (14%)	10/96 (10%)
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej	12/96 (13%)	8/96 (8%)

Zdarzenie niepożądane	OLA	
	TEAE, n/N (%)	TEAE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem, n/N (%)
Zapalenie błony śluzowej nosa	12/96 (13%)	3/96 (3%)
Astenia	11/96 (11%)	11/96 (11%)
Uzależnienie od leków	11/96 (11%)	bd
Halucynacje	11/96 (11%)	bd
Zaparcia	9/96 (9%)	7/96 (7%)
Krwawienie z nosa	9/96 (9%)	4/96 (4%)
Urojenia	8/96 (8%)	1/96 (1%)
Zespół pozapiramidowy	7/96 (7%)	7/96 (7%)
Akatyzja	7/96 (7%)	4/96 (4%)
Zaburzenia myślenia	7/96 (7%)	1/96 (1%)
Nieukładowe zawroty głowy	6/96 (6%)	4/96 (4%)
Apatia	6/96 (6%)	2/96 (2%)
Reakcja paranoiczna	6/96 (6%)	1/96 (1%)
Senność	6/96 (6%)	5/96 (5%)
Wymioty	6/96 (6%)	2/96 (2%)
Ginekomastia	6/96 (6%)	6/96 (6%)
Zapalenie gardła	6/96 (6%)	bd
Leukopenia	6/96 (6%)	5/96 (5%)
Niepokój	5/96 (5%)	1/96 (1%)
Nieprawidłowy wynik elektroencefalografii	5/96 (5%)	4/96 (4%)
Zaburzenie osobowości	5/96 (5%)	2/96 (2%)
Ból brzucha	5/96 (5%)	2/96 (2%)
Biegunka	5/96 (5%)	2/96 (2%)
Nudności	5/96 (5%)	3/96 (3%)
Objawy pozapiramidowe	27/96 (28%)	bd

Okres obserwacji: 24 tyg.

**Tabela 76.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zaprzestania terapii dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dittmann 2008)

Zdarzenie niepożądane	OLA
	n/N (%)
Zwiększenie masy ciała	1/96 (1%)
Nieprawidłowa spontaniczna laktacja	1/96 (1%)
Zaburzenia myślenia	1/96 (1%)

Okres obserwacji: 24 tyg.

**Tabela 77.**  
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dittmann 2008)

Zdarzenie niepożądane	OLA
	n/N (%)
Hospitalizacja z powodu schizofrenii z niepokojem, urojeniami oraz depresją	1/96 (1%)
Hospitalizacja z powodu schizofrenii	1/96 (1%)
Neuroborelioza	1/96 (1%)

Okres obserwacji: 24 tyg.

**Tabela 78.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u >10% pacjentów dla OLA oraz RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Findling 2010)

Zdarzenie niepożądane	OLA, n/N (%)	RIS, n/N (%)
Zwiększenie masy ciała	5/13 (38%)	9/21 (43%)
Niepokój	3/13 (23%)	5/21 (24%)
Pobudzenie lub roztrzęsienie	3/13 (23%)	2/21 (10%)
Senność (ang. <i>drowsiness</i> ) lub sedacja	3/13 (23%)	2/21 (10%)
Ból głowy	2/13 (15%)	5/21 (24%)
Zwiększony apetyt	4/13 (31%)	3/21 (14%)
Drażliwość	3/13 (23%)	1/21 (5%)
Uspokojenie lub nerwowość (ang. <i>paciness or restlessness</i> )	1/13 (8%)	1/21 (5%)
Depresja	3/13 (23%)	3/21 (14%)
Ból gardła	1/13 (8%)	3/21 (14%)
Zmniejszenie uwagi lub koncentracji	3/13 (23%)	1/21 (5%)
Przekrwienie błony śluzowej nosa	3/13 (23%)	4/21 (19%)
Trądzik	3/13 (23%)	1/21 (5%)
Alergie	3/13 (23%)	3/21 (14%)

Okres obserwacji: 44 tyg.

**Tabela 79.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u ≥10% pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania\* dla RIS w terapii schizofrenii podtrzymującej u młodzieży (Pandina 2012)

Zdarzenie niepożądane	RIS
	n/N (%)
Senność	106/390 (27%)
Ból głowy	71/390 (18%)
Zwiększenie masy ciała	60/390 (15%)
Hipertonia	52/390 (13%)
Bezsenna	46/390 (12%)
Psychoza	41/390 (11%)

Zdarzenie niepożądane	RIS
	n/N (%)
Drżenie	42/390 (11%)
Zapalenie błony śluzowej nosa	34/390 (9%)
Zaburzenia pozapiramidowe	30/390 (8%)
Depresja	27/390 (7%)
Pobudzenie	26/390 (7%)
Zmęczenie	26/390 (7%)
Tachykardia	26/390 (7%)
Wymioty	26/390 (7%)
Ból brzucha	20/390 (5%)
AE związane z samobójstwem <sup>a</sup>	19/390 (5%)
Objawy pozapiramidowe*	121/390 (31%)
Hiperkineza*	31/390 (8%)
Dyskineza*	13/390 (3%)
AE prawdopodobnie związane z poziomem prolaktyny <sup>a,b</sup>	36/390 (9%)

\*Z wyjątkiem AE oznaczonych gwiazdką, raportowanych niezależnie od częstości.

Okres obserwacji: 6 lub 12 mies. Do badania włączono ogółem 390 pacjentów, z czego 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies. (w publikacji do badania nie przedstawiono wyników z podziałem na te dwie grupy).

a) Obejmuje próbę samobójczą (9 pacjentów) lub myśli, zamiary lub tendencje samobójcze bez rzeczywistej próby samobójczej (10 pacjentów).

b) Obejmuje ginekomastię (5 pacjentów), nieprawidłową/niepłodną laktację (9 pacjentek), brak menstruacji (3 pacjentki), ból piersi (2 pacjentki), obniżone libido (1 pacjent).

Tabela 80.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Pandina 2012)

Zdarzenie niepożądane	RIS
	n/N (%)
Psychoza	35/390 (9%)
Próba samobójcza	18/390 (5%)
Reakcja agresywna	6/390 (2%)
Uraz (ang. <i>injury</i> )	5/390 (1%)
Depresja	4/390 (1%)
Niepokój	3/390 (1%)
Reakcja paranoiczna	3/390 (1%)
Labilność emocjonalna	2/390 (1%)
Powstały uraz (ang. <i>inflicted injury</i> )	2/390 (1%)
Pobudzenie	1/390 (<1%)
Konwulsje	1/390 (<1%)
Cukrzyca	1/390 (<1%)
Urojenia	1/390 (<1%)
Depresja psychiatryczna	1/390 (<1%)

Zdarzenie niepożądane	RIS
	n/N (%)
Nadużycie leków	1/390 (<1%)
Krwotok z przewodu pokarmowego	1/390 (<1%)
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	1/390 (<1%)
Błędne podanie leku (ang. <i>medication error</i> )	1/390 (<1%)
Przerzuty nie sklasyfikowane gdzie indziej (ang. <i>metastases not otherwise specified</i> )	1/390 (<1%)
Zapalenie gardła	1/390 (<1%)
Mięsak	1/390 (<1%)
Reakcja schizofreniczna	1/390 (<1%)
Wymioty	1/390 (<1%)

Okres obserwacji: 6 lub 12 mies. Do badania włączono ogółem 390 pacjentów, z czego 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies. (w publikacji do badania nie przedstawiono wyników z podziałem na te dwie grupy).

Tabela 81.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do zaprzestania terapii dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Pandina 2012)

Zdarzenie niepożądane	RIS
	n/N (%)
Psychoza	16/390 (4%)
Próba samobójcza	9/390 (2%)
Reakcja agresywna	3/390 (1%)
Pobudzenie	2/390 (1%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	2/390 (1%)
Objawy pozapiramidowe	2/390 (1%)

Okres obserwacji: 6 lub 12 mies. Do badania włączono ogółem 390 pacjentów, z czego 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies. (w publikacji do badania nie przedstawiono wyników z podziałem na te dwie grupy).

Tabela 82.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów\* dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Ruan 2010)

Zdarzenie niepożądane	RIS
	n/N (%)
Bezsenna	2/31 (6%)
Niepokój	3/31 (10%)
Ból głowy	3/31 (10%)
Depresja	4/31 (13%)
Akatzja*	1/31 (3%)
Dystonia*	2/31 (6%)
<b>AE prawdopodobnie związane z poziomem prolaktyny**a</b>	<b>5/31 (16%)</b>

\*Z wyjątkiem AE oznaczonych gwiazdką, raportowanych niezależnie od częstości.

Okres obserwacji: 24 tyg.

a) Obejmuje nieprawidłową/niепłodną laktację (2 pacjentów) oraz bolesne miesiączkowanie (3 pacjentów).



Tabela 83.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u >5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania\* dla QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Findling 2013)

Zdarzenie niepożądane	QUE
	n/N (%)
Senność	42/175 (24%)
Ból głowy	22/175 (13%)
Sedacja	12/175 (7%)
Zwiększenie masy ciała	16/175 (9%)
Wymioty	18/175 (10%)
Nudności	11/175 (6%)
Nieukładowe zawroty głowy	12/175 (7%)
Zmęczenie	7/175 (4%)
Bezsenna	13/175 (7%)
Zwiększony apetyt	9/175 (5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	12/175 (7%)
Pobudzenie	13/175 (7%)
Drażliwość	8/175 (5%)
Tachykardia	9/175 (5%)
Ból w nadbrzuszu	4/175 (2%)
Gorączka	6/175 (3%)
Przekrwienie błony śluzowej nosa	4/175 (2%)
Niepokój	9/175 (5%)
Schizofrenia	9/175 (5%)
Objawy pozapiramidowe*	20/175 (11%)
AE związane z samobójstwem*	3/175 (2%) <sup>a</sup>

\*Z wyjątkiem AE oznaczonych gwiazdką, raportowanych niezależnie od częstości.

Okres obserwacji: 26 tyg.

a) Obejmuje myśli samobójcze (2 pacjentów) oraz próbę samobójczą (1 pacjent).

Tabela 84.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania dla QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Findling 2013)

Zdarzenie niepożądane	QUE
	n/N (%)
Neutropenia	1/175 (1%)
Cukrzyca	2/175 (1%)
Wydłużenie odstępu QT $\geq 500$ msec	3/175 (2%)
Omdlenie	1/175 (1%)

Okres obserwacji: 26 tyg.

## F.9. Ekspozycja na leczenie

**Tabela 85.**  
Ekspozycja na leczenie ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	Dawka dobową, średnia (SD)	Okres leczenia, średnia (SD)
ARI	31-05-243 Study	72 mies.	17,1 mg (5–30) <sup>a</sup>	bd
	Correll 2017	52 tyg.	19,2 mg (6,7)	184,6 dni (120,5)
	Matsumoto 2018	52 tyg.	10,7 mg (6,1)	275,1 dni (128,6)
OLA	Dabkowska 2002	18 mies.	5–20 mg <sup>b</sup>	bd
	Detke 2016	52 tyg.	bd	bd
	Dittmann 2008	24 tyg.	14,0 mg (6,9–19,5) <sup>a</sup>	bd
	Kumra 2008	24 tyg.	bd	bd
	Ross 2003	12 mies.	10,4 mg (3,5)	bd
	Findling 2010	44 tyg.	9,6 mg (5,4)	bd
RIS	Findling 2010	44 tyg.	3,9 mg (1,4)	bd
	Pandina 2012	6 lub 12 mies. <sup>c</sup>	3,8 mg <sup>d</sup>	bd
		6 mies.	bd	176 dni <sup>d</sup>
		12 mies.	3,0 mg <sup>d</sup>	336 dni <sup>d</sup>
Ruan 2010	24 tyg.	25–50 mg <sup>b</sup>	bd	
QUE	Findling 2013	26 tyg.	632 mg (bd)	156 dni (bd)

a) Średnia (zakres).

b) Zakres.

c) Do badania włączono ogółem 390 pacjentów, z czego 279 pacjentów było leczonych RIS przez okres 6 mies., a 111 pacjentów przez okres 12 mies. (część wyników była raportowana bez podziału na te dwie grupy).

d) Mediana.

## Aneks G. Pozostałe wyniki badań dla LUR

### G.1. Wyniki badania dla porównania LUR vs PLC dla terapii epizodu zaostrzenia choroby

#### G.1.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 86.  
Pacjenci biorący udział w badaniu Goldman 2017 dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Parametr	LUR 40 mg	LUR 80 mg	PLC
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię LUR/PLC	108/108 (100%)	106/106 (100%)	112/113 (99%)
Pacjenci, którzy ukończyli 6 tyg. terapii epizodu zaostrzenia choroby	96/108 (89%)	96/106 (91%)	93/112 (83%)

Okres obserwacji: 6 tyg.

Tabela 87.  
Ekspozycja na leczenie LUR w badaniu Goldman 2017 dla LUR w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży

Parametr	LUR
Średnia liczba dni ekspozycji na LUR	39,8 dni
Odsetek pacjentów otrzymujących LUR przez ≥41 dni: n/N (%)	179/214 (84%)

Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

### G.2. Wyniki badania dla terapii podtrzymującej

#### G.2.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 88.  
Pacjenci biorący udział w badaniu Correll 2020 dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży

Parametr	LUR
	n/N (%)
Pacjenci włączeni do badania z ramienia LUR 40 mg w fazie ostrej	90/271 (33%)
Pacjenci włączeni do badania z ramienia LUR 80 mg w fazie ostrej	91/271 (34%)
Pacjenci włączeni do badania z ramienia PLC w fazie ostrej	90/271 (33%)
Pacjenci, którzy ukończyli 52 tyg. terapii w fazie podtrzymującej	186/271 (69%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii przed 52. tyg. fazy podtrzymującej	85/271 (31%)
Pacjenci, którzy ukończyli 104 tyg. terapii w fazie podtrzymującej	156/271 (58%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii pomiędzy 52. a 104. tyg. fazy podtrzymującej	30/271 (11%)

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

**Tabela 89.**  
**Ekspozycja na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży**

Parametr	LUR
<b>Populacja ogółem</b>	57,0 mg
<b>Dawka dobową, średnia</b>	
Pacjenci w wieku 13–14 lat	60,1 mg
Pacjenci w wieku ≥15 lat	56,0 mg
<b>Dawka dobową, wartość modalna</b>	
20 mg	9/271 (3%)
40 mg	96/271 (35%)
60 mg	66/271 (24%)
80 mg	100/271 (37%)

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

**Tabela 90.**  
**Stosowanie się do zaleceń oraz stosowane kointerwencje w badaniu Correll 2020 dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży**

Parametr	LUR
<b>Stosowanie się do zaleceń (ang. <i>adherence</i>)</b>	270/271 (~100%) <sup>a</sup>
<b>Stosowane kointerwencje</b>	
Benzodiazepiny	63/271 (23%)
Leki antycholinergiczne	26/271 (10%)

Okres obserwacji: 104 tyg. fazy podtrzymującej.

a) 1 pacjent nie stosował się do zaleceń na ≥3 wizytach.

# Aneks H. Formularz do oceny wiarygodności RCT (narzędzie Cochrane)

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## Aneks I. Formularz do oceny wiarygodności badań nRCT (skala NICE)

**Tabela 91.**  
**Ocena wiarygodności wg skali NICE badań nierandomizowanych**

Ocena	Akronim badania
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	
<b>Suma punktów (max. 8 pkt)</b>	<b>/8</b>

## Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, Pandina G, Kusumakar V. (2009) Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *The British Journal of Psychiatry* 194(2):158–164.



## Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych dla LUR.....	8
Tabela 2.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR.....	8
Tabela 3.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR.....	9
Tabela 4.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR.....	10
Tabela 5.	Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej.....	12
Tabela 6.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu systematycznego Arango 2019.....	13
Tabela 7.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez OvidSP) – Arango 2019 [2].....	13
Tabela 8.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE (przez OvidSP) – Arango 2019 [2].....	15
Tabela 9.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane (przez OvidSP) – Arango 2019 [2].....	16
Tabela 10.	Wykaz badań wykluczonych z przeglądu systematycznego Arango 2019 [2] wraz z przyczynami wykluczenia.....	19
Tabela 11.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019.....	20
Tabela 12.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019.....	21
Tabela 13.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane* – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019.....	23
Tabela 14.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	25
Tabela 15.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	28
Tabela 16.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	30
Tabela 17.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla LUR.....	33
Tabela 18.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów (ARI, RIS, QUE, OLA).....	34
Tabela 19.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019.....	36
Tabela 20.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.....	39
Tabela 21.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Goldman 2017 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	84
Tabela 22.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badań nierandomizowanych dotyczących LUR.....	86
Tabela 23.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	118
Tabela 24.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2015 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	121
Tabela 25.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Shaw 2006 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	124
Tabela 26.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kryzhanovskaya 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	127
Tabela 27.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Mozes 2006 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	130
Tabela 28.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Singh 2011 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	133
Tabela 29.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Savitz 2015 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	136

Tabela 30.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2012 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	139
Tabela 31.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jensen 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	142
Tabela 32.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Haas 2009 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	145
Tabela 33.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2013a na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	148
Tabela 34.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Correll 2017 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	177
Tabela 35.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Detke 2016 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	180
Tabela 36.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Kumra 2008 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	183
Tabela 37.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Findling 2010 na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	186
Tabela 38.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badań nierandomizowanych dotyczących LUR.....	189
Tabela 39.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla wszystkich porównań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej [2].....	190
Tabela 40.	Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 dla wszystkich porównań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej – kontynuacja [2] .....	191
Tabela 41.	Wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – wyniki skuteczności .....	191
Tabela 42.	Wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – wyniki bezpieczeństwa .....	193
Tabela 43.	Wyniki badań włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – wyniki badań laboratoryjnych.....	195
Tabela 44.	Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w skali PANSS .....	197
Tabela 45.	Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w skali CGI-S .....	199
Tabela 46.	Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w masie ciała .....	201
Tabela 47.	Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – odpowiedź na leczenie .....	203
Tabela 48.	Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – zaprzestanie terapii .....	205
Tabela 49.	Badania włączone do metaanalizy sieciowej Arango 2019 – bezpieczeństwo terapii .....	207
Tabela 50.	Badania włączone do analizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w stężeniu glukozy .....	210
Tabela 51.	Badania włączone do analizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego .....	212
Tabela 52.	Badania włączone do analizy sieciowej Arango 2019 – zmiana w poziomie triglicerydów .....	214
Tabela 53.	Zmiana wyniku w skali PANSS dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	216
Tabela 54.	Zmiana wyniku w skali CGI-S dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	218
Tabela 55.	Zmiana wyniku w skali CGAS dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	219
Tabela 56.	Odpowiedź na leczenie ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	221
Tabela 57.	Zmiana w masie ciała dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	222
Tabela 58.	Zaprzestanie terapii dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	223
Tabela 59.	Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	224
Tabela 60.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	225
Tabela 61.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości początkowej dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	226
Tabela 62.	Zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB względem wartości początkowej dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	227

Tabela 63.	Odsetek pacjentów z myślami oraz zachowaniami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży.....	229
Tabela 64.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study).....	229
Tabela 65.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) uznane za związane z leczeniem raportowane u $\geq 3\%$ pacjentów dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study) .....	230
Tabela 66.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study).....	230
Tabela 67.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (31-05-243 Study).....	230
Tabela 68.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Correll 2017) .....	231
Tabela 69.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Correll 2017).....	231
Tabela 70.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Correll 2017) .....	231
Tabela 71.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Matsumoto 2018).....	232
Tabela 72.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Matsumoto 2018) .....	232
Tabela 73.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zaprzestania terapii dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Matsumoto 2018) .....	233
Tabela 74.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dabkowska 2002) .....	233
Tabela 75.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) oraz zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem raportowane u $>5\%$ pacjentów dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dittmann 2008).....	233
Tabela 76.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zaprzestania terapii dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dittmann 2008) .....	234
Tabela 77.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Dittmann 2008).....	235
Tabela 78.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $>10\%$ pacjentów dla OLA oraz RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Findling 2010) .....	235
Tabela 79.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania* dla RIS w terapii schizofrenii podtrzymującej u młodzieży (Pandina 2012).....	235
Tabela 80.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Pandina 2012).....	236
Tabela 81.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do zaprzestania terapii dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Pandina 2012) .....	237
Tabela 82.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów* dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Ruan 2010) .....	237
Tabela 83.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $>5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania* dla QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Findling 2013).....	238
Tabela 84.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania dla QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży (Findling 2013) .....	238
Tabela 85.	Ekspozycja na leczenie ARI, OLA, RIS oraz QUE w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	239
Tabela 86.	Pacjenci biorący udział w badaniu Goldman 2017 dla porównania LUR vs PLC w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży.....	240
Tabela 87.	Ekspozycja na leczenie LUR w badaniu Goldman 2017 dla LUR w terapii epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży .....	240
Tabela 88.	Pacjenci biorący udział w badaniu Correll 2020 dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	240
Tabela 89.	Ekspozycja na leczenie LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	241

Tabela 90. Stosowanie się do zaleceń oraz stosowane kointerwencje w badaniu Correll 2020 dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	241
Tabela 91. Ocena wiarygodności wg skali NICE badań nierandomizowanych .....	244

## Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla przeglądów systematycznych dla LUR .....	12
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (Arango 2019 [2]) .....	18

## Wykresy

Wykres 1. Zmiana wyniku w skali PANSS dla ARI w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	217
Wykres 2. Zmiana wyniku w skali PANSS dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	217
Wykres 3. Zmiana wyniku w skali PANSS dla RIS w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	218
Wykres 4. Zmiana wyniku w skali CGI-S dla OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	219
Wykres 5. Odpowiedź na leczenie OLA w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży .....	222