

Kariprazyna (Reagila[®])
w leczeniu dorosłych pacjentów ze
schizofrenią po nieskuteczności
lub w przypadku przeciwwskazań do
terapii pozostałymi lekami
przeciwpowrotowymi II generacji

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1,
02-797 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe.....	14
1 Cel analizy klinicznej.....	15
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	18
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
3 Metody przeglądu systematycznego	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.1.1 Kryteria włączenia.....	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia	26
3.2 Źródła danych.....	26
3.3 Strategie wyszukiwania badań	27
3.4 Selekcja informacji	29
3.5 Ocena wiarygodności badań	29
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	30
3.7 Analiza statystyczna	30
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	31
4.1 Wyniki przeglądu danych opublikowanych.....	31
4.2 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	33
5 Opracowania wtórne	34
5.1 Charakterystyka opracowań wtórnych	34
5.2 Ocena jakości opracowań wtórnych	46
5.3 Wyniki pochodzące z opracowań wtórnych.....	50
5.3.1 Leczenie zaostrzeń schizofrenii.....	50
5.3.1.1 Huhn 2019	50
5.3.1.2 Miura 2021.....	62
5.3.1.3 Pillinger 2020	65
5.3.1.4 Wu 2023	71
5.3.1.5 Wu 2022	71
5.3.2 Leczenie podtrzymujące schizofrenii	72
5.3.2.1 Ceraso 2020	72
5.3.2.2 Efthimiou 2024	75
5.3.2.3 McDonagh 2020	77
5.3.2.4 Ostuzzi 2022	77
5.3.2.5 Schneider-Thoma 2022	86

5.3.3	Schizofrenia ogółem	92
5.3.3.1	CADTH 2022	92
5.3.3.2	Chow 2020	92
5.3.3.3	Demyttenaere 2019	94
5.3.3.4	Mohr 2022	94
5.3.3.5	Phalguni 2023	95
6	Badania kliniczne	97
6.1	Charakterystyka badań pierwotnych	97
6.1.1	Metody badań randomizowanych	97
6.1.2	Ocena jakości badań pierwotnych	100
6.1.3	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	101
6.1.4	Charakterystyka populacji	102
6.1.5	Zestawienie punktów końcowych	104
6.1.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia	105
6.2	Wyniki badań klinicznych - ocena skuteczności	107
6.3	Wyniki badań klinicznych - ocena bezpieczeństwa	113
7	Badania efektywności praktycznej	123
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	124
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 124	
8.2	Europejska Agencja Leków	124
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	125
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	126
9	Ograniczenia	128
10	Dyskusja	130
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	136
12	Wnioski	142
13	Aneks	144
13.1	Arkusze oceny wg skali Jadad	144
13.2	Arkusze oceny wg skali Cochrane	144
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	145
13.4	Spis badań włączonych	151
13.5	Spis badań wykluczonych	152
13.6	Definicje poszczególnych skal oceny	155
13.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	156
	Spis rysunków	159
	Spis tabel	160
	Bibliografia	164

Wykaz skrótów i akronimów

AIMS	skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
AMI	amisulpryd
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARY	arypíprazol
BARS	skala oceny akatyzi Barnes'a (ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i>)
bd	brak danych
BPRS	skala krótkiej oceny psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>);
BRE	brekspiprazol
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CDR	<i>Cognitive Drug Research</i>
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Improvement</i>)
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
C-SSRS	skala oceny myśli i zachowań samobójczych (ang. <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>)
CTT	Kolorowy Test Połączeń (ang. <i>Color Trails Test</i>)
DSM-IV-TR	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie czwarte, wersja tekstowa (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KAR	kariprazyna
KLO	klozapina
KWE	kwetiapina
LUR	lurazydon
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba pacjentów
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSA-16	ocena objawów negatywnych (ang. <i>16-item Negative Symptom Assessment</i>)
OLA	olanzapina
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

P	poziom istotności statystycznej
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWE	badania efektywności praktycznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
RYS	rysperydon
SAS	skala Simpsona-Angusa (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>)
SER	sertyndol
SMD	standaryzowana średnia różnica (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SQLS-R4	skala oceniająca jakość życia w schizofrenii, wydanie czwarte (ang. <i>Schizophrenia Quality of Life Scale - Revision 4</i>)
SUL	sulpiryd
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane
ZYP	zyprazydon

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Na podstawie AWA Rxulti z 2023 roku oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ i aktualną praktyką kliniczną w Polsce uznano, że właściwym komparatorem dla kariprazyny (KAR) w analizowanym wskazaniu będą wszystkie obecnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji, tj. amisulpryd (AMI), aripiprazol (ARY), breksiprazol (BRE), klozapina (KLO), lurazydon (LUR), olanzapina (OLA), kwetiapina (KWE), rysperydon (RYS), sertyndol (SER), sulpiryd (SUL) i zyprazydon (ZYP).

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (Rozporządzenie MZ).

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia: 21 maja 2024 r.) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, a jakość opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie włączano badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. opracowania wtórne i randomizowane kontrolowane badania kliniczne, jak również badania z niższego poziomu wiarygodności, tj. badania obserwacyjne.

Wyniki

Do dnia 21 maja 2024 r. zidentyfikowano 15 opracowań wtórnych (w tym 5 dedykowanych leczeniu zaostrzeń schizofrenii, 5 dotyczących leczenia podtrzymującego schizofrenii i 5 przeprowadzonych w populacji ogólnej chorych ze schizofrenią) oraz 2 randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównano KAR z RYS i KAR z ARY w leczeniu ostrej fazy schizofrenii (odpowiednio Durgam 2014 i Durgam 2015). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami, przy czym wyniki opracowania Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy stosowaniem kariprazyny i większości komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS nad KAR pod względem całkowitej zmiany wyniku skali PANSS (brak różnic w przypadku KAR vs SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE); AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, ZYP, SER, KWE,

ARY, LUR, BRE); KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych (brak różnic w przypadku KAR vs OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE); SUL w zakresie objawów depresyjnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER) oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerywania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie terapii kariprazyną i większością komparatorów. W grupie KAR raportowano:

- istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do KWE, SER, OLA i KLO;
- istotnie statystycznie mniejsze wydłużenie odstępu QT w porównaniu do OLA, RYS, ZYP, AMI i SER;
- istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z sedacją w porównaniu do LUR, RYS, OLA, ZYP, KWE, SUL i KLO;
- istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu prolaktyny w porównaniu do OLA, LUR, SER, AMI i RYS;
- istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z ≥ 1 działaniem niepożądanym o charakterze antycholinergicznym w porównaniu do KWE;
- korzystny wpływ na profil lipidowy pacjentów (przewaga pod względem zmiany poziomu TC, LDL i TG w porównaniu do niektórych komparatorów);
- korzystny wpływ na poziom glukozy w porównaniu do KLO.

Z drugiej strony, w grupie KAR raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych w porównaniu do KLO, SER, OLA i KWE (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, AMI, BRE, ZYP, RYS, LUR, SUL) oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z akatyzią w porównaniu do KLO, SER, OLA, KWE i BRE (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, ZYP, AMI, RYS, LUR, SUL).

W przypadku poziomu cholesterolu HDL oraz porównań KAR z pozostałymi komparatorami nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z komparatorami w leczeniu zaostrzeń schizofrenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z komparatorami w leczeniu zaostrzeń schizofrenii.

Badanie	Punkt końcowy	Przewaga KAR vs komparator	Brak różnic	Przewaga komparatora vs KAR
Analiza skuteczności				
Huhn 2019	Zmiana całkowitego PANSS/BPRS	wyniku skali -	SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE	KLO, AMI, OLA, RYS

Huhn 2019	Zmiana objawów pozytywnych	-	KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE	AMI, RYS, OLA
Huhn 2019	Zmiana objawów negatywnych	-	OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE	KLO, AMI,
Huhn 2019	Zmiana objawów depresyjnych	-	KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER	SUL
Huhn 2019	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	-	KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER	AMI, OLA, RYS, ARY
Analiza bezpieczeństwa				
Huhn 2019	Przyrost masy ciała	KWE, SER, OLA	ZYP, LUR, ARY, AMI, BRE, SUL, RYS, KLO	-
Pillinger 2020	Przyrost masy ciała	KLO, OLA, SER	KWE, RYS, BRE, AMI, LUR, ARY, ZYP	-
Huhn 2019	Stosowanie leków przeciwparkinsonowych	-	ARY, AMI, BRE, ZYP, RYS, LUR, SUL	KLO, SER, OLA, KWE
Huhn 2019	Akatzycja	-	ARY, ZYP, AMI, RYS, LUR, SUL	KLO, SER, OLA, KWE, BRE
Huhn 2019	Poziom prolaktyny	OLA, LUR, SER, AMI, RYS	ARY, KWE, BRE, ZYP	KLO (prawdopodobnie artefakt statystyczny)
Huhn 2019	Wydłużenie odstępu QT	OLA, RYS, ZYP, AMI, SER	LUR, BRE, ARY, KWE	-
Huhn 2019	Sedacja	LUR, RYS, OLA, ZYP, KWE, SUL, KLO	SER, ARY, AMI, BRE	-
Huhn 2019	Działanie antycholinergiczne	KWE	BRE, LUR, SUL, ARY, RYS, ZYP, SER, AMI, OLA, KLO	-
Pillinger 2020	Cholesterol całkowity	KLO, OLA, KWE	AMI, RYS, ARY, BRE, LUR, ZYP, SER	-
Pillinger 2020	Cholesterol LDL	OLA, KWE, BRE, RYS, ARY	LUR, ZYP	-
Pillinger 2020	Cholesterol HDL	-	AMI, OLA, RYS, KWE, LUR, ARY, BRE, ZYP	-
Pillinger 2020	Trójglicerydy	KLO, OLA, KWE	AMI, RYS, ZYP, ARY, SER, LUR, BRE	-

Pillinger 2020	Glukoza	KLO	OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, BRE, SER, LUR, AMI	-
----------------	---------	-----	---	---

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KAR nad BRE w ocenie funkcjonowania (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR), wyższość OLA nad KAR w przypadku nawrotów choroby (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI), wyższość OLA i SER nad KAR w przypadku hospitalizacji z powodu nawrotu (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS), wyższość KWE, OLA i SER w przypadku ponownej hospitalizacji (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, RYS, ZYP), wyższość LUR i BRE w przypadku zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej (brak różnic w przypadku KAR vs AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER) oraz wyższość ARY, OLA i RYS w przypadku przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku porównania KAR vs SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i wszystkich analizowanych komparatorów w przypadku odsetka odpowiedzi na leczenie, nawrotów choroby w badaniu Schneider-Thoma 2022, utrzymującej się remisji, objawów ogólnych i ogólnego funkcjonowania.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań dotyczących bezpieczeństwa terapii brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów. Potwierdzono korzystny wpływ KAR na przyrost masy ciała (KAR vs OLA, SER, ARY, RYS), poziom prolaktyny we krwi (KAR vs SUL, RYS) oraz odsetek występowania sedacji (KAR vs AMI, ZYP, KWE). Z drugiej strony w grupie KAR wykazano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z objawami pozapiramidowymi w porównaniu z KWE (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, RYS, AMI, LUR, ZYP, ARY, OLA, SER), akatyzią w porównaniu z OLA i AMI (KAR vs KWE, SER, LUR, ZYP, RYS, BRE, ARY), bezsennością w porównaniu z OLA (KAR vs ARY, KWE, LUR, BRE, AMI, RYS) oraz stosujących leki przeciwparkinsonowe w porównaniu z OLA (KAR vs ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i wszystkich analizowanych komparatorów w przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i wydłużenia odstępu QT.

Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących analiz skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu podtrzymującym schizofrenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

Badanie	Punkt końcowy	Przewaga KAR vs komparator	Brak różnic	Przewaga komparatora vs KAR
Analiza skuteczności				
McDonagh 2020	Odpowiedź na leczenie	-	BRE, OLA, KLO, RYS, ZYP, ARY, KWE	-
Ostuzzi 2022	Nawroty choroby	-	LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI	OLA

Schneider-Thoma 2022	Nawroty choroby	-	BRE, LUR, ARY, KWE, ZYP, RYS, SER, OLA	-
Schneider-Thoma 2022	Utrzymująca się remisja	-	KWE, ARY	-
Ostuzzi 2022	Hospitalizacja z powodu nawrotu	-	ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS	OLA, SER
Schneider-Thoma 2022	Ponowna hospitalizacja	-	ARY, LUR, RYS, ZYP	KWE, OLA, SER
Schneider-Thoma 2022	Objawy ogólne	-	BRE, KWE, ARY, LUR, SUL, ZYP, RYS, OLA	-
Ostuzzi 2022	Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej	-	AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER	LUR, BRE
Ostuzzi 2022	Ocena funkcjonowania	BRE	KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR	-
Schneider-Thoma 2022	Ogólne funkcjonowanie	-	LUR, KWE, BRE, ARY, ZYP, RYS	-
Ostuzzi 2022	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	-	SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI	ARY, OLA
Schneider-Thoma 2022	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	-	BRE, ARY, LUR, KWE, SER, ZYP	RYS, OLA
Analiza bezpieczeństwa				
Ostuzzi 2022	Przerwanie leczenia z powodu ZN	-	BRE, LUR, KWE, SER, ZYP, ARY, RYS, AMI, OLA	-
Ostuzzi 2022	Sedacja	AMI, ZYP, KWE	ARY, SER, RYS, OLA, LUR	-
Ostuzzi 2022	Przyrost masy ciała	OLA, SER, ARY, RYS	BRE, KWE, AMI, ZYP, LUR	-
Schneider-Thoma 2022	Przyrost masy ciała	SER, OLA	RYS, BRE, KWE, ZYP, ARY, LUR	-
Ostuzzi 2022	Objawy pozapiramidowe	-	BRE, RYS, AMI, LUR, ZYP, ARY, OLA, SER	KWE
Ostuzzi 2022	Wydłużenie odstępu QT	-	KWE, ARY, SER, RYS, OLA, ZYP, LUR, BRE	-
Ostuzzi 2022	Akatzycja	-	KWE, SER, LUR, ZYP, RYS, BRE, ARY	OLA, AMI
Ostuzzi 2022	Bezsensacja	-	ARY, KWE, LUR, BRE, AMI, RYS	OLA
Schneider-Thoma 2022	Stosowanie leków przeciwparkinsonowych	-	ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR	OLA
Schneider-Thoma 2022	Zmiana w poziomie prolaktyny	SUL, RYS	LUR, OLA, BRE, ZYP, ARY, KWE	-

Wnioski o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem KAR i komparatorów w leczeniu zaostrzeń schizofrenii potwierdzają wyniki włączonych badań RCT. Obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne; wszystkie dawki KAR), CGI-5 (dawki 1,5 mg/d i 3,0 mg/d, brak różnic w przypadku dawki 4,5 mg) oraz CGI-I (wszystkie dawki z wyjątkiem modelu MMRM dla dawki KAR 4,5 mg/d) w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS. W grupie KAR 1,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do grupy RYS i brak istotnych statystycznie różnic w przypadku dawek KAR 3,0 i 4,5 mg w porównaniu z RYS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i RYS w przypadku zmiany objawów negatywnych według skali PANSS, wyniku całkowitego skali NSA-16 oraz wyniku dla objawów negatywnych według skali NSA-16. Z kolei, na podstawie wyników badania Durgam 2015, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS, zmiany wyniku skali CGI-5, zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS, zmiany wyniku całkowitego i objawów negatywnych według skali NSA-16, zmiany jakości życia, witalności i objawów psychospołecznych według skali SQLS-R4, zmiany siły i ciągłości uwagi według CDR oraz zmiany wyniku skali CGI-I, jak również odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

W badaniu Durgam 2014 sedacja występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 1,5 mg/d i KAR 3 mg/d w porównaniu do RYS, natomiast kolejne zaostrzenie lub pogorszenie schizofrenii występowało istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 4,5 mg/d w porównaniu do RYS. W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). W badaniu Durgam 2015 nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyzja występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 6 mg/d w porównaniu do ARY. W grupie KAR 6 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu do grupy ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Podsumowanie wyników analiz skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu zaostrzeń schizofrenii w badaniach RCT przedstawiono w rozdz. 6.2 i 6.3.

Wnioski

Kariprazyna jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym - powoduje poprawę wyników skal oceny psychiatrycznej, skal dotyczących funkcjonowania społecznego i ogólnego, zapobiega nawrotom. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii oraz w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapii kariprazyną i komparatorami, co potwierdzają również rankingi leków oraz wyniki badań RCT. Co prawda, kariprazyna zajmowała niższe miejsca w rankingach skuteczności niż komparatory w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, jednak wyniki te należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze nie tylko ograniczenia wynikające z obniżonej jakości badań czy metodyki przeprowadzonych porównań pośrednich, ale również możliwość wystąpienia wysokiego efektu placebo w przypadku nowszych leków, dla których wyniki były publikowane w ciągu

ostatnich lat. Warto zauważyć, że najnowsze leki przeciwpsychotyczne II generacji, które w ostatnim czasie uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną w Polsce, tj. LUR i BRE, nie uzyskały wyników istotnie statystycznie bardziej korzystnych niż KAR - w rankingach leki KAR, BRE i LUR zazwyczaj zajmowały zbliżone pozycje.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że kariprazyna jest lekiem dobrze tolerowanym, z mniejszą częstością występowania przyrostu masy ciała, sedacji, wydłużenia odstępu QT, działań niepożądanych o charakterze antycholinergicznym i wzrostu poziomu prolaktyny oraz korzystnym wpływem na profil lipidowy pacjentów. Z drugiej strony, w grupie kariprazyny raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z akatyzią, bezsennością i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów. Kariprazyna w leczeniu schizofrenii dostępna jest na rynku od lat, w tym w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Skuteczność i bezpieczeństwo kariprazyny zostały docenione przez ekspertów, którzy umieścili kariprazynę na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK) we wskazaniu szerszym niż wnioskowane, obejmującym wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią. Kariprazyna w leczeniu schizofrenii u dorosłych uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną m.in. w Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech i Australii.

Zgodnie z wnioskami autorów opracowań wtórnych, leki przeciwpsychotyczne różnią się między sobą bardziej profilem bezpieczeństwa niż skutecznością, a ewentualne różnice w skuteczności leków tym bardziej trudno wychwycić ze względu na rodzaj ocenianych punktów końcowych, którymi są subiektywne skale oceny objawów. Niemniej, poszczególne leki mogą różnie oddziaływać na konkretnego pacjenta, zarówno pod względem poziomu odpowiedzi na leczenie, jak i skutków ubocznych, stąd niezwykle ważne jest zapewnienie dostępu do wielu różnych leków i umożliwienie lekarzom wyboru w zależności od predyspozycji i potrzeb pacjenta. Podobne wnioski zawarto w wytycznych klinicznych, zgodnie z którymi żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wyróżnia się skutecznością pośród innych (z wyjątkiem klozapiny), w związku z czym należy kłaść nacisk na indywidualny dobór terapii, mając na uwadze różny profil bezpieczeństwa leków. Analizy zgodnie wskazują, że zastosowanie kariprazyny może być szczególnie korzystne u chorych z problemami związanymi z przyrostem masy ciała, wzrostem poziomu prolaktyny, wydłużeniem odstępu QT, profilem lipidowym oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia sedacji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami, przy czym wyniki opracowania Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, zapewni

chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz poszerzy zakres dostępnych opcji terapeutycznych, co umożliwi lekarzom lepszy dobór leku do pacjenta. Wyniki badań wskazują, że kariprazyna jest skuteczna i bezpieczna zarówno w leczeniu zaostrzeń, jak i długotrwałym leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

Słowa kluczowe

kariprazyna, schizofrenia, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Na podstawie AWA Rxulti z 2023 roku oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ i aktualną praktyką kliniczną w Polsce uznano, że właściwym komparatorem dla kariprazyny (KAR) w analizowanym wskazaniu będą wszystkie obecnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji, tj. amisulpryd (AMI), aripiprazol (ARY), breksipiprazol (BRE), kłozapina (KLO), lurazydon (LUR), olanzapina (OLA), kwetiapina (KWE), rysperydon (RYS), sertyndol (SER), sulpiryd (SUL) i zyprazydon (ZYP).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Reagila).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Reagila). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
Interwencja (I)	Kariprazyna (Reagila®, KAR) stosowana zgodnie z ChPL.
Komparator (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none">• amisulprzyd (AMI),• aripiprazol (ARY),• brekspiprazol (BRE),• klozapina (KLO),• lurazydon (LUR),• olanzapina (OLA),• kwetiapina (KWE),• rysperydon (RYS),• sertyndol (SER),• sulpiryd (SUL),• zyprazydon (ZYP), stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• zmiana wyniku skali PANSS,• zmiana wyniku skali BPRS,• zmiana wyniku skali CGI-S i CGI-I,• zmiana wyniku innych zastosowanych w badaniu skal,• redukcja objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych, itp.;• jakość życia,• odpowiedź na leczenie,• częstość nawrotów,• częstość hospitalizacji,• czas trwania remisji,• przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• przerwanie leczenia,• zgony.

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	Opracowania wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024) oraz badania RCT i RWE bezpośrednio porównujące kariprazynę z dowolnym komparatorem.

BPRS - skala krótkiej oceny psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. *Clinical Global Impression - Improvement*); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression - Severity*); PANSS - Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne; RWE - badania efektywności praktycznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Schizofrenia występuje na całym świecie i przez dziesięciolecia powszechnie uważano, że ryzyko zachorowania w ciągu całego życia wynosi 1%, niezależnie od takich czynników jak położenie geograficzne czy płeć. Mogłoby to sugerować, że czynniki środowiskowe nie mają istotnego wpływu na ryzyko zachorowania, bądź że czynniki odpowiedzialne za zwiększenie ryzyka są wszechobecne we wszystkich badanych populacjach (Owen 2016).

Teoria dotycząca jednolitego ryzyka zachorowania na schizofrenię została podważona w wyniku przeprowadzenia serii metaanaliz przez McGratha i współpracowników (McGrath 2008). Na podstawie wyników analiz autorzy oszacowali, że zapadalność na 100 000 osób rocznie wynosi około 15 u mężczyzn i 10 u kobiet, punktowa częstość występowania choroby wynosi 4,6 na 1000, a ryzyko zachorowania w ciągu całego życia wynosi około 0,7%. Wskaźniki te opierają się na stosunkowo konserwatywnych kryteriach diagnostycznych, a gdy zastosuje się szersze kryteria obejmujące inne zaburzenia psychiczne, takie jak zaburzenia urojeniowe, krótkotrwałe zaburzenia psychiczne i psychozy, które nie zostały określone inaczej, wskaźniki te są wyższe. Warto zaznaczyć, że McGrath i współpracownicy udokumentowali dużą zmienność między badaniami, pięciokrotną lub większą, której nie można przypisać różnicom diagnostycznym lub innym różnicom metodologicznym, ale która wskazywała na rzeczywiste różnice w występowaniu i ekspozycji na czynniki etiologiczne. W związku z tymi odkryciami pojawiły się liczne nowe badania, mające na celu określenie czynników ryzyka oraz poznanie etiologii choroby (Owen 2016, van Os 2009).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na całym świecie ze schizofrenią zmagają się aktualnie około 24 milionów ludzi (1 na 300 osób), co stanowi około 0,32% populacji. W przypadku dorosłych wskaźnik ten wynosi 1 na 222 osoby, czyli 0,42% populacji. Początek choroby występuje najczęściej między 20. a 30. rokiem życia, przy czym u mężczyzn choroba pojawia się wcześniej niż u kobiet (WHO 2022).

W Polsce nie istnieje centralny rejestr chorych na schizofrenię, natomiast oszacowania liczby chorych zakładają, że wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych. Według publikacji Kulik 2015 liczba ta wynosi od 335 tysięcy do 385 tysięcy, przy czym nawet połowa chorych nie została zdiagnozowana i nie otrzymuje odpowiedniej opieki. Z kolei według publikacji Okroj 2021 w Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys.

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych zapadalność rejestrowana w roku 2016 dla rozpoznań z grupy „Schizofrenia” wyniosła w Polsce 14,7 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej wyniósł 38,1 na 100 tys. Ludności (AWA Reagila).

Współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności dla Polski wyniósł 44,4 w 2014 r. Rysunek poniżej prezentuje wartość wskaźników zapadalności rejestrowanej na schizofrenię w 2014 r. na 100 tys. mieszkańców w podziale na województwa. Największa wartość tego wskaźnika została oszacowana dla województwa podlaskiego i wyniosła 57,72, najniższa dla województwa zachodniopomorskiego - 35,51 (IZWOZ 2019).

Rys. 1. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta (IZWOZ 2019).



Liczba chorych na 100 tys. mieszkańców Polski wynosi 735,2. Na rysunku poniżej przedstawiono liczbę pacjentów chorujących na schizofrenię w poszczególnych województwach w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców. Najwyższy wskaźnik 926/100 tys. mieszkańców odnotowano w województwie podlaskim, natomiast najniższy w województwie wielkopolskim - 523/100 tys. mieszkańców.

Rys. 2. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta.



Według danych NFZ w 2017 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem F20 - schizofrenia - korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła około 179 tys. (AWA Reagila). Zgodnie z danymi NIZP-PZH w latach 2011-2020 w Polsce w poradniach zdrowia psychicznego leczonych z powodu schizofrenii było średnio 367

pacjentów na 100 000 osób, co przy obecnej liczbie mieszkańców Polski (37 698 294 - stan na 30.06.2023 r.; GUS 2023) przekłada się na ok. 138 tys. chorych - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Liczba pacjentów leczonych w poradniach zdrowia psychicznego z powodu schizofrenii (ICD-10: F20) w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w latach 2017-2020 (NIZP-PZH 2022).

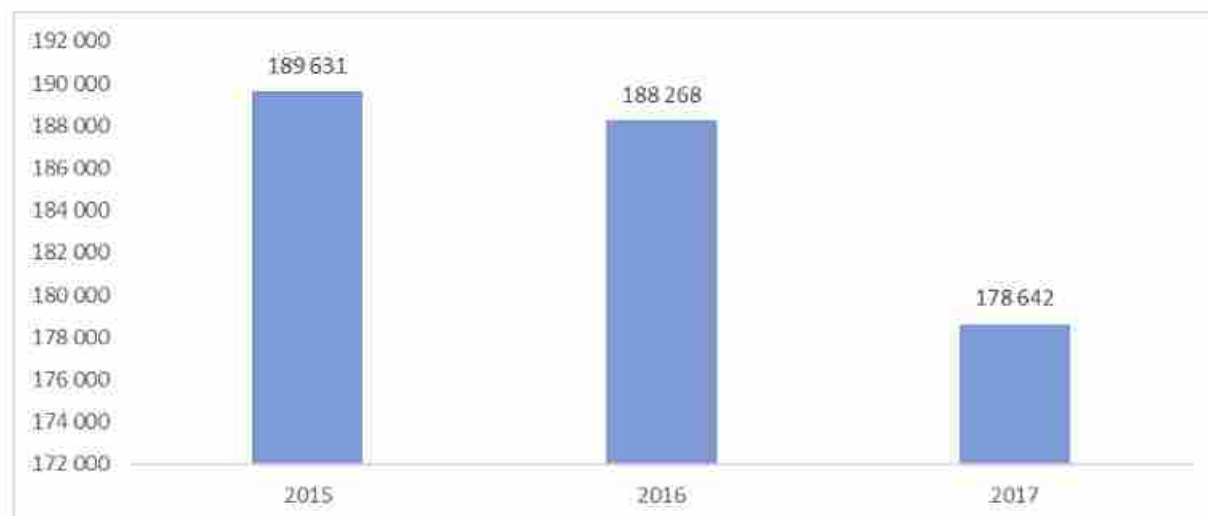
Parametr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Na 100 tys. mieszkańców	368,6	387,2	386,7	370,1	362,0	367,4	354,8	371,3	359,9	342,2

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem schizofrenii w Polsce wynosi 180-190 tys. pacjentów, z czego leczonych farmakologicznie jest 140-150 tys. pacjentów (IZWOZ 2015, AWA Latuda, E-ZDROWIE) - patrz rysunki poniżej.

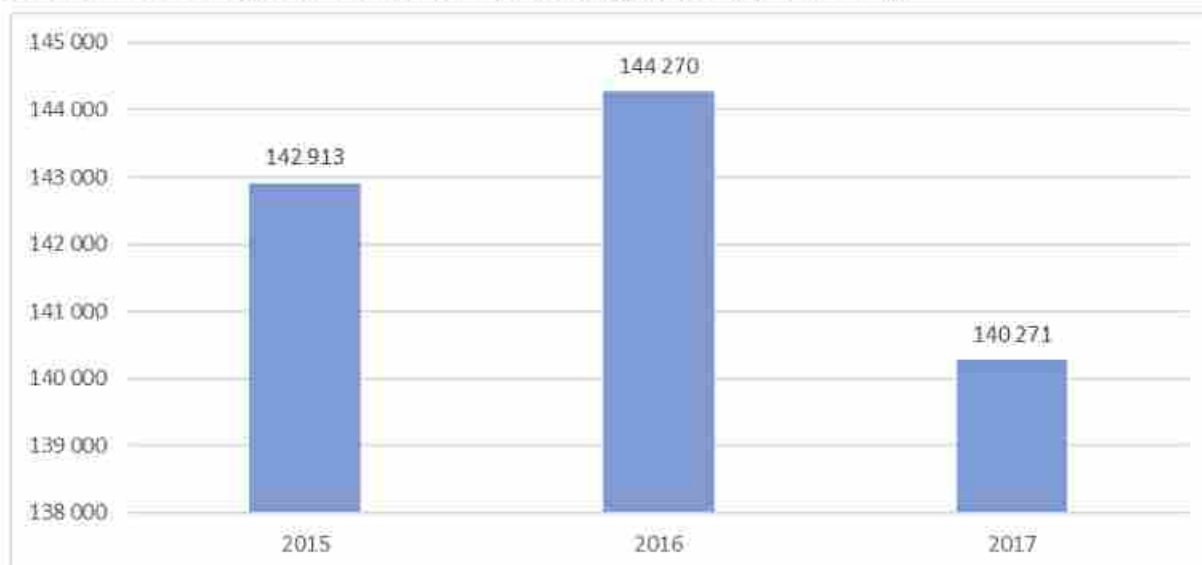
Rys. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów NFZ w latach 2010-2014 (IZWOZ 2015)



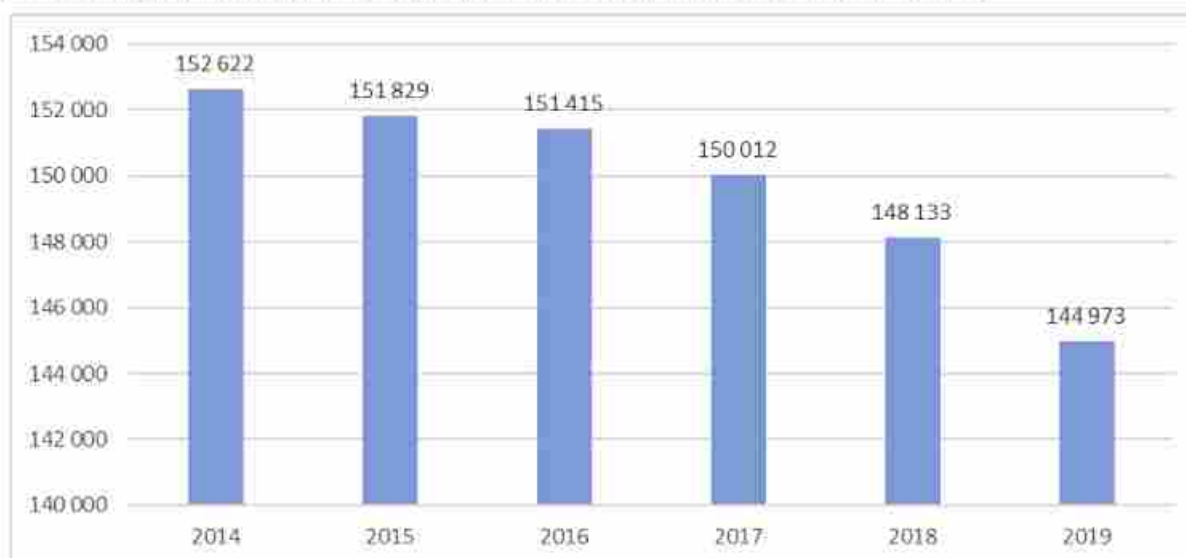
Rys. 4. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) wg danych NFZ (AWA Latuda 2018).



Rys. 5. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem F20, u których zrefundowano ≥ 1 lek spośród AMI, ARY, KLO, KWE, OLA, RYS, SER, ZYP wg danych NFZ (AWA Latuda 2018).



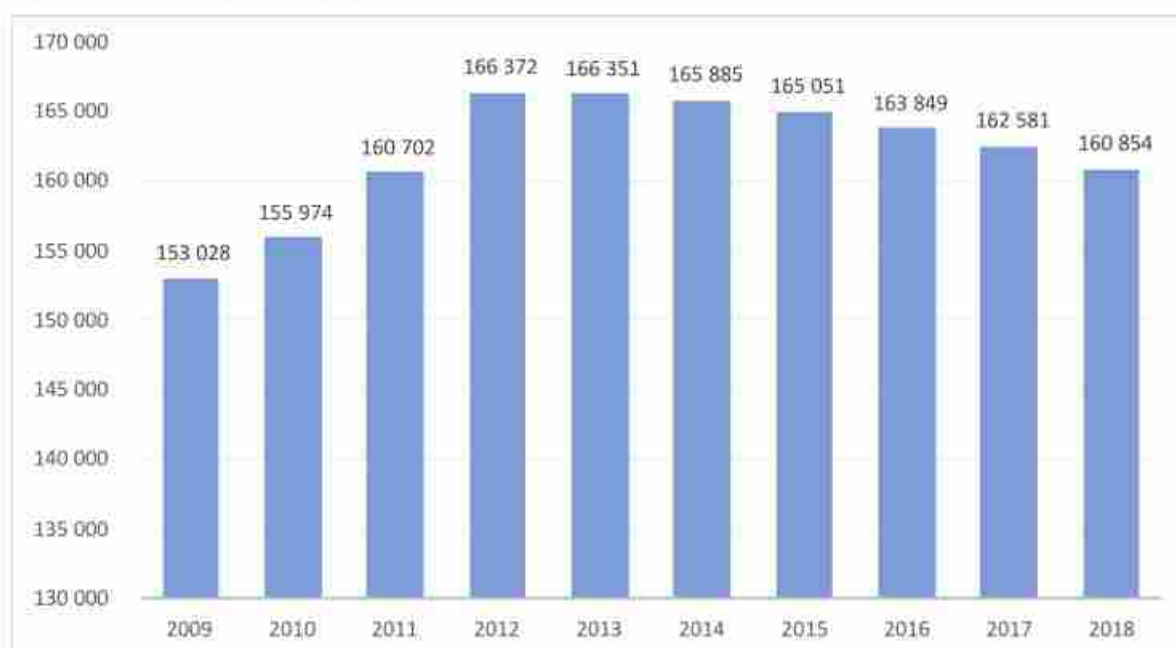
Rys. 6. Liczba pacjentów 18+, którym sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem F20, F21 i F25 i którym w tym samym roku zrefundowano lek o kodzie ATC N05A (E-ZDROWIE).



W publikacji Anczewska 2022 przeanalizowano dane z opublikowanej w 2019 roku przez Ministerstwo Zdrowia aplikacji internetowej przedstawiającej problem schizofrenii w Polsce jako jednej z chorób o najwyższym wskaźniku utraconych lat życia w zdrowiu (ang. *Disability Adjusted Life Years*, DALY). W Polsce wskaźnik DALY dla schizofrenii wynosił w 2016 roku 13414,3 tys. W opracowaniu skorzystano z bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w której pacjenci są identyfikowani z użyciem kodu PESEL. W bazie można znaleźć informacje o podstawowych wskaźnikach demograficznych, do których należą: płeć, wiek oraz miejsce zamieszkania. Ponadto baza zawiera informacje o udzielonych świadczeniach i ich finansowaniu na terenie całej Polski. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące świadczeń psychiatrycznych udzielonych osobom dorosłym, dla których główną chorobą była schizofrenia identyfikowana poprzez kody według klasyfikacji ICD-10: F20.0 (schizofrenia paranoidalna), F20.1 (schizofrenia hebefreniczna), F20.2 (schizofrenia katatoniczna), F20.3

(schizofrenia niezróżnicowana), F20.4 (depresja poschizofreniczna), F20.5 (schizofrenia rezydualna), F20.6 (schizofrenia prosta), F20.8 (schizofrenia innego rodzaju), F20.9 (schizofrenia, nieokreślona). Ponadto uwzględniono rozpoznanie F20, bez odnotowanego dodatkowego kodu choroby (Anczewska 2022). Na rysunku poniżej przedstawiono łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, którzy skorzystali ze świadczeń psychiatrycznych w latach 2009-2018. W ciągu dziesięciu lat liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących świadczenia w sektorze publicznym wzrosła o 5%. Nieznaczny spadek notowany od roku 2012 może wynikać z tzw. modelu psychiatrii środowiskowej. Model ten skupia się na ograniczeniu leczenia schizofrenii w warunkach szpitalnych na rzecz opieki w środowisku społecznym, w którym pacjenci funkcjonują na co dzień - np. w środowisku rodzinnym bądź zawodowym (Anczewska 2022).

Rys. 7. Liczba pacjentów ze schizofrenią hospitalizowanych w latach 2009-2018 na oddziałach stacjonarnych (Anczewska 2022).



2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Refundowane technologie medyczne stosowane w leczeniu schizofrenii w Polsce określono na podstawie opracowania opublikowanego w portalu E-ZDROWIE oraz Obwieszczenia MZ.

Leki wskazane w leczeniu schizofrenii dostępne są w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową lub bezpłatnie do limitu.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ spośród doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii (E-ZDROWIE) obecnie w Polsce finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia są:

- amisulpryd,

- aripiprazol,
- brekspiprazol (wskazanie refundacyjne: Schizofrenia u pacjentów dorosłych po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji).
- kariprazyna (wskazanie refundacyjne: Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne);
- kłozapina (wskazanie refundacyjne: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe),
- lurazydon (wskazanie refundacyjne: Schizofrenia u pacjentów od 13-go roku życia po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji);
- olanzapina,
- kwetiapina,
- rysperydon,
- sertyndol,
- sulpiryd (wskazanie refundacyjne: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe),
- zyprazydon.

Ponadto, na liście leków refundowanych dostępne są preparaty aripiprazolu, olanzapiny, rysperydonu i paliperydonu w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania **zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**, które są przeznaczone dla chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia neuroleptykiem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

W aktualnym Obwieszczeniu MZ obecne są również produkty lecznicze zawierające substancje należące do **leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, które stosowane są w leczeniu schizofrenii** (E-ZDROWIE) ze wskazaniem refundacyjnym „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”:

- chlorowodorek chloroprotyksenu,
- flupentyksol,
- haloperydol,
- lewomepromazyna,
- węglan litu,
- perazylna,
- zukłopentyksol.

W APD Reagila w aneksie 1 przedstawiono wszystkie leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii dostępne w ramach aktualnego Obwieszczenia MZ.

3 Metody przeglądu systematycznego

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie kariprazyny z wybranymi komparatorami w leczeniu schizofrenii.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

Z uwagi na spodziewany brak badań przeprowadzonych w populacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, kryteria włączenia badań do przeglądu zdefiniowano następująco:

- dorośli chorzy ze schizofrenią (bez względu na fazę choroby):
 - w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (długość badania 4-12 tyg.),
 - w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (długość badania >12 tyg.).

Z przeglądu wykluczono badania z udziałem dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, ponieważ kariprazyna jest już refundowana w tym wskazaniu.

Interwencja:

- kariprazyna w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Komparatory:

- amisulpryd,
- aripiprazol,
- brekspiprazol,
- kłozapina,
- lurazydon,
- olanzapina,
- kwetiapina,
- rysperydon,
- sertyndol,
- sulpiryd,
- zyprazydon,

stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.

Nie analizowano leków w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych – depot.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- zmiana wyniku skali PANSS,
- zmiana wyniku skali BPRS,
- zmiana wyniku skali CGI (w tym CGI-S i CGI-I),
- zmiana wyniku innych zastosowanych w badaniu skal,
- redukcja objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych, itp.;
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nawrotów,
- częstość hospitalizacji,
- czas trwania remisji,
- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane;
- przerwanie leczenia;
- zgony.

Rodzaj badań:

Do części głównej przeglądu włączono opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024). Do przeglądu **opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kariprazyny zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi powyżej.

W ramach analizy dodatkowej włączono randomizowane kontrolowane badania kliniczne i badania efektywności praktycznej bezpośrednio porównujące kariprazynę z dowolnym komparatorem w leczeniu schizofrenii.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Z przeglądu wykluczono badania z udziałem dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, ponieważ kariprazyna jest już refundowana w tym wskazaniu.

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych;
- opisy przypadków, serie przypadków;
- opracowania zawierające wyłącznie:
 - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
 - badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia;
 - badania oceniające stosowanie ocenianej interwencji i/lub komparatorów w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
 - badania dotyczące pacjentów doświadczających pierwszego epizodu schizofrenii;
 - badania dotyczące preparatów w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych - depot;
 - badania dotyczące grupy <20 pacjentów;
 - specyficzne grupy pacjentów, np. tylko kobiety/kobiety w ciąży/kobiety karmiące, tylko dzieci/młodzież/starsi;
 - analizy *post hoc* dla danych skumulowanych z kilku badań przy braku jasnych, predefiniowanych kryteriów wyboru badań;
- brak dostępu do publikacji pełnotekstowej;
- opracowania wtórne opublikowane przed 2019 r.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla kariprazyny:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 21 maja 2024 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 21 maja 2024 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 21 maja 2024 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 21 maja 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 21 maja 2024 r.) w tym:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 21 maja 2024 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W strategii wyszukiwania uwzględniono populację oraz interwencję. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju komparatora, poszukiwanych punktów końcowych lub rodzaju badań, jak również języka publikacji.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.05.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Schizophrenia"[Mesh]	117 190
#2	Schizophrenia [TW] OR Schizophrenic [TW] OR Dementia Praecox [TW] OR Dementia Praecox [TW]	170 089

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#3	#1 OR #2	170 406
#4	"cariprazine" [Supplementary Concept]	200
#5	cariprazine [tw] OR Reagila [tw] OR Vraylar [TW] OR RGH-188 [TW]	461
#6	#4 OR #5	461
#7	#3 AND #6	265

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.05.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'schizophrenia'/exp	226 503
#2	schizophrenia OR schizophrenic OR 'dementia praecox' OR 'dementia praecox'	264 289
#3	#1 OR #2	266 919
#4	'cariprazine'/exp	1 195
#5	cariprazine or Reagila or Vraylar or RGH-188	1 240
#6	#4 OR #5	1 240
#7	#3 AND #6	791
#8	#7 AND [embase]/lim	771

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 21.05.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	9 904
#2	schizophrenia OR schizophrenic OR 'dementia praecox' OR 'dementia praecox'	21 328
#3	#1 OR #2	21 330
#4	cariprazine or Reagila or Vraylar or RGH-188	238
#5	#3 AND #4	154
	Cochrane Reviews	8
	Cochrane Protocols	3
	Trials	142
	Clinical Answers	1

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 21.05.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	schizophrenia OR schizophrenic OR 'dementia praecox' OR 'dementia praecox'	985
#2	cariprazine or Reagila OR Vraylar OR RGH-188	2
#3	#1 AND #2	1

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.1, 13.2, 13.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości opracowań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 5.2, natomiast randomizowanych badań klinicznych - w rozdziale 6.1.2.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR), ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu oraz mediany i rozstępu międzykwartylowego. W przypadku ciągłych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) lub standaryzowaną średnią różnicę (ang. *standardized mean difference*, SMD)

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki przeglądu danych opublikowanych

W celu odnalezienia badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii u dorosłych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 21 maja 2024 r. Strategię wyszukiwania badań przedstawiono w rozdziale 3.3.

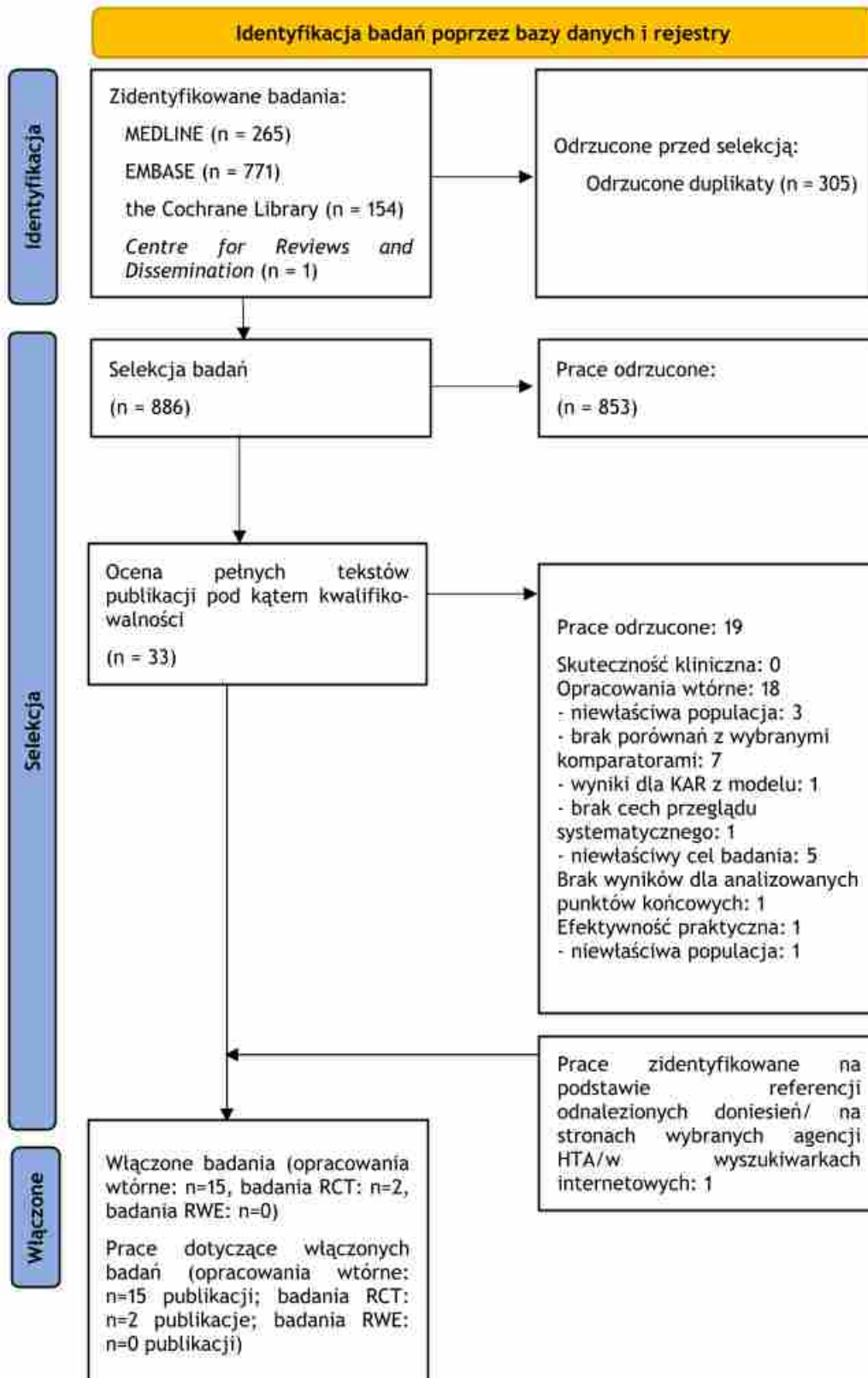
Poszukiwano opracowań wtórnych, badań RCT i badań RWE dotyczących stosowania kariprazyny w leczeniu schizofrenii (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia). Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Ostatecznie do przeglądu włączono 15 opracowań wtórnych i 2 badania RCT. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Diagram wg PRISMA 2020 przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono na rysunku poniżej.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Rys. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii (diagram PRISMA 2020).



4.2 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 21.05.2024 r. przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazwy wnioskowanej substancji czynnej oraz choroby. W rejestrze clinicaltrials.gov zidentyfikowano 2 badania, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu i zostały włączone do niniejszej analizy (Durgam 2014 i Durgam 2015), natomiast w rejestrze clinicaltrialsregister.eu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 9. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 21.05.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00694707	Safety and Efficacy of Cariprazine (RGH-188) in the Acute Exacerbation of Schizophrenia.	Badanie Durgam 2014 włączone do niniejszego przeglądu
NCT01104766	Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Schizophrenia.	Badanie Durgam 2015 włączone do niniejszego przeglądu

Tab. 10. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.05.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
-	-	-

5 Opracowania wtórne

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego (rozdz. 4) analiza skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny (KAR) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów została oparta głównie na wynikach opracowań wtórnych, w których porównywano kariprazynę z przynajmniej jednym z uwzględnionych komparatorów, tj.: AML, ARY, BRE, KLO, LUR, OLA, KWE, RYS, SER, SUL, ZYP.

Ostatecznie do przeglądu włączono 15 opracowań wtórnych - badania podzielono na osobne sekcje obejmujące wyniki właściwe dla:

- leczenia zaostrzeń schizofrenii (5 opracowań),
- leczenia podtrzymującego schizofrenii (5 opracowań),
- leczenia schizofrenii ogółem (5 opracowania).

5.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 11. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
Leczenie zaostrzeń schizofrenii					
Huhn 2019	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, Biosis, PsycINFO, PubMed, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, US Food and Drug Administration, z datą odcięcia: 8 stycznia 2019 r.	IA	Porównanie dostępnych leków SGA i FGA w leczeniu dorosłych z zaostrzeniem schizofrenii	Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	German Ministry of Education and Research
Miura 2021	MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus i Embase z datą odcięcia: 18 maja 2019 r.	IA	Porównanie skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zakresie objawów depresyjnych oraz zbadanie zależności między działaniem przeciwdepresyjnym leków przeciwpsychotycznych a wpływem na inne domeny objawów schizofrenii	Metaanaliza, ranking preparatów	Brak sponsora
Pillinger 2020	MEDLINE, Embase i PsycINFO, z datą odcięcia: 30 czerwca 2019 r.	IA	Porównanie preparatów przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii	Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	UK Medical Research Council, Maudsley Charity, Brain and Behavior Research Foundation
Wu 2023	the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials*, data odcięcia: 6 marzec 2022 r.	IA	Zbadanie związku pomiędzy akatyzią a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych na ostrą schizofrenię	Metaanaliza	Brak sponsora
Wu 2022	the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials* z datą odcięcia do 9 marca 2020, a następnie finalne wyszukiwanie w bazie PubMed 14 czerwca 2021 r.	IA	Zbadanie związku pomiędzy przyrostem masy ciała a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych z ostrym zaostrzeniem	Metaanaliza	Brak sponsora

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
			schizofrenii lub z objawami negatywnymi		
Leczenie podtrzymujące schizofrenii					
Ceraso 2020	the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials*, daty przeszukiwania: 12 listopad 2008, 10 październik 2017, 3 lipiec 2018, 11 wrzesień 2019	IA	Ocena efektów stosowania leków antypsychotycznych w porównaniu z placebo (brakiem stosowania leków antypsychotycznych) w leczeniu podtrzymującym w schizofrenii (i psychoz podobnych do schizofrenii)	Metaanaliza	Podane jedynie źródła wsparcia (wewnętrzne: Freistaat Bayern, Niemcy, Psychiatric Institute, University of Chicago at Illinois, USA, University of Brescia, Włochy; zewnętrzne: Bundesministerium für Bildung und Forschung Grant, Niemcy, University of Hong Kong/China Medical Board (CMB) Grant, Hong Kong)
Efthimiou 2024	the Cochrane Schizophrenia Group's Trial - data odcięcia 6 marzec 2022 r. (ponadto PubMed, 5 lipiec 2023 oraz dane indywidualne z narodowych rejestrów Finlandii i Szwecji i badania RCT z SR Schneider-Thoma 2022)	IA	Ocena skuteczności i efektywności leków antypsychotycznych w prewencji nawrotu w schizofrenii	Metaanaliza sieciowa	Brak sponsora
McDonagh 2020	MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic	IA	Porównanie leków SGA między sobą oraz z FGA w leczeniu schizofrenii	Metaanaliza,	Agency for Healthcare Research and

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
	Reviews, PsycINFO i strony internetowe organizacji finansujących przeglądy systematyczne, data odcięcia: styczeń 2020			metaanaliza sieciowa, opis wyników odnalezionych przeglądów systematycznych i badań RCT	Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
Ostuzzi 2022	Medline, PsycINFO, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i> (CINAHL), FDA, EMA, <i>clinicaltrials.gov</i> , <i>controlled-trials.com</i> , WHO International Clinical Trials Registry Platform z data odcięcia: 8 czerwca 2021 r.	IA	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwpsychotycznych i LAI w leczeniu podtrzymującym zaburzeń ze spektrum schizofrenii	Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	Brak sponsora
Schneider-Thoma-2022	PubMed i rejestr Cochrane Schizophrenia Group's, (w tym m.in.: Embase, PsycINFO, PubMed czy WHO International Clinical Trials Registry Platform), daty odcięcia dla PubMed: od 1 kwietnia 2020 roku do 15 stycznia 2021 r.; rejestr Cochrane: od powstania bazy do 27 kwietnia 2020 r.	IA	Przegląd systematyczny i kompleksowa metaanaliza sieciowa doustnych (w tym BRE, OLA, ARY i RYS) i długo działających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach (LAI) w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią	Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	German Ministry of Education and Research i Oxford Health Biomedical Research Centre
Schizofrenia ogółem					
CADTH 2022	MEDLINE All (1946-), Embase (1974-), APA PsycINFO (1806-) z datą odcięcia 25 listopada 2021 r., następnie aktualizacje co 2 tygodnie do 23 marca 2022 r.; rejestry badań klinicznych (<i>clinicaltrials.gov</i> , WHO ICTRP, Health Canada's Clinical Trials	IA	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności kariprazyny w leczeniu schizofrenii u dorosłych.	Metaanaliza, porównanie pośrednie	Władze federalne, prowincjonalne i terytorialne Kanady z wyjątkiem Quebec.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
	Database, EU Clinical Trials Register), literatura szara				
Chow 2020	PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register i Google Scholar, nie raportowano daty odcięcia	IA	Zbadanie częstości występowania akatyzy w przypadku dziewięciu nowszych SGA, w tym BRE, ARY i RYS u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym i MDD	Metaanaliza	b.d.
Demyttenaere 2019	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia: październik 2018 r.	IA	Porównanie częstości występowania akatyzy w przypadku stosowania nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych w monoterapii lub leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z ciężką chorobą psychiczną (tj. schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym lub MDD).	Metaanaliza	Brak sponsora
Mohr 2022	PubMed, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov	IA	Zbadanie różnic w skuteczności KAR, ARY i BRE w leczeniu zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii.	Analiza jakościowa	Projekty badawcze Uniwersytetu Karola w Pradze: PROGRES Q35 i PROGRES Q40 oraz czeskiego MZ: MH CZ - DRO (UHHK, 00179906)
Phalguni 2023	MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane CENTRAL, strony internetowe agencji HTA, WHO International Clinical Trials Registry	IA	Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRE, lurasydonu i kariprazyny w leczeniu schizofrenii	Metaanaliza	Angelini Pharma S.p.A

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
	Platform i ClinicalTrials.gov, z datą odcięcia: listopad 2021 r.				

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ARY – arypiprazol; b.d. – brak danych; BRE – brekspiprazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; DRPA – częściowy agonista receptora dopaminowego; FGA – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji; LAI – długo działające leki przeciwpsychotyczne; MDD – duże zaburzenie depresyjne; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SGA – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji; * rejestr ten tworzony jest poprzez systematyczne przeszukiwanie głównych zasobów (AMED, BIOSIS, CINAHL, ClinicalTrials.Gov, Embase, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, WHO ICTRP) i ich comiesięcznych aktualizacji, ProQuest Dissertations and Theses A&I i ich kwartalnej aktualizacji, chińskich baz danych (CBM, CNKI i Wanfang) i ich corocznych aktualizacji, szarej literatury i materiałów konferencyjnych oraz ręcznego wyszukiwania - nie ma żadnych ograniczeń dotyczących języka, daty, rodzaju dokumentu ani statusu publikacji dotyczących włączania wpisów do rejestru (Ceraso 2020).

Tab. 12. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu – ciąg dalszy.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Leczenie zaostrzeń schizofrenii					
Huhn 2019	Dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii lub zaburzeniami pokrewnymi	Porównanie 32 doustnych leków przeciwpsychotycznych vs placebo i między sobą	RCT	Pierwszorzędowe: całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS. Drugorzędowe: redukcja objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, zmiany w zakresie funkcjonowania społecznego, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny lub z powodu nieskuteczności leczenia, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane	Wykluczono badania z wysokim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i alokacji dotyczące populacji pacjentów opornych na leczenie, z pierwszym epizodem choroby, dominującymi objawami negatywnymi lub depresyjnymi, chorobami współtowarzyszącymi, a także badania dotyczące zapobiegania nawrotom choroby.
Miura 2021	Dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii lub zaburzeniami pokrewnymi	leki przeciwpsychotyczne vs placebo	RCT	Pierwszorzędowe: zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w skali MADRS, HAM-D, CDSS lub zmiana w punktacji według skali PANSS - czynnik	Wykluczono preparaty podawane domięśniowo, ponieważ są one stosowane głównie w nagłych przypadkach (krótko działające leki domięśniowe) lub w celu

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
				<p>łękowy/depresyjny, BPRS – klaster depresji*.</p> <p>Drugorzędowe: nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych i całkowitych, CGI-S, ogólne funkcjonowanie, jakość życia, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności z powodu braku tolerancji na leczenie.</p>	zapobiegania nawrotom (długo działające leki typu depot).
Pillinger 2020	Dorośli pacjenci z zaostrzeniem objawów schizofrenii lub zaburzeń pokrewnych (zaburzenia schizoafektywne, schizofreniczne i urojeniowe)	Leki przeciwpsychotyczne vs dowolny komparator	RCT	Przyrost masy ciała, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, wzrost stężenia frakcji LDL, HDL, trójglicerydów, wzrost poziomu glukozy we krwi	b.d.
Wu 2023	Dorośli pacjenci w ostrej fazie schizofrenii (lub zaburzeniami schizofrenopodobnymi)	Interwencje obejmowały leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, brekspiprazol, kariprazyna, klozapina, iloperidon, lumateperon, lurasydol, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, risperidon, sertindol,	RCT	Częstość występowania akatyzy (dokładniej liczba uczestników z akatyzyą związaną z leczeniem - główny punkt końcowy), średnia zmiana wyników w skalach oceny akatyzy od wartości początkowej do punktu końcowego (jako przybliżenie pierwszego)	wymieniono jedynie w odniesieniu do typów badań: RCT kalstrowe, badania dotyczące zapobiegania nawrotom (badania dotyczące stabilnej schizofrenii), badania, w których dopuszczano profilaktyczne leczenie objawów pozapiramidowych (EPS) w randomizowanych fazach

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
		zyprazydon i zotepina, wszystkie stosowane w monoterapii (oraz haloperidol) w porównaniu z placebo lub inną dawką leku; niezależnie od postaci farmaceutycznej, w stałych dawkach (z dopuszczalnymi wąskimi zakresami dawek)			
Wu 2022	Dorośli pacjenci z ostrym zaostrzeniem schizofrenii lub z objawami negatywnymi	Interwencje obejmowały 16 leków SGA (amisulpryd, aripiprazol [p.o., LAI], asenapina [plaster doustny i przezskórny], brekspiprazol, kariprazyna, klozapina, haloperidol (p.o. i LAI), iloperidon, lumateperon, lurazydon, olanzapina (p.o. i LAI), paliperydon (p.o. i LAI), kwetiapina [IR i ER], risperidon (p.o. i LAI), sertindol, zyprazydon i zotepina) oraz haloperidol; w porównaniu z placebo	RCT	Pierwszorzędowy: średni przyrost masy ciała w kg od wartości wyjściowej do punktu końcowego, drugorzędowy: liczba pacjentów, u których wystąpił klinicznie istotny przyrost masy ciała	RCT kalstrowe, badania dotyczące zapobiegania nawrotom (badania dotyczące stabilnej schizofrenii), z wysokim ryzykiem błędu w odniesieniu do randomizacji w ocenie Cochrane, krótsze niż 3 tyg.; badania z populacją chorych z innymi chorobami niż schizofrenia czy zaburzenia schizoafektywne >20%, badania z Chin (chyba że wykonywane przez międzynarodowe firmy)

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
		lub inną dawką leku; stale dawki			
Leczenie podtrzymujące schizofrenii					
Ceraso 2020	Osoby chore na schizofrenię i psychozy schizofrenopodobne (zaburzenia schizofrenopodobne i schizofreniczne), u których choroba ustabilizowała się na lekach przeciwpsychotycznych	Interwencja: leki przeciwpsychotyczne: dowolna dawka i sposób podawania, obecnie dostępne na rynku w co najmniej jednym kraju; komparator: aktywne lub nieaktywne placebo lub brak leczenia	RCT	Pierwszorzędowy: nawrót po roku (7-12 mies.). Drugorzędowe: nawrót, wcześniejsze opuszczenie badania, stan globalny (polepszenie, w remisji objawowej, w trwałej remisji, w trakcie rekonwalescencji), liczba chorych hospitalizowanych i wypisanych ze szpitala, zgon, zachowania samobójcze, zachowania gwałtowne/agresywne, zdarzenia niepożądane, zadowolenie z opieki, jakość życia, funkcjonowanie, liczba osób zatrudnionych, funkcjonowanie społeczne	Badania quasirandomizowane, poza tym b.d. (wykluczono badania niespełniające kryteriów włączenia)
Efthimiou 2024	Dorośli (wiek >18 i <65 lat) chorzy na schizofrenię i zaburzenia schizoafektywne z ustabilizowanymi objawami	Interwencja (postacie p.o. i LAI): leki przeciwpsychotyczne, brak stosowania leków przeciwpsychotycznych, placebo vs doustny haloperidol	RCT, rejestry	Główny: nawrót w ciągu 6 mies.; alternatywne: przerwanie leczenia ze wszystkich przyczyn (do punktu końcowego badania w RCT), powtórzenie analiz stosując 12-miesięczną obserwację	b.d.
McDonagh 2020	Pacjenci ze schizofrenią	Leki SGA między sobą lub z FGA	SR badań RCT, RCT	Poprawa jakości życia w odniesieniu do funkcjonowania, zmniejszenie ryzyka samookaleczenia, przerwanie leczenia, wyniki związane z objawami, wycofanie się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz istotne zdarzenia niepożądane (w tym zgony)	b.d. (włączano przeglądy RCT trwające co najmniej 12 tygodni, w których bezpośrednio porównywano SGA ze sobą lub z FGA u pacjentów chorych na schizofrenię; wykluczono badania nie dotyczące zdefiniowanego problemu)
Ostuzzi 2022	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem	Doustne leki przeciwpsychotyczne i	RCT	Nawrót choroby, tolerancja na leczenie – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń	Wykluczono badania porównujące leki przeciwpsychotyczne z

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
	zaburzeń ze spektrum schizofrenii (w tym schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego, zaburzenia schizofrenicznego, zaburzenia urojeniowego i zaburzeń psychotycznych nieokreślonych inaczej) i wymagający przeciwpsychotycznego leczenia podtrzymującego	LAI vs dowolny komparator		niepożądanych, średnia zmiana wyników w zwalidowanych skalach oceny skuteczności, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, liczba pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu nawrotu choroby, jakość życia, ocena funkcjonowania, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	połączeniami innych leków przeciwpsychotycznych, RCT trwające <12 tygodni, o liczbie pacjentów niższej niż 50, badania wykorzystujące metody quasi-losowe oraz randomizowane klastrowo.
Schneider-Thoma-2022	Dorośli pacjenci ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym o stabilnych objawach, którzy byli już leczeni przeciwpsychotycznie	Nowsze SGA i najważniejsze FGA vs dowolny komparator	RCT	Nawrót choroby (zgodnie z definicją podaną w po-szczególnych badaniach), konieczność stosowania leków ratunkowych i przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, zmiany w zakresie objawów ogólnych oraz liczba pacjentów ponownie hospitalizowanych z powodów psychiatrycznych, liczba pacjentów w remisji oraz po powrocie do zdrowia, stosowanie leków przeciwparkinsonowych – wskaźnik objawów pozapiramidowych, występowanie dyskinezy tardywnej, zmiany w odstępie QT, masie ciała i stężeniu prolaktyny, zmiany w ogólnym funkcjonowaniu i jakości życia, liczba	Wykluczono badania, które następowały jako kontynuacje badań fazy ostrej schizofrenii. Wykluczono też badania, gdzie wszyscy pacjenci należeli do grup wiekowych takich jak dzieci czy osoby starsze, a także badania, w których pacjenci specyficznie posiadali wybrane choroby współistniejące (oporność na leczenie, przeważające objawy negatywne, otyłość, dyskinezę tardywną, zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych, depresja). Wykluczono badania, w których pacjenci z schizofrenią byli mniej niż

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
				uczestników, którzy przedwcześnie przerwali badanie z dowolnej przyczyny, sedacja	80% całkowitej liczby pacjentów oraz badania przeprowadzane w Chinach kontynentalnych.
Schizofrenia ogółem					
CADTH 2022	Dorośli pacjenci ze schizofrenią, w tym dotychczas nieleczeni, leczeni uprzednio ≥ 1 atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, oporni na leczenie, z przeważającymi objawami negatywnymi.	Kariprazyna w dawce 1,5-6 mg/d vs aripiprazol, asenapina, brekspiprazol, luraszodon, olanzapina, paliperidon, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, loksapina, haloperydol, zyklopentyksol	Opublikowane i nieopublikowane RCTs fazy III lub IV	Objawy (ogólne, pozytywne i/lub negatywne), nawrót, jakość życia związana ze zdrowiem, poziom funkcjonowania (np. zatrudnienie), hospitalizacje, przestrzeganie zaleceń lekarskich, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony, myśli/próby samobójcze, objawy pozapiramidowe, sedacja, parametry metaboliczne, przyrost masy ciała, zachowania kompulsyjne.	b.d.
Chow 2020	Dorośli pacjenci ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową lub MDD	Nowsze preparaty SGA, (w tym BRE, ARY i RYS) vs SGA lub FGA lub placebo	RCT	Częstość występowania akatyzzji	Wykluczano badania dotyczące pacjentów poniżej 18 r.ż.
Demyttenaere 2019	Dorośli pacjenci ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową lub MDD	Nowsze preparaty SGA vs placebo lub aktywne leczenie	RCT	Częstość występowania akatyzzji	b.d.
Mohr 2022	Pacjenci z zaburzeniami neuropsychicznymi, w tym schizofrenią	KAR, ARY, BRE vs inny lek lub PLA lub standardowe leczenie	Podwójnie zaślepienie RCT, przegląd	Skuteczność	b.d.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
			systematyczne i metaanalizy		
Phalguni 2023	Pacjenci ≥ 13 r.ż ze schizofrenią	Breksipirazol, lurasidon, kariprazyna między sobą lub vs placebo	RCT	Zmiana całkowitej punktacji oraz w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS, zmiana wyników w skali CGI-S, zdarzenia niepożądane: przyrost masy ciała, zmiany wyników badań laboratoryjnych: wzrost poziomu glukozy we krwi, wzrost poziomu prolaktyny, zmiany stężeń poszczególnych frakcji w lipidogramie, występowanie objawów pozapiramidowych.	Wykluczono badania dotyczące pacjentów ze schizofrenią <13 r.ż. oraz badania dotyczące pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie i zaburzeniem schizoafektywnym, badania z mieszaną populacją pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, w których wyniki nie są podawane oddzielnie dla schizofrenii, badania eksperymentalne in vitro i laboratoryjne.

* wyniki pominięto, ponieważ nie są one przedmiotem niniejszej analizy

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ARY – aripirazol; BRE – breksipirazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; FGA – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; LAI – długo działające leki przeciwpsychotyczne; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości; MADRS – Skala Oceny Depresji Montgomery’ego i Asberg; MDD – duże zaburzenie depresyjne; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SGA – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych.

5.2 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 (Shea 2017) dokładnie opisanej w aneksie 13.3. Większość z włączonych opracowań otrzymała krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań. Niemniej, kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Wu 2022 i Schneider-Thoma 2022), umiarkowaną (Pillinger 2020 i Ostuzzi 2022) lub wysoką ocenę (Wu 2023) według skali AMSTAR 2.

Tab. 13. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
Leczenie zaostrzeń schizofrenii	
Huhn 2019	Krytycznie niska
Miura 2021	Krytycznie niska
Pillinger 2020	Umiarkowana
Wu 2023	Wysoka
Wu 2022	Niska
Leczenie podtrzymujące schizofrenii	
Ceraso 2020	Krytycznie niska
Efthimiou 2024	Krytycznie niska
McDonagh 2020	Krytycznie niska
Ostuzzi 2022	Umiarkowana
Schneider-Thoma-2022	Niska
Schizofrenia ogółem	
CADTH 2022	Krytycznie niska
Chow 2020	Krytycznie niska
Demyttenaere 2019	Krytycznie niska
Mohr 2022	Krytycznie niska
Phalguni 2023	Krytycznie niska

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (aneks 13.3).

Tab. 14. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Huhn 2019	Miura 2021	Pillinger 2020	Wu 2023**	Wu 2022	Ceraso 2020	Efthimiou 2024
Pytanie 1	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 2	tak	częściowo tak	tak	tak	tak	tak	nie
Pytanie 3	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak***	tak***	tak*	nie
Pytanie 5	tak	nie	tak	tak	tak	tak	nie
Pytanie 6	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie
Pytanie 7	nie	nie	nie	tak	nie	tak	nie
Pytanie 8	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 9a	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	nie
Pytanie 10	nie	tak	nie	nie	nie	tak	nie
Pytanie 11a	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie przeprowadzono metaanalizy	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	tak
Pytanie 12	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak
Pytanie 13	tak	nie	tak	tak	nie	tak	tak
Pytanie 14	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak
Pytanie 15	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Pytanie	Huhn 2019	Miura 2021	Pillinger 2020	Wu 2023**	Wu 2022	Ceraso 2020	Efthimiou 2024
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Umiarkowana	Wysoka	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

* oceniono w oparciu, poza analizowaną publikacją, o pierwotny przegląd z wcześniejszych lat i opublikowany protokół; * oceniono w oparciu, poza analizowaną publikacją, o opublikowany protokół; *** the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials.

Tab. 15. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR2, cz. 2.

Pytanie	McDonagh 2020*	Ostuzzi 2022	Schneider-Thoma 2022	CADTH 2022	Chow 2020	Demyttenaere 2019	Mohr 2022	Phalguni 2023
Pytanie 1	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 2	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	nie	nie	nie	częściowo tak
Pytanie 3	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 4	nie	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak
Pytanie 5	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	tak
Pytanie 6	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 7	tak	tak	nie	tak	nie	nie	nie	tak
Pytanie 8	tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	nie	częściowo tak	nie	częściowo tak
Pytanie 9a	częściowo tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 9b	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 11a	tak	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Pytanie	McDonagh 2020*	Ostuzzi 2022	Schneider-Thoma 2022	CADTH 2022	Chow 2020	Demyttenaere 2019	Mohr 2022	Phalguni 2023
Pytanie 11b	zawiera tylko randomizowane badania	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	zawiera tylko randomizowane badania	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	nie	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie
Pytanie 13	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	nie
Pytanie 14	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	tak
Pytanie 15	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	nie
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Umiarkowana	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

* the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials.

5.3 Wyniki pochodzące z opracowań wtórnych

W analizie uwzględniono wszystkie predefiniowane punkty końcowe, biorąc jednocześnie pod uwagę występowanie możliwych niezgodności w definiowaniu poszczególnych punktów między badaniami. Dodatkowo należy zauważyć, iż w poszczególnych opracowaniach autorzy raportowali wielkości efektów w sposób nieujednolicony, co w znaczącym stopniu utrudniało wnioskowanie. Dlatego w niniejszej analizie dokonano przekształcenia niektórych wyników tak, aby możliwa była ich jednoczesna interpretacja. Ponadto, w przypadku każdego opracowania w tabelach wynikowych podawano sposób interpretacji wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

5.3.1 Leczenie zaostrzeń schizofrenii

5.3.1.1 Huhn 2019

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Huhn 2019 było porównanie dostępnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGA, w tym interwencji i komparatorów będących przedmiotem niniejszej analizy) i 17 leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (FGA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaostrzeniem objawów schizofrenii.

W opracowaniu zaprezentowano ranking preparatów utworzony poprzez porównywanie poszczególnych leków z placebo, gdzie leczenie zostało uszeregowane przy użyciu powierzchni pod krzywą skumulowanych prawdopodobieństw rankingowych oraz w oparciu o wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej łączącej bezpośrednio i pośrednio porównania w hierarchicznym modelu bayesowskim. Wielkości efektów przedstawiono jako standaryzowaną średnią różnicę (SMD) – kiedy w badaniach stosowano różne skale, średnią różnicę (MD) lub współczynnik ryzyka (RR).

Ostatecznie do opracowania włączono 402 badania obejmujące łącznie 53 463 uczestników. Charakterystyka pacjentów włączonych we wszystkie badania obejmowała: średni wiek równy 37,4 lat (SD = 5,96), 29 949 (56,02%) badanych stanowili mężczyźni, a średni czas trwania choroby wynosił 11,90 lat (SD = 5,19).

Wyniki porównania analizowanych leków vs placebo – ranking skuteczności preparatów

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. całkowitej zmiany wyniku w zakresie objawów, stosowanie KAR i komparatorów było związane z istotną poprawą wyników w porównaniu z placebo. Podobne wyniki uzyskano w analizie drugorzędowych punktów końcowych, takich jak: redukcja objawów pozytywnych i negatywnych czy objawów depresyjnych.

Stosowanie każdego z leków wiązało się również z istotnie lepszą odpowiedzią na leczenie w porównaniu z placebo, jednak wyniki w zakresie tego punktu końcowego były

obarczone niepewnością wynikającą m.in. z różnic w zakresie stosowanych skal czy definiowania zakresów odpowiedzi uznawanych za istotne. Jak wskazali autorzy, przy interpretacji wyników analizy należy wziąć pod uwagę szerokie przedziały wiarygodności niektórych analizowanych preparatów.

W każdym przypadku KAR zajmowała wyższe miejsce w rankingu leków vs placebo niż brekspiprazol dopuszczony do refundacji w Polsce od 1 kwietnia 2024 r., dodatkowo w przypadku objawów negatywnych skuteczność KAR była wyższa od kwetiapiny i lurazydonu, natomiast w przypadku odpowiedzi na leczenie - od lurazydonu. W przypadku redukcji objawów depresyjnych KAR była na 6 miejscu spośród 12 analizowanych interwencji.

W grupie KAR nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości przerywania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo (wg rankingu KAR lepsza niż SUL i SER), z kolei w przypadku analizy przerywania leczenia z powodu braku skuteczności istotnie rzadziej występowało ono wśród pacjentów stosujących KAR vs PLA (wg rankingu KAR lepsza niż BRE).

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności analizowanych substancji czynnych w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Tab. 16. Skuteczność analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS/BPRS, SMD (95% CI) #	KLO (n=270)	-0,89 (-1,08; -0,71)
	AMI (n=705)	-0,73 (-0,89; -0,58)
	OLA (n=5602)	-0,56 (-0,62; -0,50)
	RYS (n=3827)	-0,55 (-0,62; -0,48)
	SUL (n=66)	-0,48 (-0,87; -0,09)
	KWE (n=3002)	-0,42 (-0,50; -0,33)
	ARY (n=1926)	-0,41 (-0,50; -0,32)
	ZYP (n=1228)	-0,41 (-0,52; -0,30)
	SER (n=868)	-0,40 (-0,54; -0,26)
	LUR (n=1363)	-0,36 (-0,48; -0,24)
	KAR (n=999)	-0,34 (-0,49; -0,20)
	BRE (n=1180)	-0,26 (-0,39; -0,12)
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI) #	AMI (n=626)	-0,69 (-0,86; -0,52)
	RYS (n=3351)	-0,61 (-0,68; -0,54)
	KLO (n=31)	-0,64 (-1,09; -0,19)
	OLA (n= 4227)	-0,53 (-0,60; -0,46)
	ZYP (n=1102)	-0,43 (-0,53; -0,32)
	SER (n=876)	-0,40 (-0,54; -0,27)
	KWE (n=2935)	-0,40 (-0,49; -0,31)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*
	ARY (n=1451)	-0,38 (-0,48; -0,28)
	LUR (n=1165)	-0,33 (-0,45; -0,20)
	KAR (n=999)	-0,30 (-0,45; -0,16)
	BRE (n=1180)	-0,17 (-0,31; -0,04)
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI) #	KLO (n=159)	-0,62 (-0,84; -0,39)
	AMI (n=691)	-0,50 (-0,64; -0,37)
	OLA (n=4224)	-0,45 (-0,51; -0,39)
	RYS (n=3435)	-0,37 (-0,43; -0,31)
	SER (n=864)	-0,37 (-0,48; -0,25)
	ZYP (n=959)	-0,33 (-0,43; -0,23)
	ARY (n=1353)	-0,33 (-0,41; -0,24)
	KAR (n=999)	-0,32 (-0,44; -0,20)
	KWE (n=2994)	-0,32 (-0,38; -0,24)
	LUR (n=1165)	-0,29 (-0,39; -0,18)
	BRE (n=1180)	-0,25 (-0,36; -0,14)
	Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI) #	SUL (n=52)
KLO (n=108)		-0,52 (-0,82; -0,23)
AMI (n=663)		-0,44 (-0,60; -0,28)
OLA (n=2753)		-0,37 (-0,46; -0,29)
ARY (n=150)		-0,40 (-0,69; -0,10)
KAR (n=305)		-0,36 (-0,63; -0,09)
KWE (n=1996)		-0,24 (-0,34; -0,13)
RYS (n=1566)		-0,23 (-0,34; -0,11)
ZYP (n=567)		-0,21 (-0,36; -0,06)
LUR (n=1247)		-0,20 (-0,32; -0,09)
BRE (n=1090)		-0,16 (-0,29; -0,03)
SER (n=447)		-0,11 (-0,29; 0,07)
Odpowiedź na leczenie, RR (95% CI) ##		KLO (n=443)
	AMI (n=732)	1,28 (1,22; 1,32)
	OLA (n=4309)	1,23 (1,19; 1,26)
	RYS (n=3105)	1,48 (1,34; 1,66)
	SUL (n=85)	1,42 (1,06; 2,39)
	KWE (n=2700)	1,44 (1,28; 1,66)
	ZYP (n=667)	1,35 (1,15; 1,67)
	SER (n=719)	1,33 (1,12; 1,68)
	ARY (n=1878)	1,18 (1,12; 1,23)
	KAR (n=878)	1,16 (1,04; 1,23)
	LUR (n=1146)	1,13 (1,04; 1,20)

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*
	BRE (n=1200)	1,11 (1,01; 1,19)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) #	AMI (n=732)	0,67 (0,55; 0,78)
	OLA (n=5373)	0,69 (0,65; 0,74)
	KLO (n=440)	0,76 (0,59; 0,92)
	RYS (n=3970)	0,82 (0,80; 0,85)
	ARY (n=1742)	0,80 (0,73; 0,86)
	KWE (n=3041)	0,85 (0,82; 0,89)
	LUR (n=1385)	0,88 (0,80; 0,96)
	ZYP (n=1294)	0,90 (0,85; 0,96)
	BRE (n=1200)	0,89 (0,80; 0,98)
	KAR (n=1029)	0,93 (0,83; 1,02)
	SUL (n=163)	0,94 (0,79; 1,28)
	SER (n=917)	0,96 (0,89; 1,06)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95% CI) #	KLO (n=272)	0,18 (0,09; 0,31)
	AMI (n=668)	0,32 (0,19; 0,49)
	RYS (n=3826)	0,44 (0,40; 0,49)
	OLA (n=4839)	0,38 (0,32; 0,45)
	SUL (n=65)	0,43 (0,28; 1,54)
	LUR (n=1385)	0,55 (0,41; 0,71)
	KWE (n=3029)	0,59 (0,52; 0,69)
	ARY (n=1556)	0,56 (0,42; 0,71)
	SER (n=917)	0,60 (0,49; 0,77)
	ZYP (n=1201)	0,60 (0,50; 0,74)
	KAR (n=1029)	0,71 (0,50; 0,97)
	BRE (n=1200)	0,75 (0,52; 1,02)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie aktywne, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie aktywne, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

RR większe niż 1 faworyzuje leczenie aktywne, natomiast RR mniejsze niż 1 faworyzuje placebo.

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KLO - kłozapina; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – ryzyko względne; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; SMD – standaryzowana średnia różnica; SUL - sulpiryd; ZYP - zyprazydon.

Wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej – skuteczność

W przypadku porównania KAR vs RYS i KAR vs ARY możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*), w wyniku której obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w przypadku większości analizowanych punktów końcowych. Jedynie w przypadku redukcji całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS oraz

redukcji objawów pozytywnych RYS był bardziej skuteczny w porównaniu do KAR, natomiast w przypadku porównania z ARY, w grupie KAR obserwowano istotnie statystycznie większą częstość przerwania leczenia z dowolnej przyczyny.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy stosowaniem kariprazyny i większości komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS nad KAR pod względem całkowitej zmiany wyniku skali PANSS (brak różnic w przypadku KAR vs SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE); AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE); KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych (brak różnic w przypadku KAR vs OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE); SUL w zakresie objawów depresyjnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER) oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER).

Szczegółowe wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności KAR w porównaniu z komparatorami na podstawie opracowania Huhn 2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w opracowaniu Huhn 2019.

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS, SMD (95% CI)		
KAR vs BRE	-0,09 (-0,29; 0,11)	bd
KAR vs LUR	0,02 (-0,17; 0,21)	bd
KAR vs SER	0,05 (-0,15; 0,25)	bd
KAR vs ZYP	0,07 (-0,11; 0,24)	bd
KAR vs ARY	0,07 (-0,10; 0,23)	-0,02 (-0,32; 0,28)
KAR vs KWE	0,07 (-0,10; 0,24)	bd
KAR vs SUL	0,14 (-0,27; 0,55)	bd
KAR vs RYS	0,21 (0,05; 0,36)	0,34 (0,04; 0,64)
KAR vs OLA	0,21 (0,06; 0,37)	bd
KAR vs AMI	0,39 (0,18; 0,59)	bd
KAR vs KLO	0,55 (0,32; 0,78)	bd
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI)		
KAR vs BRE	-0,13 (-0,32; 0,00)	bd
KAR vs LUR	0,02 (-0,17; 0,21)	bd
KAR vs ARY	0,08 (-0,08; 0,24)	0,01 (-0,28; 0,30)
KAR vs KWE	0,10 (-0,07; 0,26)	bd
KAR vs SER	0,10 (-0,09; 0,29)	bd
KAR vs ZYP	0,12 (-0,05; 0,29)	bd

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
KAR vs OLA	0,23 (0,08; 0,38)	bd
KAR vs KLO	0,33 (-0,13; 0,79)	bd
KAR vs RYS	0,30 (0,15; 0,46)	0,39 (0,10; 0,68)
KAR vs AMI	0,39 (0,17; 0,60)	bd
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI)		
KAR vs BRE	-0,07 (-0,23; 0,09)	bd
KAR vs LUR	-0,03 (-0,19; 0,12)	bd
KAR vs KWE	-0,01 (-0,15; 0,12)	bd
KAR vs ARY	0,00 (-0,13; 0,14)	-0,08 (-0,33; 0,18)
KAR vs ZYP	0,01 (-0,14; 0,16)	bd
KAR vs SER	0,05 (-0,12; 0,21)	bd
KAR vs RYS	0,04 (-0,08; 0,17)	0,15 (-0,10; 0,41)
KAR vs OLA	0,13 (0,00; 0,26)	bd
KAR vs AMI	0,18 (0,01; 0,36)	bd
KAR vs KLO	0,29 (0,04; 0,54)	bd
Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI)		
KAR vs SER	-0,25 (-0,58; 0,07)	bd
KAR vs BRE	-0,20 (-0,50; 0,10)	bd
KAR vs LUR	-0,16 (-0,45; 0,13)	bd
KAR vs ZYP	-0,15 (-0,46; 0,15)	bd
KAR vs RYS	-0,14 (-0,43; 0,15)	bd
KAR vs KWE	-0,13 (-0,42; 0,16)	bd
KAR vs ARY	0,04 (-0,23; 0,31)	0,04 (-0,23; 0,31)
KAR vs OLA	0,01 (-0,27; 0,29)	bd
KAR vs AMI	0,08 (-0,23; 0,39)	bd
KAR vs KLO	0,15 (-0,25; 0,56)	bd
KAR vs SUL	0,54 (0,01; 1,07)	bd
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)		
KAR vs SER	0,97 (0,83; 1,09)	bd
KAR vs SUL	1,00 (0,69; 1,22)	bd
KAR vs BRE	1,03 (0,92; 1,19)	bd
KAR vs ZYP	1,04 (0,92; 1,14)	bd
KAR vs LUR	1,05 (0,93; 1,15)	bd
KAR vs KWE	1,11 (1,00; 1,20)	bd
KAR vs ARY	1,14 (1,02; 1,32)	1,43 (1,02; 2,00)
KAR vs RYS	1,15 (1,06; 1,23)	1,27 (0,92; 1,72)
KAR vs KLO	1,18 (0,99; 1,32)	bd

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
KAR vs OLA	1,20 (1,14; 1,28)	bd
KAR vs AMI	1,33 (1,12; 1,69)	bd

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

SMD mniejsze niż 0 faworyzuje KAR, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje KAR, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KLO - klozapina; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – ryzyko względne; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; SMD – standaryzowana średnia różnica; SUL - sulpiryd; ZYP - zyprazydon.

Wyniki porównania analizowanych leków vs placebo – ranking bezpieczeństwa preparatów

W rankingu analizowanych substancji czynnych KAR zajmowała bardzo dobre miejsce w zakresie przyrostu masy ciała, zmian w poziomie prolaktyny, wydłużenia odstępu QT, sedacji i wystąpienia ≥ 1 działania niepożądanego o charakterze antycholinergicznym - obserwowano brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z PLA, podczas gdy u odpowiednio 6, 5, 6, 8 i 4 komparatorów obserwowano istotne statystycznie przewagi na niekorzyść leku. Jedynie w przypadku stosowania leków przeciwparkinsonowych i akatyzi obserwowano istotnie statystycznie większą częstość w grupie KAR w PLA, co spowodowało niskie pozycje w rankingu, przy czym u odpowiednio 5 i 7 komparatorów również obserwowano przewagi na niekorzyść leku.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Tab. 18. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*.#
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)	ZYP (n=1266)	-0,16 (-0,73; 0,40)
	LUR (n=1253)	0,32 (-0,22; 0,87)
	ARY (n=1199)	0,48 (-0,05; 1,01)
	BRE (n=1113)	0,70 (-0,05; 1,45)
	KAR (n=874)	0,73 (-0,06; 1,52)
	AMI (n=592)	0,84 (0,14; 1,53)
	SUL (n=41)	2,04 (-8,17; 12,67)
	RYS (n=2521)	1,44 (1,05; 1,83)
	KLO (n=113)	1,89 (0,36; 3,43)
	KWE (n=2143)	1,94 (1,42; 2,45)
	SER (n=643)	2,47 (1,68; 3,26)
	OLA (n=4198)	2,78 (2,44; 3,13)
	ZYP (n=513)	1,05 (0,67; 1,78)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*.#
≥7% przyrost masy ciała, RR (95% CI)	KAR (n=901)	1,16 (0,66; 1,88)
	LUR (n=1286)	1,23 (0,78; 1,80)
	ARY (n=987)	1,86 (1,25; 2,62)
	BRE (n=1114)	2,81 (1,74; 4,26)
	AMI (n=189)	3,31 (1,51; 5,81)
	RYS (n=1917)	3,64 (2,76; 4,95)
	KWE (n=1580)	4,50 (3,19; 6,71)
	OLA (n=1788)	5,61 (4,45; 6,86)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, RR (95% CI)	KLO (n=144)	0,46 (0,19; 0,88)
	SER (n=819)	0,92 (0,64; 1,41)
	OLA (n=3012)	1,02 (0,79; 1,30)
	KWE (n=2224)	1,05 (0,78; 1,48)
	ARY (n=678)	1,32 (0,90; 1,82)
	AMI (n=517)	1,46 (0,96; 2,04)
	BRE (n=598)	1,60 (0,80; 2,63)
	ZYP (n=928)	1,70 (1,23; 2,46)
	RYS (n=2174)	1,80 (1,40; 2,38)
	LUR (n=1385)	1,94 (1,42; 2,48)
	KAR (n=279)	2,21 (1,18; 3,37)
	SUL (n=78)	2,38 (1,07; 7,35)
	Aktyzacja, RR (95% CI)	KLO (n=11)
SER (n=714)		0,72 (0,45; 1,23)
OLA (n=2956)		0,99 (0,70; 1,34)
KWE (n=1720)		1,01 (0,68; 1,58)
BRE (n=1200)		1,35 (0,80; 2,08)
ARY (n=1116)		1,95 (1,30; 2,74)
ZYP (n=1360)		2,11 (1,49; 3,15)
AMI (n=271)		2,50 (1,21; 4,34)
RYS (n=2104)		2,73 (2,00; 3,98)
KAR (n=1029)		3,16 (2,02; 4,56)
LUR (n=1385)		3,93 (2,70; 5,38)
SUL (n=110)		4,95 (1,91; 18,18)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)		KLO (n=24)
	ARY (n=1076)	-7,10 (-11,17; -3,09)
	KAR (n=859)	-3,19 (-9,21; 2,80)
	KWE (n=1997)	-1,17 (-4,52; 2,27)
	BRE (n=1070)	0,95 (-3,64; 5,62)
	ZYP (n=1046)	2,75 (-2,14; 7,66)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*.#
	OLA (n=2411)	4,47 (1,60; 7,38)
	LUR (n=1192)	7,04 (3,03; 11,05)
	SER (n=466)	10,12 (4,52; 15,63)
	AMI (n=58)	26,87 (15,63; 38,19)
	RYS (n=1761)	37,98 (34,64; 41,38)
Wydłużenie odstępu QT, MD (95% CI)	LUR (n=1131)	-2,21 (-4,54; 0,15)
	BRE (n=695)	-1,46 (-4,71; 1,81)
	KAR (n=438)	-1,45 (-6,20; 3,20)
	ARY (n=603)	-0,43 (-3,62; 2,77)
	KWE (n=114)	3,43 (0,94; 6,00)
	OLA (n=1895)	4,29 (1,91; 6,68)
	RYS (n=1295)	4,77 (2,68; 6,87)
	ZYP (n=1701)	9,70 (7,43; 12,04)
	AMI (n=110)	14,10 (7,71; 20,45)
	SER (n=674)	23,90 (20,56; 27,33)
Sedacja, RR (95% CI)	KAR (n=566)	1,12 (0,70; 1,59)
	SER (n=800)	1,38 (0,98; 2,07)
	ARY (n=935)	1,46 (1,11; 1,83)
	AMI (n=314)	1,56 (0,91; 2,23)
	BRE (n=972)	1,64 (0,91; 2,38)
	LUR (n=1385)	1,75 (1,38; 2,11)
	RYS (n=2824)	2,03 (1,67; 2,51)
	OLA (n=3730)	2,17 (1,93; 2,40)
	ZYP (n=1360)	2,91 (2,27; 3,89)
	KWE (n=2726)	3,27 (2,61; 4,22)
	SUL (n=110)	4,08 (2,04; 10,10)
	KLO (n=347)	3,02 (2,52; 3,37)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CI)	BRE (n=468)	0,72 (0,31; 1,38)
	LUR (n=1013)	1,14 (0,68; 1,76)
	SUL (n=110)	1,01 (0,47; 2,86)
	ARY (n=964)	1,30 (0,83; 1,90)
	RYS (n=3084)	1,31 (1,03; 1,72)
	ZYP (n=1360)	1,33 (0,96; 1,97)
	SER (n=518)	1,35 (0,84; 2,38)
	KAR (n=717)	1,45 (0,84; 2,29)
	AMI (n=452)	1,53 (0,75; 2,66)
	OLA (n=3166)	1,94 (1,46; 2,48)
	KLO (n=302)	2,21 (1,26; 3,47)

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*.#
	KWE (n=2618)	3,89 (2,83; 5,56)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje KAR, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje KAR, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

wysoką skuteczność klozapiny w redukcji poziomu prolaktyny uznano za artefakt statystyczny.

AMI - amisulpryd; ARY - aripiprazol; BRE - brekspiprazol; CI - przedział ufności; KAR - kariprazyna; KLO - klozapina; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n - liczba badanych; MD - średnia różnica; OLA - olanzapina; p - p-value; RR - współczynnik ryzyka; RYS - rysperydon; SER - sertyndol; SUL - sulpiryd; ZYP - zyprazydon.

Wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo

W przypadku części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami dla porównania KAR vs ARY i KAR vs RYS - raportowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu prolaktyny i wydłużenia odstępu QT oraz istotnie mniejszy odsetek sedacji w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS oraz brak istotnych statycznie różnic w zakresie przyrostu masy ciała (KAR vs ARY i KAR vs RYS), częstości występowania akatyzy (KAR vs ARY i KAR vs RYS), zmiany w poziomie prolaktyny (KAR vs ARY) oraz ≥ 1 działania niepożądanego o charakterze antycholinergicznym (KAR vs ARY). W przypadku pozostałych komparatorów nie raportowano wyników porównania parami z KAR.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej w grupie KAR raportowano istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do KWE, SER i OLA, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Stosowanie leków przeciwparkinsonowych było istotnie statystycznie większe w grupie KAR w porównaniu KLO, SER, OLA, KWE, podobnie akatyzy występowała z istotnie statystycznie większą częstością w grupie KAR w porównaniu do KLO, SER, OLA, KWE, BRE. W grupie KAR obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost poziomu prolaktyny w porównaniu do KLO i istotnie statystycznie mniejszy wzrost w porównaniu do OLA, LUR, SER, AMI, RYS. Wydłużenie odstępu QT było istotnie statystycznie mniejsze w grupie KAR w porównaniu do OLA, RYS, ZYP, AMI, SER. Sedacja występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR w porównaniu do LUR, RYS, OLA, ZYP, KWE, SUL, KLO, podobnie ≥ 1 działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym.

Tab. 19. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo w opracowaniu Huhn 2019.

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)		
KAR vs OLA	-2,05 (-2,87; -1,24)	bd
KAR vs SER	-1,73 (-2,78; -0,68)	bd
KAR vs KWE	-1,20 (-2,11; -0,31)	bd
KAR vs KLO	-1,16 (-2,82; 0,51)	bd
KAR vs RYS	-0,71 (-1,51; 0,09)	-0,73 (-2,09; 0,62)
KAR vs SUL	-1,17 (-11,77; 9,53)	bd

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
KAR vs BRE	-0,47 (-1,55; 0,60)	bd
KAR vs BRE	-0,47 (-1,55; 0,60)	bd
KAR vs AMI	-0,12 (-1,10; 0,87)	bd
KAR vs ARY	0,21 (-0,64; 1,05)	0,00 (-1,41; 1,40)
KAR vs LUR	0,41 (-0,52; 1,33)	bd
KAR vs ZYP	0,88 (-0,04; 1,80)	bd
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, RR (95% CI)		
KAR vs SUL	1,07 (0,28; 2,37)	bd
KAR vs LUR	1,22 (0,53; 2,22)	bd
KAR vs RYS	1,37 (0,64; 2,38)	bd
KAR vs ZYP	1,45 (0,64; 2,50)	bd
KAR vs BRE	1,32 (0,61; 4,35)	bd
KAR vs AMI	1,45 (0,74; 3,85)	bd
KAR vs ARY	1,61 (0,83; 4,17)	bd
KAR vs KWE	2,13 (1,04; 3,45)	bd
KAR vs OLA	2,22 (1,12; 3,45)	bd
KAR vs SER	2,38 (1,12; 3,70)	bd
KAR vs KLO	4,00 (1,89; 5,26)	bd
Akatzja, RR (95% CI)		
KAR vs SUL	0,73 (0,18; 1,90)	bd
KAR vs LUR	0,81 (0,39; 1,44)	bd
KAR vs RYS	1,27 (0,73; 2,00)	1,01 (0,52; 1,96)
KAR vs AMI	1,23 (0,59; 3,33)	bd
KAR vs ZYP	1,64 (0,92; 2,63)	bd
KAR vs ARY	1,64 (1,00; 3,03)	1,52 (0,75; 3,03)
KAR vs BRE	2,44 (1,28; 5,26)	bd
KAR vs KWE	3,13 (1,72; 5,00)	bd
KAR vs OLA	3,33 (1,96; 5,00)	bd
KAR vs SER	4,17 (2,27; 6,25)	bd
KAR vs KLO	14,29 (2,38; 14,29)	bd
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)		
KAR vs RYS	-41,17 (-47,74; -34,63)	-39,46 (-52,35; -26,57)
KAR vs AMI	-30,07 (-42,93; -17,50)	bd
KAR vs SER	-13,31 (-21,46; -5,06)	bd
KAR vs LUR	-10,24 (-17,37; -3,10)	bd
KAR vs OLA	-7,66 (-14,29; -1,04)	bd
KAR vs ZYP	-5,94 (-13,64; 1,66)	bd

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
KAR vs BRE	-4,14 (-11,67; 3,17)	bd
KAR vs KWE	-2,02 (-8,87; 4,84)	bd
KAR vs ARY	3,91 (-2,84; 10,58)	2,33 (-10,76; 15,43)
KAR vs KLO	73,86 (29,86; 117,64)	bd
Wydłużenie odstępu QT, MD (95% CI)		
KAR vs SER	-25,34 (-31,06; -19,64)	bd
KAR vs AMI	-15,54 (-23,46; -7,70)	bd
KAR vs ZYP	-11,15 (-16,33; -6,12)	bd
KAR vs RYS	-6,22 (-11,01; -1,58)	-7,07 (-12,37; -1,77)
KAR vs OLA	-5,74 (-10,98; -0,72)	bd
KAR vs KWE	-4,88 (-10,17; 0,29)	bd
KAR vs ARY	-1,01 (-6,69; 4,55)	bd
KAR vs BRE	0,01 (-5,75; 5,72)	bd
KAR vs LUR	0,76 (-4,44; 5,90)	bd
Sedacja, RR (95% CI)		
KAR vs KLO	0,20 (0,09; 0,38)	bd
KAR vs SUL	0,28 (0,09; 0,62)	bd
KAR vs KWE	0,35 (0,18; 0,57)	bd
KAR vs ZYP	0,39 (0,21; 0,65)	bd
KAR vs OLA	0,41 (0,22; 0,66)	bd
KAR vs RYS	0,56 (0,31; 0,88)	0,52 (0,28; 0,95)
KAR vs LUR	0,59 (0,30; 0,97)	bd
KAR vs BRE	0,65 (0,41; 1,39)	bd
KAR vs AMI	0,66 (0,43; 1,41)	bd
KAR vs ARY	0,71 (0,49; 1,23)	bd
KAR vs SER	0,82 (0,41; 1,34)	bd
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CI)		
KAR vs KWE	0,38 (0,19; 0,66)	bd
KAR vs KLO	0,70 (0,30; 1,35)	bd
KAR vs OLA	0,74 (0,40; 1,26)	bd
KAR vs AMI	0,88 (0,44; 2,22)	bd
KAR vs SER	1,07 (0,48; 2,01)	bd
KAR vs ZYP	1,08 (0,55; 1,85)	bd
KAR vs RYS	1,10 (0,61; 1,79)	0,74 (0,37; 1,45)
KAR vs ARY	1,03 (0,58; 2,17)	bd
KAR vs SUL	1,43 (0,43; 3,13)	bd
KAR vs LUR	1,35 (0,64; 2,44)	bd

Porównanie po przekształceniu	Wynik*.#	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
KAR vs BRE	1,89 (0,87; 5,26)	bd

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje KAR, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje KAR, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

AMI - amisulpryd; ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KLO - kłozapina; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; SMD – standaryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica; SUL - sulpiryd; ZYP - zyprzydon.

5.3.1.2 Miura 2021

Celem opracowania Miura 2021 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy kontrolowanych placebo badań RCT opisujących skuteczność leków przeciwpsychotycznych w zakresie objawów depresyjnych wśród pacjentów z ostrymi objawami schizofrenii oraz zbadanie zależności między działaniem przeciwdepresyjnym leków przeciwpsychotycznych a wpływem na inne domeny objawów schizofrenii.

Ostatecznie do opracowania włączono 35 badań, obejmujących łącznie 13 890 uczestników. Mediana liczby uczestników w badaniu wynosiła 444 pacjentów (między 39 a 674), zaś średni czas trwania badania oszacowano na 5,7 tygodnia (między 3 a 7). Średni wiek badanych wynosił 39,2 lat (SD = 2,9). Wśród badanych 65,5% stanowili mężczyźni, zaś 46,3% uczestników reprezentowało rasę białą.

Stosowanie KAR i wszystkich komparatorów będących przedmiotem niniejszej analizy analizowanych w przeglądzie Miura 2021 wiązało się z istotnie lepszymi wynikami w zakresie redukcji objawów ogólnych mierzonych w skali PANSS/BPRS, redukcji objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także oceny w skali CGI-S i funkcjonowania ogólnego pacjentów w porównaniu z placebo, przy czym KAR wypadła korzystnie w porównaniu do komparatorów, jedynie w przypadku redukcji objawów pozytywnych uplasowała się na przedostatniej pozycji, natomiast w ocenie jakości życia zajęła ostatnią pozycję spośród 3 analizowanych leków. BRE i LUR, w przeciwieństwie do pozostałych komparatorów, nie wykazały istotnej statystycznie przewagi nad placebo w zakresie wyników na skali ogólnych objawów psychopatologicznych PANSS, podobnie ZYP w przypadku redukcji objawów depresyjnych.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.

Tab. 20. Wyniki skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.

Badana interwencja	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów, n	Wynik, SMD# (95% CI), p
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS/BPRS			
KWE	4 badania	1224	-0,58 (-0,80; -0,37), p<0,001

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Badana interwencja	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów, n	Wynik, SMD [#] (95% CI), p
OLA	7 badań	1320	-0,54 (-0,68; -0,41), p<0,001
KAR	1 badanie	454	-0,40 (-0,59; -0,20), p<0,001
ARY	1 badanie	299	-0,39 (-0,62; -0,16), p=0,001
ZYP	2 badania	429	-0,38 (-0,58; -0,17), p<0,001
RYS	4 badania	621	-0,38 (-0,54; -0,21), p<0,001
LUR	7 badań	2281	-0,33 (-0,52; -0,13), p=0,001
BRE	4 badania	1949	-0,26 (-0,36; -0,16), p<0,001
Redukcja objawów depresyjnych			
ARY	2 badania	349	-0,40 (-0,61; -0,18), p<0,001
KAR	1 badanie	454	-0,36 (-0,56; -0,17), p<0,001
KWE	5 badań	1768	-0,32 (-0,48; -0,16), p<0,001
OLA	7 badań	1320	-0,31 (-0,43; -0,19), p<0,001
RYS	4 badania	491	-0,24 (-0,43; 0,05), p=0,016
LUR	7 badań	2245	-0,21 (-0,38; -0,04), p=0,016
BRE	4 badania	1949	-0,19 (-0,29; -0,08), p<0,001
ZYP	2 badania	376	-0,16 (-0,38; 0,05), p=0,138
Redukcja objawów pozytywnych			
RYS	4 badania	621	-0,53 (-0,70; -0,37), p<0,001
KWE	5 badań	1768	-0,51 (-0,81; -0,20), p=0,001
OLA	7 badań	1320	-0,51 (-0,62; -0,39), p<0,001
LUR	7 badań	2281	-0,35 (-0,52; -0,18), p<0,001
ARY	1 badanie	299	-0,34 (-0,57; -0,12), p=0,003
KAR	1 badanie	454	-0,31 (-0,51; -0,11), p=0,002
BRE	4 badania	1949	-0,17 (-0,33; -0,01), p=0,043
Redukcja objawów negatywnych			
OLA	6 badań	1110	-0,40 (-0,57; -0,23), p<0,001
ZYP	2 badania	429	-0,38 (-0,58; -0,17), p<0,001
KWE	5 badań	1768	-0,37 (-0,60; -0,14), p=0,001
KAR	1 badanie	454	-0,32 (-0,56; -0,12), p=0,002
ARY	1 badanie	299	-0,28 (-0,51; -0,05), p=0,016
LUR	7 badań	228	-0,26 (-0,43; -0,09), p=0,002
BRE	4 badania	1949	-0,24 (-0,34; -0,14), p<0,001
RYS	4 badania	621	-0,22 (-0,40; -0,04), p=0,019
CGI-S			
RYS	3 badania	466	-0,42 (-0,61; -0,23), p<0,001
ZYP	2 badania	429	-0,39 (-0,59; -0,18), p<0,001
KWE	4 badania	1195	-0,37 (-0,66; -0,09), p=0,009

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Badana interwencja	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów, n	Wynik, SMD [#] (95% CI), p
KAR	1 badanie	454	-0,37 (-0,56; -0,17), p<0,001
LUR	7 badań	2280	-0,34 (-0,50; -0,17); p<0,001
ARY	1 badanie	299	-0,33 (-0,56; -0,10), p=0,005
OLA	5 badań	864	-0,29 (-0,50; -0,08), p=0,007
BRE	4 badania	1953	-0,22 (-0,31; -0,12), p<0,001
Skala ogólnych objawów psychopatologicznych PANSS			
OLA	3 badania	506	-0,49 (-0,70; -0,27), p<0,001
KAR	1 badanie	454	-0,45 (-0,65; -0,25), p<0,001
ARY	1 badanie	299	-0,44 (-0,67; -0,22), p<0,001
KWE	3 badania	1426	-0,43 (-0,71; -0,15), p=0,003
RYS	3 badania	466	-0,34 (-0,60; -0,08), p=0,011
BRE	1 badanie	309	-0,20 (-0,42; 0,03), p=0,086
LUR	1 badanie	383	-0,08 (-0,29; 0,13), p=0,468
Jakość życia			
LUR	1 badanie	276	-0,58 (-0,83; -0,33), p<0,001
ARY	1 badanie	299	-0,50 (-0,73; -0,27), p<0,001
KAR	1 badanie	454	-0,39 (-0,58; -0,19), p<0,001

[#] SMD mniejsze niż 0 faworyzuje lek, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

ARY – aripiprazol; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; BRE – brekspiprazol; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; ZYP - zyprzydon.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości przerywania leczenia z dowolnej przyczyny, braku skuteczności oraz braku tolerancji w grupie KAR vs PLA, podczas gdy w grupie ARY, OLA, KWE i BRE odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z dowolnej przyczyny był istotnie mniejszy w porównaniu do PLA, podobną zależność obserwowano w grupach ARY, RYS, OLA, KWE, LUR, ZYP w przypadku przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. Wykazano tendencję w kierunku większego odsetka pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku tolerancji w grupie ZYP vs PLA, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, podczas gdy w przypadku pozostałych leków, w tym KAR, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 21. Przerwanie leczenia analizowanymi preparatami w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.

Badana interwencja, liczba badań	Liczba pacjentów, n	RR (95% CI), p	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny				
ARY, 1	n=305	0,66 (0,47; 0,93), 0,017	-0,13 (-0,23; -0,03)	-8 (-39; -5)
OLA, 8	n=1607	0,67 (0,56; 0,81), <0,001	-0,16 (-0,24; -0,08)	-7 (-14; -5)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Badana interwencja, liczba badań	Liczba pacjentów, n	RR (95% CI), p	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
KWE, 5	n=1821	0,75 (0,59; 0,94), 0,014	-0,10 (-0,17; -0,03)	-11 (-37; -7)
RYS, 4	n=660	0,79 (0,49; 1,26), 0,320	-0,07 (-0,19; 0,05)	-15 (19; -6)
BRE, 3	n=1447	0,85 (0,72; 0,99), 0,036	-0,06 (-0,11; -0,01)	-17 (-188; -9)
ZYP, 2	n=441	0,85 (0,69; 1,05), 0,130	-0,08 (-0,18; 0,02)	-14 (41; -6)
LUR, 7	n=2197	0,86 (0,74; 1,01), 0,062	-0,06 (-0,11; 0,00)	-18 (-367; -10)
KAR, 1	n=465	0,94 (0,73; 1,21), 0,621	-0,02 (-0,12; 0,10)	-43 (15; -9)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności				
ARY, 1	n=305	0,40 (0,18; 0,89), 0,024	-0,08 (-0,14; -0,01)	-13 (-72; -7)
RYS, 4	n=660	0,40 (0,23; 0,70), 0,001	-0,08 (-0,12; -0,04)	-13 (-25; -9)
OLA, 7	n=1460	0,42 (0,33; 0,54), <0,001	-0,17 (-0,24; -0,11)	-6 (-10; -5)
KWE, 5	n=1821	0,53 (0,39; 0,72), <0,001	-0,09 (-0,15; -0,04)	-11 (-26; -7)
LUR, 7	n=2197	0,55 (0,43; 0,71), <0,001	-0,09 (-0,14; -0,05)	-11 (-21; -8)
ZYP, 2	n=441	0,65 (0,47; 0,90), 0,010	-0,10 (-0,20; -0,01)	-10 (-136; -5)
KAR, 1	n=465	0,71 (0,42; 1,22), 0,212	-0,04 (-0,10; 0,02)	-27 (41; -10)
BRE, 4	n=1993	0,73 (0,52; 1,02), 0,063	-0,03 (-0,06; 0,01)	-38 (126; -17)
Przerwanie leczenia z powodu braku tolerancji				
BRE, 4	n=1993	0,70 (0,49; 1,01), 0,055	-0,04 (-0,08; 0,01)	-28 (102; -13)
ARY, 1	n=305	0,83 (0,42; 1,62), 0,584	-0,02 (-0,09; 0,05)	-53 (21; -12)
KWE, 5	n=1821	0,85 (0,56; 1,30), 0,466	-0,01 (-0,03; 0,02)	-189 (63; -38)
KAR, 1	n=465	1,01 (0,58; 1,74), 0,973	0,00 (-0,06; 0,06)	936 (17; -17)
OLA, 6	n=1209	1,04 (0,65; 1,66), 0,867	0,00 (-0,02; 0,03)	239 (35; -48)
LUR, 7	n=2197	1,13 (0,74; 1,72), 0,563	0,01 (-0,01; 0,03)	83 (30; -100)
RYS, 4	n=660	1,43 (0,52; 3,92), 0,483	0,01 (-0,04; 0,06)	82 (17; -29)
ZYP, 2	n=441	4,83 (0,91; 25,5), 0,064	0,04 (0,01; 0,07)	24 (14; 85)

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OLA – olanzapina; p – p-value; RD – różnica ryzyka; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; ZYP - zyprazydon.

5.3.1.3 Pillinger 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Pillinger 2020 było porównanie preparatów przeciwpsychotycznych, w tym wszystkich objętych niniejszą analizą z wyjątkiem SUL (dodatkowo, ponieważ paliperidon jest aktywnym metabolitem RYS, w opracowaniu dane dla tych leków połączono) w leczeniu schizofrenii pod kątem wpływu stosowania poszczególnych leków na masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) i parametry metaboliczne, takie jak glukoza na czczo, cholesterol całkowity, cholesterol LDL, HDL i triglicerydy.

Ostatecznie do opracowania włączono 100 badań, obejmujących łącznie 25 952 pacjentów, w tym 21124 leczonych aktywnie oraz 4828 przyjmujących placebo. Średni wiek uczestników badań wynosił 35,03 lat (SD = 6,05), 14922 (57,5%) badanych stanowili mężczyźni, 11 537 (63,56%) uczestników reprezentowało rasę białą. Średni czas trwania badania mieścił się między 2-6 tygodniami (mediana = 6 tygodni).

Wyniki porównania lek vs placebo – ranking preparatów

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i PLA w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, podczas gdy BRE, RYS, KWE, SER, OLA, KLO powodowały istotny statystycznie przyrost masy ciała, KWE, OLA i KLO - istotny statystycznie wzrost cholesterolu całkowitego, KWE i OLA - wzrost stężenia frakcji LDL, OLA i KLO - wzrost stężenia trójglicerydów, natomiast KLO - wzrost stężenia glukozy we krwi. Z drugiej strony, ARY powodował istotny statystycznie wzrost stężenia frakcji HDL, a LUR istotną statystycznie redukcję poziomu glukozy we krwi. W przypadku pozostałych porównań nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leku i PLA.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań lek vs PLA uszeregowane w kolejności od najbardziej korzystnych do najmniej korzystnych.

Tab. 22. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik, MD (95% CI)*.#	CINeMA, pewność dowodów
Przyrost masy ciała	ZYP	-0,28 (-1,15; 0,59)	Bardzo niska
	ARY	0,34 (-0,16; 0,84)	Niska
	LUR	0,48 (-0,01; 0,97)	Niska
	KAR	0,66 (-0,35; 1,66)	Niska
	AMI	0,66 (-0,23; 1,56)	Bardzo niska
	BRE	0,88 (0,06; 1,69)	Bardzo niska
	RYS	1,28 (0,98; 1,59)	Wysoka
	KWE	1,56 (1,09; 2,04)	Umiarkowana
	SER	2,37 (1,12; 3,62)	Niska
	OLA	2,73 (2,38; 3,07)	Umiarkowana
	KLO	3,01 (1,78; 4,24)	Niska
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	KAR	-0,09 (-0,24; 0,07)	Niska
	SER	-0,07 (-0,36; 0,23)	Niska
	ZYP	-0,04 (-0,17; 0,09)	Niska
	LUR	-0,03 (-0,15; 0,09)	Niska
	BRE	0,05 (-0,06; 0,17)	Niska
	ARY	0,06 (-0,05; 0,15)	Niska
	RYS	0,06 (-0,03; 0,15)	Niska

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik, MD (95% CI)*.#	CINeMA, pewność dowodów
	AMI	0,21 (-0,36; 0,78)	Niska
	KWE	0,31 (0,19; 0,42)	Umiarkowana
	OLA	0,40 (0,31; 0,49)	Umiarkowana
	KLO	0,56 (0,26; 0,86)	Umiarkowana
Wzrost stężenia frakcji LDL	KAR	-0,13 (-0,21; -0,05)	Umiarkowana
	ZYP	-0,12 (-0,27; 0,03)	Niska
	LUR	-0,05 (-0,14; 0,04)	Niska
	RYS	0,01 (-0,05; 0,07)	Niska
	ARY	0,00 (-0,07; 0,07)	Niska
	BRE	0,04 (-0,03; 0,10)	Niska
	KWE	0,17 (0,06; 0,28)	Umiarkowana
	OLA	0,20 (0,14; 0,26)	Umiarkowana
Wzrost stężenia frakcji HDL	AMI	-0,10 (-0,33; 0,14)	Niska
	OLA	-0,01 (-0,04; 0,03)	Niska
	KWE	0,01 (-0,03; 0,05)	Niska
	RYS	0,01 (-0,02; 0,05)	Bardzo niska
	LUR	0,02 (-0,05; 0,09)	Niska
	KAR	0,02 (-0,04; 0,08)	Niska
	ARY	0,04 (0,00; 0,08)	Bardzo niska
	ZYP	0,05 (-0,03; 0,12)	Niska
	BRE	0,05 (0,00; 0,10)	Niska
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	BRE	-0,01 (-0,10; 0,08)	Niska
	LUR	0,00 (-0,14; 0,13)	Niska
	SER	0,00 (-0,33; 0,33)	Bardzo niska
	KAR	0,01 (-0,13; 0,14)	Bardzo niska
	ZYP	0,02 (-0,11; 0,16)	Bardzo niska
	ARY	0,02 (-0,07; 0,11)	Niska
	RYS	0,04 (-0,04; 0,12)	Niska
	AMI	0,09 (-0,50; 0,68)	Bardzo niska
	KWE	0,32 (0,21; 0,44)	Umiarkowana
	OLA	0,46 (0,37; 0,55)	Umiarkowana
	KLO	0,98 (0,48; 1,49)	Niska
Wzrost poziomu glukozy we krwi	AMI	-0,46 (-1,38; 0,47)	Niska
	LUR	-0,29 (-0,55; -0,03)	Niska
	SER	-0,03 (-0,61; 0,55)	Bardzo niska
	ZYP	0,05 (-0,36; 0,46)	Bardzo niska

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik, MD (95% CI)*.#	CINeMA, pewność dowodów
	BRE	0,04 (-0,21; 0,29)	Bardzo niska
	KWE	0,09 (-0,11; 0,29)	Niska
	RYS	0,08 (-0,06; 0,22)	Niska
	ARY	0,13 (-0,05; 0,31)	Niska
	OLA	0,20 (-0,04; 0,37)	Niska
	KAR	0,26 (-0,05; 0,58)	Niska
	KLO	1,05 (0,41; 1,70)	Umiarkowana

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

MD mniejsze niż 0 faworyzuje lek, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

AMI – amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; KLO – kłozapina; KWE – kwetiapina; LUR – lurazydon; n – liczba badanych; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; p – p-value; PAL – paliperydon; RYS – rysperydon; SER – sertyndol; ZYP – zyprazydon.

Poniżej zaprezentowano leki przeciwpsychotyczne uszeregowane według stopnia związanej z nimi zmiany masy ciała i parametrów metabolicznych. Liczby odzwierciedlają *p-score* (służący do porównywania leczenia w metaanalizie sieciowej), który klasyfikuje leki przeciwpsychotyczne w ciągłej skali od 0 do 1. Wyższy *p-score* wskazuje na większy wzrost parametru metabolicznego, z wyjątkiem cholesterolu HDL, dla którego wyższy *p-score* wskazuje na mniejszy wzrost. Zgodnie z przedstawionym w poniższej tabeli rankingiem, spośród analizowanych substancji czynnych najlepszy profil bezpieczeństwa obejmujący masę ciała, poziom glukozy we krwi i profil lipidowy ma zyprazydon, natomiast najgorszy - kłozapina i olanzapina. Kariprazyna znalazła się w rankingu na 4 miejscu spośród 11 analizowanych leków.

Tab. 23. Ocena bezpieczeństwa - ranking analizowanych substancji czynnych w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020 (*p-score*).

Lek	Masa ciała	Glukoza	LDL-C	TC	HDL-C	TG
ZYP	0,10	0,42	0,12	0,25	0,24	0,33
ARY	0,26	0,55	0,48	0,50	0,26	0,33
LUR	0,32	0,09	0,27	0,27	0,45	0,26
KAR	0,37	0,70	0,07	0,16	0,47	0,28
AMI	0,41	0,14	bd	0,64	0,83	0,42
BRE	0,45	0,40	0,66	0,52	0,18	0,23
RYS	0,58	0,46	0,54	0,55	0,51	0,39
KWE	0,65	0,47	0,91	0,82	0,59	0,71
SER	0,81	0,36	bd	0,26	bd	0,29
KLO	0,90	0,97	bd	0,97	bd	0,97
OLA	0,92	0,67	0,96	0,91	0,76	0,83

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; KAR - kariprazyna; KLO - klozapina; KWE - kwetiapina; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; LUR - lurazydon; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; TC - cholesterol całkowity; TG - trójglicerydy; ZYP - zyprazydon.

Wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano istotną wyższość KAR nad KLO, OLA i SER w zakresie przyrostu masy ciała, KAR nad KLO, OLA i KWE w zakresie wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, KAR nad OLA, KWE BRE, RYS, ARY w zakresie wzrostu frakcji LDL, KAR nad KLO, OLA, KWE w zakresie wzrostu poziomu trójglicerydów, KAR nad KLO w zakresie wzrostu poziomu glukozy we krwi. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KAR i komparatorami.

Tab. 24. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej, MD (95% CI)*, #
Przyrost masy ciała	KAR vs KLO	-2,35 (-3,93; -0,78)
	KAR vs OLA	-2,07 (-3,11; -1,03)
	KAR vs SER	-1,71 (-3,29; -0,14)
	KAR vs KWE	-0,90 (-2,00; 0,19)
	KAR vs RYS	-0,62 (-1,63; 0,39)
	KAR vs BRE	-0,22 (-1,50; 1,06)
	KAR vs AMI	0,00 (-1,33; 1,32)
	KAR vs LUR	0,18 (-0,94; 1,29)
	KAR vs ARY	0,32 (-0,72; 1,35)
	KAR vs ZYP	0,94 (-0,38; 2,26)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	KAR vs KLO	-0,65 (-0,98; -0,32)
	KAR vs OLA	-0,49 (-0,66; -0,32)
	KAR vs KWE	-0,39 (-0,59; -0,20)
	KAR vs AMI	-0,30 (-0,89; 0,29)
	KAR vs RYS	-0,15 (-0,31; 0,02)
	KAR vs ARY	-0,14 (-0,30; 0,03)
	KAR vs BRE	-0,14 (-0,33; 0,05)
	KAR vs LUR	-0,05 (-0,25; 0,14)
	KAR vs ZYP	-0,05 (-0,25; 0,16)
	KAR vs SER	-0,02 (-0,34; 0,30)
Wzrost stężenia frakcji LDL	KAR vs OLA	-0,33 (-0,42; -0,23)
	KAR vs KWE	-0,30 (-0,43; -0,16)
	KAR vs BRE	-0,16 (-0,26; -0,06)
	KAR vs RYS	-0,14 (-0,23; -0,04)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej, MD (95% CI)*.#
	KAR vs ARY	-0,13 (-0,22; -0,03)
	KAR vs LUR	-0,08 (-0,19; 0,04)
	KAR vs ZYP	-0,00 (-0,17; 0,16)
Wzrost stężenia frakcji HDL	KAR vs AMI	0,12 (-0,13; 0,36)
	KAR vs OLA	0,03 (-0,04; 0,09)
	KAR vs RYS	0,01 (-0,05; 0,07)
	KAR vs KWE	0,01 (-0,06; 0,08)
	KAR vs LUR	-0,00 (-0,09; 0,09)
	KAR vs ARY	-0,02 (-0,08; 0,04)
	KAR vs BRE	-0,03 (-0,11; 0,04)
	KAR vs ZYP	-0,03 (-0,12; 0,06)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	KAR vs KLO	-0,98 (-1,50; -0,46)
	KAR vs OLA	-0,46 (-0,61; -0,30)
	KAR vs KWE	-0,32 (-0,49; -0,14)
	KAR vs AMI	-0,09 (-0,69; 0,52)
	KAR vs RYS	-0,03 (-0,18; 0,11)
	KAR vs ZYP	-0,02 (-0,21; 0,17)
	KAR vs ARY	-0,02 (-0,16; 0,13)
	KAR vs SER	0,00 (-0,35; 0,35)
	KAR vs LUR	0,01 (-0,18; 0,20)
	KAR vs BRE	0,02 (-0,15; 0,18)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	KAR vs KLO	-0,79 (-1,50; -0,09)
	KAR vs OLA	0,06 (-0,28; 0,40)
	KAR vs ARY	0,13 (-0,20; 0,45)
	KAR vs KWE	0,17 (-0,20; 0,54)
	KAR vs RYS	0,18 (-0,14; 0,50)
	KAR vs ZYP	0,21 (-0,29; 0,72)
	KAR vs BRE	0,22 (-0,18; 0,62)
	KAR vs SER	0,29 (-0,36; 0,94)
	KAR vs LUR	0,55 (0,14; 0,96)
	KAR vs AMI	0,72 (-0,25; 1,69)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

SMD mniejsze niż 0 faworyzuje lek, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KLO - klozapina; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; MD –średnia różnica; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; ZYP - zyprazydon.

5.3.1.4 Wu 2023

Celem opracowania Wu 2023 było zbadanie związku pomiędzy akatyzią a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych na ostrą schizofrenię. U pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii, stosowanie sertyndolu i kwetiapiny związane było z niskim ryzykiem wystąpienia akatyzi w badanych dawkach (płaskie krzywe), podczas gdy w przypadku większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych ryzyko wzrastało wraz ze wzrostem dawek, a następnie stabilizowało się (krzywe hiperboliczne), albo nadal rostało (krzywe monotoniczne), przy maksymalnym OR na poziomie 11,92 [95% CI: 5,18; 27,43] dla lurazydonu w dawce 240 mg/dzień - patrz poniższa tabela.

Tab. 25. Częstość występowania akatyzi w ostrej fazie schizofrenii w opracowaniu Wu 2023.

Lek	Liczba badań	Liczba dawek	Liczba pacjentów	Max OR [95% CI]/dawka (mg/d)	Pewność dowodów
SER	4	15	1333	<1/wszystkie dawki	Umiarkowana
OLA	14	35	3035	0,96 [0,38; 2,44]/21,4	Umiarkowana
KWE	9	32	3060	1,22 [0,68; 2,18]/1200	Wysoka
ZYP	8	25	1787	1,70 [0,42; 6,86]/320	Bardzo niska
RYS	17	44	4804	1,76 [1,24; 2,52]/5,4	Wysoka
ARY	12	33	3324	1,90 [1,25; 2,90]/53,7	Niska
BRE	4	17	2178	2,21 [0,95; 5,13]/5	Umiarkowana
KAR	6	20	2382	3,05 [1,92; 4,84]/4,5	Bardzo niska
AMI	1	4	255	4,19 [0,29; 60,08]/804,1	Niska
LUR	11	32	3649	11,92 [5,18; 27,43]/240	Umiarkowana

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; ZYP - zyprazydon.

5.3.1.5 Wu 2022

Celem opracowania Wu 2022 było zbadanie związku pomiędzy przyrostem masy ciała a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii lub z objawami negatywnymi. Zgodnie z wynikami metaanalizy Wu 2022 stosowanie KAR, AMI, ARY, BRE i LUR u pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii związane jest z niewielkim przyrostem masy ciała, podczas gdy inne analizowane leki powodowały duży przyrost masy ciała, w tym KLO, OLA, KWE, RYS, SER i ZYP.

5.3.2 Leczenie podtrzymujące schizofrenii

5.3.2.1 Ceraso 2020

Celem opracowania Ceraso 2020 była ocena efektów stosowania leków antypsychotycznych w porównaniu z placebo (brakiem stosowania leków antypsychotycznych) w leczeniu podtrzymującym w schizofrenii (i psychoz podobnych do schizofrenii).

W grupie KAR, podobnie jak w przypadku pozostałych komparatorów uwzględnionych w opracowaniu Ceraso 2020, raportowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z nawrotem choroby po 7-12 mies. leczenia w porównaniu do PLA, co przełożyło się na istotnie statystycznie większy odsetek z utrzymującą się remisją oraz istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności. Skuteczność KAR i większości komparatorów potwierdzono również na podstawie wyników skal dotyczących oceny funkcjonowania społecznego. Kariprazyna na tle komparatorów spotkała się z wyjątkową akceptacją pacjentów. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami i placebo pod względem częstości występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (wyjątek: OLA vs PLA), ≥ 1 zdarzenia niepożądanego, ≥ 1 zaburzenia ruchu, akatyzi, drżenia, stosowania leków przeciwparkinsonowych, przyrostu masy ciała i myśli samobójczych. W grupie KAR, podobnie jak w przypadku większości komparatorów, nie raportowano zgonów, w tym samobójstw oraz prób samobójczych.

Tab. 26. Ocena skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Ceraso 2020 po 7-12 mies. leczenia (ranking leków).

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
Nawrót choroby, RR (95% CI)	BRE (19/97)	PLA (57/105)	0,36 (0,23; 0,56)
	KWE (27/89)	PLA (56/89)	0,48 (0,34; 0,69)
	ZYP (73/207)	PLA (50/71)	0,50 (0,39; 0,64)
	KAR (30/101)	PLA (54/99)	0,54 (0,38; 0,77)
	ARY (22/98)	PLA (19/48)	0,57 (0,34; 0,94)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (akceptacja leczenia), RR (95% CI)	OLA (30/224)	PLA (55/102)	0,25 (0,17; 0,36)
	KWE 2007 (16/94)	PLA (64/103)	0,27 (0,17; 0,44)
	ARY (31/98)	PLA (27/48)	0,56 (0,38; 0,83)
	BRE (34/97)	PLA (59/105)	0,62 (0,45; 0,86)
	ZYP (118/207)	PLA (61/71)	0,66 (0,57; 0,77)
	KWE 2010 (55/89)	PLA (74/89)	0,74 (0,62; 0,90)
	KAR (62/101)	PLA (74/99)	0,82 (0,68; 1,00)
	LUR (69/144)	PLA (82/141)	0,82 (0,66; 1,03)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	OLA (2/224)	PLA (12/102)	0,08 (0,02; 0,33)
	ARY (1/98)	PLA (1/48)	0,49 (0,03; 7,66)
	BRE (6/97)	PLA (12/105)	0,54 (0,21; 1,39)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
(tolerancja leczenia), RR (95% CI)	ZYP	PLA ()	0,59 (0,30; 1,18)
	KWE 2007 (1/94)	PLA (1/103)	1,10 (0,07; 17,27)
	KAR (6/101)	PLA (5/99)	1,18 (0,37; 3,73)
	KWE 2010 (16/89)	PLA (7/89)	2,29 (0,99; 5,28)
	LUR (3/144)	PLA (1/141)	2,94 (0,31; 27,90)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95% CI)	OLA (12/224)	PLA (31/102)	0,18 (0,09; 0,33)
	KWE 2007 (11/94)	PLA (50/103)	0,24 (0,13; 0,43)
	BRE (13/97)	PLA (40/105)	0,35 (0,20; 0,62)
	KWE 2010 (27/89)	PLA (56/89)	0,48 (0,34; 0,69)
	KAR (25/101)	PLA (47/99)	0,52 (0,35; 0,78)
	ARY (19/98)	PLA (18/48)	0,52 (0,30; 0,89)
	ZYP (71/207)	PLA (43/71)	0,57 (0,43; 0,74)
LUR (43/144)	PLA (58/141)	0,73 (0,53; 1,00)	
Utrzymująca się remisja, RR (95% CI)	ARY (21/98)	PLA (8/48)	1,29 (0,61; 2,69)
	KAR (47/101)	PLA (29/99)	1,59 (1,10; 2,30)
	KWE (15/94)	PLA (6/103)	2,74 (1,11; 6,77)
Zgon z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (0/48)	NE (brak zgonów)
	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak zgonów)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak zgonów)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak zgonów)
	OLA (0/224)	PLA (0/102)	NE (brak zgonów)
	ZYP (0/207)	PLA (1/71)	0,12 (0,00; 2,80)
	KWE (0/94)	PLA (1/103)	0,36 (0,02; 8,85)
Zgon z przyczyn naturalnych, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (0/48)	NE (brak zgonów)
	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak zgonów)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak zgonów)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak zgonów)
	OLA (0/224)	PLA (0/102)	NE (brak zgonów)
	KWE (0/94)	PLA (0/103)	
	ZYP (0/207)	PLA (1/71)	0,12 (0,00; 2,80)
Zgon z powodu samobójstwa, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (0/48)	NE (brak zgonów)
	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak zgonów)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak zgonów)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak zgonów)
	OLA (0/224)	PLA (0/102)	NE (brak zgonów)
	KWE (0/94)	PLA (1/103)	0,36 (0,02; 8,85)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
Próba samobójcza, RR (95% CI)	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak prób samobójczych)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak prób samobójczych)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak prób samobójczych)
	OLA (0/224)	PLA (1/102)	0,15 (0,01; 3,71)
	KWE (0/89)	PLA (1/89)	0,33 (0,01; 8,07)
Myśli samobójcze, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (1/48)	0,16 (0,01; 3,98)
	BRE (1/97)	PLA (4/105)	0,27 (0,03; 2,38)
	LUR (2/144)	PLA (7/141)	0,28 (0,06; 1,32)
	KAR (1/101)	PLA (2/99)	0,49 (0,05; 5,32)
	ZYP (1/207)	PLA (0/71)	1,04 (0,04; 25,21)
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, RR (95% CI)	BRE (42/97)	PLA (58/105)	0,78 (0,59; 1,04)
	KWE (17/94)	PLA (22/103)	0,85 (0,48; 1,49)
	ZYP (146/207)	PLA (51/71)	0,98 (0,83; 1,16)
	LUR (47/144)	PLA (36/141)	1,28 (0,89; 1,84)
	KAR (63/101)	PLA (48/99)	1,29 (1,00; 1,66)
	ARY (54/98)	PLA (20/48)	1,32 (0,90; 1,93)
Co najmniej 1 zaburzenie ruchu, RR (95% CI)	ARY (6/98)	PLA (6/48)	0,49 (0,17; 1,44)
	LUR (6/144)	PLA (6/141)	0,98 (0,32; 2,96)
	BRE (6/97)	PLA (5/105)	1,30 (0,41; 4,12)
	ZYP (45/207)	PLA (11/71)	1,40 (0,77; 2,56)
	KWE (2/94)	PLA (1/103)	2,19 (0,20; 23,78)
	KAR (16/101)	PLA (3/99)	5,23 (1,57; 17,38)
Akatyżja, RR (95% CI)	ARY (4/98)	PLA (3/48)	0,65 (0,15; 2,80)
	LUR (3/144)	PLA (4/141)	0,73 (0,17; 3,22)
	KAR (8/101)	PLA (10/99)	0,78 (0,32; 1,90)
	OLA (4/224)	PLA (2/102)	0,91 (0,17; 4,89)
	BRE (1/97)	PLA (1/105)	1,08 (0,07; 17,07)
	ZYP (21/207)	PLA (4/71)	1,80 (0,64; 5,07)
	KWE (1/89)	PLA (0/89)	3,00 (0,12; 72,66)
Drżenie, RR (95% CI)	LUR (0/144)	PLA (1/141)	0,33 (0,01; 7,95)
	ARY (11/98)	PLA (5/48)	1,08 (0,40; 2,93)
	KWE (16/89)	PLA (13/89)	1,23 (0,63; 2,41)
	ZYP (8/207)	PLA (2/71)	1,37 (0,30; 6,31)
	BRE (3/97)	PLA (0/105)	7,57 (0,40; 144,72)
	KAR (8/101)	PLA (0/99)	16,67 (0,97; 284,92)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, RR (95% CI)	KAR (20/101)	PLA (19/99)	1,03 (0,59; 1,81)
	ZYP (45/207)	PLA (11/71)	1,40 (0,77; 2,56)
Przyrost masy ciała, RR (95% CI)	LUR (5/144)	PLA (7/141)	0,70 (0,23; 2,15)
	KAR (27/101)	PLA (32/99)	0,83 (0,54; 1,27)
	KWE 2010 (35/89)	PLA (30/89)	1,17 (0,79; 1,72)
	ARY (14/98)	PLA (4/48)	1,71 (0,60; 4,93)
	ZYP (17/207)	PLA (3/71)	1,94 (0,59; 6,44)
	BRE (5/97)	PLA (1/105)	5,41 (0,64; 45,51)
	KWE 2007 (5/94)	PLA (1/103)	5,48 (0,65; 46,05)
	OLA (14/224)	PLA (1/102)	6,38 (0,85; 47,83)
Funkcjonowanie społeczne (skala <i>Personal and Social Performance</i>), MD (95% CI)	KAR (N=101)	PLA ()	-7,20 (-10,85; -3,55)
	BRE (N=94)	PLA (N=100)	-4,75 (-8,59; -0,91)
Funkcjonowanie społeczne (wszystkie skale i punkty czasowe), SMD (95% CI)	KWE 2009a (N=76)	PLA (N=68)	-0,60 (-0,93; -0,26)
	KAR (N=101)	PLA (N=99)	-0,55 (-0,83; -0,26)
	ZYP (N=205)	PLA (N=70)	-0,48 (-0,75; -0,20)
	BRE (N=94)	PLA (N=100)	-0,35 (-0,63; -0,06)
	ARY (N=98)	PLA (N=48)	-0,34 (-0,68; 0,01)
	KWE 2009b (N=116)	PLA (N=119)	-0,26 (-0,52; -0,00)
	LUR (N=125)	PLA (N=121)	-0,24 (-0,49; 0,01)

[#] MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje lek, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje lek, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; MD - średnia różnica; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – ryzyko względne; SMD – standaryzowana średnia różnica; ZYP - zyprazydon.

5.3.2.2 Efthimiu 2024

W opracowaniu Efthimiu 2024 przeprowadzono ocenę skuteczności i efektywności leków antypsychotycznych w prewencji nawrotu w schizofrenii.

Wyniki opracowania Efthimiu 2024 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leku i haloperidolu pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu schizofrenii - kolejność analizowanych leków zgodnie z rosnącym ryzykiem wystąpienia nawrotu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 27. Ryzyko nawrotu u chorych ze schizofrenią na podstawie wyników badań RCT w opracowaniu Efthimiu 2024 (lek vs haloperidol).

Lek	HR (95% CI) [#]
OLA	0,25 (0,05; 1,11)

Lek	HR (95% CI) [#]
SER	0,58 (0,22; 1,53)
BRE	0,81 (0,18; 3,71)
ARY	0,92 (0,29; 2,90)
RYS	1,06 (0,46; 2,42)
KWE	1,16 (0,45; 2,98)
KAR	1,49 (0,35; 6,30)
ZYP	1,57 (0,38; 6,46)
LUR	1,74 (0,61; 4,99)

[#] Wartości HR mniejsze niż 1 faworyzują lek, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują haloperidol.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; ZYP - zyprazydon.

Połączenie wyników badań RCT i RWE spowodowało niewielkie zmiany kolejności leków w porównaniu z powyższymi danymi uzyskanymi na podstawie badań RCT (patrz tabela poniżej), przy czym należy podkreślić, że w rejestrach włączonych do opracowania nie zidentyfikowano danych dla kariprazyny. Jedynie w przypadku porównania LUR vs haloperidol obserwowano istotne statystycznie wyniki na korzyść haloperidolu.

Tab. 28. Ryzyko nawrotu u chorych ze schizofrenią na podstawie połączonych wyników badań RCT i RWE w opracowaniu Efthimiou 2024 (lek vs haloperidol).

Lek	HR (95% CI) [#]
KLO	0,61 (0,48; 0,77)
OLA	0,71 (0,57; 0,88)
SER	0,76 (0,56; 1,03)
BRE	0,78 (0,35; 1,75)
ZYP	0,90 (0,66; 1,21)
ARY	0,96 (0,76; 1,21)
RYS	0,97 (0,78; 1,21)
KWE	1,17 (0,94; 1,45)
KAR	1,44 (0,76; 2,73)
LUR	1,66 (1,09; 2,53)

[#] Wartości HR mniejsze niż 1 faworyzują lek, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują haloperidol.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; ZYP - zyprazydon.

Zgodnie z wnioskami autorów badania Efthimiou 2024, wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

5.3.2.3 McDonagh 2020

Celem badania McDonagh 2020 było porównanie leków SGA między sobą oraz z FGA w leczeniu schizofrenii na podstawie badań trwających co najmniej 12 tygodni. W przeglądzie McDonagh 2020 uwzględniono kilka punktów końcowych - poniżej zaprezentowano wyniki dla porównania kariprazyny z analizowanymi komparatorami.

W badaniach raportowano brak istotnych różnic w funkcjonowaniu społecznym pomiędzy starszymi doustnymi SGA oraz między RYS i KAR. Ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było niższe w grupie KAR w porównaniu do grupy KLO. Wyniki metaanaliz sieciowych wskazują, że przerwanie leczenia jest istotnie niższe w grupie OLA i KLO w porównaniu do m.in. KAR, LUR, KWE, RYS, ZYP, jednak w przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku porównania KAR vs KLO obserwowano odwrotną zależność, tj. mniejszą częstość występowania w grupie KAR vs KLO (OR=0,40 [95% CI: 0,17; 0,95]). Zidentyfikowano istotnie statystycznie większe ryzyko przyrostu masy ciała dla porównania RYS vs KAR (RR=1,98 [95% CI: 1,03; 3,80]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatora w częstości występowania odpowiedzi na leczenie - patrz tabela poniżej.

Tab. 29. Wyniki metaanalizy sieciowej w opracowaniu McDonagh 2020.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, RR (95% CI)*
Odpowiedź na leczenie	KAR vs BRE	0,49 (0,14; 1,63)
	KAR vs OLA	0,58 (0,25; 1,26)
	KAR vs KLO	0,59 (0,23; 1,56)
	KAR vs RYS	0,70 (0,33; 1,44)
	KAR vs ZYP	0,84 (0,36; 1,87)
	KAR vs ARY	0,86 (0,39; 1,79)
	KAR vs KWE	0,98 (0,48; 2,04)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

† RR mniejsze niż 1 faworyzuje KAR, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; ZYP - zyprazydon.

5.3.2.4 Ostuzzi 2022

Celem opracowania Ostuzzi 2022 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwpsychotycznych i długo działających leków przeciwpsychotycznych (LAI, ang. *long-acting antipsychotics*, pominiętych w niniejszej analizie) w leczeniu podtrzymującym zaburzeń ze spektrum schizofrenii.

Do opracowania włączono 92 badania obejmujące łącznie 22 645 uczestników, w tym dotyczące objętych niniejszą analizą AMI, ARY, BRE, KAR, LUR, OLA, KWE, RYS, SER i ZYP. Charakterystyka pacjentów włączonych we wszystkie badania obejmowała: średni wiek równy 39,2 lat (mediana: 39,7), średnio 38,1% (mediana: 39%) badanych stanowiły kobiety, a średni czas trwania choroby wynosił 11,90 lat (SD = 5,19). Zgodnie z oceną autorów

opracowania 34,1% badań charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu dla wyniku nawrotu choroby, a 16,7% dla wyniku tolerancji.

Wyniki porównania lek vs placebo - ranking leków

W zakresie zapobiegania nawrotom choroby wszystkie spośród ujętych w niniejszej analizie doustnych leków przeciwpsychotycznych wykazały istotną przewagę nad placebo. Największe prawdopodobieństwo skuteczności wg. SUCRA (ang. *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*, powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu) wykazano dla OLA – 75,5%, natomiast najmniejszą dla LUR - 12,7%. Kariprazyna zajęła przedostatnie miejsce z wynikiem 18,5% według SUCRA.

Żaden z przytoczonych preparatów nie wykazywał istotnych różnic w zakresie tolerancji (tj. przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) w porównaniu z PLA, poza OLA, która zajęła najwyższą pozycję w rankingu SUCRA (78,3%) i w przypadku której wykazano większą tolerancję w porównaniu z placebo. Jednocześnie wyłącznie w przypadku ARY uzyskano umiarkowaną ocenę według CINeMA, podczas gdy pozostałe preparaty uzyskały ocenę niską lub bardzo niską.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dla analizowanych substancji czynnych w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Tab. 30. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik, RR (95% CI)*.#	SUCRA
Nawroty choroby	OLA	0,27 (0,20; 0,35)	75,5%
	AMI	0,26 (0,13; 0,53)	70,5%
	BRE	0,35 (0,17; 0,73)	51,7%
	ARY	0,39 (0,28; 0,53)	45,8%
	SER	0,40 (0,21; 0,74)	41,0%
	RYS	0,45 (0,33; 0,60)	32,2%
	KWE	0,45 (0,33; 0,62)	32,0%
	ZYP	0,52 (0,34; 0,79)	20,8%
	KAR	0,56 (0,34; 0,95)	18,5%
	LUR	0,63 (0,41; 0,97)	12,7%
Tolerancja na leczenie	OLA	0,61 (0,41; 0,90)	78,3%
	AMI	0,62 (0,30; 1,27)	75,0%
	KAR	0,89 (0,42; 1,87)	53,6%
	ARY	0,90 (0,55; 1,49)	55,7%
	RYS	0,91 (0,57; 1,44)	50,8%
	ZYP	0,91 (0,49; 1,70)	45,4%
	SER	1,02 (0,44; 2,39)	36,0%

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik, RR (95% CI)*, #	SUCRA
	KWE	1,13 (0,69; 1,88)	46,9%
	LUR	1,44 (0,65; 3,18)	34,2%
	BRE	2,16 (0,37; 12,61)	33,7%

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie aktywne, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; ZYP - zyprazydon.

W grupie KAR, podobnie jak w grupach większości analizowanych komparatorów z wyjątkiem AMI, obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję wyniku na skalach oceny psychopatologicznej w porównaniu do grupy PLA. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i PLA pod względem częstości hospitalizacji z powodu nawrotu, oceny funkcjonowania, przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, podczas gdy w grupach niektórych komparatorów raportowano istotne statystycznie przewagi na korzyść leku.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, iż stosowanie ARY i OLA wiązało się z istotnie większym ryzykiem przyrostu masy ciała, natomiast stosowanie LUR powodowało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko sedacji. W przypadku KAR oraz pozostałych analizowanych komparatorów, jak również innych punktów końcowych, takich jak zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, wydłużenie odstępu QT, akatyżja, bezsenność nie obserwowano istotnych różnic w porównaniu z placebo. W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Tab. 31. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik*
Hospitalizacja z powodu nawrotu, RR (95% CI) [#]	SER	0,06 (0,01; 0,48)
	OLA	0,19 (0,07; 0,53)
	RYS	0,26 (0,09; 0,77)
	ZYP	0,38 (0,02; 8,46)
	KWE	0,38 (0,14; 1,02)
	LUR	0,56 (0,14; 2,26)
	ARY	0,80 (0,29; 2,16)
	KAR	0,98 (0,32; 3,02)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI) [#]	BRE	-4,27 (-5,13; -3,42)
	LUR	-1,71 (-2,26; -1,16)
	SER	-0,91 (-1,77; -0,05)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik*
	ZYP	-0,85 (-1,42; -0,29)
	OLA	-0,76 (-1,03; -0,49)
	RYS	-0,68 (-0,99; -0,38)
	KAR	-0,68 (-1,22; -0,14)
	ARY	-0,56 (-0,92; -0,20)
	KWE	-0,46 (-0,83; -0,10)
	AMI	-0,32 (-1,00; 0,36)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) ⁵	BRE	1,92 (1,00; 2,85)
	KWE	1,42 (0,09; 2,75)
	OLA	1,30 (-0,34; 2,94)
	KAR	0,53 (-0,28; 1,34)
	ZYP	0,49 (-0,31; 1,30)
	RYS	0,04 (-0,95; 1,03)
	LUR	-0,24 (-1,14; 0,65)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) ⁶	OLA	0,53 (0,44; 0,64)
	AMI	0,64 (0,41; 0,99)
	ARY	0,70 (0,55; 0,89)
	ZYP	0,73 (0,53; 1,00)
	RYS	0,76 (0,62; 0,94)
	KWE	0,91 (0,70; 1,18)
	BRE	0,94 (0,61; 1,43)
	LUR	1,00 (0,71; 1,40)
	KAR	1,11 (0,76; 1,63)
	SER	1,18 (0,66; 2,09)
	Sedacja, RR (95% CI) ⁶	KAR
LUR		0,59 (0,35; 0,98)
OLA		0,66 (0,33; 1,33)
RYS		0,71 (0,50; 1,02)
SER		0,90 (0,45; 1,81)
KWE		1,43 (1,11; 1,83)
ARY		1,67 (0,41; 6,85)
ZYP		2,04 (0,86; 4,84)
AMI		2,35 (0,90; 6,14)
Przyrost masy ciała, RR (95% CI) ⁶	LUR	0,69 (0,34; 1,41)
	KAR	0,75 (0,41; 1,39)
	ZYP	0,87 (0,30; 2,55)
	AMI	1,00 (0,34; 2,93)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik*
	KWE	1,45 (0,92; 2,26)
	RYS	1,48 (0,96; 2,28)
	ARY	1,87 (1,04; 3,36)
	SER	2,08 (0,89; 4,86)
	OLA	2,44 (1,61; 3,69)
	BRE	5,41 (0,59; 49,70)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI) ^a	KWE	0,70 (0,44; 1,12)
	SER	0,87 (0,37; 2,06)
	OLA	0,88 (0,61; 1,28)
	ARY	1,02 (0,66; 1,58)
	ZYP	1,04 (0,56; 1,91)
	AMI	1,21 (0,68; 2,16)
	LUR	1,04 (0,54; 2,03)
	RYS	1,33 (0,92; 1,93)
	BRE	1,62 (0,25; 10,36)
	KAR	1,70 (0,84; 3,46)
Wydłużenie odstępu QT, RR (95% CI) ^b	BRE	0,15 (0,01; 2,95)
	LUR	0,30 (0,00; 66,33)
	ZYP	0,34 (0,01; 17,21)
	OLA	0,57 (0,00; 124,04)
	RYS	0,63 (0,02; 26,15)
	SER	0,67 (0,00; 276,14)
	KAR	0,79 (0,03; 22,08)
	ARY	0,92 (0,25; 3,30)
	KWE	1,37 (0,05; 38,38)
Akatyzya, RR (95% CI) ^b	AMI	0,55 (0,26; 1,15)
	OLA	0,76 (0,46; 1,26)
	ARY	0,97 (0,61; 1,53)
	BRE	1,08 (0,07; 17,07)
	RYS	1,26 (0,67; 2,38)
	ZYP	1,44 (0,65; 3,22)
	KAR	1,92 (0,86; 4,31)
	LUR	2,24 (0,96; 6,21)
	SER	2,44 (0,96; 6,21)
	KWE	3,00 (0,12; 72,66)
Bezsennaść, RR (95% CI) ^b	OLA	0,32 (0,23; 0,44)
	RYS	0,61 (0,43; 0,87)

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik*
	AMI	0,61 (0,32; 1,15)
	KAR	0,65 (0,37; 1,15)
	BRE	0,68 (0,23; 2,02)
	LUR	0,71 (0,40; 1,25)
	KWE	0,84 (0,58; 1,23)
	ARY	1,02 (0,81; 1,30)
	ZYP	1,13 (0,75; 1,70)
	SER	1,21 (0,59; 2,47)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

^aWartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast wyższe niż 0 faworyzują placebo. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast wyższe niż 1 faworyzują placebo.

⁵Wartości SMD większe niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast niższe niż 0 faworyzują placebo.

AMI - amisulpryd; ARY - aripiprazol; BRE - breksipiprazol; CI - przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n - liczba badanych; OLA - olanzapina; p - p-value; RR - współczynnik ryzyka; RYS - rysperydon; SER - sertyndol; SMD - standaryzowana średnia różnica; ZYP - zyprazydon.

Wyniki metaanalizy sieciowej

W grupie KAR istotnie statystycznie częściej raportowano nawroty choroby w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI), hospitalizacje z powodu nawrotu choroby w porównaniu do OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS), mniejszą redukcję na skalach oceny psychopatologicznej w porównaniu do LUR i BRE (brak różnic w przypadku KAR vs AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER), słabszy wynik oceny funkcjonowania w porównaniu do BRE (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR).

Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny było istotnie statystycznie częstsze w grupie KAR w porównaniu do ARY i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI), natomiast nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i BRE, LUR, KWE, SER, ZYP, ARY, RYS, AMI, OLA pod względem tolerancji leczenia, tj. odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań dotyczących bezpieczeństwa terapii brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów. Potwierdzono korzystny wpływ KAR na przyrost masy ciała (KAR vs OLA, SER, ARY, RYS), poziom prolaktyny we krwi (KAR vs SUL, RYS) oraz odsetek występowania sedacji (KAR vs AMI, ZYP, KWE). Z drugiej strony w grupie KAR wykazano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z objawami pozapiramidowymi w porównaniu z KWE (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, RYS, AMI, LUR, ZYP, ARY, OLA, SER), akatyzią w porównaniu z OLA i AMI (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, SER, LUR, ZYP, RYS, BRE, ARY) oraz bezsennością w porównaniu z

OLA (KAR vs ARY, KWE, LUR, BRE, AMI, RYS). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i wszystkich analizowanych komparatorów w przypadku wydłużenia odstępu QT.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej dla analizowanych preparatów w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Tab. 32. Wyniki metaanalizy sieciowej – Ostuzzi 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik metaanalizy sieciowej*	Wynik metaanalizy parami
Nawroty choroby, RR (95% CI) [§]	KAR vs LUR	0,89 (0,46; 1,72)	bd
	KAR vs ZYP	1,09 (0,57; 2,09)	bd
	KAR vs KWE	1,24 (0,70; 2,22)	bd
	KAR vs RYS	1,26 (0,73; 2,18)	1,51 (0,61; 3,73)
	KAR vs SER	1,43 (0,65; 3,14)	bd
	KAR vs ARY	1,47 (0,81; 2,63)	bd
	KAR vs BRE	1,61 (0,66; 3,85)	bd
	KAR vs OLA	2,11 (1,19; 3,74)	bd
	KAR vs AMI	2,17 (0,92; 5,00)	bd
Tolerancja leczenia (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych), RR (95% CI) [§]	KAR vs BRE	0,41 (0,06; 2,78)	bd
	KAR vs LUR	0,62 (0,24; 1,59)	bd
	KAR vs KWE	0,78 (0,37; 1,67)	bd
	KAR vs SER	0,87 (0,31; 2,43)	bd
	KAR vs ZYP	0,98 (0,40; 2,38)	bd
	KAR vs ARY	0,98 (0,41; 2,33)	bd
	KAR vs RYS	0,98 (0,50; 1,92)	0,88 (0,41; 1,91)
	KAR vs AMI	1,45 (0,53; 4,00)	bd
	KAR vs OLA	1,46 (0,67; 3,21)	bd
Hospitalizacja z powodu nawrotu, RR (95% CI) [§]	KAR vs ARY	1,23 (0,27; 5,56)	bd
	KAR vs LUR	1,75 (0,29; 10,50)	bd
	KAR vs KWE	2,57 (0,58; 11,44)	bd
	KAR vs ZYP	2,59 (0,10; 70,73)	bd
	KAR vs RYS	3,74 (0,79; 17,77)	bd
	KAR vs OLA	5,16 (1,13; 23,63)	bd
	KAR vs SER	16,08 (1,55; 167,27)	bd
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI) [§]	KAR vs AMI	-0,36 (-1,21; 0,49)	bd
	KAR vs KWE	-0,22 (-0,82; 0,38)	bd
	KAR vs ARY	-0,12 (-0,75; 0,51)	bd
	KAR vs RYS	0,00 (-0,53; 0,54)	-0,17 (-0,88; 0,54)
	KAR vs OLA	0,08 (-0,48; 0,64)	bd

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik metaanalizy sieciowej*	Wynik metaanalizy parami
	KAR vs ZYP	0,17 (-0,59; 0,93)	bd
	KAR vs SER	0,23 (-0,75; 1,21)	bd
	KAR vs LUR	1,03 (0,30; 1,76)	bd
	KAR vs BRE	3,59 (2,58; 4,60)	bd
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) ⁵	KAR vs LUR	0,78 (-0,43; 1,98)	bd
	KAR vs RYS	0,49 (-0,30; 1,29)	0,48 (-0,40; 1,36)
	KAR vs ZYP	0,04 (-0,96; 1,04)	bd
	KAR vs OLA	-0,77 (-2,29; 0,76)	bd
	KAR vs KWE	-0,89 (-2,08; 0,30)	bd
	KAR vs BRE	-1,39 (-2,62; -0,16)	bd
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) ⁶	KAR vs SER	0,95 (0,49; 1,83)	bd
	KAR vs LUR	1,12 (0,68; 1,83)	bd
	KAR vs BRE	1,19 (0,67; 2,13)	bd
	KAR vs KWE	1,23 (0,80; 1,89)	bd
	KAR vs RYS	1,46 (0,99; 2,15)	1,00 (0,59; 1,71)
	KAR vs ZYP	1,53 (0,95; 2,47)	bd
	KAR vs AMI	1,72 (0,98; 3,03)	bd
	KAR vs ARY	1,59 (1,02; 2,50)	bd
	KAR vs OLA	2,10 (1,40; 3,15)	bd
Sedacja, RR (95% CI) ⁶	KAR vs AMI	0,21 (0,06; 0,71)	bd
	KAR vs ZYP	0,24 (0,08; 0,77)	bd
	KAR vs ARY	0,30 (0,06; 1,59)	bd
	KAR vs KWE	0,35 (0,15; 0,83)	bd
	KAR vs SER	0,55 (0,20; 1,55)	bd
	KAR vs RYS	0,70 (0,30; 1,59)	0,70 (0,30; 1,59)
	KAR vs OLA	0,75 (0,27; 2,09)	bd
	KAR vs LUR	0,85 (0,34; 2,11)	bd
Przyrost masy ciała, RR (95% CI) ⁶	KAR vs BRE	0,14 (0,01; 1,39)	bd
	KAR vs OLA	0,31 (0,16; 0,61)	bd
	KAR vs SER	0,36 (0,13; 0,97)	bd
	KAR vs ARY	0,40 (0,17; 0,94)	bd
	KAR vs RYS	0,51 (0,27; 0,97)	0,44 (0,17; 1,13)
	KAR vs KWE	0,52 (0,26; 1,04)	bd
	KAR vs AMI	0,75 (0,23; 2,50)	bd
	KAR vs ZYP	0,86 (0,26; 2,89)	bd
	KAR vs LUR	1,09 (0,45; 2,65)	bd

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik metaanalizy sieciowej*	Wynik metaanalizy parami
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, (95% CI) [§] RR	KAR vs BRE	1,05 (0,14; 7,69)	bd
	KAR vs RYS	1,28 (0,67; 2,45)	1,14 (0,55; 2,36)
	KAR vs AMI	1,41 (0,60; 3,33)	bd
	KAR vs LUR	1,63 (0,68; 3,95)	bd
	KAR vs ZYP	1,64 (0,69; 3,92)	bd
	KAR vs ARY	1,67 (0,74; 3,7)	bd
	KAR vs OLA	1,93 (0,94; 3,96)	bd
	KAR vs SER	1,95 (0,68; 5,60)	bd
	KAR vs KWE	2,42 (1,13; 5,16)	bd
Wydłużenie odstępu QT, RR (95% CI) [§]	KAR vs KWE	0,58 (0,01; 24,00)	bd
	KAR vs ARY	0,85 (0,02; 33,33)	bd
	KAR vs SER	1,18 (0,00; 1155,36)	bd
	KAR vs RYS	1,25 (0,04; 35,32)	1,00 (0,02; 50,40)
	KAR vs OLA	1,39 (0,01; 232,77)	bd
	KAR vs ZYP	2,28 (0,01; 389,30)	bd
	KAR vs LUR	2,65 (0,02; 454,61)	bd
	KAR vs BRE	5,00 (0,06; NE)	bd
Akatyżja, RR (95% CI) [§]	KAR vs KWE	0,64 (0,02; 17,18)	bd
	KAR vs SER	0,79 (0,27; 2,33)	bd
	KAR vs LUR	0,86 (0,38; 1,97)	bd
	KAR vs ZYP	1,33 (0,47; 3,75)	bd
	KAR vs RYS	1,53 (0,81; 2,89)	1,59 (0,79; 3,20)
	KAR vs BRE	1,79 (0,10; 33,33)	bd
	KAR vs ARY	2,00 (0,81; 5,00)	bd
	KAR vs OLA	2,52 (1,13; 5,63)	bd
	KAR vs AMI	3,57 (1,28; 10,00)	bd
Bezszenność, RR (95% CI) [§]	KAR vs ARY	0,64 (0,35; 1,16)	bd
	KAR vs KWE	0,77 (0,42; 1,41)	bd
	KAR vs LUR	0,92 (0,47; 1,82)	bd
	KAR vs BRE	0,96 (0,28; 3,33)	bd
	KAR vs AMI	1,06 (0,47; 2,44)	bd
	KAR vs RYS	1,07 (0,64; 1,78)	0,92 (0,51; 1,65)
	KAR vs OLA	2,05 (1,12; 3,76)	bd

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[§] Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują komparator. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują komparator.

^a Wartości SMD większe niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; BRE – breksiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; KWE – kwetiapina; LUR – lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; ZYP – zyprazydon

5.3.2.5 Schneider-Thoma 2022

Celem opracowania Schneider-Thoma 2022 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i kompleksowej metaanalizy sieciowej dostępnych badań RCT dotyczących doustnych i długo działających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach (LAI) w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią.

Ostatecznie do przeglądu włączono 127 badań obejmujących łącznie 18152 uczestników, dotyczące 32 różnych preparatów, w tym: KAR, ARY, BRE, LUR, OLA, KWE, RYS, SER, SUL, ZYP. Z kolei do metaanalizy sieciowej włączono 115 badań obejmujących 17594 uczestników i 31 preparatów. Wśród badań znalazło się włączone do niniejszego raportu badanie porównujące KAR vs ARY – Durgam 2015. Charakterystyka pacjentów włączonych we wszystkich badaniach obejmowała: medianę wieku równą 40 lat (IQR: 38-43), medianę kobiet równą 40% (30-50%) oraz czas trwania badania z medianą 34 tygodni (24-52 tygodnie).

Wyniki porównania lek vs placebo

W opracowaniu Schneider-Thoma 2022 autorzy preferencyjnie opierali się na porównaniach metaanalizy sieciowej, także w przypadku porównań z placebo (por. Tab. 33). W przypadku, gdy wyniki uzyskane poprzez metaanalizę sieciową były niespójne, autorzy stosowali metaanalizę parami (ang. *pairwise meta-analysis*).

Spośród ujętych w niniejszej analizie doustnych leków przeciwpsychotycznych kolejno OLA, SER, RYS, ARY, ZYP, KWE, BRE wykazały istotną przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania nawrotom choroby, natomiast istotności statystycznej nie osiągnęły wyniki w zakresie tego punktu końcowego dla KAR i LUR. Najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu wykazano w przypadku OLA – 12%, a największe w przypadku KAR z wynikiem równym 39%.

W zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny OLA, RYS, ZYP, KWE, SER, ARY, LUR i BRE wykazały istotnie statystycznie korzystniejsze od placebo wyniki, podczas gdy w przypadku KAR nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Warto wziąć pod uwagę, że 49,8% pacjentów, którzy przegrali leczenie, zrobiło to z powodu braku efektywności, natomiast jedynie 9,7% z powodu efektów ubocznych. Dlatego też punkt końcowy „przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny” odzwierciedla głównie efektywność, a nie tolerancję czy akceptację leku.

W grupie KAR, ZYP i RYS obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję wyniku w skali funkcjonowania ogólnego w porównaniu do placebo, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i PLA pod względem stosowania leków przeciwparkinsonowych, zmiany objawów ogólnych, częstości raportowania ponownej hospitalizacji i utrzymującej się remisji oraz zmiany w poziomie prolaktyny, podczas gdy w niektórych grupach komparatorów obserwowano istotne statystycznie wyniki na korzyść leków. Nie obserwowano istotnie statystycznie większego przyrostu masy ciała po zastosowaniu KAR w porównaniu do PLA, podczas gdy w grupach KWE, BRE i OLA przyrost masy ciała był istotny.

Szczegółowe wyniki porównań lek vs placebo przedstawione w postaci rankingu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tab. 33. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja, n	Wynik	Prawdopodobieństwo zdarzenia, % (95% CI)
Nawroty choroby, RR (95% CI) [§]	OLA (n=1180)	0,20 (0,09; 0,38)	12% (6-23)
	SER (n=272)	0,29 (0,07; 0,65)	17% (4-39)
	RYS (n=1018)	0,29 (0,14; 0,49)	17% (8-30)
	ARY (n=952)	0,32 (0,14; 0,56)	19% (8-34)
	ZYP (n=355)	0,40 (0,14; 0,74)	24% (8-44)
	KWE (n=939)	0,47 (0,24; 0,72)	28% (14-43)
	BRE (n=97)	0,48 (0,12; 0,95)	29% (7-57)
	LUR (n=571)	0,63 (0,25; 1,02)	38% (15-61)
	KAR (n=101)	0,65 (0,16; 1,14)	39% (10-69)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, RR (95% CI) [§]	OLA (n=624)	0,23 (0,02; 0,79)	3% (0-9)
	KWE (n=354)	0,73 (0,25; 1,55)	8% (3-17)
	LUR (n=427)	0,73 (0,19; 1,79)	8% (2-20)
	RYS (n=624)	0,97 (0,30; 2,13)	11% (3-23)
	SER (n=141)	1,09 (0,43; 2,12)	12% (5-23)
	KAR (n=101)	1,12 (0,52; 1,98)	12% (6-22)
	ARY (n=648)	1,39 (0,88; 2,01)	15% (10-22)
	SUL (n=15)	1,46 (0,20; 3,87)	16% (2-43)
	ZYP (n=355)	1,55 (0,84; 2,50)	17% (9-28)
Objawy ogólne, SMD (95% CI) [§]	OLA (n=1016)	-0,93 (-1,31; -0,56)	-
	RYS (n=539)	-0,85 (-1,22; -0,49)	-
	ZYP (n=316)	-0,68 (-1,11; -0,28)	-
	SUL (n=13)	-0,66 (-1,59; 0,26)	-

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Badana interwencja, n	Wynik	Prawdopodobieństwo zdarzenia, % (95% CI)
	LUR (n=553)	-0,52 (-0,92; -0,13)	-
	ARY (n=641)	-0,51 (-0,88; -0,13)	-
	KWE (n=531)	-0,50 (-0,84; -0,16)	-
	KAR (n=101)	-0,49 (-1,01; 0,02)	-
	BRE (n=96)	-0,42 (-0,93; 0,09)	-
Ponowna hospitalizacja, OR (95% CI) [Ⓔ]	SER (n=141)	0,02 (0,00; 0,11)	-
	ZYP (n=148)	0,11 (0,01; 2,20)	-
	OLA (n=999)	0,16 (0,05; 0,49)	-
	KWE (n=691)	0,19 (0,07; 0,53)	-
	RYS (n=108)	0,26 (0,07; 0,94)	-
	LUR (n=144)	0,55 (0,16; 1,91)	-
	ARY (n=266)	0,56 (0,15; 2,10)	-
	KAR (n=101)	0,98 (0,37; 2,58)	-
Utrzymująca się remisja, OR (95% CI) [Ⓔ]	KWE (n=436)	3,07 (0,12; 8,28)	-
	KAR (n=101)	2,10 (0,27; 3,76)	-
	ARY (n=493)	2,03 (0,24; 4,17)	-
Funkcjonowanie ogólne, SMD (95% CI) [Ⓔ]	RYS (n=68)	-0,76 (-1,30; -0,25)	-
	ZYP (n=315)	-0,55 (-0,93; -0,21)	-
	KAR (n=101)	-0,55 (-0,95; -0,14)	-
	ARY (n=248)	-0,49 (-1,00; 0,01)	-
	BRE (n=94)	-0,35 (-0,75; 0,06)	-
	KWE (n=444)	-0,34 (-0,66; -0,02)	-
	LUR (n=125)	-0,25 (-0,63; 0,14)	-
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) [Ⓔ]	OLA (n=1263)	0,35 (0,24; 0,47)	23% (16; 31)
	RYS (n=999)	0,40 (0,28; 0,54)	26% (18; 35)
	ZYP (n=355)	0,46 (0,26; 0,66)	30% (17; 43)
	KWE (n=939)	0,55 (0,40; 0,71)	36% (26; 46)
	SER (n=131)	0,56 (0,26; 0,86)	37% (17; 56)
	ARY (n=776)	0,60 (0,43; 0,76)	39% (28; 49)
	LUR (n=571)	0,67 (0,46; 0,87)	44% (30; 57)
	BRE (n=97)	0,70 (0,39; 0,98)	46% (25; 64)
	KAR (n=101)	0,80 (0,46; 1,07)	52% (30; 69)
Przyrost masy ciała, MD (95% CI) ^{Ⓔ#}	ARY (n=151)	-0,39 (-1,32; 0,54)	-
	KAR (n=100)	0,19 (-1,25; 1,63)	-
	LUR (n=140)	0,44 (-0,35; 1,23)	-
	ZYP (n=207)	0,67 (-1,09; 2,43)	-

Punkt końcowy	Badana interwencja, n	Wynik	Prawdopodobieństwo zdarzenia, % (95% CI)
	KWE (n=374)	1,74 (0,80; 2,68)	-
	BRE (n=97)	1,90 (0,09; 3,71)	-
	OLA (n=224)	2,13 (1,47; 2,79)	-
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI) ^a	ARY (n=115)	-7,81 (-15,37; -0,25)	-
	ZYP (n=115)	-1,31 (-7,84; 5,23)	-
	BRE (n=91)	-1,13 (-5,56; 3,30)	-
	KAR (n=89)	-0,31 (-8,63; 8,01)	-
	LUR (n=130)	1,81 (-1,38; 5,00)	-
	OLA (n=191)	2,97 (-0,35; 6,29)	-

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

⁵ Wartości większe niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, wartości mniejsze niż 0 faworyzują placebo.

^a Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują placebo. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują placebo.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; KWE – kwetiapina; LUR – lurazydon; MD – średnia różnica; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SER – sertyndol; SMD – standaryzowana średnia różnica; SUL – sulpiryd; ZYP – zyprazydon.

Wyniki metaanalizy sieciowej

W grupie KAR obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania ponownej hospitalizacji w porównaniu do KWE, OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, RYS, ZYP) oraz stosowania leków przeciwparkinsonowych w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR), istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do SER i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs RYS, BRE, KWE, ZYP, ARY, LUR), istotnie statystycznie większą redukcję poziomu prolaktyny w porównaniu do SUL i RYS (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, OLA, BRE, ZYP, ARY, KWE) oraz istotnie statystycznie większą częstość raportowania przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do RYS i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, ARY, LUR, KWE, SER, ZYP). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KAR a wszystkimi komparatorami, dla których zidentyfikowano dane odnośnie odsetka nawrotów, zmiany objawów ogólnych, odsetka utrzymującej się remisji, przyrostu masy ciała oraz zmiany w funkcjonowaniu ogólnym.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 34. Wyniki metaanalizy sieciowej – Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej*#
Nawroty choroby, RR (95% CI) [§]	KAR vs BRE	0,93 (0,51; 9,09)
	KAR vs LUR	1,24 (0,22; 2,06)
	KAR vs ARY	1,32 (0,63; 8,33)
	KAR vs KWE	1,54 (0,33; 2,63)
	KAR vs ZYP	2,00 (0,35; 3,31)
	KAR vs RYS	2,54 (0,53; 4,36)
	KAR vs SER	3,07 (0,42; 4,89)
	KAR vs OLA	3,63 (0,71; 6,24)
Objawy ogólne, SMD (95% CI) [§]	KAR vs BRE	-0,07 (-0,79; 0,65)
	KAR vs KWE	0,01 (-0,61; 0,63)
	KAR vs ARY	0,02 (-0,62; 0,65)
	KAR vs LUR	0,03 (-0,62; 0,68)
	KAR vs SUL	0,17 (-0,89; 1,23)
	KAR vs ZYP	0,19 (-0,46; 0,86)
	KAR vs RYS	0,36 (-0,27; 1,00)
	KAR vs OLA	0,44 (-0,20; 1,08)
Ponowna hospitalizacja, OR (95% CI) [§]	KAR vs ARY	1,75 (0,34; 9,09)
	KAR vs LUR	1,79 (0,37; 8,70)
	KAR vs RYS	3,75 (0,75; 18,66)
	KAR vs KWE	5,07 (1,26; 20,43)
	KAR vs OLA	6,15 (1,39; 27,12)
	KAR vs ZYP	9,23 (0,38; 222,46)
	KAR vs SER	61,68 (7,07; 538,26)
Utrzymująca się remisja, OR (95% CI) [§]	KAR vs KWE	0,68 (0,22; 2,16)
	KAR vs ARY	1,03 (0,41; 2,63)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, OR (95% CI) [§]	KAR vs ARY	0,67 (0,30; 1,82)
	KAR vs ZYP	0,77 (0,24; 1,86)
	KAR vs SER	1,28 (0,32; 3,56)
	KAR vs RYS	1,60 (0,33; 4,76)
	KAR vs SUL	1,62 (0,15; 7,24)
	KAR vs KWE	2,08 (0,49; 6,01)
	KAR vs LUR	2,40 (0,43; 7,76)
	KAR vs OLA	12,30 (1,18; 52,29)
Przyrost masy ciała, MD (95% CI) [§]	KAR vs SER	-3,03 (-5,76; -0,40)
	KAR vs OLA	-2,57 (-4,75; -0,56)
	KAR vs RYS	-1,89 (-3,96; 0,29)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej* [#]
	KAR vs BRE	-1,70 (-4,49; 1,11)
	KAR vs KWE	-1,58 (-3,64; 0,46)
	KAR vs ZYP	-0,25 (-2,73; 2,16)
	KAR vs ARY	0,09 (-1,99; 2,23)
	KAR vs LUR	0,14 (-2,00; 2,33)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI) [‡]	KAR vs SUL	-173,40 (-211,00; -134,95)
	KAR vs RYS	-24,58 (-39,62; -12,03)
	KAR vs LUR	-4,89 (-17,68; 6,40)
	KAR vs OLA	0,44 (-10,86; 13,78)
	KAR vs BRE	0,76 (-11,81; 13,47)
	KAR vs ZYP	0,94 (-12,49; 14,33)
	KAR vs ARY	2,97 (-8,12; 15,42)
	KAR vs KWE	10,55 (-3,99; 24,48)
Ogólne funkcjonowanie, SMD (95% CI) [§]	KAR vs RYS	0,22 (-0,45; 0,90)
	KAR vs ZYP	0,01 (-0,52; 0,56)
	KAR vs ARY	-0,05 (-0,69; 0,58)
	KAR vs BRE	-0,20 (-0,77; 0,36)
	KAR vs KWE	-0,21 (-0,72; 0,30)
	KAR vs LUR	-0,30 (-0,85; 0,26)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, OR (95% CI) [‡]	KAR vs BRE	1,08 (0,40; 4,00)
	KAR vs ARY	1,45 (0,63; 4,35)
	KAR vs LUR	1,51 (0,48; 3,55)
	KAR vs KWE	2,03 (0,69; 4,72)
	KAR vs SER	2,31 (0,55; 6,59)
	KAR vs ZYP	2,85 (0,86; 7,06)
	KAR vs RYS	3,26 (1,13; 7,43)
	KAR vs OLA	3,89 (1,38; 9,04)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[#] niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (KAR vs komparator).

[§] Wartości SMD większe niż 0 faworyzują KAR, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

[‡] Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują komparator. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują komparator.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; OR – iloraz szans; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SER - sertyndol; SMD – standaryzowana średnia różnica; SUL - sulpiryd; ZYP - zyprazydon.

5.3.3 Schizofrenia ogółem

5.3.3.1 CADTH 2022

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez CADTH oraz na podstawie raportu HTA złożonego przez Wnioskodawcę do CADTH zidentyfikowano 5 badań RCT z udziałem kariprazyny, w tym badanie Durgam 2014 i Durgam 2015, których charakterystykę i wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.3.5. Pozostałe badania zidentyfikowane przez CADTH dotyczyły porównania KAR vs PLA oraz KAR vs RYS w populacji chorych z przetrwałymi objawami negatywnymi, co nie było przedmiotem niniejszej analizy. W raporcie CADTH przedstawiono wyniki nieopublikowanego porównania pośredniego kariprazyny i komparatorów, jednak dane zostały zacznione. W raporcie opisano również opracowania wtórne Huhn 2019 (rozdz. 5.3.1.1) i Pillinger 2020 (rozdz. 5.3.1.3). Dodatkowo, w raporcie CADTH uwzględniono badania jednoramienne, m.in. wyniki przedłużonych obserwacji, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, w związku z czym odstąpiono od opisu ich wyników. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego agencja CADTH wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania kariprazyny w leczeniu schizofrenii u dorosłych w Kanadzie, przy czym warto podkreślić, że lek podlega obecnie ponownej ocenie.

5.3.3.2 Chow 2020

Celem opracowania Chow 2020 było zbadanie częstości występowania akatyzy w przypadku dziewięciu nowszych SGA, w tym KAR, ARY, BRE, LUR, RYS i ZYP u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym i dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD). Ostatecznie do opracowania włączono 177 badań obejmujących łącznie 58 069 uczestników. Wśród nich znalazło się sześć badań dotyczących leczenia schizofrenii z zastosowaniem KAR, w tym Durgam 2014 i Durgam 2015 włączone do niniejszego przeglądu.

Biorąc pod uwagę wyniki z badań dotyczących schizofrenii całkowity złożony wskaźnik akatyzy dla SGA wahał się między 2,94% a 13,04% w porównaniu z ogólną częstością występowania równą 4,03% dla placebo. Biorąc pod uwagę ujęte w niniejszej analizie preparaty w przypadku BRE wskaźnik ten był najniższy i wynosił 5,74%, dla ZYP - 8,10%, ARY - 8,71%, KAR - 12,09%, LUR - 12,31%, zaś w przypadku RYS wynosił 13,03%.

Ponadto, w oparciu o opinię ekspertów z międzynarodowego badania konsensusu dotyczącego dawkowania leków przeciwpsychotycznych oraz biorąc pod uwagę punkty odcięcia dla niskich i wysokich dawek preparatów dokonano analizy potencjalnych zależności między dawką leku a występowaniem akatyzy u pacjentów. Wykazano, iż dawkowanie preparatów może wpływać na rozwój akatyzy u pacjentów. W badaniach z zastosowaniem stałych dawek KAR, duże dawki wiązały się z większą częstością występowania akatyzy niż dawki niskie i docelowe (14,65% vs 8,97% vs 8,11%) u pacjentów ze schizofrenią. W przypadku stosowania elastycznych dawek KAR akatyzy częściej występowała wśród pacjentów

stosujących docelowe dawki preparatu (14,93%) niż wśród stosujących wysokie dawki leku (13,17%).

Tab. 35. Definicje niskich i wysokich dawek analizowanych SGA w opracowaniu Chow 2020.

Badana interwencja (n)	Niska dawka, mg/dzień	Wysoka dawka, mg/dzień	Docelowa dawka*, mg/dzień
ARY	<10	>25	10-30
BRE	<2	>3	2-4
KAR	<2	>5	1,5-6
LUR	<40	>120	37-148
RYS	<4	>6	4-8
ZYP	<120	>150	40-160

*Dawkowanie referencyjne z etykiety produktu doustnego preparatu dla schizofrenii.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; RYS – rysperydon; SGA – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji; ZYP - zyprazydon.

Tab. 36. Częstość występowania akatyzzji podczas stosowania ARY, BRE, KAR, LUR, RYS i ZYP w leczeniu schizofrenii ze względu na wielkość dawki w opracowaniu Chow 2020.

Preparat	Strategia dawkowania	Dawka	Liczba badań, n	Liczba pacjentów, n	Częstość występowania akatyzzji, n	Wskaźnik akatyzzji, %
ARY	Stała dawka	Wysoka	2	228	33	14,47
		Docelowa	7	1232	104	8,44
	Elastyczna dawka	Docelowa	78	5427	463	8,53
BRE	Stała dawka	Wysoka	2	364	25	6,87
		Niska	3	252	6	2,38
		Docelowa	2	368	17	4,62
	Elastyczna dawka	Wysoka	1	93	14	15,05
		Niska	1	89	6	6,74
		Docelowa	4	1710	97	5,67
KAR	Stała dawka	Wysoka	1	157	23	14,65
		Niska	1	145	13	8,97
		Docelowa	3	678	55	8,11
	Elastyczna dawka	Wysoka	2	281	37	13,17
		Docelowa	3	864	129	14,93
LUR	Stała dawka	Wysoka	3	285	21	7,37
		Niska	1	71	4	5,63
		Docelowa	8	1439	190	13,20
	Elastyczna dawka	Docelowa	4	1122	144	12,83

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Preparat	Strategia dawkowania	Dawka	Liczba badań, n	Liczba pacjentów, n	Częstość występowania akatyzzji, n	Wskaźnik akatyzzji, %
RYS	Stała dawka	Docelowa	10	1069	99	9,26
		Wysoka	1	113	12	10,62
	Elastyczna dawka	Docelowa	58	4097	577	14,08
ZYP	Stała dawka	Wysoka	2	254	24	9,45
		Niska	2	150	18	12,00
		Docelowa	2	749	60	8,01
	Elastyczna	Docelowa	9	1107	81	7,32

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR – kariprazyna; LUR – lurazydon; RYS – rysperydon; ZYP - zyprazydon.

BRE, LUR, KAR, ARY, ZYP i RYS są związane z występowaniem akatyzzji u pacjentów, która jest częstym skutkiem ubocznym leków przeciwpsychotycznych.

5.3.3.3 Demyttenaere 2019

Głównym celem przeglądu systematycznego Demyttenaere 2019 było porównanie częstości występowania akatyzzji w przypadku stosowania nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych (w tym KAR) w monoterapii lub leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z ciężką chorobą psychiczną (tj. schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym lub MDD), a także zbadanie cech charakterystycznych badań, wyjaśniających różnice w częstości występowania akatyzzji między poszczególnymi badaniami. Ostatecznie do opracowania włączono 12 badań dotyczących KAR, w tym 6 dotyczących leczenia schizofrenii.

W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii akatyzzja występowała stosunkowo częściej u pacjentów leczonych KAR niż w badaniach z udziałem BRE, natomiast nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy KAR i LUR. Zdecydowana większość zdarzeń w przypadku stosowania wszystkich analizowanych leków była o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i bardzo niewielki odsetek pacjentów przerwał leczenie z powodu akatyzzji. Zgodnie z treścią opracowania akatyzzja jest najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów przyjmujących kariprazynę, przy czym jest to zdarzenie niepożądane o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i zaledwie $\leq 1\%$ pacjentów ze schizofrenią przerywa leczenie z powodu akatyzzji, co oznacza, że u pacjentów leczonych kariprazyną akatyzzja jest zdarzeniem łatwym do opanowania. Większość nowych przypadków akatyzzji występuje w ciągu pierwszych 2-6 tygodni stosowania leku, a następnie gwałtownie spada.

5.3.3.4 Mohr 2022

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Mohr 2022, KAR, ARY i BRE wykazały się skutecznością w redukcji objawów schizofrenii łącznie, pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, jak również w prewencji nawrotów, jednak są heterogeniczną grupą leków i

każdy z nich charakteryzuje się własnymi, unikalnymi korzyściami terapeutycznymi - patrz tabela poniżej.

Tab. 37. Skuteczność KAR, ARY, BRE vs PLA w leczeniu schizofrenii zgodnie z opracowaniem Mohr 2022.

Punkt końcowy	KAR vs PLA	ARY vs PLA	BRE vs PLA
Leczenie zaostrzeń schizofrenii, SMD (95% CI)[#]			
Objawy ogółem	-0,34 (-0,49; -0,20)	-0,41 (-0,50; -0,32)	-0,26 (-0,39; -0,12)
Objawy pozytywne	-0,30 (-0,45; -0,16)	-0,38 (-0,48; -0,28)	-0,17 (-0,31; -0,04)
Objawy negatywne	-0,34 (-0,44; -0,20)	-0,33 (-0,41; -0,24)	-0,25 (-0,36; -0,14)
Objawy depresyjne	-0,36 (-0,63; -0,09)	-0,40 (-0,69; -0,10)	-0,16 (-0,29; -0,03)
Leczenie podtrzymujące schizofrenii, HR (95% CI)[#]			
Prewencja nawrotów	0,45 (0,28; 0,73)	0,59 (0,35; 0,71)	0,29 (0,16; 0,55)

[#] Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują PLA. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują PLA.

BRE - brekspiprazol; HR - hazard względny; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; PLA - placebo; SMD - standaryzowana średnia różnica.

5.3.3.5 Phalguni 2023

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Phalguni 2023 była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAR, BRE i LUR w leczeniu schizofrenii.

Ostatecznie do opracowania włączono 20 badań, w tym 4 badania dotyczące stosowania KAR: Durgam 2014, Durgam 2015, Durgam 2016 i Kane 2015. Wyniki dotyczące poszczególnych preparatów raportowano z uwzględnieniem poszczególnych dawek. Dawki docelowe dla KAR wynoszą 1,5-6 mg, BRE 2-4 mg, a dla LUR 37-148 mg, więc poniżej podano wyniki jedynie dla tych dawek leków. W opracowaniu przedstawiano porównania vs placebo oraz vs LUR 160 mg, przy czym te drugie nie zostały przedstawione z uwagi na przekroczenie dawki maksymalnej LUR. Autorzy przeglądu ograniczyli raportowanie wyników metaanalizy do przedstawienia wykresów porównawczych dla poszczególnych punktów końcowych bez opisu za pomocą wartości liczbowych. Dlatego zaprezentowane poniżej wnioskowanie opiera się wyłącznie na odczytach wizualnych, przez co w pewnych przypadkach nie było możliwe precyzyjne określenie istotności wyników.

KAR, BRE, LUR vs placebo

W zakresie analizy skuteczności KAR wykazała istotną statystycznie przewagę w porównaniu do placebo pod względem zmiany wyniku całkowitego PANSS, a także wyników podskali objawów negatywnych i skali CGI-S dla dawek 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, ale nie dla dawek 1,5 mg i elastycznych 1,5-4,5 mg i 3-6 mg. Dla wyniku podskali objawów pozytywnych wykazano poprawę istotną statystycznie dla dawek 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, ale nie dla dawek elastycznych. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano istotną przewagę BRE w dawkach 2 mg i 4 mg nad placebo w zakresie zmiany wyniku całkowitego skali PANSS,

natomiast w przypadku pozostałych dawek preparatu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do placebo. Podobne rezultaty osiągnięto w przypadku zmiany w zakresie negatywnych objawów w podskali PANSS oraz zmian wyniku w skali CGI-S. W przypadku zmiany w zakresie pozytywnych objawów w podskali PANSS jedynie BRE w dawce 4 mg uzyskał istotnie (wyniki na granicy istotności statystycznej) lepsze wyniki w porównaniu z placebo. LUR we wszystkich dawkach wykazał istotną statystycznie poprawę wyniku całkowitego skali PANSS, oraz wyników podskal objawów pozytywnych i negatywnych, jak i wyniku skali CGI-S.

W zakresie analizy bezpieczeństwa KAR nie powoduje istotnej statystycznie zmiany w poziomie glukozy na czczo, prolaktyny, cholesterolu całkowitego ani objawów pozapiramidowych. KAR w dawce 4,5 mg powoduje statystycznie istotne podwyższenie poziomu cholesterolu HDL, a w dawce 6 mg obniżenie poziomu cholesterolu LDL. Przyjmowanie KAR w dawkach 1,5 mg i 3 mg wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem masy ciała. Dla KAR nie wykazano istotnie statystycznie zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych, natomiast pacjenci przyjmujący KAR w dawkach 3 mg i 4,5 mg wykazywali wyższe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, a u pacjentów przyjmujących KAR w dawce 3 mg - wyższe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia przyrostu masy ciała wśród pacjentów przyjmujących BRE w dawkach 2 mg niż u pacjentów przyjmujących placebo, bez znaczących różnic między BRE 2 mg i BRE 4 mg. Wśród pacjentów przyjmujących BRE nie obserwowano istotnych różnic w poziomie glukozy na czczo, prolaktyny oraz poziomie cholesterolu całkowitego i LDL w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo. Jednocześnie zaobserwowano, iż BRE w dawkach 2 mg i 4 mg jest związany z podwyższeniem poziomu cholesterolu HDL po 6 tygodniach w porównaniu z placebo. Nie obserwowano różnic między BRE i placebo w zakresie pozapiramidowych działań niepożądanych. LUR nie powodował istotnej statystycznie zmiany w poziomie glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, cholesterolu LDL, HDL ani całkowitego, a także w zakresie objawów pozapiramidowych. LUR w dawkach 40 mg i 80 mg powodował istotny statystycznie przyrost masy ciała, a w dawce 120 mg podwyższenie poziomu prolaktyny.

Wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjenta dowolnego zdarzenia niepożądanego w ciągu 6 tygodni jest porównywalne wśród pacjentów stosujących BRE w elastycznej dawce 2-4 mg i otrzymujących placebo. Wśród pacjentów przyjmujących BRE w dawce 2 mg istotnie rzadziej dochodziło do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny lub z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 tygodni w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wśród pacjentów przyjmujących lek w dawce 4 mg i łącznie 2-4 mg nie wykazano istotnych różnic między BRE i placebo. Wśród pacjentów przyjmujących LUR nie wykazano statystycznie istotnie zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z dowolnej przyczyny lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo.

6 Badania kliniczne

6.1 Charakterystyka badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania porównujące KAR z aktywnym komparatorem, tj. Durgam 2014 (KAR vs RYS) i Durgam 2015 (KAR vs ARY) w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

6.1.1 Metody badań randomizowanych

Badania Durgam 2014 i Durgam 2015 były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi badaniami klinicznymi fazy odpowiednio II i III, w których porównano kariprazynę z placebo, natomiast dodatkowe ramię kontrolne stanowił rysperydon w badaniu Durgam 2014 i aripiprazol w badaniu Durgam 2015. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 9 tyg. (1 tyg. okres wymywania + 6 tyg. okres leczenia + 2 tyg. okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa). Liczebność populacji w badaniu Durgam 2014 wynosiła 729 pacjentów, z których część została przydzielona do grupy KAR 1,5 mg/d (N=145), KAR 3,0 mg/d (N=146), KAR=4,5 mg/d (N=147), RYS 4,0 mg/d (N=140) i PLA (N=151). Liczebność populacji w badaniu Durgam 2015 wynosiła 617 pacjentów, z których część została przydzielona do grupy KAR 3 mg/d (N=155), KAR 6 mg/d (N=157), ARY 10 mg/d (N=152) i PLA (N=153).

Bezpieczeństwo w badaniach oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali lek w okresie zaślepienia (Durgam 2014) lub otrzymali ≥ 1 dawkę leku (Durgam 2015), natomiast skuteczność oceniano w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥ 1 ocenę PANSS poza wartością wyjściową.

Tab. 38. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Durgam 2014	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy II	równoległe	65 ośrodków w USA, Indiach, Rosji, Ukrainie i Malesji	729	9 tyg. (1 tyg. okres wymywania + 6 tyg. okres leczenia + 2 tyg. okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa)	Pacjenci w wieku 18-60 lat z ostrym zaostrzeniem schizofrenii.	<ul style="list-style-type: none"> • KAR 1,5 mg/d, N=145 • KAR 3,0 mg/d, N=146 • KAR 4,5 mg/d, N=147 • RYS 4,0 mg/d, N=140 • PLA, N=151 Leki podawano w stałych dawkach.
Durgam 2015	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III	równoległe	57 ośrodków w USA, Rumunii, Rosji i Ukrainie	617	9 tyg. (1 tyg. okres wymywania + 6 tyg. okres leczenia + 2 tyg. okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa)	Pacjenci w wieku 18-60 lat z ostrym zaostrzeniem schizofrenii.	<ul style="list-style-type: none"> • KAR 3 mg/d, N=155 • KAR 6 mg/d, N=157 • ARY 10 mg/d, N=152 • PLA, N=153 Leki podawano w stałych dawkach.

Ary - arypiprazol, KAR - kariprazyna; PLA - placebo; RYS - rysperydon.

Tab. 39. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Durgam 2014	Tak	Opisane	Forest Research Institute i Gedeon Richter Plc.	Nie*	H: **	Nie
Durgam 2015	Tak	Opisane	Forest Laboratories, oddział firmy Allergan (Jersey City, New Jersey), Gedeon Richter Plc (Budapeszt, Węgry)	Nie*	H: **	Nie

* bezpieczeństwo oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali lek w okresie zaślepienia (Durgam 2014) lub otrzymali ≥ 1 dawkę leku (Durgam 2015), natomiast skuteczność oceniano w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥ 1 ocenę PANSS poza wartością wyjściową; ** założono *superiority* dla KAR/RYS/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs RYS (Durgam 2014) i KAR vs ARY (Durgam 2015).

6.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badania Durgam 2014 i Durgam 2015 charakteryzowały się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia.

Ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 40. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Durgam 2014	1*	1*	1	3	IIA
Durgam 2015	1*	1*	1	3	IIA

* brak możliwości oceny poprawności randomizacji i zaślepienia ze względu na brak opisu.

Według skali Cochrane, metodyka badań Durgam 2014 i Durgam 2015 charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku opisu metod randomizacji i zaślepienia, nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji, jak również niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie selektywnego raportowania (opisano wyniki dla wszystkich predefiniowanych punktów końcowych) i niekompletności wyników (różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Durgam 2014	nieznane*	nieznane*	nieznane*	nieznane*	niskie	niskie	nieznane [#]

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Durgam 2015	nieznane*	nieznane*	nieznane*	nieznane*	niskie	niskie	nieznane#

* brak opisu metod randomizacji i zaślepienia; # badanie finansowane w całości lub częściowo przez producenta leku.

6.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 42. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z badań RCT.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Durgam 2014	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-60 lat spełniający kryteria DSM-IV-TR dla schizofrenii (paranoidalna, dezorganizacyjna, katatoniczna lub niezróżnicowana); diagnoza schizofrenii od co najmniej 1 roku; czas trwania obecnego zaostrzenia poniżej 2 tygodni; co najmniej 1 epizod psychotyczny wymagający hospitalizacji, zmiany leków przeciwpsychotycznych lub interwencji w ciągu minionego roku; wynik PANSS na poziomie 80-120, wynik ≥ 4 (umiarkowany) dla co najmniej 2 spośród 4 objawów pozytywnych (urojenia, zachowania halucynacyjne, dezorganizacja pojęciowa, podejrzliwość/prześladowanie), wynik CGI-S ≥ 4; BMI na poziomie 18-35. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci doświadczający pierwszego epizodu psychozy; inne zaburzenia wg DSM-IV-TR, np. schizoafektywne, schizofrenopodobne, dwubiegunowe I i II; nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych (w ciągu 3 miesięcy); schizofrenia oporna na leczenie (staba odpowiedź na leczenie ≥ 2 lekami przeciwpsychotycznymi w odpowiedniej dawce i czasie trwania); zamiar lub próba samobójcza (aktywny lub w ciągu ostatnich 2 lat); inne kryteria związane z badanym lekiem, innym przyjmowanym leczeniem, medyczne lub fizyczne.
Durgam 2015	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-60 lat z aktualną diagnozą schizofrenii (paranoidalna, dezorganizacyjna, katatoniczna i/lub niezróżnicowana) według DSM-IV-TR; diagnoza schizofrenii od co najmniej 1 roku; co najmniej 1 epizod psychotyczny wymagający hospitalizacji lub zmiany 	<ul style="list-style-type: none"> Inne zaburzenia wg DSM-IV-TR, np. schizoafektywne, schizofrenopodobne, dwubiegunowe, itd., których nasilenie mogłoby zakłócać udział w badaniu; pierwszy epizod psychotyczny; nadużywanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych (w ciągu ostatnich 3 miesięcy);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>leku przeciwpsychotycznego w ciągu minionego roku;</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania obecnego zaostrzenia poniżej 2 tygodni zgodnie z ustrukturyzowanym wywiadem klinicznym według DSM-IV oraz zgodnie z wywiadem przeprowadzonym z pacjentami, opiekunami i innymi informatorami; • wynik CGI-S ≥ 4, wynik PANSS na poziomie 80-120, wynik ≥ 4 (umiarkowany) dla co najmniej 2 spośród 4 objawów pozytywnych (urojenia, zachowania halucynacyjne, dezorganizacja pojęciowa, podejrzliwość/prześladowanie). 	<ul style="list-style-type: none"> • próba samobójcza (w ciągu ostatnich 2 lat); • ryzyko samobójstwa (według oceny badacza na podstawie wywiadu psychiatrycznego lub informacji zebranych według skali C-SSRS); • oporność na leczenie (słaba odpowiedź na leczenie ≥ 2 lekami przeciwpsychotycznymi w odpowiedniej dawce i czasie trwania w ciągu ostatnich 2 lat); • BMI < 18 lub > 40; • ciąża lub karmienie piersią; • inne uwarunkowania medyczne, które mogłyby zakłócić udział w badaniu; • konieczność przyjmowania innych leków psychotropowych z wyjątkiem lorazepamu stosowanego w celu leczenia pobudzenia, niepokoju, drażliwości i wrogości; zolpidemu, zaleplonu, wodzianu chloralu lub eszopiklonu stosowanych w celu leczenia bezsenności; difenhydraminy i benzotropiny stosowanych na objawy pozapiramidowe oraz propranololu na akatyzię.

BMI - wskaźnik masy ciała; CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity*); C-SSRS - *Columbia Suicide Severity Rating Scale*; DSM-IV-TR - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision*; PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*).

6.1.4 Charakterystyka populacji

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 przedstawiono w poniższych tabelach.

Średnia wieku w badaniu Durgam 2014 wynosiła 36-37 lat. Większość populacji stanowili pacjenci rasy białej, mężczyźni, z BMI na granicy wagi prawidłowej i nadwagi. Spośród typów schizofrenii przeważała schizofrenia paranoidalna ze średnim czasem trwania 11-12 lat. Pacjenci dotychczas odbyli średnio 7,5 hospitalizacji psychiatrycznych i ok. 20% z nich miało próbę samobójczą w wywiadzie.

Tab. 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Durgam 2014.

Charakterystyka	KAR 1,5 mg/d (N=145)	KAR 3,0 mg/d (N=146)	KAR 4,5 mg/d (N=147)	RYS 4,0 mg/d (N=140)
Wiek, średnia (SD), lata	36,8 (9,6)	37,1 (10,4)	35,8 (10,8)	36,5 (11,1)
Mężczyźni, n (%)	93 (64,1)	107 (73,3)	103 (70,1)	98 (70,0)
Rasa, n (%)				
- biała	77 (53,1)	71 (48,6)	75 (51,0)	67 (47,9)
- czarna/Afroamerykanie	32 (22,1)	38 (26,0)	32 (21,8)	35 (25,0)
- azjatycka	34 (23,4)	37 (25,3)	39 (26,5)	37 (26,4)
- inna	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Masa ciała, średnia (SD), kg	71,7 (17,7)	74,8 (16,3)	72,4 (16,6)	75,1 (18,2)
BMI, średnia (SD), kg/m ²	24,9 (4,9)	25,6 (4,6)	24,8 (4,2)	25,8 (4,8)
Typ schizofrenii, n (%)				
- zdezorganizowana	5 (3,4)	7 (4,8)	4 (2,7)	8 (5,7)
- katatoniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
- paranoidalna	131 (90,3)	132 (90,4)	134 (91,2)	121 (86,4)
- niezróżnicowana	9 (6,2)	7 (4,8)	8 (5,4)	10 (7,1)
Czas trwania schizofrenii, średnia (SD), lata	11,4 (8,7)	11,2 (8,6)	11,1 (9,8)	12,3 (9,9)
Liczba wcześniejszych hospitalizacji psychiatrycznych, średnia (SD)	6,3 (8,4)	5,6 (6,5)	7,0 (8,6)	6,3 (8,1)
Próba samobójcza w wywiadzie, n (%)	32 (22,1)	28 (19,2)	31 (21,1)	22 (15,7)
Przemoc w wywiadzie, n (%)	20 (13,8)	11 (7,5)	11 (7,5)	15 (10,7)

Średnia wieku w badaniu Durgam 2015 wynosiła 38-39 lat. Większość populacji stanowili pacjenci rasy białej, mężczyźni, o masie ciała zbliżonej do prawidłowej. Średni czas trwania schizofrenii wynosił 11-12 lat. Pacjenci dotychczas odbyli średnio 7,5 hospitalizacji psychiatrycznych i ok. 20% z nich miało próbę samobójczą w wywiadzie.

Tab. 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Durgam 2015.

Charakterystyka	KAR 3 mg/d (N=155)	KAR 6 mg/d (N=157)	ARY 10 mg/d (N=152)
Wiek, średnia (SD), lata	37,9 (10,6)	38,6 (10,6)	39,3 (10,8)
Mężczyźni, n (%)	99 (63,9)	100 (63,7)	94 (61,8)
Rasa, n (%)			
- czarna	32 (20,6)	36 (22,9)	33 (21,7)
- biała	102 (65,8)	101 (64,3)	99 (65,1)
- inna	4 (2,6)	3 (1,9)	4 (2,6)
Masa ciała, średnia (SD), kg	77,2 (18,1)	78,1 (16,0)	79,5 (17,1)

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Charakterystyka	KAR 3 mg/d (N=155)	KAR 6 mg/d (N=157)	ARY 10 mg/d (N=152)
Obwód talii, średnia (SD), cm	88,3 (14,3)	88,9 (13,5)	89,3 (14,3)
Czas trwania schizofrenii, średnia (SD), lata	12,4 (8,7)	11,7 (9,0)	12,4 (8,9)
Liczba wcześniejszych hospitalizacji psychiatrycznych, średnia (SD)	7,3 (6,6)	7,6 (7,2)	7,5 (9,4)
Próba samobójcza w wywiadzie, n (%)	35 (22,6)	29 (18,5)	32 (21,1)

Proces randomizacji w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

6.1.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. W obu badaniach RCT pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku skali PANSS.

Tab. 45. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe
Durgam 2014	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku skali PANSS. 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku skali CGI-S, CGI-I, NSA-16; zdarzenia niepożądane (TEAEs); wyniki badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych, pomiar parametrów życiowych, masy ciała, 12-odprowadzeniowe EKG; ocena objawów pozapiramidowych według skal AIMS, BARS i SAS.
Durgam 2015	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku skali PANSS. 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku skali CGI-S, CGI-I, NSA-16, SQLS-R4, CDR (pomiar uwagi) i CTT; zdarzenia niepożądane (TEAEs); wyniki badań laboratoryjnych, pomiar parametrów życiowych, C-SSRS, wyniki badania przedmiotowego, okulistycznego, 12-odprowadzeniowe EKG i ocena objawów pozapiramidowych według skal AIMS, BARS i SAS.

AIMS - skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*); BARS - skala oceny akatyzy Barnesesa (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); CDR - *Cognitive Drug Research*; CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity*); C-SSRS - skala oceny myśli i zachowań samobójczych (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*); CTT - Kolorowy Test Połączeń (ang. *Color Trails Test*); NSA-

16 - ocena objawów negatywnych (ang. *16-item Negative Symptom Assessment*); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); SAS - skala Simpsona-Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); SQLS-R4 - skala mierząca jakość życia u chorych ze schizofrenią - wydanie 4 (ang. *Schizophrenia Quality of Life Scale - Revision 4*); TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

6.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów w badaniach RCT, którzy przerwali leczenie wraz z przyczynami przerwania leczenia.

W badaniu Durgam 2014 średnio 35% pacjentów przerwało leczenie w grupie KAR i 28% w grupie RYS, natomiast w badaniu Durgam 2015 - 36% w grupie KAR i 25% w grupie ARY. Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach było wycofanie zgody, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie.

Tab. 46. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Randomizowani/populacja ITT, N	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia cz. 1.					
				Wycofanie zgody, n (%)	ZN, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)
Durgam 2014									
KAR 1,5	145/140	90 (62,1)	55 (37,9)	18 (12,4)	14 (9,7)	18 (12,4)	2 (1,4)	1 (0,7)	2 (1,4)
KAR 3,0	146/140	96 (65,8)	50 (34,2)	22 (15,1)	8 (5,5)	17 (11,6)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0)
KAR 4,5	147/145	98 (66,7)	49 (33,3)	16 (10,9)	12 (8,2)	15 (10,2)	3 (2,0)	0 (0)	3 (2,0)
RYS 4,0	140/138	101 (72,1)	39 (27,9)	15 (10,7)	13 (9,3)	10 (7,1)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Durgam 2015									
KAR 3	155/151	104 (67,1)	51 (32,9)	19 (12,3)	15 (9,7)	15 (9,7)	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)
KAR 6	157/154	97 (61,8)	60 (38,2)	25 (15,9)	20 (12,7)	14 (8,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
ARY 10	152/150	114 (75,0)	38 (25,0)	15 (9,9)	14 (9,2)	8 (5,3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)

6.2 Wyniki badań klinicznych - ocena skuteczności

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące kariprazynę z rysperydonem (Durgam 2014) i kariprazynę z aripiprazolem (Durgam 2015) w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 9 tyg., w tym 6 tyg. aktywnego leczenia.

Obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne; wszystkie dawki KAR), CGI-S (dawki 1,5 mg/d i 3,0 mg/d, brak różnic w przypadku dawki 4,5 mg) oraz CGI-I (wszystkie dawki z wyjątkiem modelu MMRM dla dawki KAR 4,5 mg/d) w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS. W grupie KAR 1,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do grupy RYS i brak istotnych statystycznie różnic w przypadku dawek KAR 3,0 i 4,5 mg w porównaniu z RYS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i RYS w przypadku zmiany objawów negatywnych według skali PANSS, wyniku całkowitego skali NSA-16 oraz wyniku dla objawów negatywnych według skali NSA-16.

Na podstawie wyników badania Durgam 2015, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS, zmiany wyniku skali CGI-S, zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS, zmiany wyniku całkowitego i objawów negatywnych według skali NSA-16, zmiany jakości życia, witalności i objawów psychospołecznych według skali SQLS-R4, zmiany siły i ciągłości uwagi według CDR oraz zmiany wyniku skali CGI-I, jak również odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Szczegółowe wyniki porównań KAR z RYS i KAR z ARY przedstawiono w tabelach poniżej. Dodatkowo, w jednej z tabel, przedstawiono wyniki badania Durgam 2014 na podstawie opracowania Leucht 2022, gdzie skumulowano dawki KAR w jedno ramię.

Tab. 47. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - zmiana wyniku poszczególnych skal.

Punkt końcowy	Porównanie	Model	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
PANSS wynik całkowity	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-19,4 (18,93)/140	-26,9 (18,80)/138	7,50 [3,06; 11,94]	0,0009
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-21,3 (21,30)/140	-29,3 (19,97)/138	8,00 [3,15; 12,85]	0,001
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-20,7 (18,93)/140	-26,9 (18,80)/138	6,20 [1,76; 10,64]	0,006
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-21,5 (20,11)/140	-29,3 (19,97)/138	7,80 [3,09; 12,51]	0,001
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-22,3 (19,27)/145	-26,9 (18,80)/138	4,60 [0,16; 9,04]	0,04
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-23,8 (20,47)/145	-29,3 (19,97)/138	5,50 [0,79; 10,21]	0,02
CGI-S	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-1,0 (1,18)/140	-1,5 (1,17)/138	0,50 [0,22; 0,78]	0,0004
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-1,2 (1,18)/140	-1,6 (1,17)/138	0,40 [0,12; 0,68]	0,005
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-1,1 (1,18)/140	-1,5 (1,17)/138	0,40 [0,12; 0,68]	0,005
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-1,2 (1,18)/140	-1,6 (1,17)/138	0,40 [0,12; 0,68]	0,005
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-1,3 (1,20)/145	-1,5 (1,17)/138	0,20 [-0,08; 0,48]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-1,5 (1,20)/145	-1,6 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
PANSS objawy pozytywne	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-6,1 (5,92)/140	-9,5 (5,87)/138	3,40 [2,01; 4,79]	<0,00001
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-6,8 (7,10)/140	-10,3 (7,05)/138	3,50 [1,84; 5,16]	<0,0001
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-7,0 (5,92)/140	-9,5 (5,87)/138	2,50 [1,11; 3,89]	0,0004
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-7,4 (7,10)/140	-10,3 (7,05)/138	2,90 [1,24; 4,56]	0,0006
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-7,5 (6,02)/145	-9,5 (5,87)/138	2,00 [0,61; 3,39]	0,005
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-8,3 (7,22)/145	-10,3 (7,05)/138	2,00 [0,34; 3,66]	0,02
PANSS objawy negatywne	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-4,2 (4,73)/140	-5,1 (4,70)/138	0,90 [-0,21; 2,01]	ns
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-4,8 (4,73)/140	-5,8 (4,70)/138	1,00 [-0,11; 2,11]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-4,5 (4,73)/140	-5,1 (4,70)/138	0,60 [-0,51; 1,71]	ns

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	Model	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-4,9 (4,73)/140	-5,8 (4,70)/138	0,90 [-0,21; 2,01]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-5,0 (4,82)/145	-5,1 (4,70)/138	0,10 [-1,01; 1,21]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-5,5 (4,82)/145	-5,8 (4,70)/138	0,30 [-0,81; 1,41]	ns
NSA-16 wynik całkowity	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-7,7 (9,47)/140	-9,6 (9,40)/138	1,90 [-0,32; 4,12]	ns
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-9,7 (10,65)/140	-11,1 (10,57)/138	1,40 [-1,09; 3,89]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-8,3 (9,47)/140	-9,6 (9,40)/138	1,30 [-0,92; 3,52]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-9,6 (10,65)/140	-11,1 (10,57)/138	1,50 [-0,99; 3,99]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-9,3 (9,63)/145	-9,6 (9,40)/138	0,30 [-1,92; 2,52]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-10,5 (10,84)/145	-11,1 (10,57)/138	0,60 [-1,89; 3,09]	ns
NSA-16 objawy negatywne	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-0,6 (1,18)/140	-0,7 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-0,8 (1,18)/140	-0,8 (1,17)/138	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-0,6 (1,18)/140	-0,7 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-0,7 (1,18)/140	-0,8 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-0,6 (1,20)/145	-0,7 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-0,7 (1,20)/145	-0,8 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
CGI-I	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	3,0 (1,18)/140	2,5 (1,17)/138	0,50 [0,22; 0,78]	0,0004
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	2,8 (1,18)/140	2,3 (1,17)/138	0,50 [0,22; 0,78]	0,0004
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	2,9 (1,18)/140	2,5 (1,17)/138	0,40 [0,12; 0,68]	0,005
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	2,7 (1,18)/140	2,3 (1,17)/138	0,40 [0,12; 0,68]	0,005
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	2,8 (1,20)/145	2,5 (1,17)/138	0,30 [0,02; 0,58]	0,03
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	2,5 (1,20)/145	2,3 (1,17)/138	0,20 [-0,08; 0,48]	ns

CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity*); KAR - kariprazyna; LOCF - ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. *last observation carried forward*); MD - średnia różnica; MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed-effects model for repeated measures*); NSA-16 - ocena objawów negatywnych (ang. *16-item Negative Symptom Assessment*); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); RYS - rysperydon; SD - odchylenie standardowe.

Tab. 48. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - odpowiedź na leczenie (≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych).

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Odpowiedź na leczenie	KAR 1,5 vs RYS	44/140 (31,4)	60/138 (43,5)	0,60 [0,36; 0,97], p=0,04	-0,12 [-0,23; -0,01], p=0,04	na
	KAR 3,0 vs RYS	50/140 (35,7)	60/138 (43,5)	0,72 [0,45; 1,17], p=ns	-0,08 [-0,19; 0,04], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	52/145 (35,9)	60/138 (43,5)	0,73 [0,45; 1,17], p=ns	-0,08 [-0,19; 0,04], p=ns	na

CI - przedział ufności; KAR - kariprazyna; NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. *number needed to treat*); OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; RYS - rysperydon.

Tab. 49. Wyniki badania Durgam 2014 według opracowania Leucht 2022.

Punkt końcowy	Porównanie	Miara wyniku	Wynik	p
Objawy ogółem	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	0,34 (0,15; 0,53)	p<0,05 (przewaga RYS)
Objawy pozytywne	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	0,39 (0,20; 0,58)	p<0,05 (przewaga RYS)
Objawy negatywne	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	0,15 (-0,04; 0,34)	p=ns
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	KAR vs RYS	OR (95% CI)	1,40 (0,92; 1,13)	p=ns

KAR - kariprazyna; OR - iloraz szans; RYS - rysperydon; SMD - standaryzowana średnia różnica.

Tab. 50. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - zmiana wyniku poszczególnych skal.

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
PANSS - wynik całkowity	KAR 3 vs ARY	-20,2 (18,43)/151	-21,2 (17,15)/150	1,00 [-3,02; 5,02]	ns
	KAR 6 vs ARY	-23 (18,61)/154	-21,2 (17,15)/150	-1,80 [-5,82; 2,22]	ns
CGI-S	KAR 3 vs ARY	-1,4 (1,23)/151	-1,4 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
	KAR 6 vs ARY	-1,5 (1,24)/154	-1,4 (1,22)/150	-0,10 [-0,38; 0,18]	ns
PANSS - objawy pozytywne	KAR 3 vs ARY	-6,8 (6,14)/151	-7,2 (4,90)/150	0,40 [-0,85; 1,65]	ns
	KAR 6 vs ARY	-7,5 (6,20)/154	-7,2 (4,90)/150	-0,30 [-1,55; 0,95]	ns
PANSS - objawy negatywne	KAR 3 vs ARY	-4,4 (4,92)/151	-4,2 (3,67)/150	-0,20 [-1,18; 0,78]	ns
	KAR 6 vs ARY	-4,7 (4,96)/154	-4,2 (3,67)/150	-0,50 [-1,48; 0,48]	ns
PANSS - objawy ogólne	KAR 3 vs ARY	-9,6 (8,60)/151	-10,4 (8,57)/150	0,80 [-1,14; 2,74]	ns
	KAR 6 vs ARY	-11,3 (8,69)/154	-10,4 (8,57)/150	-0,90 [-2,84; 1,04]	ns
PANSS - funkcje poznawcze	KAR 3 vs ARY	-3,2 (2,46)/151	-3,0 (2,45)/150	-0,20 [-0,75; 0,35]	ns
	KAR 6 vs ARY	-3,3 (2,48)/154	-3,0 (2,45)/150	-0,30 [-0,85; 0,25]	ns
PANSS - objawy depresyjne	KAR 3 vs ARY	-3 (2,46)/151	-3,3 (2,45)/150	0,30 [-0,25; 0,85]	ns
	KAR 6 vs ARY	-3,4 (2,48)/154	-3,3 (2,45)/150	-0,10 [-0,65; 0,45]	ns
NSA-16 - wynik całkowity	KAR 3 vs ARY	-6,6 (9,83)/151	-7,2 (9,80)/150	0,60 [-1,62; 2,82]	ns
	KAR 6 vs ARY	-7,5 (9,93)/154	-7,2 (9,80)/150	-0,30 [-2,52; 1,92]	ns
NSA-16 - objawy negatywne	KAR 3 vs ARY	-0,5 (1,23)/151	-0,6 (1,22)/150	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
	KAR 6 vs ARY	-0,6 (1,24)/154	-0,6 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
SQLS-R4 - wynik całkowity	KAR 3 vs ARY	-9,9 (19,66)/151	-12,8 (19,60)/150	2,90 [-1,54; 7,34]	ns
	KAR 6 vs ARY	-11,5 (19,86)/154	-12,8 (19,60)/150	1,30 [-3,14; 5,74]	ns
SQLS-R4 witalność	KAR 3 vs ARY	-3,6 (8,60)/151	-4,6 (7,35)/150	1,00 [-0,81; 2,81]	ns
	KAR 6 vs ARY	-4,4 (7,45)/154	-4,6 (7,35)/150	0,20 [-1,46; 1,86]	ns

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
SQLS-R4 - objawy psychospołeczne	KAR 3 vs ARY	-6,3 (13,52)/151	-8,0 (12,25)/150	1,70 [-1,21; 4,61]	ns
	KAR 6 vs ARY	-7,1 (12,41)/154	-8,0 (12,25)/150	0,90 [-1,87; 3,67]	ns
CDR - siła uwagi	KAR 3 vs ARY	-59,0 (-1810,2; 2863,3)*	44,2 (-2769,8; 4517,8)*	na	na
	KAR 6 vs ARY	5,7 (-4339,2; 4058,6)*	44,2 (-2769,8; 4517,8)*	na	na
CDR - ciągłość uwagi	KAR 3 vs ARY	2,0 (-40,0; 45,0)*	0,00 (-57,0; 60,0)*	na	na
	KAR 6 vs ARY	1,0 (-56,0; 52,0)*	0,00 (-57,0; 60,0)*	na	na
CGI-I	KAR 3 vs ARY	2,7 (1,23)/151	2,7 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
	KAR 6 vs ARY	2,7 (1,24)/154	2,7 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns

* mediana (zakres).

ARY - aripiprazol; CDR - *Cognitive Drug Research*; CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity*); KAR - kariprazyna; NSA-16 - ocena objawów negatywnych (ang. *16-item Negative Symptom Assessment*); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); SQLS-R4 - skala mierząca jakość życia u chorych ze schizofrenią - wydanie 4 (ang. *Schizophrenia Quality of Life Scale - Revision 4*).

Tab. 51. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - odpowiedź na leczenie (≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych).

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	ARY, n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Odpowiedź na leczenie	KAR 3 vs ARY	37/151 (24,5)	45/150 (30,0)	0,76 [0,46; 1,26], p=ns	-0,05 [-0,16; 0,05], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	49/154 (31,8)	45/150 (30,0)	1,09 [0,67; 1,77], p=ns	0,02 [-0,09; 0,12], p=ns	na

ARY - aripiprazol; CI - przedział ufności; KAR - kariprazyna; NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. *number needed to treat*); OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka.

6.3 Wyniki badań klinicznych - ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące kariprazynę z rysperydonem (Durgam 2014) i kariprazynę z aripiprazolem (Durgam 2015) w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 9 tyg., w tym 6 tyg. aktywnego leczenia.

W badaniu Durgam 2014 sedacja występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 1,5 mg/d i KAR 3 mg/d w porównaniu do RYS, natomiast kolejne zaostrzenie lub pogorszenie schizofrenii występowało istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 4,5 mg/d w porównaniu do RYS. W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

W badaniu Durgam 2015 nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyżja występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 6 mg/d w porównaniu do ARY. W grupie KAR 6 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu do grupy ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Szczegółowe wyniki porównań KAR z RYS i KAR z ARY przedstawiono w tabelach poniżej. Dodatkowo, w jednej z tabel, przedstawiono wyniki badania Durgam 2014 na podstawie opracowania Leucht 2022, gdzie skumulowano dawki KAR w jedno ramię.

Tab. 52. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p	NNH [95% CI]
TEAEs	KAR 1,5 vs RYS	99/145 (68,3)	95/140 (67,9)	1,02 [0,62; 1,68], p=ns	0,00 [-0,10; 0,11], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	104/146 (71,2)	95/140 (67,9)	1,17 [0,71; 1,94], p=ns	0,03 [-0,07; 0,14], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	108/147 (73,5)	95/140 (67,9)	1,31 [0,79; 2,18], p=ns	0,06 [-0,05; 0,16], p=ns	na
SAEs	KAR 1,5 vs RYS	5/145 (3,4)	3/140 (2,1)	1,63 [0,38; 6,96], p=ns	0,01 [-0,03; 0,05], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	0/146 (0,0)	3/140 (2,1)	0,13 [0,01; 2,62], p=ns	-0,02 [-0,05; 0,01], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	4/147 (2,7)	3/140 (2,1)	1,28 [0,28; 5,81], p=ns	0,01 [-0,03; 0,04], p=ns	na
Bezsenność	KAR 1,5 vs RYS	15/145 (10,3)	21/140 (15,0)	0,65 [0,32; 1,33], p=ns	-0,05 [-0,12; 0,03], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	24/146 (16,4)	21/140 (15,0)	1,11 [0,59; 2,11], p=ns	0,01 [-0,07; 0,10], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	24/147 (16,3)	21/140 (15,0)	1,11 [0,58; 2,09], p=ns	0,01 [-0,07; 0,10], p=ns	na
Objawy pozapiramidowe	KAR 1,5 vs RYS	13/145 (9,0)	18/140 (12,9)	0,67 [0,31; 1,42], p=ns	-0,04 [-0,11; 0,03], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	13/146 (8,9)	18/140 (12,9)	0,66 [0,31; 1,41], p=ns	-0,04 [-0,11; 0,03], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	17/147 (11,6)	18/140 (12,9)	0,89 [0,44; 1,80], p=ns	-0,01 [-0,09; 0,06], p=ns	na
Ból głowy	KAR 1,5 vs RYS	16/145 (11,0)	12/140 (8,6)	1,32 [0,60; 2,91], p=ns	0,02 [-0,04; 0,09], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	10/146 (6,8)	12/140 (8,6)	0,78 [0,33; 1,88], p=ns	-0,02 [-0,08; 0,04], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	12/147 (8,2)	12/140 (8,6)	0,95 [0,41; 2,19], p=ns	-0,00 [-0,07; 0,06], p=ns	na
Sedacja	KAR 1,5 vs RYS	7/145 (4,8)	16/140 (11,4)	0,39 [0,16; 0,99], p=0,05	-0,07 [-0,13; -0,00], p=0,04	na
	KAR 3 vs RYS	7/146 (4,8)	16/140 (11,4)	0,39 [0,16; 0,98], p=0,05	-0,07 [-0,13; -0,00], p=0,04	na
	KAR 4,5 vs RYS	12/147 (8,2)	16/140 (11,4)	0,69 [0,31; 1,51], p=ns	-0,03 [-0,10; 0,04], p=ns	na
Akatyżja	KAR 1,5 vs RYS	13/145 (9,0)	12/140 (8,6)	1,05 [0,46; 2,39], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	14/146 (9,6)	12/140 (8,6)	1,13 [0,50; 2,54], p=ns	0,01 [-0,06; 0,08], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	11/147 (7,5)	12/140 (8,6)	0,86 [0,37; 2,02], p=ns	-0,01 [-0,07; 0,05], p=ns	na

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p	NNH [95% CI]
Nudności	KAR 1,5 vs RYS	7/145 (4,8)	8/140 (5,7)	0,84 [0,30; 2,37], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,04], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	11/146 (7,5)	8/140 (5,7)	1,34 [0,52; 3,45], p=ns	0,02 [-0,04; 0,08], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	11/147 (7,5)	8/140 (5,7)	1,33 [0,52; 3,42], p=ns	0,02 [-0,04; 0,08], p=ns	na
Zawroty głowy	KAR 1,5 vs RYS	5/145 (3,4)	8/140 (5,7)	0,59 [0,19; 1,85], p=ns	-0,02 [-0,07; 0,03], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	3/146 (2,1)	8/140 (5,7)	0,35 [0,09; 1,33], p=ns	-0,04 [-0,08; 0,01], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	9/147 (6,1)	8/140 (5,7)	1,08 [0,40; 2,87], p=ns	0,00 [-0,05; 0,06], p=ns	na
Schizofrenia	KAR 1,5 vs RYS	7/145 (4,8)	1/140 (0,7)	7,05 [0,86; 58,07], p=ns	0,04 [0,00; 0,08], p=0,03	na
	KAR 3 vs RYS	6/146 (4,1)	1/140 (0,7)	5,96 [0,71; 50,13], p=ns	0,03 [-0,00; 0,07], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	9/147 (6,1)	1/140 (0,7)	9,07 [1,13; 72,52], p=0,04	0,05 [0,01; 0,10], p=0,01	18 [10; 77]
Wymioty	KAR 1,5 vs RYS	4/145 (2,8)	4/140 (2,9)	0,96 [0,24; 3,93], p=ns	-0,00 [-0,04; 0,04], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	9/146 (6,2)	4/140 (2,9)	2,23 [0,67; 7,43], p=ns	0,03 [-0,01; 0,08], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	8/147 (5,4)	4/140 (2,9)	1,96 [0,58; 6,65], p=ns	0,03 [-0,02; 0,07], p=ns	na
Lęk	KAR 1,5 vs RYS	6/145 (4,1)	3/140 (2,1)	1,97 [0,48; 8,04], p=ns	0,02 [-0,02; 0,06], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	8/146 (5,5)	3/140 (2,1)	2,65 [0,69; 10,19], p=ns	0,03 [-0,01; 0,08], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	7/147 (4,8)	3/140 (2,1)	2,28 [0,58; 9,01], p=ns	0,03 [-0,02; 0,07], p=ns	na
Zaparcia	KAR 1,5 vs RYS	14/145 (9,7)	13/140 (9,3)	1,04 [0,47; 2,31], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	9/146 (6,2)	13/140 (9,3)	0,64 [0,27; 1,55], p=ns	-0,03 [-0,09; 0,03], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	7/147 (4,8)	13/140 (9,3)	0,49 [0,19; 1,26], p=ns	-0,05 [-0,10; 0,01], p=ns	na
Drżenie	KAR 1,5 vs RYS	5/145 (3,4)	10/140 (7,1)	0,46 [0,15; 1,39], p=ns	-0,04 [-0,09; 0,02], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	6/146 (4,1)	10/140 (7,1)	0,56 [0,20; 1,58], p=ns	-0,03 [-0,08; 0,02], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	3/147 (2,0)	10/140 (7,1)	0,27 [0,07; 1,01], p=ns	-0,05 [-0,10; -0,00], p=0,04	na
	KAR 1,5 vs RYS	3/145 (2,1)	7/140 (5,0)	0,40 [0,10; 1,58], p=ns	-0,03 [-0,07; 0,01], p=ns	na

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p	NNH [95% CI]
Wzrost masy ciała	KAR 3 vs RYS	5/146 (3,4)	7/140 (5,0)	0,67 [0,21; 2,17], p=ns	-0,02 [-0,06; 0,03], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	0/147 (0,0)	7/140 (5,0)	0,06 [0,00; 1,07], p=ns	-0,05 [-0,09; -0,01], p=0,01	na
≥7% wzrost masy ciała (BMI 18,5- <25 kg/m ²)	KAR 1,5 vs RYS	9/78 (11,5)	10/61 (16,4)	0,67 [0,25; 1,76], p=ns	-0,05 [-0,17; 0,07], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	9/66 (13,6)	10/61 (16,4)	0,81 [0,30; 2,14], p=ns	-0,03 [-0,15; 0,10], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	3/81 (3,7)	10/61 (16,4)	0,20 [0,05; 0,75], p=0,02	-0,13 [-0,23; -0,03], p=0,01	na
≥7% wzrost masy ciała (BMI 25-<30 kg/m ²)	KAR 1,5 vs RYS	2/30 (6,7)	7/40 (17,5)	0,34 [0,06; 1,75], p=ns	-0,11 [-0,26; 0,04], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	4/47 (8,5)	7/40 (17,5)	0,44 [0,12; 1,62], p=ns	-0,09 [-0,23; 0,05], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	3/42 (7,1)	7/40 (17,5)	0,36 [0,09; 1,51], p=ns	-0,10 [-0,24; 0,04], p=ns	na
≥7% wzrost masy ciała (BMI ≥30 kg/m ²)	KAR 1,5 vs RYS	1/26 (3,8)	5/30 (16,7)	0,20 [0,02; 1,84], p=ns	-0,13 [-0,28; 0,02], p=ns	na
	KAR 3 vs RYS	2/23 (8,7)	5/30 (16,7)	0,48 [0,08; 2,71], p=ns	-0,08 [-0,26; 0,10], p=ns	na
	KAR 4,5 vs RYS	1/18 (5,6)	5/30 (16,7)	0,29 [0,03; 2,75], p=ns	-0,11 [-0,28; 0,06], p=ns	na

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CI - przedział ufności; KAR - kariprazyna; NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. *number needed to harm*); OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; RYS - rysperydon; SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Tab. 53. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - zmiana parametrów laboratoryjnych.

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
ALT, U/L	KAR 1,5 vs RYS	0,8 (18,6)/145	4,7 (33,8)/140	-3,90 [-10,26; 2,46]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	2,1 (21,2)/146	4,7 (33,8)/140	-2,60 [-9,17; 3,97]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	3,2 (16,9)/147	4,7 (33,8)/140	-1,50 [-7,73; 4,73]	ns
AST, U/L	KAR 1,5 vs RYS	-0,4 (10,9)/145	1,0 (21,7)/140	-1,40 [-5,41; 2,61]	ns

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
	KAR 3,0 vs RYS	0,0 (11,2)/146	1,0 (21,7)/140	-1,00 [-5,03; 3,03]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,8 (10,4)/147	1,0 (21,7)/140	-0,20 [-4,17; 3,77]	ns
AP, U/L	KAR 1,5 vs RYS	-4,7 (17,4)/145	-3,1 (14,6)/140	-1,60 [-5,32; 2,12]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-0,8 (16,9)/146	-3,1 (14,6)/140	2,30 [-1,36; 5,96]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-4,3 (13,5)/147	-3,1 (14,6)/140	-1,20 [-4,46; 2,06]	ns
Bilirubina całkowita, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	0,0 (0,3)/145	0,0 (0,5)/140	0,00 [-0,10; 0,10]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,0 (0,3)/146	0,0 (0,5)/140	0,00 [-0,10; 0,10]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,1 (0,3)/147	0,0 (0,5)/140	0,10 [0,00; 0,20]	0,04
TC, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-1,3 (32,2)/145	4,6 (34,6)/140	-5,90 [-13,67; 1,87]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-2,9 (34,3)/146	4,6 (34,6)/140	-7,50 [-15,49; 0,49]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-2,0 (27,7)/147	4,6 (34,6)/140	-6,60 [-13,87; 0,67]	ns
LDL, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-1,1 (25,4)/145	3,8 (30,6)/140	-4,90 [-11,44; 1,64]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-1,6 (28,4)/146	3,8 (30,6)/140	-5,40 [-12,25; 1,45]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-1,7 (25,2)/147	3,8 (30,6)/140	-5,50 [-12,00; 1,00]	ns
HDL, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	0,0 (10,7)/145	-0,6 (10,1)/140	0,60 [-1,81; 3,01]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-1,4 (12,0)/146	-0,6 (10,1)/140	-0,80 [-3,37; 1,77]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	1,7 (9,8)/147	-0,6 (10,1)/140	2,30 [-0,00; 4,60]	ns
TG, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-5,3 (68,0)/145	6,3 (84,2)/140	-11,60 [-29,41; 6,21]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,3 (66,6)/146	6,3 (84,2)/140	-6,00 [-23,64; 11,64]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-6,8 (68,7)/147	6,3 (84,2)/140	-13,10 [-30,93; 4,73]	ns
	KAR 1,5 vs RYS	-0,1 (17,3)/145	-0,9 (15,7)/140	0,80 [-3,03; 4,63]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,8 (17,5)/146	-0,9 (15,7)/140	1,70 [-2,15; 5,55]	ns

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
Glukoza na czczo, mg/dl	KAR 4,5 vs RYS	5,1 (22,1)/147	-0,9 (15,7)/140	6,00 [1,58; 10,42]	0,008
SBP, mmHg	KAR 1,5 vs RYS	1,0 (9,0)/145	-1,0 (10,4)/140	2,00 [-0,26; 4,26]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-0,4 (9,6)/146	-1,0 (10,4)/140	0,60 [-1,72; 2,92]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,4 (10,6)/147	-1,0 (10,4)/140	1,40 [-1,03; 3,83]	ns
DBP, mmHg	KAR 1,5 vs RYS	0,4 (7,1)/145	-1,1 (7,6)/140	1,50 [-0,21; 3,21]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-0,6 (6,6)/146	-1,1 (7,6)/140	0,50 [-1,15; 2,15]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,3 (7,8)/147	-1,1 (7,6)/140	1,40 [-0,38; 3,18]	ns
Tętno, uderzenia na minutę	KAR 1,5 vs RYS	0,1 (10,4)/145	0,4 (11,8)/140	-0,30 [-2,89; 2,29]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,9 (11,1)/146	0,4 (11,8)/140	0,50 [-2,16; 3,16]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-0,1 (11,5)/147	0,4 (11,8)/140	-0,50 [-3,20; 2,20]	ns
Masa ciała, kg	KAR 1,5 vs RYS	1,4 (2,9)/145	2,0 (3,2)/140	-0,60 [-1,31; 0,11]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	1,5 (3,5)/146	2,0 (3,2)/140	-0,50 [-1,28; 0,28]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,9 (2,9)/147	2,0 (3,2)/140	-1,10 [-1,81; -0,39]	0,002
Obwód talii, cm	KAR 1,5 vs RYS	1,1 (3,0)/145	1,8 (8,4)/140	-0,70 [-2,17; 0,77]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,3 (2,4)/146	1,8 (8,4)/140	-1,50 [-2,94; -0,06]	0,04
	KAR 4,5 vs RYS	-0,1 (7,0)/147	1,8 (8,4)/140	-1,90 [-3,69; -0,11]	0,04

ALT - aminotransferaza alaninowa; AP - fosfataza alkaliczna; AST - aminotransferaza asparaginianowa; CI - przedział ufności; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; KAR - kariprazyna; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; MD - średnia różnica; RYS - rysperydon; SBP - skurczowe ciśnienie krwi; SD - odchylenie standardowe; TC - cholesterol całkowity; TG - trójglicerydy.

Tab. 54. Wyniki badania Durgam 2014 według opracowania Leucht 2022.

Punkt końcowy	Porównanie	Miara wyniku	Wynik	p
Przyrost masy ciała	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	-0,24 (-0,43; -0,05)	p<0,05 (przewaga KAR)
Sedacja	KAR vs RYS	OR (95% CI)	0,49 (0,25; 0,94)	P<0,05 (przewaga KAR)

KAR - kariprazyna; OR - iloraz szans; RYS - rysperydon; SMD - standaryzowana średnia różnica.

Tab. 55. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	ARY, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p	NNH [95% CI]
TEAEs	KAR 3 vs ARY	95/155 (61,3)	100/152 (65,8)	0,82 [0,52; 1,31], p=ns	-0,04 [-0,15; 0,06], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	112/157 (71,3)	100/152 (65,8)	1,29 [0,80; 2,09], p=ns	0,06 [-0,05; 0,16], p=ns	na
SAEs	KAR 3 vs ARY	2/155 (1,3)	4/152 (2,6)	0,48 [0,09; 2,68], p=ns	-0,01 [-0,04; 0,02], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	5/157 (3,2)	4/152 (2,6)	1,22 [0,32; 4,62], p=ns	0,01 [-0,03; 0,04], p=ns	na
Zgony	KAR 3 vs ARY	0/155 (0,0)	0/152 (0,0)	NE	0,00 [-0,01; 0,01], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	2/157 (1,3)	0/152 (0,0)	4,90 [0,23; 102,98], p=ns	0,01 [-0,01; 0,03], p=ns	na
ZN prow. do przer. leczenia	KAR 3 vs ARY	15/155 (9,7)	14/152 (9,2)	1,06 [0,49; 2,27], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	20/157 (12,7)	14/152 (9,2)	1,44 [0,70; 2,96], p=ns	0,04 [-0,03; 0,10], p=ns	na
Bezsennaść	KAR 3 vs ARY	21/155 (13,5)	16/152 (10,5)	1,33 [0,67; 2,66], p=ns	0,03 [-0,04; 0,10], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	22/157 (14,0)	16/152 (10,5)	1,39 [0,70; 2,75], p=ns	0,03 [-0,04; 0,11], p=ns	na
Akatyżja	KAR 3 vs ARY	11/155 (7,1)	11/152 (7,2)	0,98 [0,41; 2,33], p=ns	-0,00 [-0,06; 0,06], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	23/157 (14,6)	11/152 (7,2)	2,20 [1,03; 4,69], p=0,04	0,07 [0,01; 0,14], p=0,04	13 [6; 193]
Ból głowy	KAR 3 vs ARY	10/155 (6,5)	15/152 (9,9)	0,63 [0,27; 1,45], p=ns	-0,03 [-0,10; 0,03], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	16/157 (10,2)	15/152 (9,9)	1,04 [0,49; 2,18], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns	na
Lęk	KAR 3 vs ARY	12/155 (7,7)	12/152 (7,9)	0,98 [0,43; 2,25], p=ns	-0,00 [-0,06; 0,06], p=ns	na

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	ARY, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p	NNH [95% CI]
	KAR 6 vs ARY	12/157 (7,6)	12/152 (7,9)	0,97 [0,42; 2,22], p=ns	-0,00 [-0,06; 0,06], p=ns	na
Schizofrenia	KAR 3 vs ARY	3/155 (1,9)	8/152 (5,3)	0,36 [0,09; 1,37], p=ns	-0,03 [-0,07; 0,01], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	4/157 (2,5)	8/152 (5,3)	0,47 [0,14; 1,60], p=ns	-0,03 [-0,07; 0,02], p=ns	na
Nudności	KAR 3 vs ARY	3/155 (1,9)	11/152 (7,2)	0,25 [0,07; 0,93], p=0,04	-0,05 [-0,10; -0,01], p=0,03	na
	KAR 6 vs ARY	5/157 (3,2)	11/152 (7,2)	0,42 [0,14; 1,24], p=ns	-0,04 [-0,09; 0,01], p=ns	na
Podniecenie	KAR 3 vs ARY	5/155 (3,2)	5/152 (3,3)	0,98 [0,28; 3,46], p=ns	-0,00 [-0,04; 0,04], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	11/157 (7,0)	5/152 (3,3)	2,22 [0,75; 6,53], p=ns	0,04 [-0,01; 0,09], p=ns	na
Dyskomfort w jamie brzusznej	KAR 3 vs ARY	1/155 (0,6)	9/152 (5,9)	0,10 [0,01; 0,82], p=0,03	-0,05 [-0,09; -0,01], p=0,009	na
	KAR 6 vs ARY	7/157 (4,5)	9/152 (5,9)	0,74 [0,27; 2,04], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,03], p=ns	na
Infekcja pochwy	KAR 3 vs ARY	3/155 (5,4)	0/152 (0,0)	7,00 [0,36; 136,67], p=ns	0,02 [-0,01; 0,04], p=ns	na
	KAR 6 vs ARY	0/157 (0,0)	0/152 (0,0)	NE	0,00 [-0,01; 0,01], p=ns	na

ARY - aripiprazol; KAR - kariprazyna; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane; TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 56. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - zmiana wyników badań laboratoryjnych.

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs ARY, MD [95% CI]	p
TC, mg/dl	KAR 3 vs ARY	1,2 (29,5)/155	-0,3 (33,1)/152	1,50 [-5,52; 8,52]	ns
	KAR 6 vs ARY	-4,5 (32,4)/157	-0,3 (33,1)/152	-4,20 [-11,51; 3,11]	ns
LDL, mg/dl	KAR 3 vs ARY	-0,9 (25,8)/155	0,8 (28,4)/152	-1,70 [-7,77; 4,37]	ns
	KAR 6 vs ARY	-4,1 (27,6)/157	0,8 (28,4)/152	-4,90 [-11,15; 1,35]	ns
HDL, mg/dl	KAR 3 vs ARY	0,5 (10,7)/155	0,1 (11,1)/152	0,40 [-2,04; 2,84]	ns
	KAR 6 vs ARY	-0,4 (11,0)/157	0,1 (11,1)/152	-0,50 [-2,96; 1,96]	ns
TG, mg/dl	KAR 3 vs ARY	6,6 (82,8)/155	-6,3 (56,6)/152	12,90 [-2,94; 28,74]	ns

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs ARY, MD [95% CI]	p
	KAR 6 vs ARY	0,1 (70,0)/157	-6,3 (56,6)/152	6,40 [-7,77; 20,57]	ns
Glukoza na czczo, mg/dl	KAR 3 vs ARY	2,8 (18,6)/155	0,0 (13,2)/152	2,80 [-0,80; 6,40]	ns
	KAR 6 vs ARY	5,6 (19,1)/157	0,0 (13,2)/152	5,60 [1,95; 9,25]	0,003
ALT, U/L	KAR 3 vs ARY	2,6 (17,4)/155	-0,9 (17,0)/152	3,50 [-0,35; 7,35]	ns
	KAR 6 vs ARY	5,7 (24,1)/157	-0,9 (17,0)/152	6,60 [1,96; 11,24]	ns
AST, U/L	KAR 3 vs ARY	0,4 (7,7)/155	-1,1 (10,8)/152	1,50 [-0,60; 3,60]	ns
	KAR 6 vs ARY	3,7 (17,4)/157	-1,1 (10,8)/152	4,80 [1,58; 8,02]	ns
Bilirubina całkowita, mg/dl	KAR 3 vs ARY	0,0 (0,2)/155	-0,0 (0,2)/152	0,00 [-0,04; 0,04]	ns
	KAR 6 vs ARY	0,0 (0,3)/157	-0,0 (0,2)/152	0,00 [-0,06; 0,06]	ns
Kinaza kreatynowa, U/L	KAR 3 vs ARY	12,3 (197,2)/155	-3,0 (190,9)/152	15,30 [-28,11; 58,71]	ns
	KAR 6 vs ARY	97,1 (547,0)/157	-3,0 (190,9)/152	100,10 [9,31; 190,89]	0,03
Prolaktyna, ng/ml	KAR 3 vs ARY	-15,9 (36,8)/155	-20,6 (32,2)/152	4,70 [-3,03; 12,43]	ns
	KAR 6 vs ARY	-20,6 (56,1)/157	-20,6 (32,2)/152	0,00 [-10,16; 10,16]	ns
SBP, mmHg	KAR 3 vs ARY	0,8 (8,8)/155	1,7 (8,9)/152	-0,90 [-2,88; 1,08]	ns
	KAR 6 vs ARY	1,6 (9,8)/157	1,7 (8,9)/152	-0,10 [-2,19; 1,99]	ns
DBP, mmHg	KAR 3 vs ARY	-0,1 (7,7)/155	0,8 (7,4)/152	-0,90 [-2,59; 0,79]	ns
	KAR 6 vs ARY	0,1 (8,0)/157	0,8 (7,4)/152	-0,70 [-2,42; 1,02]	ns
Tętno, uderzenia na minutę	KAR 3 vs ARY	-0,6 (11,7)/155	0,0 (11,7)/152	-0,60 [-3,22; 2,02]	ns
	KAR 6 vs ARY	1,2 (12,0)/157	0,0 (11,7)/152	1,20 [-1,44; 3,84]	ns
Masa ciała, kg	KAR 3 vs ARY	0,8 (2,9)/155	0,7 (2,9)/152	0,10 [-0,55; 0,75]	ns
	KAR 6 vs ARY	0,6 (2,5)/157	0,7 (2,9)/152	-0,10 [-0,70; 0,50]	ns
Obwód talii, cm	KAR 3 vs ARY	1,7 (9,1)/155	0,8 (2,9)/152	0,90 [-0,60; 2,40]	ns
	KAR 6 vs ARY	0,7 (3,7)/157	0,8 (2,9)/152	-0,10 [-0,84; 0,64]	ns

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs ARY, MD [95% CI]	p
EPS wg AIMS	KAR 3 vs ARY	-0,1 (0,8)/155	-0,1 (1,0)/152	0,00 [-0,20; 0,20]	ns
	KAR 6 vs ARY	-0,1 (0,8)/157	-0,1 (1,0)/152	0,00 [-0,20; 0,20]	ns
EPS wg BARS	KAR 3 vs ARY	0,2 (1,1)/155	0,1 (1,2)/152	0,10 [-0,16; 0,36]	ns
	KAR 6 vs ARY	0,2 (1,1)/157	0,1 (1,2)/152	0,10 [-0,16; 0,36]	ns
EPS wg SAS	KAR 3 vs ARY	-0,1 (1,3)/155	-0,1 (2,1)/152	0,00 [-0,39; 0,39]	ns
	KAR 6 vs ARY	0,1 (2,3)/157	-0,1 (2,1)/152	0,20 [-0,29; 0,69]	ns

AIMS - skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AP - fosfataza alkaliczna; ARY - aripiprazol; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BARS - skala oceny akatyzy Barnesesa (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi; EPS - objawy pozapiramidowe; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; KAR - kariprazyna; MD - średnia różnica; SAS - skala Simpsona-Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); SBP - skurczowe ciśnienie krwi; SD - odchylenie standardowe; TC - cholesterol całkowity; TG - trójglicerydy.

7 Badania efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie kariprazyny w porównaniu do komparatorów w leczeniu schizofrenii (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu).

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 21 maja 2024 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej porównujących kariprazynę i komparatory w leczeniu schizofrenii. Wyniki opracowania wtórnego Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa kariprazyny (Reagila[®]/Vraylar[®]) na stronach URPL, EMA i FDA.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych¹ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kariprazyny - dostęp 31.05.2024 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków² (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla kariprazyny - dostęp 31.05.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 31.05.2024 r.

Najczęściej zgłaszano zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne.

Tab. 57. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	26	1	27
Zaburzenia serca	47	15	62
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	1	5
Zaburzenia ucha i błędnika	6	9	15
Zaburzenia endokrynologiczne	12	2	14
Zaburzenia oka	81	31	112

¹ <https://www.urpl.gov.pl/pl>

² <https://www.ema.europa.eu/en>

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	128	51	179
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	282	136	418
Zaburzenia wątroby	10	4	14
Zaburzenia układu immunologicznego	17	6	23
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32	15	47
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	325	115	440
Nieprawidłowe wyniki badań	164	61	225
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	35	25	60
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	72	43	115
Choroby nowotworowe	6	2	8
Zaburzenia układu nerwowego	664	154	818
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	8	2	10
Problemy związane z produktem	2	0	2
Zaburzenia psychiczne	535	170	705
Zaburzenia nerek i układu moczowego	41	12	53
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	32	12	44
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	42	14	56
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	72	25	97
Okoliczności społeczne	23	18	41
Procedury chirurgiczne i medyczne	29	14	43
Zaburzenia naczyniowe	54	12	66
Łącznie	1 472	342	1 814

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 31.05.2024 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla kariprazyny - dostęp 31.05.2024 r.

Zidentyfikowano 2 potencjalne sygnały poważnego ryzyka/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS) dotyczące kariprazyny (niezaadresowane w ChPL z 16 grudnia 2022 r.) i wielu innych atypowych leków antypsychotycznych –

nietrzymanie stolca i zespół serotoninowy. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tych kwestiach (FDA 2023a, FDA 2023b).

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę odnalezione w bazie *VigiAccess*TM (WHO-UMC 2024)³ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 31.05.2024 r.

Najczęściej zgłaszano zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne.

Tab. 58. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	33
Zaburzenia serca	107
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ucha i błędnika	37
Zaburzenia endokrynologiczne	18
Zaburzenia oka	247
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	503
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 144
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	21
Zaburzenia układu immunologicznego	57
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	74
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 319
Nieprawidłowe wyniki badań	568
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	135
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	382
Choroby nowotworowe	10
Zaburzenia układu nerwowego	1 811
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	55
Problemy związane z produktem	7
Zaburzenia psychiczne	1 568
Zaburzenia nerek i układu moczowego	83
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	97
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	145

³ <https://www.vigiaccess.org/>

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	271
Sytuacje społeczne	91
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	104
Zaburzenia naczyniowe	100
Łącznie	5 271

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 31.05.2024 r.

9 Ograniczenia

W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono 11 komparatorów dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii, jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano tylko 2 badania RCT, w których bezpośrednio porównano kariprazynę z aktywnym komparatorem, tj. rysperydonem (Durgam 2014) i aripiprazolem (Durgam 2015), przy czym w obu przypadkach były to tylko komparatory kontrolne dla placebo. Nie zidentyfikowano natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących kariprazynę z pozostałymi komparatorami, co stanowiło główne ograniczenie niniejszej analizy.

W związku z powyższym, niniejszą analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, przy czym do analizy włączono wyłącznie te najnowsze, opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024), co również może stanowić ograniczenie analizy. Z drugiej strony, najnowsze opracowania wtórne powinny pokrywać zakres tych starszych, przy jednoczesnym uwzględnieniu wyników najnowszych badań. Niedawno opublikowany raport HTA dla BRE, który uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i pozytywną decyzję refundacyjną, również oparto głównie na opracowaniach wtórnych opublikowanych w ciągu 5 lat przed datą przeszukiwania baz (Zlecenie 99/2023).

We włączonych do analizy opracowaniach wtórnych stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są pewnymi ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż większość włączonych opracowań wtórnych otrzymała krytycznie niską ocenę według skali AMSTAR 2, wynikającą z posiadania więcej niż jednego słabego punktu w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała jednak głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań. Niemniej, kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Wu 2022 i Schneider-Thoma 2022), umiarkowaną (Pillinger 2020 i Ostuzzi 2022) lub wysoką ocenę (Wu 2023) według skali AMSTAR 2.

Pomimo ścisłych kryteriów włączenia badań do opracowań wtórnych, w wielu z nich odnotowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami, co wynikało m.in. z różnic w czasie przeprowadzania badań (np. w przeglądzie Huhn 2019 rozpiętość w datach publikacji wynosiła aż 60 lat). Ponadto, badania przeprowadzone dawno dla starszych leków odbywały się z udziałem mniejszej liczby pacjentów, co zwiększa niepewność co do otrzymanych wyników. Dodatkowy problem w ocenie skuteczności leków przeciwpsychotycznych stanowi rodzaj ocenianych punktów końcowych, którymi są subiektywne skale oceny objawów. Ponadto, definicje poszczególnych punktów końcowych mogły się różnić między badaniami.

Wyniki opracowań wtórnych, a zwłaszcza rankingi skuteczności, należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze nie tylko ograniczenia wynikające z metodyki przeprowadzonych porównań pośrednich oraz obniżonej jakości przeglądów i metaanaliz, ale również możliwość wystąpienia wysokiego efektu placebo w badaniach z udziałem

nowszych leków, dla których wyniki były publikowane w ciągu ostatnich lat (Leucht 2017, Leucht 2019; szczegóły w dyskusji). Korekta odpowiedzi na leczenie w grupie placebo w przeglądzie Huhn 2019 spowodowała redukcję heterogeniczności o 60-63%.

Badania RCT włączone do przeglądu również nie charakteryzowały się najwyższą jakością - w skali Jadad obniżenie punktacji wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia, natomiast według skali Cochrane, metodyka badań Durgam 2014 i Durgam 2015 charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku opisu metod randomizacji i zaślepienia, jak również nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji.

Analizy w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 nie zostały przeprowadzone w populacji ITT - bezpieczeństwo w badaniach oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali lek w okresie zaślepienia (Durgam 2014) lub otrzymali ≥ 1 dawkę leku (Durgam 2015), natomiast skuteczność oceniano w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥ 1 ocenę PANSS poza wartością wyjściową.

W badaniach RCT włączonych do analizy, podobnie jak w opracowaniach wtórnych, populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej, w szczególności nie było wymogu włączania pacjentów wyłącznie po nieskuteczności pozostałych leków przeciwpsychotycznych, przy czym w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 częściowo spełniono ten warunek w postaci wymogu wystąpienia co najmniej 1 epizodu psychotycznego wymagającego hospitalizacji lub zmiany leków przeciwpsychotycznych w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami, przy czym wyniki opracowania Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. amisulprydem, aripiprazolem, brekspirazolem, kłozapiną, luraszodonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość opracowań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2, natomiast randomizowanych badań pierwotnych - za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 21 maja 2024 r. w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań zidentyfikowano i włączono do niniejszego przeglądu 15 opracowań wtórnych (w tym 5 dedykowanych leczeniu zaostrzeń schizofrenii, 5 dotyczących leczenia podtrzymującego schizofrenii i 5 przeprowadzonych w populacji ogólnej chorych ze schizofrenią) oraz 2 randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównano KAR z RYS i KAR z ARY w leczeniu ostrej fazy schizofrenii (odpowiednio Durgam 2014 i Durgam 2015). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami, przy czym wyniki opracowania Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

W związku z powyższym, niniejszą analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, przy czym do analizy włączono wyłącznie te najnowsze, opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024), co również może stanowić ograniczenie analizy. Z drugiej strony, najnowsze opracowania wtórne powinny pokrywać zakres tych starszych, przy jednoczesnym uwzględnieniu wyników najnowszych badań. Niedawno opublikowany raport HTA dla BRE, który uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i pozytywną decyzję refundacyjną, również oparto głównie na opracowaniach wtórnych opublikowanych w ciągu 5 lat przed datą przeszukiwania baz (Zlecenie 99/2023).

We włączonych do analizy opracowaniach wtórnych stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są pewnymi ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż większość włączonych opracowań wtórnych otrzymała krytycznie niską ocenę według skali

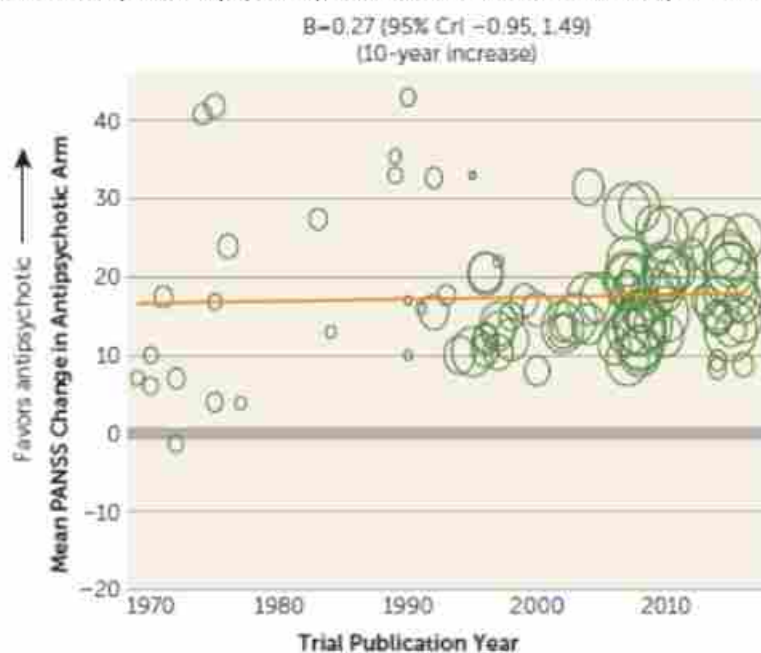
AMSTAR 2, wynikającą z posiadania więcej niż jednego słabego punktu w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała jednak głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań. Niemniej, kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Wu 2022 i Schneider-Thoma 2022), umiarkowaną (Pillinger 2020 i Ostuzzi 2022) lub wysoką ocenę (Wu 2023) według skali AMSTAR 2.

Pomimo ścisłych kryteriów włączenia badań do opracowań wtórnych, w wielu z nich odnotowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami, co wynikało m.in. z różnic w czasie przeprowadzania badań (np. w przeglądzie Huhn 2019 rozpiętość w datach publikacji wynosiła aż 60 lat). Ponadto, badania przeprowadzone dawno dla starszych leków odbywały się z udziałem mniejszej liczby pacjentów, co zwiększa niepewność co do otrzymanych wyników. Dodatkowo, definicje poszczególnych punktów końcowych mogły się różnić między badaniami.

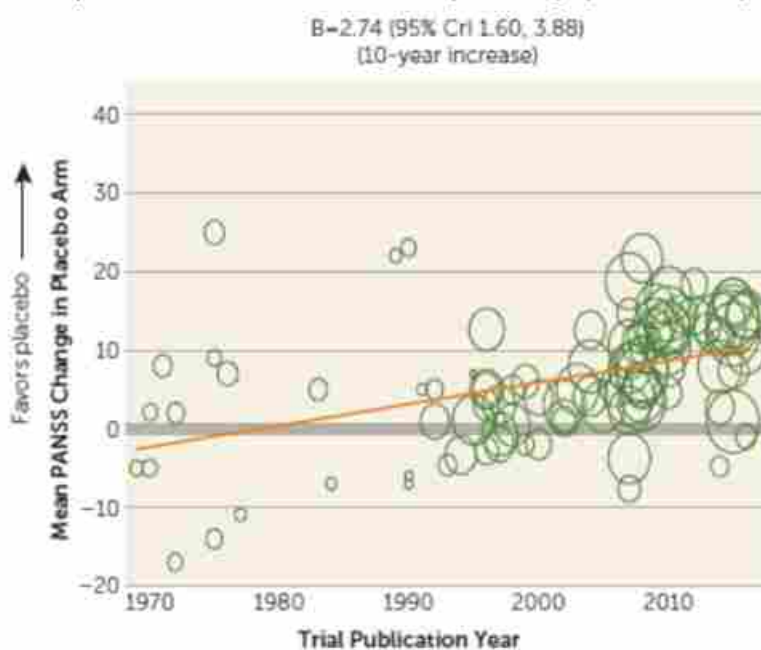
Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy stosowaniem kariprazyny i większości komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS w zakresie całkowitej zmiany wyniku skali PANSS; AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych; KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych; SUL w zakresie objawów depresyjnych oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. Wnioski o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem KAR i komparatorów w leczeniu zaostrzeń schizofrenii potwierdzają wyniki włączonych badań RCT. Podobnie, wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów, jedynie w nielicznych porównaniach wykazano przewagi na korzyść KAR lub komparatora.

Pomimo braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy kariprazyną i komparatorami w przypadku większości porównań i punktów końcowych, wyniki włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują, że kariprazyna zajmuje niższe miejsca w rankingach skuteczności niż komparatory w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, przy czym wyniki te należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze nie tylko ograniczenia wynikające z obniżonej jakości włączonych badań i metodyki przeprowadzonych przeglądów systematycznych, porównań pośrednich i metaanaliz sieciowych, ale również możliwość wystąpienia wysokiego efektu placebo w przypadku nowszych leków (KAR, BRE, LUR), dla których wyniki były publikowane w ciągu ostatnich lat. Otóż, zgodnie z publikacją Leucht 2017, efekt placebo w badaniach z udziałem pacjentów ze schizofrenią rośnie wraz z rokiem publikacji - patrz rysunki poniżej. Warto zauważyć, że najnowsze leki przeciwpsychotyczne II generacji, które w ostatnim czasie uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną w Polsce, tj. LUR i BRE, nie uzyskały wyników istotnie statystycznie bardziej korzystnych niż KAR - w rankingach leki KAR, BRE i LUR zazwyczaj zajmowały zbliżone pozycje.

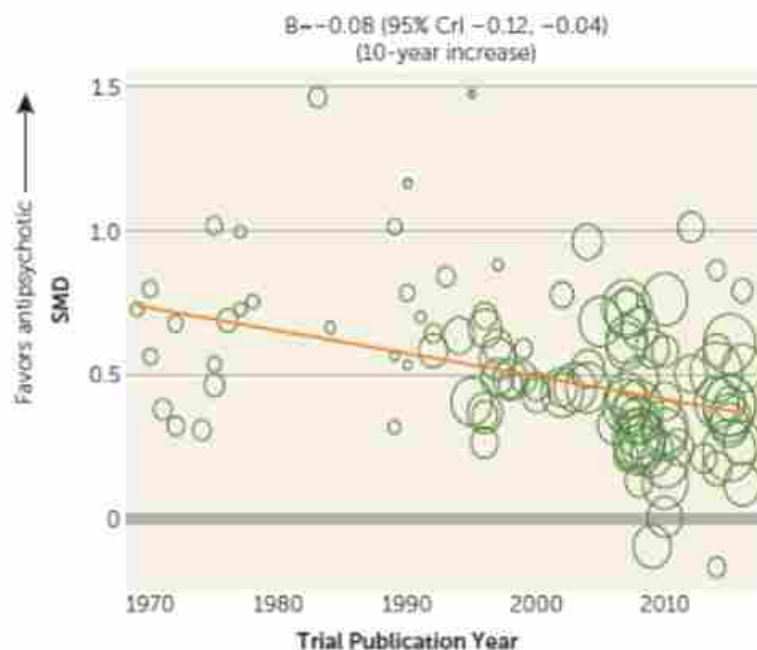
Rys. 9. Odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne w zależności od roku publikacji (Leucht 2017).



Rys. 10. Odpowiedź na placebo w zależności od roku publikacji (Leucht 2017).



Rys. 11. Odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne vs placebo w zależności od roku publikacji (Leucht 2017).



Analiza bezpieczeństwa wykazała, że kariprazyna jest lekiem dobrze tolerowanym, z mniejszą częstością występowania przyrostu masy ciała, sedacji, wydłużenia odstępu QT i wzrostu poziomu prolaktyny oraz korzystnym wpływem na profil lipidowy pacjentów. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów przyjmujących kariprazynę jest akatyzyja, przy czym należy podkreślić, że jest to zdarzenie niepożądane o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i $\leq 1\%$ pacjentów ze schizofrenią leczonych KAR przerywa leczenie z powodu akatyzyji, co wskazuje, że u tych pacjentów akatyzyja jest zdarzeniem łatwym do opanowania. Co więcej, większość nowych przypadków akatyzyji występuje w ciągu pierwszych 2-6 tygodni stosowania leku, a następnie gwałtownie spada. Oprócz akatyzyji, w grupie kariprazyny raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z bezsennością i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów. Niemniej, kariprazyna w leczeniu schizofrenii dostępna jest na rynku od lat, w tym w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Zgodnie z wnioskami autorów opracowań wtórnych, leki przeciwpsychotyczne różnią się między sobą bardziej profilem bezpieczeństwa niż skutecznością, a ewentualne różnice w skuteczności leków tym bardziej trudno wychwycić ze względu na rodzaj ocenianych punktów końcowych, którymi są subiektywne skale oceny objawów. Niemniej, poszczególne leki mogą różnie oddziaływać na konkretnego pacjenta, zarówno pod względem poziomu odpowiedzi na leczenie, jak i skutków ubocznych, stąd niezwykle ważne jest zapewnienie

dostępu do wielu różnych leków i umożliwienie lekarzom wyboru w zależności od predyspozycji i potrzeb pacjenta (Huhn 2019). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wyróżnia się skutecznością spośród innych z wyjątkiem kłozapiny. Wytyczne skupiające się na pacjentach z objawami negatywnymi i wpływie terapii na funkcje poznawcze preferencyjnie przedstawiają grupę leków drugiej generacji, do której należy kariprazyna (EPA 2021, EPA 2022, PTP 2019), natomiast APA 2020, BAP 2019 i CSG 2017 kładą nacisk na indywidualny dobór terapii i nie prezentują leków przeciwpsychotycznych pierwszej ani drugiej generacji jako domyślnie preferowanych.

Leki przeciwpsychotyczne zajmują centralne miejsce w leczeniu schizofrenii, łagodząc nasilenie objawów w ostrej fazie choroby, ułatwiając rekonwalescencję pacjentów w fazie stabilizacji i przewlekłej oraz zapobiegając nawrotom ostrych epizodów choroby. Optymalizacja odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne i minimalizacja skutków ubocznych to dwa główne cele terapii, jednak żaden preparat przeciwpsychotyczny nie jest w stanie osiągnąć tych celów u wszystkich pacjentów. Zgodnie z wynikami metaanalizy Neumeier 2021 leki przeciwpsychotyczne mają różny wpływ na pacjentów - udowodniono wysoką zmienność m.in. przyrostu masy ciała i poziomu prolaktyny u poszczególnych pacjentów, co wspiera argument o potrzebie indywidualizacji terapii. Opinie wskazujące na istotność możliwości doboru leczenia do pacjenta na podstawie jego indywidualnych potrzeb są powszechnie prezentowane w opracowaniach wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu (m.in. Huhn 2019). Niestety, nie ma testów prognostycznych, które dopasowywałyby pacjentów do leczenia. Jedynie dostęp do wielu skutecznych terapeutycznie leków daje możliwość personalizacji leczenia poprzez dopasowanie indywidualnej odpowiedzi na leczenie do profilu wrażliwości na skutki uboczne u pacjenta. Ostateczna decyzja dotycząca doboru leku przeciwpsychotycznego powinna być rozważana indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowana do jego potrzeb. Mając na uwadze profil bezpieczeństwa kariprazyny, jej zastosowanie może być szczególnie korzystne u chorych z problemami związanymi z przyrostem masy ciała, poziomem prolaktyny, wydłużeniem odstępu QT, profilem lipidowym oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia sedacji. Korzystny wpływ nowszych leków przeciwpsychotycznych (m.in. KAR, BRE, LUR) na parametry metaboliczne potwierdzono w retrospektywnym badaniu Greger 2021.

Kariprazyna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwpsychotycznym. Powoduje poprawę wyników skal oceny psychiatrycznej, skal dotyczących funkcjonowania społecznego i ogólnego, zapobiega nawrotom. Skuteczność i bezpieczeństwo kariprazyny zostały docenione przez ekspertów, którzy umieścili kariprazynę na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK) we wskazaniu szerszym niż wnioskowane, obejmującym wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią. Kariprazyna w leczeniu schizofrenii u dorosłych uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną m.in. w Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech i Australii. Kariprazyna może być z powodzeniem stosowana jako lek w długotrwałej terapii schizofrenii, co ma szczególne znaczenie z uwagi na fakt, że leczenie schizofrenii lekami przeciwpsychotycznymi jest z założenia stałe, a nie krótkotrwałe. Co ciekawe, analiza *post hoc* Correll 2019 wskazuje, że przerwanie leczenia kariprazyną związane jest z późniejszym wystąpieniem nawrotu w porównaniu z innymi

lekami przeciwpsychotycznymi, co może być spowodowane dłuższym czasem półtrwania leku i jego aktywnych metabolitów.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz poszerzy zakres dostępnych opcji terapeutycznych, co umożliwi lekarzom lepszy dobór terapii do pacjenta.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 21 maja 2024 r. zidentyfikowano 15 opracowań wtórnych (w tym 5 dedykowanych leczeniu zaostrzeń schizofrenii, 5 dotyczących leczenia podtrzymującego schizofrenii i 5 przeprowadzonych w populacji ogólnej chorych ze schizofrenią) oraz 2 randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównano KAR z RYS i KAR z ARY w leczeniu ostrej fazy schizofrenii (odpowiednio Durgam 2014 i Durgam 2015). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami, przy czym wyniki opracowania Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy stosowaniem kariprazyny i większości komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS nad KAR pod względem całkowitej zmiany wyniku skali PANSS (brak różnic w przypadku KAR vs SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE); AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE); KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych (brak różnic w przypadku KAR vs OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE); SUL w zakresie objawów depresyjnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER) oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie terapii kariprazyną i większością komparatorów. W grupie KAR raportowano:

- istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do KWE, SER, OLA i KLO;
- istotnie statystycznie mniejsze wydłużenie odstępu QT w porównaniu do OLA, RYS, ZYP, AMI i SER;
- istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z sedacją w porównaniu do LUR, RYS, OLA, ZYP, KWE, SUL i KLO;
- istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu prolaktyny w porównaniu do OLA, LUR, SER, AMI i RYS;
- istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z ≥ 1 działaniem niepożądanym o charakterze antycholinergicznym w porównaniu do KWE;

- korzystny wpływ na profil lipidowy pacjentów (przewaga pod względem zmiany poziomu TC, LDL i TG w porównaniu do niektórych komparatorów);
- korzystny wpływ na poziom glukozy w porównaniu do KLO.

Z drugiej strony, w grupie KAR raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych w porównaniu do KLO, SER, OLA i KWE (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, AMI, BRE, ZYP, RYS, LUR, SUL) oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z akatyzią w porównaniu do KLO, SER, OLA, KWE i BRE (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, ZYP, AMI, RYS, LUR, SUL).

W przypadku poziomu cholesterolu HDL oraz porównań KAR z pozostałymi komparatorami nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z komparatorami w leczeniu zaostrzeń schizofrenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 59. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z komparatorami w leczeniu zaostrzeń schizofrenii.

Badanie	Punkt końcowy	Przewaga KAR vs komparator	Brak różnic	Przewaga komparatora vs KAR
Analiza skuteczności				
Huhn 2019	Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS/BPRS	-	SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE	KLO, AMI, OLA, RYS
Huhn 2019	Zmiana objawów pozytywnych	-	KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE	AMI, RYS, OLA
Huhn 2019	Zmiana objawów negatywnych	-	OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE	KLO, AMI,
Huhn 2019	Zmiana objawów depresyjnych	-	KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER	SUL
Huhn 2019	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	-	KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER	AMI, OLA, RYS, ARY
Analiza bezpieczeństwa				
Huhn 2019	Przyrost masy ciała	KWE, SER, OLA	ZYP, LUR, ARY, AMI, BRE, SUL, RYS, KLO	-
Pillinger 2020	Przyrost masy ciała	KLO, OLA, SER	KWE, RYS, BRE, AMI, LUR, ARY, ZYP	

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Huhn 2019	Stosowanie leków przeciwparkinsonowych	-	ARY, AMI, BRE, ZYP, RYS, LUR, SUL	KLO, SER, OLA, KWE
Huhn 2019	Akatyzja	-	ARY, ZYP, AMI, RYS, LUR, SUL	KLO, SER, OLA, KWE, BRE
Huhn 2019	Poziom prolaktyny	OLA, LUR, SER, AMI, RYS	ARY, KWE, BRE, ZYP	KLO (prawdopodobnie artefakt statystyczny)
Huhn 2019	Wydłużenie odstępu QT	OLA, RYS, ZYP, AMI, SER	LUR, BRE, ARY, KWE	-
Huhn 2019	Sedacja	LUR, RYS, OLA, ZYP, KWE, SUL, KLO	SER, ARY, AMI, BRE	-
Huhn 2019	Działanie antycholinergiczne	KWE	BRE, LUR, SUL, ARY, RYS, ZYP, SER, AMI, OLA, KLO	-
Pillinger 2020	Cholesterol całkowity	KLO, OLA, KWE	AMI, RYS, ARY, BRE, LUR, ZYP, SER	-
Pillinger 2020	Cholesterol LDL	OLA, KWE, BRE, RYS, ARY	LUR, ZYP	-
Pillinger 2020	Cholesterol HDL	-	AMI, OLA, RYS, KWE, LUR, ARY, BRE, ZYP	-
Pillinger 2020	Trójglicerydy	KLO, OLA, KWE	AMI, RYS, ZYP, ARY, SER, LUR, BRE	-
Pillinger 2020	Glukoza	KLO	OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, BRE, SER, LUR, AMI	-

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KAR nad BRE w ocenie funkcjonowania (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR), wyższość OLA nad KAR w przypadku nawrotów choroby (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI), wyższość OLA i SER nad KAR w przypadku hospitalizacji z powodu nawrotu (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS), wyższość KWE, OLA i SER w przypadku ponownej hospitalizacji (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, RYS, ZYP), wyższość LUR i BRE w przypadku zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej (brak różnic w przypadku KAR vs AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER) oraz wyższość ARY, OLA i RYS w przypadku przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku porównania KAR vs SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI). Nie wykazano

istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i wszystkich analizowanych komparatorów w przypadku odsetka odpowiedzi na leczenie, nawrotów choroby w badaniu Schneider-Thoma 2022, utrzymującej się remisji, objawów ogólnych i ogólnego funkcjonowania.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań dotyczących bezpieczeństwa terapii brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów. Potwierdzono korzystny wpływ KAR na przyrost masy ciała (KAR vs OLA, SER, ARY, RYS), poziom prolaktyny we krwi (KAR vs SUL, RYS) oraz odsetek występowania sedacji (KAR vs AMI, ZYP, KWE). Z drugiej strony w grupie KAR wykazano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z objawami pozapiramidowymi w porównaniu z KWE (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, RYS, AMI, LUR, ZYP, ARY, OLA, SER), akatyzią w porównaniu z OLA i AMI (KAR vs KWE, SER, LUR, ZYP, RYS, BRE, ARY), bezsennością w porównaniu z OLA (KAR vs ARY, KWE, LUR, BRE, AMI, RYS) oraz stosujących leki przeciwparkinsonowe w porównaniu z OLA (KAR vs ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i wszystkich analizowanych komparatorów w przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i wydłużenia odstępu QT.

Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących analiz skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu podtrzymującym schizofrenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 60. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

Badanie	Punkt końcowy	Przewaga KAR vs komparator	Brak różnic	Przewaga komparatora vs KAR
Analiza skuteczności				
McDonagh 2020	Odpowiedź na leczenie	-	BRE, OLA, KLO, RYS, ZYP, ARY, KWE	-
Ostuzzi 2022	Nawroty choroby	-	LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI	OLA
Schneider-Thoma 2022	Nawroty choroby	-	BRE, LUR, ARY, KWE, ZYP, RYS, SER, OLA	-
Schneider-Thoma 2022	Utrzymująca się remisja	-	KWE, ARY	-
Ostuzzi 2022	Hospitalizacja z powodu nawrotu	-	ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS	OLA, SER
Schneider-Thoma 2022	Ponowna hospitalizacja	-	ARY, LUR, RYS, ZYP	KWE, OLA, SER
Schneider-Thoma 2022	Objawy ogólne	-	BRE, KWE, ARY, LUR, SUL, ZYP, RYS, OLA	-

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Ostuzzi 2022	Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej	-	AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER	LUR, BRE
Ostuzzi 2022	Ocena funkcjonowania	BRE	KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR	-
Schneider-Thoma 2022	Ogólne funkcjonowanie	-	LUR, KWE, BRE, ARY, ZYP, RYS	-
Ostuzzi 2022	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	-	SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI	ARY, OLA
Schneider-Thoma 2022	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	-	BRE, ARY, LUR, KWE, SER, ZYP	RYS, OLA
Analiza bezpieczeństwa				
Ostuzzi 2022	Przerwanie leczenia z powodu ZN	-	BRE, LUR, KWE, SER, ZYP, ARY, RYS, AMI, OLA	-
Ostuzzi 2022	Sedacja	AMI, ZYP, KWE	ARY, SER, RYS, OLA, LUR	-
Ostuzzi 2022	Przyrost masy ciała	OLA, SER, ARY, RYS	BRE, KWE, AMI, ZYP, LUR	-
Schneider-Thoma 2022	Przyrost masy ciała	SER, OLA	RYS, BRE, KWE, ZYP, ARY, LUR	-
Ostuzzi 2022	Objawy pozapiramidowe	-	BRE, RYS, AMI, LUR, ZYP, ARY, OLA, SER	KWE
Ostuzzi 2022	Wydłużenie odstępu QT	-	KWE, ARY, SER, RYS, OLA, ZYP, LUR, BRE	-
Ostuzzi 2022	Akatzja	-	KWE, SER, LUR, ZYP, RYS, BRE, ARY	OLA, AMI
Ostuzzi 2022	Bezsenna	-	ARY, KWE, LUR, BRE, AMI, RYS	OLA
Schneider-Thoma 2022	Stosowanie leków przeciwparkinsonowych	-	ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR	OLA
Schneider-Thoma 2022	Zmiana w poziomie prolaktyny	SUL, RYS	LUR, OLA, BRE, ZYP, ARY, KWE	-

Wnioski o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem KAR i komparatorów w leczeniu zaostrzeń schizofrenii potwierdzają wyniki włączonych badań RCT. Obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne; wszystkie dawki KAR), CGI-S (dawki 1,5 mg/d i 3,0 mg/d, brak różnic w przypadku dawki 4,5 mg) oraz CGI-I (wszystkie dawki z wyjątkiem modelu MMRM dla dawki KAR 4,5 mg/d) w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS. W grupie KAR 1,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do grupy RYS i brak istotnych statystycznie różnic w przypadku dawek KAR 3,0

i 4,5 mg w porównaniu z RYS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i RYS w przypadku zmiany objawów negatywnych według skali PANSS, wyniku całkowitego skali NSA-16 oraz wyniku dla objawów negatywnych według skali NSA-16. Z kolei, na podstawie wyników badania Durgam 2015, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS, zmiany wyniku skali CGI-5, zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS, zmiany wyniku całkowitego i objawów negatywnych według skali NSA-16, zmiany jakości życia, witalności i objawów psychospołecznych według skali SQLS-R4, zmiany siły i ciągłości uwagi według CDR oraz zmiany wyniku skali CGI-I, jak również odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

W badaniu Durgam 2014 sedacja występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 1,5 mg/d i KAR 3 mg/d w porównaniu do RYS, natomiast kolejne zaostrzenie lub pogorszenie schizofrenii występowało istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 4,5 mg/d w porównaniu do RYS. W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). W badaniu Durgam 2015 nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyzja występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 6 mg/d w porównaniu do ARY. W grupie KAR 6 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu do grupy ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Podsumowanie wyników analiz skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu zaostrzeń schizofrenii w badaniach RCT przedstawiono w rozdz. 6.2 i 6.3.

12 Wnioski

Kariprazyna jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym - powoduje poprawę wyników skal oceny psychiatrycznej, skal dotyczących funkcjonowania społecznego i ogólnego, zapobiega nawrotom. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii oraz w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapii kariprazyną i komparatorami, co potwierdzają również rankingi leków oraz wyniki badań RCT. Co prawda, kariprazyna zajmowała niższe miejsca w rankingach skuteczności niż komparatory w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, jednak wyniki te należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze nie tylko ograniczenia wynikające z jakości badań czy metodyki przeprowadzonych porównań pośrednich, ale również możliwość wystąpienia wysokiego efektu placebo w przypadku nowszych leków, dla których wyniki były publikowane w ciągu ostatnich lat. Warto zauważyć, że najnowsze leki przeciwpsychotyczne II generacji, które w ostatnim czasie uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną w Polsce, tj. LUR i BRE, nie uzyskały wyników istotnie statystycznie bardziej korzystnych niż KAR - w rankingach leki KAR, BRE i LUR zazwyczaj zajmowały zbliżone pozycje.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że kariprazyna jest lekiem dobrze tolerowanym, z mniejszą częstością występowania przyrostu masy ciała, sedacji, wydłużenia odstępu QT, działań niepożądanych o charakterze antycholinergicznym i wzrostu poziomu prolaktyny oraz korzystnym wpływem na profil lipidowy pacjentów. Z drugiej strony, w grupie kariprazyny raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z akatyzią, bezsennością i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów. Kariprazyna w leczeniu schizofrenii dostępna jest na rynku od lat, w tym w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Skuteczność i bezpieczeństwo kariprazyny zostały docenione przez ekspertów, którzy umieścili kariprazynę na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK) we wskazaniu szerszym niż wnioskowane, obejmującym wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią. Kariprazyna w leczeniu schizofrenii u dorosłych uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną m.in. w Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech i Australii.

Zgodnie z wnioskami autorów opracowań wtórnych, leki przeciwpsychotyczne różnią się między sobą bardziej profilem bezpieczeństwa niż skutecznością, a ewentualne różnice w skuteczności leków tym bardziej trudno wychwycić ze względu na rodzaj ocenianych punktów końcowych, którymi są subiektywne skale oceny objawów. Niemniej, poszczególne leki mogą różnie oddziaływać na konkretnego pacjenta, zarówno pod względem poziomu odpowiedzi na leczenie, jak i skutków ubocznych, stąd niezwykle ważne jest zapewnienie dostępu do wielu różnych leków i umożliwienie lekarzom wyboru w zależności od

predyspozycji i potrzeb pacjenta. Podobne wnioski zawarto w wytycznych klinicznych, zgodnie z którymi żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wyróżnia się skutecznością spośród innych (z wyjątkiem klozapiny), w związku z czym należy kłaść nacisk na indywidualny dobór terapii, mając na uwadze różny profil bezpieczeństwa leków. Analizy zgodnie wskazują, że zastosowanie kariprazyny może być szczególnie korzystne u chorych z problemami związanymi z przyrostem masy ciała, poziomem prolaktyny, wydłużeniem odstępu QT, profilem lipidowym oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia sedacji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami, przy czym wyniki opracowania Efthimiou 2024 wskazują, że wyniki badań RCT są zgodne z wynikami uzyskiwanymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku większości doustnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, jednak w niektórych przypadkach wyniki badań RCT mogą być zawyżone.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz poszerzy zakres dostępnych opcji terapeutycznych, co umożliwi lekarzom lepszy dobór leku do pacjenta. Wyniki badań wskazują, że kariprazyna jest skuteczna zarówno w leczeniu zaostrzeń, jak i długotrwałym leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

13.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niez zaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,

- brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.
Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: <ul style="list-style-type: none">• populacje,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none">• interwencje,• komparator,• efekty zdrowotne,• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• zapytania,• strategie wyszukiwania,• kryteria włączenia/wyłączenia,• ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none">• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz• plan badania przyczyn heterogeniczności,• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none">• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,• uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,• przeszukać rejestry badań,• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none">• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub• dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• populacje,• interwencje,• komparatory,• efekty zdrowotne,• projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none">• szczegółowo opisać populacje,• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),• opisać warunki badania,• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• nieukrytej alokacji, oraz• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• czynników zakłócających, oraz• błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none">• badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none">• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

Ocena jakości badań wtórnych

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

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

Ocena ogólna przeglądu:

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

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

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

13.4 Spis badań włączonych

Tab. 63. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	CADTH 2022	CADTH Reimbursement Review. Cariprazine (Vraylar). Canadian Journal of Health Technologies. October 2022, Volume 2, Issue 10. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0708-Cariprazine.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
2	Ceraso 2020	Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016.
3	Chow 2020	Chow CL, Kadouh NK, Bostwick JR, VandenBerg AM. Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. Pharmacotherapy. 2020 Jun;40(6):565-574.
4	Demyttenaere 2019	Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2019 Jun;33(6):549-566.
5	Efthimiou 2024	Efthimiou O, Taipale H, Radua J, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J, Ortuño M, Vinkers CH, Mittendorfer-Rutz E, Cardoner N, Tanskanen A, Fusar-Poli P, Cipriani A, Vieta E, Leucht S, Tiihonen J, Luyckx JJ. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. Lancet Psychiatry. 2024 Feb;11(2):102-111.
6	Huhn 2019	Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. 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. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951.
7	McDonagh 2020	McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, Blazina I, Grusing S, Fu R, Haupt DW. Updating the Comparative Evidence on Second-Generation Antipsychotic Use With Schizophrenia. Psychiatr Res Clin Pract. 2020 Oct 16;2(2):76-87.
8	Miura 2021	Miura I, Nosaka T, Yabe H, Hagi K. Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2021 Mar 17;24(3):200-215.
9	Mohr 2022	Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? Front Psychiatry. 2022 Jan 25;12:781946.
10	Ostuzzi 2022	Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, Vita G, Brambilla P, Del Fabro L, Gastaldon C, Papola D, Purgato M, Nosari G, Del Giovane C, Correll CU, Barbui C. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		randomized trials including 22,645 participants. World Psychiatry. 2022 Jun;21(2):295-307.
11	Phalguni 2023	Phalguni A, McCool R, Wood H, Sanderson A, Rydevik G, Franklin B, James D. Systematic literature review and network meta-analysis of lurasidone, brexpiprazole and cariprazine for schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 2023 Jan 1;38(1):45-56.
12	Pillinger 2020	Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2020 Jan;7(1):64-77.
13	Schneider-Thoma 2022	Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, Sifakis S, Davis JM, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2022 Feb 26;399(10327):824-836.
14	Wu 2023	Wu H, Sifakis S, Wang D, Burschinski A, Schneider-Thoma J, Priller J, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic-induced akathisia in adults with acute schizophrenia: A systematic review and dose-response meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2023 Jul;72:40-49.
15	Wu 2022	Wu H, Sifakis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2022 May 7;48(3):643-654. doi: 10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426.
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Durgam 2014	Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res. 2014 Feb;152(2-3):450-7.
2	Durgam 2015	Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res. 2014 Feb;152(2-3):450-7.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	-	-

13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 64. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, Capote H. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2021 Jan/Feb 01;41(1):5-12.	Znikomy odsetek pacjentów ze schizofrenią
Opracowania wtórne		
1	Barman R, Majumder P, Doifode T, Kablinger A. Newer antipsychotics: Brexpiprazole, cariprazine, and lumateperone: A pledge or another unkept promise? <i>World J Psychiatry</i> . 2021 Dec 19;11(12):1228-1238.	Brak porównania KAR z komparatorami
2	Campforts B, Drukker M, Crins J, van Amelsvoort T, Bak M. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis. <i>BJPsych Open</i> . 2023 Jan 18;9(1):e18.	Brak osobnych wyników dla pacjentów ze schizofrenią
3	Cooper H, Mishriky R, Reyad AA. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Management of Psychiatric Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Psychiatr Danub</i> . 2020 Spring;32(1):36-45.	Brak porównania KAR z komparatorami
4	Correll CU, Jain R, Meyer JM, Periclou A, Carrothers T, Barabássy Á, Patel M, Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2019 Aug 30;15:2537-2550.	Brak cech przeglądu systematycznego
5	Jeun KJ, Kamal KM, Adhikari K, Nolfi DA, Ashraf MN, Zacker C. A systematic review of the real-world effectiveness and economic and humanistic outcomes of selected oral antipsychotics among patients with schizophrenia in the United States: Updating the evidence and gaps. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2024 Feb 3;30(2):183-199.	Wyniki dla KAR pochodzące z modelu
6	Kim DD, Barr AM, Lian L, Yuen JWY, Fredrikson D, Honer WG, Thornton AE, Procyshyn RM. Efficacy and tolerability of aripiprazole versus D2 antagonists in the early course of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. <i>NPJ Schizophr</i> . 2021 May 25;7(1):29.	Brak porównania KAR z komparatorami
7	Leucht S, Chaimani A, Mavridis D, Leucht C, Huhn M, Helfer B, Samara M, Cipriani A, Geddes JR, Davis JM. Disconnection of drug-response and placebo-response in acute-phase antipsychotic drug trials on schizophrenia? Meta-regression analysis. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2019 Oct;44(11):1955-1966.	Brak porównania KAR z komparatorami
8	Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i> . 2020 Apr 1;177(4):342-353.	Brak porównania KAR z komparatorami

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Leucht S, Bauer S, Sifis S, Hamza T, Wu H, Schneider-Thoma J, Salanti G, Davis JM. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. <i>JAMA Psychiatry</i> . 2021 Nov 1;78(11):1238-1248.	Brak porównania KAR z komparatorami
10	Leucht S, Chaimani A, Krause M, Schneider-Thoma J, Wang D, Dong S, Samara M, Peter N, Huhn M, Priller J, Davis JM. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2022 Nov;9(11):884-893.	Niewłaściwa populacja - analiza w podgrupach*
11	Neumeier MS, Homan S, Vetter S, Seifritz E, Kane JM, Huhn M, Leucht S, Homan P. Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance. <i>Schizophr Bull</i> . 2021 Oct 21;47(6):1601-1610.	Niewłaściwy cel analizy
12	Pahwa M, Sleem A, Elsayed OH, Good ME, El-Mallakh RS. New Antipsychotic Medications in the Last Decade. <i>Curr Psychiatry Rep</i> . 2021 Nov 29;23(12):87.	Brak porównania KAR z komparatorami
13	Reichelt L, Efthimiou O, Leucht S, Schneider-Thoma J. Second-generation antipsychotics and seizures - a systematic review and meta-analysis of serious adverse events in randomized controlled trials. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2023 Mar;68:33-46.	Brak osobnych wyników dla chorych ze schizofrenią
14	Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. <i>NPJ Schizophr</i> . 2021 Sep 13;7(1):43.	Brak wyników dla analizowanych punktów końcowych
15	Schlier B, Buck L, Müller R, Lincoln TM, Bott A, Pillny M. Time-dependent effect of antipsychotic discontinuation and dose reduction on social functioning and subjective quality of life-a multilevel meta-analysis. <i>EClinicalMedicine</i> . 2023 Nov 9;65:102291.	Niewłaściwy cel badania
16	Sifis S, Wu H, Wang D, Burschinski A, Nomura N, Takeuchi H, Schneider-Thoma J, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: a systematic review and dose-response meta-analysis. <i>Mol Psychiatry</i> . 2023 Aug;28(8):3267-3277.	Niewłaściwy cel badania
17	Takeuchi H, MacKenzie NE, Samaroo D, Agid O, Remington G, Leucht S. Antipsychotic Dose in Acute Schizophrenia: A Meta-analysis. <i>Schizophr Bull</i> . 2020 Dec 1;46(6):1439-1458.	Niewłaściwy cel badania, brak porównania KAR z komparatorami
18	Yu CL, Carvalho AF, Thompson T, Tsai TC, Tseng PT, Hsu CW, Hsu TW, Liang CS. Comparison of antipsychotic dose equivalents for acute bipolar mania and schizophrenia. <i>BMJ Ment Health</i> . 2023 Feb;26(1):e300546.	Niewłaściwy cel badania, niewłaściwa populacja

* jedyne wyniki dla KAR w populacji ogólnej dotyczyły porównania z RYS i pochodziły z badania Durgam 2014 włączonego do niniejszej analizy (patrz rozdz. 6.2 i 6.3).

13.6 Definicje poszczególnych skal oceny

W tabeli poniżej zaprezentowano opisy poszczególnych skal wykorzystywanych w celu oceny stanu pacjenta ze schizofrenią.

Tab. 65. Punkty końcowe i definicje ujęte w niniejszej analizie.

Skala	Definicja
PANSS (w tym objawy negatywne, pozytywne i ogólne)	<p>PANSS składa się z trzech podskal (objawy pozytywne, negatywne i ogólne) zawierających łącznie 30 konstruktów objawów. Konstrukty objawów pozytywnych to urojenia, dezorganizacja pojęciowa, zachowania halucynacyjne, podniecenie, poczucie wielkości, podejrzliwość/prześladowanie i wrogość. Konstrukty objawów negatywnych to stłumiony afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt, pasywne/apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i przepływu rozmowy, stereotypowe myślenie. Pozostałe 16 konstruktów zawiera się w podskali objawów ogólnych.</p> <p>W przypadku każdego konstruktów objawowego nasilenie oceniane jest na 7-punktowej skali, gdzie wynik 1 oznacza brak objawów, a wynik 7 - bardzo nasilone objawy. Całkowity wynik PANSS mieści się zatem w zakresie 30-210 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów. Wynik podskali PANSS dotyczącej objawów pozytywnych mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy.</p> <p>Wynik podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p> <p>Wynik podskali PANSS dotyczącej objawów ogólnych mieści się w zakresie 16-112, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p>
BPRS	<p>BPRS ocenia poziom 18 konstruktów objawowych, takich jak m.in. wrogość, podejrzliwość, halucynacje i pretensjonalność. Jest szczególnie przydatny w ocenie skuteczności leczenia pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi psychozami. Opiera się na wywiadzie klinicysty z pacjentem i obserwacjach zachowania pacjenta w ciągu ostatnich 2-3 dni. Raport o zachowaniu może również dostarczyć rodzina pacjenta. Osoba oceniająca wprowadza liczbę dla każdego konstruktów objawu w zakresie od 1 (nieobecny) do 7 (bardzo poważny), zatem możliwa do uzyskania liczba punktów mieści się w zakresie 18-126, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p>
CGI-I	<p>Skala oceniająca całkowitą poprawę stanu pacjenta, niezależnie od tego, czy była ona spowodowana wyłącznie leczeniem farmakologicznym. Wszystkie odpowiedzi porównywano ze stanem pacjenta na początku badania przed podaniem pierwszej dawki leku. Wybory odpowiedzi obejmowały następujące elementy: 0=brak oceny; 1=bardzo duża poprawa; 2=duża poprawa; 3=minimalna poprawa; 4=bez zmian; 5=minimalne pogorszenie; 6=duże pogorszenie; 7=bardzo duże pogorszenie.</p>
CGI-S	<p>Skala oceniająca nasilenie choroby u pacjenta, odpowiadająca na pytanie: „jak bardzo chory psychicznie jest pacjent w tym momencie?” Wybory</p>

Skala	Definicja
	odpowiedzi obejmują następujące elementy: 0=brak oceny; 1=normalny, w ogóle nie chory; 2=granicznie chory psychicznie; 3=łagodnie chory; 4=umiarkowanie chory; 5=znaczaco chory; 6=ciężko chory; 7=pośród najbardziej skrajnie chorych pacjentów.
NSA-16	NSA-16 to częściowo ustrukturyzowany wywiad zawierający 16 pozycji, które kompleksowo oceniają objawy negatywne w schizofrenii, w tym pięć następujących czynników: komunikacja, emocje/afekt, zaangażowanie społeczne, motywacja i opóźnienie. Stosowana jest 6-punktowa skala Likerta, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów
SQLS-R4	Skala wypełniana samodzielnie, która mierzy jakość życia u pacjentów ze schizofrenią. Składa się z 2 domen (uczucia psychospołeczne oraz funkcje poznawcze i witalność) i zawiera 33 pozycje punktowane wg skali Likerta (0 = nigdy; 4 = zawsze). Każdy wynik skali przekształca się w zakres od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki wskazują na stosunkowo niższą jakość życia.

BPRS - skala krótkiej oceny psychiatrycznej; CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; NSA-16 - ocena objawów negatywnych; SQLS-R4 - skala oceniająca jakość życia w schizofrenii, wydanie czwarte.

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 66. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4, 6, 7	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	5	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 6.1.1	Nie
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 6.1.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	6.2, 6.3	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	6.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	6.1.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	6.1.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	6.1.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	6.1.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	6.1.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	6.1.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	6.1.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	6.1.1	Tak
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	6.2, 6.3	Tak	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,		
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta (IZWOZ 2019).....	19
Rys. 2. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta.	19
Rys. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów NFZ w latach 2010-2014 (IZWOZ 2015).....	20
Rys. 4. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) wg danych NFZ (AWA Latuda 2018).	20
Rys. 5. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem F20, u których zrefundowano ≥ 1 lek spośród AMI, ARY, KLO, KWE, OLA, RYS, SER, ZYP wg danych NFZ (AWA Latuda 2018).	21
Rys. 6. Liczba pacjentów 18+, którym sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem F20, F21 i F25 i którym w tym samym roku zrefundowano lek o kodzie ATC N05A (E-ZDROWIE).	21
Rys. 7. Liczba pacjentów ze schizofrenią hospitalizowanych w latach 2009-2018 na oddziałach stacjonarnych (Anczewska 2022).	22
Rys. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii (diagram PRISMA 2020).	32
Rys. 9. Odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne w zależności od roku publikacji (Leucht 2017).....	132
Rys. 10. Odpowiedź na placebo w zależności od roku publikacji (Leucht 2017).	132
Rys. 11. Odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne vs placebo w zależności od roku publikacji (Leucht 2017).	133

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z komparatorami w leczeniu zaostrzeń schizofrenii.	7
Tab. 2. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.	9
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	16
Tab. 4. Liczba pacjentów leczonych w poradniach zdrowia psychicznego z powodu schizofrenii (ICD-10: F20) w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w latach 2017-2020 (NIZP-PZH 2022).	20
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.05.2024 r.	27
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.05.2024 r.	28
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 21.05.2024 r.	28
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w leczeniu schizofrenii w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 21.05.2024 r.	28
Tab. 9. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 21.05.2025 r.	33
Tab. 10. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.05.2024 r.	33
Tab. 11. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	35
Tab. 12. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu – ciąg dalszy. ...	39
Tab. 13. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	46
Tab. 14. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.	47
Tab. 15. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR2, cz. 2.	48
Tab. 16. Skuteczność analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.	51
Tab. 17. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w opracowaniu Huhn 2019.	54
Tab. 18. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.	56
Tab. 19. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo w opracowaniu Huhn 2019.	59

Tab. 20. Wyniki skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.	62
Tab. 21. Przerwanie leczenia analizowanymi preparatami w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.	64
Tab. 22. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020.	66
Tab. 23. Ocena bezpieczeństwa - ranking analizowanych substancji czynnych w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020 (p-score).	68
Tab. 24. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020.	69
Tab. 25. Częstość występowania akatyzji w ostrej fazie schizofrenii w opracowaniu Wu 2023.	71
Tab. 26. Ocena skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Ceraso 2020 po 7-12 mies. leczenia (ranking leków).	72
Tab. 27. Ryzyko nawrotu u chorych ze schizofrenią na podstawie wyników badań RCT w opracowaniu Efthimiou 2024 (lek vs haloperidol).	75
Tab. 28. Ryzyko nawrotu u chorych ze schizofrenią na podstawie połączonych wyników badań RCT i RWE w opracowaniu Efthimiou 2024 (lek vs haloperidol).	76
Tab. 29. Wyniki metaanalizy sieciowej w opracowaniu McDonagh 2020.	77
Tab. 30. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.	78
Tab. 31. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.	79
Tab. 32. Wyniki metaanalizy sieciowej – Ostuzzi 2022.	83
Tab. 33. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.	87
Tab. 34. Wyniki metaanalizy sieciowej – Schneider-Thoma 2022.	90
Tab. 35. Definicje niskich i wysokich dawek analizowanych SGA w opracowaniu Chow 2020.	93
Tab. 36. Częstość występowania akatyzji podczas stosowania ARY, BRE, KAR, LUR, RYS i ZYP w leczeniu schizofrenii ze względu na wielkość dawki w opracowaniu Chow 2020.	93
Tab. 37. Skuteczność KAR, ARY, BRE vs PLA w leczeniu schizofrenii zgodnie z opracowaniem Mohr 2022.	95
Tab. 38. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	98
Tab. 39. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	99
Tab. 40. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	100

Tab. 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).....	100
Tab. 42. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z badań RCT.	101
Tab. 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Durgam 2014.	103
Tab. 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Durgam 2015.	103
Tab. 45. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.	104
Tab. 46. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy.	106
Tab. 47. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - zmiana wyniku poszczególnych skal.	108
Tab. 48. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$ poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych).....	110
Tab. 49. Wyniki badania Durgam 2014 według opracowania Leucht 2022.	110
Tab. 50. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - zmiana wyniku poszczególnych skal.	111
Tab. 51. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$ poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych).....	112
Tab. 52. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - zdarzenia niepożądane.	114
Tab. 53. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 - zmiana parametrów laboratoryjnych.	116
Tab. 54. Wyniki badania Durgam 2014 według opracowania Leucht 2022.	119
Tab. 55. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - zdarzenia niepożądane.	119
Tab. 56. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 - zmiana wyników badań laboratoryjnych.	120
Tab. 57. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę.	124
Tab. 58. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę.	126
Tab. 59. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z komparatorami w leczeniu zaostrzeń schizofrenii.	137
Tab. 60. Podsumowanie wyników metaanaliz sieciowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs komparatory w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.	139
Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	144
Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	145
Tab. 63. Spis badań włączonych do przeglądu.....	151
Tab. 64. Spis badań wykluczonych.	152
Tab. 65. Punkty końcowe i definicje ujęte w niniejszej analizie.	155

Tab. 66. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). . 156

Bibliografia

- Anczewska 2022** Anzewska M, Balicki M, Drożdżikowska A, Gorczyca P, Janus J, Paciorek S, Plisko R, Zięba M. Analiza świadczeń psychiatrycznych dla pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii sprawozdanych do Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2009-2018.
- APD Reagila** ██████████ Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
- APA 2020** Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Sep 1;177(9):868-872.
- AWA Reagila** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.1.2020. Data ukończenia: 9 października 2020 r.
- AWA Latuda** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.18.2018. Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.
- AWA Rxulti** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Rxulti (brekspiprazol) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.16.2023. Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.
- BAP 2019** Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Uptegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020 Jan;34(1):3-78.
- ChPL Reagila** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Reagila (kariprazyna). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 25.03.2024 r.].
- Correll 2019** Correll CU, Jain R, Meyer JM, Periclou A, Carrothers T, Barabássy Á, Patel M, Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Aug 30;15:2537-2550.

CSG 2017	Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. <i>The Canadian Journal of Psychiatry</i> . 2017;62(9):604-616.
EPA 2021	Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, Giordano GM, Nielsen MØ, Glenthøj LB, Pezzella P, Falkai P, Dollfus S, Gaebel W (2021). EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. <i>European Psychiatry</i> , 64(1), e21, 1-15.
EPA 2022	Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Barlati S, Giordano GM, Nibbio G, Nordentoft M, Wykes T, Galderisi S (2022). European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. <i>European Psychiatry</i> , 65(1), e57, 1-16.
E-ZDROWIE 2021	Informacje o liczbie, wartości refundacji świadczeń związanych z rozpoznaniem schizofrenii. Dane za lata 2014-2019. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swiadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii [dostęp 05.06.2024 r.].
FDA 2023a	U.S Food & Drug Administration. October - December 2022 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp 31.05.2024 r.].
FDA 2023b	U.S Food & Drug Administration. July - September 2018 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp 31.05.2024 r.].
Greger 2021	Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, Capote H. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2021 Jan/Feb 01;41(1):5-12.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2023 r. (stan w dniu 31.12). https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stand-w-dniu-31-12,6,36.html [dostęp 08.05.2024 r.].
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
IZWOZ 2015	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Schizofrenia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa, 2015.
IZWOZ 2019	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Schizofrenia - kluczowe aspekty organizacyjne i finansowe. Model opieki psychiatrycznej nakierowany na wartość zdrowotną. Warszawa, 2019 r.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> , 1996;17:1-12.

Kulik 2015	Kulik M., Małowicka M., Mucha E., Górka A., Chudzicka A., Ziobro M. Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy. Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. https://ippez.pl/wp-content/uploads/2019/03/Schizofrenia-rola-opiekunow-w-kreowaniu-wspolpracy-raport.pdf [dostęp 05.06.2024 r.]
Leucht 2017	Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. <i>Am J Psychiatry</i> . 2017 Oct 1;174(10):927-942.
Leucht 2019	Leucht S, Chaimani A, Mavridis D, Leucht C, Huhn M, Helfer B, Samara M, Cipriani A, Geddes JR, Davis JM. Disconnection of drug-response and placebo-response in acute-phase antipsychotic drug trials on schizophrenia? Meta-regression analysis. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2019 Oct;44(11):1955-1966.
Leucht 2022	Leucht S, Chaimani A, Krause M, Schneider-Thoma J, Wang D, Dong S, Samara M, Peter N, Huhn M, Priller J, Davis JM. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2022 Nov;9(11):884-893.
Neumeier 2021	Neumeier MS, Homan S, Vetter S, Seifritz E, Kane JM, Huhn M, Leucht S, Homan P. Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance. <i>Schizophr Bull</i> . 2021 Oct 21;47(6):1601-1610.
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania - raporty 2022, 2020 i 2016.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Okroj 2021	Okroj A. Jakość życia pacjentów ze schizofrenią. <i>Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu</i> 2(6)/2021.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 28.09.2023 r.].
PTP 2019	Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Galecki P. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2. <i>Psychiatria Polska</i> . 2019;53(3):525-540. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/100697.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i> . 2017 Sep 21;358:j4008.

Wykaz TLK

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].