



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Abilify Maintena (arypiprazol)
we wskazaniu schizofrenia
Analiza weryfikacyjna**

Nr AOTMiT-OT-4350-7/2015

Data ukończenia: 10 kwietnia 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Lundbeck Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Lundbeck Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIMS	skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych AIMS (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
ARY-LAI	długodziałający aripiprazol stosowany domięśniowo (ang. <i>long-acting injectable aripiprazole</i>)
ARY-ORAL	aripiprazol stosowany doustnie (ang. <i>aripiprazole</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
BARS	Skala Akatyzi Barnesesa (ang. <i>Barnes Akathisia Scale</i>)
bd	brak danych
BPRS	Krótką Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenie objawów (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego – poprawa (ang. <i>Clinical Global Impression-Improvement</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM-IV-TR	Kryteria diagnostyczne schizofrenii DSM-IV-TR (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Text Revision</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPS	zespół pozapiramidowy (ang. <i>extrapyramidal syndrome</i>)
FAS	populacja definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FE	model efektów stałych (ang. <i>fixed effects model</i>)
i.m.	domięśniowo (łac. <i>injectio intramuscularis</i>)
IS	Istotny statystycznie
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LAI	długodziałający zastrzyk (ang. <i>long-acting injection</i>)
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
LPIG	leki przeciwpsychotyczne I generacji
LPIIG	leki przeciwpsychotyczne II generacji
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
NS	Nieistotny statystycznie
OLN-LAI	długodziałająca olanzapina stosowana domięśniowo (ang. <i>long-acting injectable olanzapine</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PAL-LAI	długodziałający paliperidon stosowany domięśniowo (ang. <i>long-acting injectable paliperidone</i>)
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive And Negative Symptoms Scale</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RE	model efektów losowych (ang. <i>random effects model</i>)
RYS-LAI	długodziałający rysperydon stosowany domięśniowo (ang. <i>long-acting injectable risperidone</i>)
SAS	Skala Objawów Pozapiramidowych Simpсона-Angusa (ang. <i>Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale</i>)
SD	odchylenie standardowe (and. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (and. <i>standard error</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	21
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	84
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	85
4. Ocena analizy ekonomicznej	88
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	88
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	88
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	92
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	93
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	93
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	93
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	94
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	95
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	95
5. Ocena analizy wpływu na budżet	97
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	97

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	100
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	100
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	101
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	101
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	102
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	102
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	102
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	102
9.1. Rekomendacje kliniczne	102
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	102
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	103
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	103
11. Opinie ekspertów.....	105
12. Kluczowe informacje i wnioski	106
13. Źródła.....	109
14. Załączniki	112

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

PLR.4600.110(3).2015.MS, 10.02.2015

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Abilify Maintena (arypiprazol), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 400 mg, EAN 5702157142200

Wnioskowane wskazanie:

Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. – Abilify, roztwór do wstrzykiwań, roztwór doustny, tabletki i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Janssen-Cilag International N.V.
 - Rispolept Consta (rysperydon), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
 - Xeplion (paliperidon), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
 2. Eli Lilly Nederland B.V.
 - Zypadhera (olanzapina), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena (arypiprazol), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 400 mg, EAN 5702157142200, stosowanego we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, został przekazany do AOTMiT dnia 10 lutego 2015 r. pismem znak PLR.4600.110(3).2015.MS, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Zal. 1. ██████████ et al., *Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego*, HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 2. ██████████ et al., *Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza skuteczności klinicznej*, HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 3. ██████████ et al., *Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza ekonomiczna*, HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 4. ██████████ et al., *Aripiprazol (Abilify Maintena) w leczeniu schizofrenii. Analiza wpływu na budżet*, HealthQuest, Warszawa 2014

Pismem z dnia 25 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-7/KD_TG_AGi/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 26 lutego 2015 r., znak PLR.4600.110(4).2015.MS, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Lundbeck Poland Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Pismem z dnia 13 marca 2015 r., znak PLR.4600.110(5).2015.MS, Ministerstwo Zdrowia przekazało odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich braków wskazanych przez Agencję.

Tabela 1. Zestawienie zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi

Niespełnione wymaganie z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych	Czy uzupełniono (TAK/NIE)
Aktualność analiz	
§ 2 Rozporządzenia	TAK (przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy)
W ramach analiza klinicznej	
§ 4. ust. 3 pkt 2	TAK
W ramach analizy ekonomicznej	
§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2	NIE
§ 5. ust. 6 pkt 3	NIE

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Abilify Maintena (arypiprazol) nie był przedmiotem prac Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Przedmiot stanowiska/rekomendacji/opinii	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
rysperydon LAI			
Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”.	Stanowisko RK nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 65/2011 z dnia 19 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta (risperidonum)”. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe świadczą o zadowalającej skuteczności i bezpieczeństwie rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Problem złej współpracy chorego znacznie utrudnia farmakoterapię schizofrenii. Dotychczasowe doświadczenia z opiniowanym lekiem świadczą o jego przydatności w praktyce klinicznej, ponadto żaden inny lek z grupy neuroleptyków II generacji nie jest obecnie dostępny w formie o przedłużonym uwalnianiu. Koszty finansowania produktu Risperlept Consta Rada uważa za akceptowalne, na tle całości budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w schizofrenii.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta (risperidonum)”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta (risperidonum)”. Brak współpracy pacjenta znacznie utrudnia farmakoterapię chorób psychicznych. Prowadzi też do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego. Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego. Dostępne opublikowane dane oparte na wynikach badań klinicznych pozwalają wnioskować, że stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji. Stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii może działać bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z rysperydonem podawanym doustnie.
olanzapina LAI			
Zasadność zakwalifikowania leku olanzapina (ZypAdhera) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego,	Stanowisko RK nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku ZypAdhera (olanzapina) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego.	-

Przedmiot stanowiska/rekomendacji/opinii	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>		<p><u>Uzasadnienie:</u> Forma domięśniowa olanzapiny, uznanego i skutecznego leku przeciwpsychotycznego, nie ustępuje formie doustnej w zakresie efektywności klinicznej, posiada zadowalający profil bezpieczeństwa oraz jest wygodniejsza w stosowaniu u niektórych pacjentów, stąd powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednocześnie Rada uważa, że obecny koszt terapii preparatem ZypAdhera jest zbyt wysoki i zaleca jego obniżenie do poziomu kosztu stosowania formy doustnej.</p>	
paliperidon LAI			
<p>Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem</p>	<p>Stanowisko RP nr 170-173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Palmitynian paliperidonu (Xeplion) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie, i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny, gdyż nie jest możliwe jego rozliczenie w ramach istniejącego systemu rozliczeń NFZ. Rada uważa, że koszty finansowania produktu Xeplion, po uwzględnieniu nowego instrumentu podziału ryzyka, powinny być zbliżone do innych, dostępnych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji w postaci o przedłużonym działaniu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861170; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861200; we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Palmitynian paliperidonu (Xeplion) wykazuje podobną skuteczność i ma podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak długodziałająca postać rysperydonu podawana w iniekcji, którą należy podawać co dwa tygodnie. Przewagą Xeplionu jest stosowanie go raz na miesiąc, co ułatwia pacjentom stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady, odnośnie kosztów finansowania produktu Xeplion, które po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, powinny być zbliżone do kosztów innych, dostępnych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji występujących w postaciach o przedłużonym działaniu.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zaburzenie lub grupę zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Schizofrenia może wpływać na trudność z: rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami.

Epidemiologia

Szacuję się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, jest to około 1 procent populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 20/100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Etiologia i patogeneza

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Na obecnym poziomie nauki zarówno czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne nie są jednoznacznie określone. Wśród czynników środowiskowych wymienia się:

- czynniki fizyczne,
- czynniki psychologiczne,
- czynniki społeczne.

Za genetycznym uwarunkowaniem schizofrenii przemawia znacznie zwiększone ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych. Obecnie wiadomo, że nie jest to na pewno dziedziczenie jednogenowe. Za najbardziej prawdopodobny uważa się związek schizofrenii z genem COMPT (gen katecholo-O-metylotransferazy). Udowodniono również asocjację z genami neuroreguliny 1, dysbindyny, dehydrogenazy prolinowej, D-aminooksydazy, genem regulatorowym białka G i genem G 72. Istnieje również kilka poważnych hipotez rozwoju schizofrenii związanych z substancjami chemicznymi obecnymi w mózgu jak dopamina, serotonina, glutaminian, asparaginian czy fosfolipidy. Powstała również neurorozwojowa hipoteza schizofrenii, która wyjaśnia powiązanie schizofrenii z problemami okołoporodowymi.

Klasyfikacja

Kliniczne podtypy schizofrenii według ICD-10:

- F20.0 schizofrenia paranoidalna,
- F20.1 schizofrenia hebefreniczna,
- F20.2 schizofrenia katatoniczna,
- F20.3 schizofrenia nieodróżnicowana,
- F20.4 depresja poschizofreniczna,
- F20.5 schizofrenia rezydualna,
- F20.6 schizofrenia prosta,
- F20.8 inna schizofrenia,
- F20.9 schizofrenia nieokreślona.

Obraz kliniczny

Istnieje wiele cech klinicznych schizofrenii, jednak występowanie równocześnie więcej niż kilku objawów jest rzadko spotykane. Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rzadziej: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne (wytwórcze) i negatywne („ubytkowe”), które zmniejszają zdolności normalnego zachowania.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymujące zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Leki te można przyporządkować do dwóch grup:

1. leki pierwszej generacji (typowe), np. haloperydol,
2. leki drugiej generacji (atypowe), np. olanzapina, kwetiapina, rysperydon.

Przewagą stosowania leków atypowych nad lekami typowymi, jest fakt, że są one skojarzone z rzadszym występowaniem działań niepożądanych, ponadto leki atypowe mogą być skuteczniejsze wobec objawów negatywnych i afektywnych.

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych. Iniekcje o szybkim działaniu stosowane są u pacjentów, którzy są w stanie pobudzenia lub nie wyrażają zgody na stosowanie leków doustnych. Iniekcje o przedłużonym działaniu zaleca się używać u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

Uzupełnieniem leczenia przeciwpsychotycznego, w przypadku pacjentów z pobudzeniem lub z objawami lęku może być benzodiazepin, a u pacjentów z komponentem afektywnym lit. Chorzy na schizofrenie, u których zaobserwowano depresję poschizofreniczną powinni być leczeni przeciwdepresyjnie (w tym terapią elektrowstrząsową).

Pacjent z przypisanym skutecznym leczeniem podtrzymującym, może zostać wypisany ze szpitala i rozpocząć terapię pozafarmakologiczną, czyli: psychoedukację, psychoterapię, czy działania społeczne.

Przebieg naturalny i rokowanie

Około 20% pacjentów z początkowo rozpoznaną schizofrenią, doświadczy tylko jednego ostrego epizodu, pozostała część może pozostać pod opieką instytucji i cierpieć na przewlekłą psychozę z częstymi zaostrzeniami lub umrzeć przedwcześnie, popełniając samobójstwo.

Wyróżnia się 4 typy przebiegu schizofrenii:

1. Pojedynczy epizod ostrej schizofrenii, bez objawów rezydualnych, występuje w 22% przypadków.
2. Nawracające epizody, bez objawów lub z nieznacznymi objawami zaburzeń pomiędzy epizodami, w 35% przypadków.
3. Nawracające epizody, z znacznymi objawami zaburzeń o charakterze nie postępującym pomiędzy epizodami, w 8% przypadków.
4. Nawracające epizody, z znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami, w 35% przypadków.

Źródło: AOTM-OT-4350-5/2013

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 400 mg, EAN 5702157142200
Substancja czynna	arypiprazol
Droga podania	domięśniowe
Mechanizm działania	Przyjmuje się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii związana jest ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2 i receptora serotoninowego 5-HT1A oraz z działaniem antagonistycznym wobec receptora serotoninowego 5-HT2A.

Źródło: ChPL Abilify Maintena

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	15 listopada 2013 r.
Wnioskowane wskazanie	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	400 mg raz w miesiącu w pojedynczym wstrzyknięciu. Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc (odrębna, niewnioskowana dawka leku).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Abilify Maintena

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

Źródło: wniosek refundacyjny Abilify Maintena

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 26 marca 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku polskim i angielskim z okresu ostatnich 5 lat. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę. Przy tworzeniu niniejszego rozdziału korzystano z analizy nr AOTM-OT-4350-5/2013 i APD wnioskodawcy.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów (Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji 2012; NICE 2014; World Federation of Societies of Biological Psychiatry [WFSBP] 2013; SIGN 2013; CADTH, 2011; BAP 2010). Szczegóły zamieszczono w tabeli 6.

W żadnej z rekomendacji nie wymieniono aripiprazolu w postaci o przedłużonym działaniu. Jednak pojawiają się ogólne zalecenia, korzyści oraz wady stosowania leków z tej grupy. Wśród opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii wymienia się leki przeciwpsychotyczne I i II generacji.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Zalecenia KK w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania LPIIG 2012	<p>Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) lub jego zmiana powinno być uzasadnione klinicznie. Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą z powodzeniem być stosowane u różnych chorych i nie jest zalecane zmienianie leków klasycznych na LPIIG bez uzasadnienia.</p> <p>Podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest ChPL. Dopuszczalne jest jednak stosowanie leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) także poza wskazaniami zawartymi w ChPL.</p> <p>Leczenie LPIIG, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.</p> <p>Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stosowane w schizofrenii: <u>Stosowane doustnie (p.o.):</u> arypiprazol – stosowany u chorych z objawami negatywnymi i uprzednią tolerancją innych leków rysperydon, amisulpryd – wskazane w leczeniu objawów negatywnych, pozytywnych i aktywizacji chorych kwetiapina - w średnim nasileniu choroby, w leczeniu objawów negatywnych, afektywnych, nasilonych objawów pozapiramidowych olanzapina – wskazana w leczeniu objawów pozytywnych, negatywnych, niepokoju, pobudzenia i bezsenności sertindol – wskazany u chorych, u których nie obserwuje się zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, oraz dodatkowo u których stan zdrowia psychicznego nie poprawił się lub poprawa ta nie była wystarczająca po uprzednim leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, lub u chorych, którzy źle tolerowali leczenie (sedacja, hyperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji zyprazydon - stosowany w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych <u>Stosowane w iniekcjach domięśniowych:</u> zyprazydon – stosowany w celu szybkiego opanowania pobudzenia, okres leczenia maksymalnie 3 dni olanzapina – stosowana w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania, okres leczenia maksymalnie 3 dni. olanzapina o przedłużonym uwalnianiu – stosowana u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej rysperydon o przedłużonym działaniu – stosowany w nawrocie objawów psychotycznych, u chorych, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy tych chorych przy leczeniu tymi lekami. Poprzez „udokumentowany uporczywy brak współpracy” chorego w leczeniu należy rozumieć długotrwałe (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się mimo prób zmiany postępowania chorego, co najmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zaleconej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania leku) • stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza • dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie • niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków Poszczególne LPIIG nie są zalecane w następujących jednostkach chorobowych: <ol style="list-style-type: none"> a) amisulpryd: hyperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL, b) arypiprazol: znaczne pobudzenie, agitacja, c) asenapina: inne zaburzenia niż epizod maniakalny (od umiarkowanego do poważnego) w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, d) kwetiapina: niestabilizowane nadciśnienie tętnicze, skłonności do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi, e) olanzapina: zespół metaboliczny, cukrzyca typu I lub II, BMI > 30, f) olanzapina o przedłużonym działaniu – patrz pkt d) oraz fakt, że chory nie był dotychczas leczony olanzapiną w formie doustnej, ze satysfakcjonującym efektem (odpowiednią stabilizacją obrazu klinicznego), g) rysperydon: hyperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL, nasilone objawy pozapiramidowe, </p>

		<p>h) rysperydon o przedłużonym działaniu – patrz pkt f)</p> <p>i) sertindol: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca,</p> <p>j) zyprazydon: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca, nasilone objawy pozapiramidowe.</p>
Anglia i Walia	NICE 2014	<p>Wybór leku przeciwpsychotycznego jest indywidualny dla każdego pacjenta i powinien być poprzedzony wywiadem z pacjentem, omówieniem korzyści terapeutycznych, a także możliwych działań niepożądanych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metabolicznych (np. przyrost masy ciała, cukrzyca). • pozapiramidowych (ataksja, dyskineza i dystonia). • sercowo-naczyniowych (wydłużenie odcinka QT). • hormonalnych (wzrost stężenia prolaktyny). • innych (subiektywne odczucia związane ze stosowaniem leków). <p>Ustalanie dawki leku powinno trwać 4-6 tygodni. Nie zaleca się stosowania dawki wysycającej leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>U pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby zaleca się farmakoterapię połączoną z terapią poznawczo-behawioralną lub terapię rodzin.</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem drugiej generacji niebędącym pochodną klozapiny, zaleca się podanie klozapiny.</p> <p>Stosowanie domięśniowych leków przeciwpsychotycznych długodziałających należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów którzy woleliby stosować lek w takiej postaci • w sytuacji gdy priorytetem jest unikanie skrytego (zamierzonego lub nie) niestosowania się do leczenia
świat	WFSBP 2013	<p>U osób chorych na schizofrenię zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego. W ramach farmakoterapii schizofrenii zaleca się stosowanie LPIG i LPIIG. Stosowanie leków LPIG i LPIIG przynosi podobny rezultat odnośnie do obniżania występowania objawów schizofrenii, jednak część dowodów naukowych wskazuje na przewagę niektórych LPIIG (arypiprazol, rysperydon, olanzapina, klozapina, amisulpyrd, sertindol) nad LPIG w nie przerywaniu przez pacjentów leczenia oraz zapobieganiu nawrotom choroby. Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być indywidualny dla każdego pacjenta i zależeć od wcześniejszych doświadczeń pacjenta z danym produktem leczniczym oraz tolerancją pacjenta na dane leczenie. Okolo 40% pacjentów chorych na schizofrenię nie stosuje się do zaleceń leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jedną z głównych przewag stosowania leków w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych jest właśnie stosowanie się pacjentów do zaleceń terapii. Innymi zaletami są: stosowanie najniższej efektywnej dawki, uniknięcie problemów z absorpcją leku w przewodzie pokarmowym, obejście wątroby w procesie metabolizmu leku oraz zmniejszone ryzyko przypadkowego przedawkowania leku przez pacjenta. Wadami stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych są: mniejsza elastyczność administracji, ograniczenia związane z dopasowaniem optymalnej dawki, opóźnione ustąpienie efektów ubocznych po zaprzestaniu podawaniu leku oraz sporadycznie występujące objawy w miejscu podania. Leki w postaci długodziałających iniekcji stosowane są rzadko we Francji, czy w USA, natomiast często stosowane są w Wielkiej Brytanii i Australii. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPIIG) w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rysperydon, • palmitynian paliperidonu, • embonian olanzapiny. <p>Dostępne dowody naukowe nie wskazują na przewagę konkretnego leku przeciwpsychotycznego lub konkretnej grupy leków przeciwpsychotycznych nad pozostałymi. Jednak istnieją dowody wskazujące na przewagę niektórych LPIIG w odczuwaniu przez pacjentów subiektywnego odczucia dobrego samopoczucia.</p>
Szkocja	SIGN 2013	<p><u>Zaostrzenie lub nawrót choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zaostrzenia lub nawrotu choroby należy rozważyć amisulpyrd, olanzapinę lub rysperydon. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny lub innych leków pierwszej generacji. Należy wziąć pod uwagę wcześniej stosowane terapie i związane z nimi profil bezpieczeństwa. (A) • Leczenie należy kontynuować co najmniej 4 tygodnie o ile nie zaobserwuje się poważnych problemów z tolerancją leku. (D) • W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, ocenę należy powtórzyć po 8 tygodniach terapii, chyba że istnieją istotne problemy z tolerancją leku. (D) <p><u>Zapobieganie nawrotom choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób w remisji zaleca się leczenie podtrzymujące przez co najmniej dwa lata, • Należy rozważyć amisulpyrd, olanzapinę lub rysperydon. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny lub innych leków pierwszej generacji • Pacjentom ze schizofrenią w remisji zaleca się utrzymanie leczenia przeciwpsychotycznego w niskich i umiarkowanych dawkach (ok. 300-400 mg chlorpromazyny, 4-6 mg rysperydonu lub innych odpowiedników).

		Leki w formie depot mogą być podawane pacjentom, którzy tego chcą oraz tym pacjentom u których obserwuje się problem ze stosowaniem się do leczenia farmakologicznego.
Kanada	CADTH 2011	<p>Rekomendację wyszczególniają dwie kategorie leków przeciwpsychotycznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LPIG 2. LPIIG <p>Wytyczne wymieniają, jako atypowe leki przeciwpsychotyczne dostępne w Kanadzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • arypiprazol, • kłozapina, • olanzapina, • paliperydon, • paliperydon do iniekcji o przedłużonym działaniu, • kwetiapina, • rysperydon, • rysperydon do iniekcji o przedłużonym działaniu, • zyprzydon. <p>Ponadto w Stanach Zjednoczonych Ameryki dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • asenapina, • olanzapina o przedłużonym uwalnianiu, • iloperydon. <p>W Unii Europejskiej dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulpiryd, • amisulpryd.
Wielka Brytania	BAP 2010	<p>Rozpoznana schizofrenia wymaga ciągłego leczenia w zalecanych dawkach leków przeciwpsychotycznych (A). Wybór leków p/psychotycznych podczas kontynuacji leczenia, powinien być oparty na zaleceniach dotyczących leczenia pierwszego epizodu, ale dodatkowo powinno się uwzględnić następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza odpowiedź na leczenie • wcześniejsze występowanie działań niepożądanych • stopień dostosowania się do zaleceń lekarskich • choroby współistniejące • długoterminowy plan leczenia <p>Każdy przepisany p/psychotyk powinien być traktowany jako indywidualna próba. Przed zmianą leku p/psychotycznego, należy zoptymalizować leczenie i podjąć próbę ustabilizowania dawki, czas i przestrzeganie. (B)</p> <p>Decydując się na zmianę leku należy uwzględnić ryzyko destabilizacji choroby i prowokacji wystąpienia działań niepożądanych oraz rozważyć przeprowadzenie zmiany leku poprzez czasowe podawanie 2 leków na raz (zmniejszanie dawki poprzedniego leku i zwiększanie dawki nowego leku).</p> <p>Każde zmniejszenie dawki powinno być ostrożne i uważnie monitorowane, z uwagi na zwiększone ryzyko nawrotu choroby. (C)</p> <p>Preparaty w formie depot powinny być podawane w przypadku kiedy monitorowanie leczenia jest priorytetem w planie leczenia lub w przypadku gdy pacjent wyraża chęć bycia leczonym w ten sposób.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
dr hab. n. med. Piotr Galecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	<p>- tylko doustna farmakoterapia w leczeniu schizofrenii – około 94% populacji chorych schizofrenii</p> <p>- leczenie preparatami o przedłużonym działaniu wraz z leczeniem doustnymi preparatami – około 4% populacji chorych</p> <p>- leczenie ty ko preparatami o przedłużonym – około 2% populacji chorych na schizofrenię</p> <p>Z powodu braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.</p>	<p>Zastosowanie technologii Abilify Maintena najprawdopodobniej będzie zastępowało stosowanie doustnej formy leczenia aripiprazolem.</p>	<p>Stosowanie doustnej farmakoterapii neuroleptykami klasycznymi.</p>	<p>Stosowanie neuroleptyków atypowych w formie doustnej lub o przedłużonym działaniu. Neuroleptyki atypowe posiadają udowodnioną skuteczność terapeutyczną, przy relatywnie niskim ryzyku objawów niepożądanych w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi. Znacznym problemem jest ryzyko pojawienia się zespołu metabolicznego. Piśmiennictwo medyczne jest zgodne w tej opinii.</p>	<p>- Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk, 2011</p> <p>- zalecenia Konsultanta Krajowego ws. Stosowania LPII z dnia 31.01.2012</p>
	<p>Risperidon Consta – 50% chorych niewspółpracujących</p> <p>Zypadhera – 20% chorych niewspółpracujących</p> <p>Fluanxol depot – 10%.</p> <p>Clopixol depot – 10%</p> <p>Decaldol – 10%</p>	<p>Abilify Maintena może zastąpić częściowo Rispolept Constę i Zypadherę. Przewaga Abilify polega na korzystniejszym profilu działań metabolicznych w porównaniu z tymi lekami.</p>	<p>Fluanxol depo i Clopixol depot.</p>	<p>Najskuteczniejsza jest Zypadhera. Ale w przypadku leków psychotropowych u różnych pacjentów różne leki okazują się być skuteczniejsze od innych. Leczenie dobierane jest na podstawie skuteczności uzyskanej przy leczeniu doustnym i profilu działań niepożądanych.</p>	<p>Wytyczne zawarte są w „Standardach leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych”, red. Marek Jarema, wyd. Via Medica 2011, str. 39.</p>
	<p>Leki neuroleptyczne (przeciwpowrotne) I i II generacji w postaci tabletek, płynów oraz iniekcji krótko (kilka godzin), średnio (48 godzin) i długo (2-4 tyg.) działających.</p>	<p>Wnioskowana technologia może stanowić uzupełnienie istniejących.</p>	<p>Typowy lek neuroleptyczny, haloperidol w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (Decaldol).</p>	<p>Preparaty atypowych leków przeciwpowrotnych o przedłużonym działaniu (Rispolept Consta), oraz olanzapina (Zypadhera) wykazują podobną skuteczność działania. Ostatnie porównanie wskazuje na podobną skuteczność palmitynianu paliperidonu (Xeplion) oraz rysperydonu w iniekcjach o przedłużonym działaniu (Rispolept-Consta). Nie opublikowano jak dotąd wyników badań porównawczych aripiprazolu o przedłużonym działaniu w w/w atypowymi lekami neuroleptycznymi.</p>	<p>Stosowanie leków neuroleptycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu u chorych na schizofrenię, u których współpraca jest niewystarczająca, a uzyskano korzystny wynik stosowania doustnej postaci danego leku jest powszechnie rekomendowane we wszystkich standardach terapeutycznych, również opracowanych w naszym kraju (Jarema i wsp., 2011). Aripiprazol o przedłużonym działaniu dołącza do trzech stosowanych w naszym kraju w iniekcjach o przedłużonym działaniu leków przeciwpowrotnych nowej generacji (rysperydonu, paliperidonu i olanzapiny). Wyniki dotychczasowych badań wskazują na przydatność aripiprazolu o przedłużonym działaniu u chorych na schizofrenię i istotną skuteczność kliniczną (Shirley i Perry 2014).</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata pacjenta
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Poziom odpłatności: ryczałt									
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol.pr.a 0,21 g (+1 fiol.roz.3 ml)	5909990686803	178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	583,2	640,17	634,15	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.	9,22
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol.pr.a 0,3 g (+1 fiol.roz.3 ml)	5909990686827		833,14	909,17	905,93		6,44
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol.pr.a 0,405 g (+1fiol.roz.3 ml)	5909990686834		1124,74	1223	1223		4,32
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058029	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.	577,8	634,36	634,36	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.	3,2
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058128		433,35	478,89	478,89		3,2
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058227		288,9	323,43	319,26		7,37

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory w analizie klinicznej wybrano preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu drugiej generacji stosowane w iniekcji domięśniowej: olanzapinę, rysperydon i paliperydon. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Olanzapina LAI	<ul style="list-style-type: none">refundowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii	Olanzapina LAI podlega refundacji, jednak jej stosowanie wymaga wcześniejszej stabilizacji choroby doustną olanzapiną
Rysperydon LAI	<ul style="list-style-type: none">refundowany w leczeniu podtrzymującym schizofreniimoże być stosowany bezpośrednio po aripiprazolu doustnym	Rysperydon LAI jest refundowany i może być stosowany bezpośrednio po aripiprazolu doustnym, tym samym jest najbardziej adekwatnym komparatorem.
Paliperydon LAI	<ul style="list-style-type: none">pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM	Paliperydon LAI nie jest obecnie refundowany, więc wydaje się najmniej odpowiednim komparatorem

Ze względu na fakt, iż wnioskowana populacja obejmuje grupę pacjentów stabilizowanych uprzednio doustnym aripiprazolem, najodpowiedniejszym komparatorem, z którym należy porównać wnioskowaną technologię jest rysperydon LAI, który można podać w tak zdefiniowanej grupie chorych. W przypadku olanzapiny i paliperydonu zarejestrowane wskazania nie przewidują ich podania po doustnym aripiprazolu, stąd porównanie z tymi 2 komparatorami w tej grupie pacjentów nie jest uzasadnione.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej, wnioskodawca włączył jedno opracowanie wtórne dotyczące stosowania aripiprazolu LAI w leczeniu schizofrenii, jednak opracowanie to nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, stąd nie zostanie opisane w niniejszej AWA.

Analityk Agencji przeprowadził własne wyszukiwanie przeglądów systematycznych w bazach bibliograficznych: Cochrane Database of Systematic Reviews (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) oraz Centre for Reviews and Dissemination (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>). Zastosowano słowa kluczowe: Abilify oraz aripiprazole.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach: EMBASE, Medline (PubMed) oraz The Cochrane Library.

Analizy klinicznej wnioskodawcy Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 05.05.2014 dla bazy PubMed oraz 06.05.2014 dla bazy EMBASE oraz *The Cochrane Library*.

Analitik Agencji nie wykrył błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. W dniu 18.02.2015 r., analitik Agencji przeprowadził wyszukiwaniu kontrolno-aktualizujące. W wyniku wyszukiwania, Agencja zidentyfikowała 2 publikacje, które w opinii analityka, spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane przed datą złożenia wniosku, jednak zdaniem wnioskodawcy nie powinny one zostać do niego włączone, co uzasadnił w przesłanym do MZ piśmie (odpowiedź na wymagania minimalne).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy ze schizofrenią	Nie określono	Nie sprecyzowano. W tabeli 1. AK wnioskodawcy określono dokładnie wnioskowana populację.
Interwencja	Leki o przedłużonym uwalnianiu podawany w iniekcji domięśniowej: aripiprazol, olanzapina, rysperydon, paliperidon	Nie określono	Prawidłowo dobrana
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo, • preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu II generacji stosowane w iniekcji: aripiprazol, olanzapina, rysperydon, paliperidon 	Nie określono	Patrz komentarz pod tabelą w rozdziale 3.1.2.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, • odsetek pacjentów w remisji, • nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS, CGI-S, • występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków, • przerwanie leczenia 	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	Prawidłowo dobrane, zgodnie z celem leczenia
Typ badań	Randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte)	Artykuły przeglądowe i poglądowe	Brak uwag
Inne kryteria	Nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji. W przypadku badań dostępnych na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i> włączano badania z opublikowanymi wynikami.	Dawkowanie niezgodne z ChPL	Brak uwag

W ww kryteriach wnioskodawca nie określił jasno, iż zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, arypiprazol LAI ma być stosowany po doustnej postaci. Taki zapis znalazł się w schemacie PICO przedstawionym w tabeli 1. w AK wnioskodawcy. Wnioskodawca nie pominął punktów końcowych istotnych klinicznie, wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów. Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające ocenę wyłącznie skuteczności klinicznej.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego dla arypiprazolu LAI (Abilify Maintena), wnioskodawca włączył 14 badań (38 publikacji):

- 1 badanie porównujące arypiprazol LAI z placebo: Kane 2012,
- 1 badanie porównujące arypiprazol LAI z placebo i arypiprazolem doustnym: Fleischhacker 2014,
- 2 badania porównujące olanzapinę LAI z placebo: Kane 2010, Lauriello 2008,
- 6 badań porównujących paliperydon LAI z placebo: Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010, Takahashi 2013,
- 3 badania porównujące paliperydon LAI z rysperydonem LAI: Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011,
- 1 badanie porównujące rysperydon LAI z placebo: Kane 2003.

Zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania (bezpośredniego lub pośredniego) z każdym komparatorem wskazanym w PICO.

Wszystkie włączone badania były badaniami wielośrodkowymi, randomizowanymi z grupami równoległymi. Jedno spośród włączonych badań przeprowadzone zostało bez zaślepienia (Li 2011) zaś pozostałe badania przeprowadzone zostały metodą podwójnie ślepej próby.

Czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 8 tyg. do 53 tyg. Spośród zidentyfikowanych badań pięć zostało zaklasyfikowanych jako badania długoterminowe (trwające co najmniej 24 tyg.): Fleischhacker 2012, Fleischhacker 2014, Hough 2010, Kane 2010, Kane 2012. Horyzont czasowy pozostałych badań był krótki (od 8 do 13 tyg.). Liczebność populacji w badaniach wahała się od 247 do 1 220 pacjentów.

W pięciu spośród włączonych badań nie przedstawiono uzasadnienia liczebności próby (Hough 2010, Kane 2003, Kane 2010, Kane 2012, Lauriello 2008).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z ww badań. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ARYPIPRAZOL				
<p>Fleischhacker 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Commercialization, Inc</p>	<p>Wieloośrodkowe (105), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Czas obserwacji</u> Faza 1: 4-6 tyg. Faza 2: 8-28 tyg. Faza 3: 38 tyg. Typ hipotezy: non-inferiority Typ analizy: ITT[#] Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 34,3%</p>	<p>Faza randomizowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol i.m. 400 mg raz w miesiącu, N=265 • Aripiprazol doustny 10-30 mg/dobę, N=266 • Aripiprazol i.m.: 50 mg raz w miesiącu (ekwiwalent placebo), N=131 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-60 lat ze zdiagnozowaną co najmniej 3 lata wcześniej schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z nasilającymi się objawami w momencie przerwania leczenia przeciwpsychotycznymi, wymagający leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (innymi niż klozapina) w ciągu roku poprzedzającego badanie <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV-TR); niekontrolowane zaburzenia czynności tarczycy, złośliwy zespół neuroleptyczny, dyskinezy późne lub jakiegokolwiek inne schorzenie mogące narazić pacjenta na nadmierne ryzyko lub zakłócenie badania; uzależnienie od substancji czynnych, w tym od alkoholu lub benzodiazepin (z wyjątkiem n kotyny i kofeiny); drgawki w wywiadzie; pacjenci, którzy byli hospitalizowani, w tym z przyczyn psychospołecznych > 30 dni, w ciągu 90 dni poprzedzających wejście w fazie 1 lub 2 badania</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek pacjentów z nasileniem lub nawrotem choroby zdefiniowanym jako wystąpienie min. jednego z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie choroby oceniane jako ≥ 5 punktów wg skali CGI-I oraz wzrost którejkolwiek ze składowych skali PANSS (omamy, podejrzliwość lub zaburzenia treści myśli) do wyniku >4 z bezwzględnym wzrostem o co najmniej 2 punkty od momentu randomizacji lub wzrost o ponad 4 punkty • hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów psychotycznych • ryzyko samobójstwa oceniane na skali CGI-SS na 4 punkty (poważne myśli samobójcze) lub 5 (próba samobójcza) w części pierwszej lub 6 (znaczne pogorszenie) lub 7 (bardzo duże pogorszenie) • brutalne zachowanie skutkujące samookaleczeniem, okaleczeniem innej osoby lub zniszczeniem mienia <p><u>Drugorzędowe:</u> czas do wystąpienia nasilenia lub nawrotu choroby; odsetek nawrotów choroby w tygodniu 38; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (spełniających kryteria stabilności) na ostatniej wizycie i odsetek pacjentów w remisji wg predefiniowanych kryteriów; czas do przerwania terapii średnia zmiana PANSS, CGI_S</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane; występowanie EPS; ryzyko samobójstwa; ból w miejscu iniekcji; parametry laboratoryjne; zmiana masy ciała; stężenie prolaktyny; zmiany na EKG</p>
<p>Kane 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Commercialization, Inc</p>	<p>Wieloośrodkowe (108), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Czas obserwacji</u> Faza 1: 4-6 tyg. Faza 2: 4-12 tyg. Faza 3: 12-36 tyg.</p>	<p>Faza randomizowana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol i.m. 400 / 300 mg co 4 tyg., N=269 • Placebo i.m. co 4 tyg., N=134 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-60 lat wymagający leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, będący w stanie zrozumieć wymagania wynikające z protokołu badania i wyrazić pisemną zgodę na badanie; schizofrenia (zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR) od co najmniej 3 lat z nasilającymi się objawami lub nawrotem choroby w momencie przerwania leczenia przeciwpsychotycznego <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV-TR); istotne</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek pacjentów z nasileniem lub nawrotem choroby zdefiniowanym jako wystąpienie którejkolwiek z następujących elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie choroby oceniane jako ≥ 5 punktów wg skali CGI-Improvement oraz wzrost którejkolwiek ze składowych skali PANSS (omamy, podejrzliwość lub zaburzenia treści myśli) do wyniku >4 z bezwzględnym wzrostem o co najmniej 2 punkty od momentu randomizacji lub wzrost o ponad 4

	<p>Faza 4: 52 tyg. Typ hipotezy: bd Typ analizy: bd Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 34,7%^</p>		<p>klinicznie zaburzenie internistyczne bądź neurologiczne, istotne klinicznie nieprawidłowe wyn ki laboratoryjne lub EKG; występowanie oporności na leki przeciwpsychotyczne w wywiadzie lub odpowiedź na klozapinę</p>	<p>punkty; <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów psychotycznych; • ryzyko samobójstwa oceniane na skali CGI-SS na 4 punkty (poważne myśli samobójcze) lub 5 (próba samobójcza) w części pierwszej lub 6 (znaczące pogorszenie) lub 7 (bardzo duże pogorszenie); • brutalne zachowanie skutkujące samookaleczeniem, okaleczeniem innej osoby lub zniszczeniem mienia. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów spełniających kryteria zbliżającego się nawrotu choroby w fazie 4; • średnia zmiana wyn ku PANSS w porównaniu do początku fazy podwójnie zaślepionej; • średnia zmiana wyn ku CGI-S w porównaniu do początku fazy podwójnie zaślepionej; • bezpieczeństwo: parametry laboratoryjne, analiza moczu, EKG, parametry życiowe, ocena miejsc iniekcji, badanie fizykalne, monitoring masy ciała i stężenia prolaktyny; • do oceny objawów pozapiramidowych wykorzystano skale: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale, SAS (Simpson-Angus Scale), Barnes Akathisia Rating Scale; • Intensywność bólu w miejscu iniekcji oceniano na skali VAS </p>
<p>OLNZAPINA vs PLACEBO</p>				
<p>Kane 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly & Company</p>	<p>Wieloośrodkowe (112), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Czas obserwacji: 24 tyg. Typ hipotezy: non-inferiority Typ analizy: ITT Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 29,3%</p>	<p>Faza randomizowana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina i.m.: 150 mg co 2 tyg., N=140 • Olanzapina i.m.: 405 mg co 4 tyg., N=318 • Olanzapina i.m.: 300 mg co 2 tyg., N=141 • Olanzapina i.m.: 45 mg raz w miesiącu (ekwiwalent placebo), N=144 • Olanzapina doustna, N=322 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR lub DSM-IV), stabilna klinicznie schizofrenia zdefiniowana jako: leczenie ambulatoryjne w ciągu co najmniej 4 tygodni przed pierwszą wizytą; na skali BPRS, w domenie objawów pozytywnych każdy element oceniony na ≤ 4 punkty (dezorganizacja conceptualna, podejrzliwość, halucynacje, zaburzenia treści myśli); w przypadku wcześniejszego leczenia długodziałającymi formami leków przeciwpsychotycznych – ostatnia iniekcja co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub jeden odstępek pomiędzy iniekcjami (4 tygodnie w przypadku rysperydonu)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa; ciąża lub kamienie piersią; istotny stan internistyczny; uzależnienie od substancji czynnych (z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny) w przeciągu miesiąca do rozpoczęcia badania</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ odsetek pacjentów z nasileniem choroby; czas do wystąpienia nasilenia choroby ➢ nasilenie choroby zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu pogorszenia pozytywnych objawów psychotycznych • którykolwiek pozytywny objaw oceniony na skali BPRS > 4 punkty, przy jednoczesnym wzroście ≥2 punkty od momentu randomizacji • którykolwiek pozytywny objaw oceniony na skali BPRS > 4 punkty, przy jednoczesnym wzroście ≥4 punkty na podskali oceniającej objawy pozytywne <p><u>Drugorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS; średnia zmiana na skali CGI-S, PANSS pochodnej BPRS;</p>

				<p><u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE; parametry laboratoryjne; EKG; badanie fizykalne; objawy pozapiramidowe (na skalach SAS, BARNS i AIMS)</p>
<p>Lauriello 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly & Company</p>	<p>Wieloośrodkowe (43), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Czas obserwacji: 8 tyg. Typ hipotezy: bd Typ analizy: ITT LOCF Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 33,9%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina i.m.: 210 mg co 2 tyg., N=106 • Olanzapina i.m.: 405 mg co 4 tyg., N=100 • Olanzapina i.m.: 300 mg co 2 tyg., N=100 • Placebo, N=98 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR lub DSM-IV), wynik na skali PANSS pochodne BPRS ≥ 30 (skala 0-6), w przypadku wcześniejszego leczenia długodziałającymi formami leków przeciwpsychotycznych – ostatnia iniekcja co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub badania lub jeden odstęp pomiędzy iniekcjami <u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsze wystąpienie w trakcie leczenia doustną olanzapiną klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, które wykluczają użycie długodziałających preparatów depot; wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa; cięża lub karmienie piersią; ostre, poważne lub niestabilne stany medyczne; uzależnienie od substancji (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w ciągu ostatnich 30 dni</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana (z wykorzystaniem LOCF) całkowitego wyn ku na skali PANSS po 8 tyg. leczenia <u>Drugorzędowe:</u> średnia zmiana wyniku w: podskalach PANSS (pozytywna, negatywna, psychopatologia ogólna), skali PANSS pochodnej BPRS, CGI-S; poprawa kliniczna definiowana jako wynik na koniec badania na skali CGI-I ≤ 3; odpowiedź na leczenie definiowana jako $\geq 40\%$ poprawa w całkowitym wyniku na skali PANSS; <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE, istotne zmiany w profilu lipidowym; ocena objawów pozapiramidowych na skali SAS (akatyzyja), BARS (parkinsonizm), AIMS (dyskinezy);</p>
PALPERYDON vs PLACEBO				
<p>Gopal 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.</p>	<p>Wieloośrodkowe (36), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 13 tyg. Typ hipotezy: superiority Typ analizy: ITT¹ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 51,8%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperidon i.m.: 50 mg, N=94 • Paliperidon i.m.: 100 mg, N=97 • Paliperidon i.m.: 150 mg, N=30 • Paliperidon i.m.: 150 mg/ placebo N=31* • Placebo, N=136 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS 70-120; BMI $> 17,0$ kg/m²; ogólny dobry stan zdrowia <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV); co najmniej 25% zmniejszenie wyniku na skali PANSS pomiędzy skринingiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa; nadwrażliwość lub nietolerancja na rysperydon, paliperidon lub intralipid; wcześniejsza ekspozycja na paliperidon LAI; cięża, karmienie piersią</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS <u>Drugorzędowe:</u> zmiana na skali PSP i CGI-S; zmiana poszczególnych podskali PANSS i Merder; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (co najmniej 30% redukcja na skali PANSS); czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; bezpieczeństwo</p>
<p>Hough 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,</p>	<p>Wieloośrodkowe (56), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 24 tyg. Typ hipotezy: superiority Typ analizy: ITT² Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 14,1%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperidon i.m.: 25mg/mc, 50mg/mc, 100mg/mc, N=206 • Placebo, N=204 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-65 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS poniżej 120 punktów; pacjenci zarówno stabilni jak i objawowi <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV); wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa; agresywne zachowanie; uzależnienie od substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; stosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych w ciągu 28 dni lub rysperydonu LAI w ciągu 5 tygodni do skринingu; stosowanie doustnych</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> czas do 1. nawrotu choroby zdefiniowanego jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu schizofrenii • 25% wzrost całkowitego wyn ku na skali PANSS na dwóch kolejnych ocenach u pacjentów z PANSS > 40 punktów podczas randomizacji lub wzrost o co najmniej 10 punktów w przypadku pacjentów z całkowitym PANSS ≤ 40 punktów podczas randomizacji. • agresywne zachowanie, myśli samobójcze • wzrost wyniku w domenach skali PANSS na dwóch kolejnych ocenach ≥ 5 punktów w przypadku pacjentów ocenionych ≤ 3 w momencie

			przeciwpyszotycznych, normotymicznych lub innych w ciągu dwóch dni do rozpoczęcia badania; przymusowa hospitalizacja na oddziale psychiatrycznym; ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią	randomizacji lub ≥ 6 w przypadku pacjentów, których wynik był równy 4 w momencie randomizacji <u>Długorzędowe:</u> zmiana na skalach PANSS, CGI I PSP; bezpieczeństwo: TEAE, EPS, parametry laboratoryjne, EKG, ból w miejscu iniekcji, ocena oznak życiowych.
Kramer 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,	Wieloośrodkowe (30), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji (faza randomizowana): 64 dni Typ hipotezy: superiority Typ analizy: ITT ³ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 49,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 50 mg, N=79 • Paliperydon i.m.: 100 mg, N=84 • Placebo, N=84 	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-65 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS 70-120 w momencie skriningu i 60-120 dzień przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej; BMI 15 - 35 kg/m ² ; ogólny dobry stan zdrowia; zgoda na co najmniej 14-dniową hospitalizację <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV AXIS I), w tym uzależnienie od substancji czynnych; wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa; agresywne zachowanie; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpyszotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie w ciągu 12 miesięcy do rozpoczęcia badania; obecność schorzenia mogącego wpływać na absorpcję, metabolizm lub wydalanie badanych leków; istotna lub niestabilna choroba w wywiadzie; alergia na rysperydon lub paliperydon; stosowanie długodziałających leków przeciwpyszotycznych lub fluoksetyny lub inhibitorów MAO w ciągu 1 miesiąca, klozapiny w ciągu 3 miesięcy, długodziałającego rysperydonu w ciągu 100 dni i paliperydonu LAI w ciągu 10 miesięcy przed skriningiem; ekspozycja na badane leki w ciągu 30 dni do skriningu; ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią	<u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS pomiędzy dniem 1 a 64 fazy podwójnie zaślepionej <u>Długorzędowe:</u> skuteczność: czas do wystąpienia efektu terapeutycznego; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (min. 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE; objawy pozapiramidowe; parametry laboratoryjne; ocena miejsca iniekcji; EKG; ocena oznak życiowych; parametry farmakokinetyczne
Nasrallah 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,	Wieloośrodkowe (38), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 13 tyg. Typ hipotezy: superiority Typ analizy: ITT ⁴ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 49,1%	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 25 mg, N=131 • Paliperydon i.m.: 50 mg, N=129 • Paliperydon i.m.: 100 mg, N=131 • Placebo, N=127 	<u>Kryteria włączenia:</u> schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS 70-120 w momencie skriningu i rozpoczęcia badania; BMI > 15 kg/m ² ; pacjenci będący w stanie spełnić wymagania wynikające z protokołu badania; <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV AXIS I); zmniejszenie wyniku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skriningiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych (wg kryteriów DSM-IV) w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem; oporność na leczenie w wywiadzie (zdefiniowana jako leczenie dwoma lekami przeciwpyszotycznymi); pacjenci niebędący w stanie wyrazić zgody na leczenie lub ci przymusowo hospitalizowani na oddziale psychiatrycznym; nieprawidłowe wyniki laboratoryjne; istotne klinicznie choroby wątroby w wywiadzie; złośliwy zespół neuroleptyczny; obecne lub występujące w przeszłości istotne choroby układu krążenia, układu oddechowego, neurologicznego (w tym drgawki lub istotne schorzenia	<u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS <u>Długorzędowe:</u> Średnia zmiana na skali CGI-S i PSP; średnia zmiana na podskalach PANSS i PANSS Marder; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane; ocena objawów pozapiramidowych na skalach SAS, BARNs i AIMS; parametry laboratoryjne; EKG; ocena miejsca iniekcji.

			naczyniowo-mózgowe), choroby nerek, wątroby, hematologiczne, endokrynologiczne, immunologiczne; ryzyko samobójstwa, zabójstwa, agresywne zachowanie; nadwrażliwość na rysperydon, paliperydon, intralipid; wcześniejsze stosowanie paliperydonu LAI; wcześniejsze leczenie długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji lub terapia elektrowstrząsami w ciągu 60 dni do skringingu; stosowanie inhibitorów MAO w ciągu 4 tygodni do skringingu; stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych z wyjątkiem terapii stabilnymi dawkami od co najmniej 30 dni; doustne leki przeciwpsychotyczne dwa dni przed rozpoczęciem badania;	
Pandina 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research	Wieloośrodkowe (72), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby 13 tyg. Typ hipotezy: superiority Typ analizy: ITT ⁵ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 48,9%	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 25 mg, N=160 • Paliperydon i.m.: 100 mg, N=165 • Paliperydon i.m.: 150 mg, N=163 • Placebo, N=164 	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; ciężkie zaostrzenie choroby; wynik na skali PANSS 70-120 w momencie skringingu i 60-120 dzień przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV AXIS I), w tym uzależnienie od substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; złośliwy zespół neuroleptyczny; istotna klinicznie choroba układowa; otyłość (BMI ≥ 40 kg/m ²); czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia torsade de pointes lub nagłego zgonu; ryzyko popełnienia samobójstwa; zabójstwa; agresywne myśli lub zachowanie; nietolerancja lub nadwrażliwość na rysperydon, paliperydon; ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią	<u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS <u>Drugorzędowe:</u> zmiana wyniku na skali PSP; CGI-S; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); ocena jakości snu; zmiana na skali PANSS Marder <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE; parametry laboratoryjne; EKG; ocena oznak życiowych; ocena objawów pozapiramidowych na skalach SAS, BARNS i AIMS; ocena miejsca iniekcji parametry farmakokinetyczne
Takahashi 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceutical KK	Wieloośrodkowe (47), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 13 tyg. Typ hipotezy: bd Typ analizy: FAS ⁵ LOCF ⁶ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 53,3%	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 75 mg, N=160 • Placebo, N=164 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci rasy azjatyckiej w wieku ≥ 20 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR co najmniej rok przed badaniem; wynik na skali PANSS 60-120 w momencie skringingu i rozpoczęcia badania; udokumentowana tolerancja na rysperydon lub paliperydon <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV-TR I; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV-TR w ciągu 3 miesięcy przed skringiem (z wyjątkiem uzależnienia od nikotyny lub kofeiny)	<u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS pomiędzy początkiem badania a tygodniem 13 <u>Drugorzędowe:</u> ocena na skalach CGI-S i PANSS Marder; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE; parametry laboratoryjne; EKG; ocena oznak życiowych; pomiar obwodu pasa i BMI; ocena objawów pozapiramidowych na skali DIEPSS (The Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale); nasilenie myśli samobójczych oceniane na skali the Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ocena miejsca iniekcji
RYSPERYDON vs PALIPERYDON				
Fleischhacker 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical	Wieloośrodkowe (108), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 25/50/75/100mg/mc (flexible dose), N=379 • Rysperydon i.m.: 	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed badaniem; objawy choroby przed rozpoczęciem badania i 1 pierwszym dniem; wynik na skali PANSS 60-120; BMI ≥	<u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS <u>Drugorzędowe:</u> ocena na skalach CGI, PSP, odsetek pacjentów

<p>Research & Development (J&JPRD)</p>	<p>podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 53 tyg. Typ hipotezy: non-inferiority Typ analizy: PP, ITT⁷ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 54,7%</p>	<p>25/37,5/50mg/2tyg., N=370</p>	<p>15,0 kg/m² <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV Axis I; zmniejszenie wyn ku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skriningiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; złośliwy zespół neuroleptyczny w wywiadzie; nowotwór lub inne istotne schorzenia; myśli samobójcze, agresywne zachowanie; ciąża (w tym planowana) lub karmienie piersią</p>	<p>odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE; parametry laboratoryjne; parametry życiowe; wyn k EKG; ocena objawów pozapiramidowych na skali EPS, SAS, BARS, AIMS; ocena funkcji seksualnych na skali Global Impression of Sexual Function; ocena miejsca iniekcji przez pacjenta i lekarza</p>
<p>Li 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Limited</p>	<p>Wieloośrodkowe (10), badanie kliniczne z randomizacją Okres obserwacji: 13 tyg. Typ hipotezy: non-inferiority Typ analizy: PP, ITT⁸ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 22,6%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 25/50/75/100mg/mc (flexible dose), N=229 • Risperidon i.m.: 25/37,5/50mg/2tyg., N=223 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed badaniem; objawy choroby przed rozpoczęciem badania i 1 pierwszym dniu; wynik na skali PANSS 60-120; BMI ≥ 17,0 kg/m²; <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV Axis I; zmniejszenie wyn ku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skriningiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem; istotna klinicznie choroba przebyta lub obecna; myśli samobójcze, agresywne zachowanie; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi; wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych typu LAI w odstępie 1 iniekcji przed skriningiem; stosowanie klozapiny w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; terapia elektrowstrząsami w ciągu 60 dni przed skriningiem; risperidonem LAI w ciągu 6 tygodni przed skriningiem; stosowanie paliperydonu LAI w ciągu 10 miesięcy do rozpoczęcia badania; ciąża (w tym planowana) lub karmienie piersią</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS <u>Drugorzędowe:</u> ocena na skalach CGI, PSP, średnia zmiana wyn ku na podskalach PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne i PANSS Marder; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE, parametry laboratoryjne, parametry życiowe, badanie fizykalne, EKG, ocena objawów pozapiramidowych na skali EPS, SAS, BARS, AIMS; ocena miejsca iniekcji przez pacjenta i lekarza</p>
<p>Pandina 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development</p>	<p>Wieloośrodkowe (89), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 13 tyg. Typ hipotezy: non-inferiority Typ analizy: PP, ITT⁹ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 24,0%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperydon i.m.: 50/100/150mg/mc (flexible dose), N=607 • Risperidon i.m.: 25/37,5/50mg/2tyg., N=613 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed badaniem; wynik na skali PANSS 60-120; BMI 17-40 kg/m² <u>Kryteria wykluczenia:</u> diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV Axis I; zmniejszenie wyn ku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skriningiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem; oporność na leczenie w wywiadzie (brak odpowiedzi na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 6 tygodni; istotna lub niestabilna choroba aktywna bądź przebyta; myśli samobójcze; agresywne zachowanie; wcześniejsze stosowanie paliperydonu LAI; leczenie lekami stabilizującymi nastrój; ekspozycja na leki badane; w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem; ciąża (w tym planowana) lub karmienie piersią</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS <u>Drugorzędowe:</u> zmiana wyniku na podskalach PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); ocena na skalach CGI, PSP, DSD; <u>Bezpieczeństwo:</u> TEAE, parametry laboratoryjne, parametry życiowe, badanie fizykalne, EKG, ocena objawów pozapiramidowych na skali EPS, SAS, AIMS; ocena miejsca iniekcji przez pacjenta i lekarza</p>

RYSPERYDON vs PLACEBO				
<p>Kane 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development</p>	<p>Wieloośrodkowe (41), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: 12 tyg. Typ hipotezy: bd Typ analizy: MITT¹⁰ Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: 55,8%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Risperidon i.m.: 25 mg/2 tyg., N=99 • Risperidon i.m.: 50 mg/2 tyg., N=103 • Risperidon i.m.: 75 mg/2 tyg., N=100 • Placebo, N=98 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-55 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią; wynik na skali PANSS 60-120; ogólny dobry stan zdrowia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ciągu 120 dni do rozpoczęcia badania; uzależnienie od substancji czynnych; późne dyskinezy; złośliwy zespół neuroleptyczny; istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki w EKG; ciąża lub karmienie piersią; myśli samobójcze; występowanie poważnej alergii lub nadwrażliwości na leki, w tym risperidon; brak odpowiedzi na risperidon w wywiadzie</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> średnia zmiana na skali PANSS</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana wyniku na podskalach PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne; ocena na skali CGI; Bezpieczeństwo</p>

*Po randomizacji i podaniu pacjentom leków, ale przed zamknięciem bazy danych odkryto, że część pacjentów otrzymywała niezgodny z ich grupą lek. Błąd ten dotyczył 88 pacjentów, 11 z grupy placebo i 77 z grupy paliperidonu 150 mg. Spośród pacjentów z grupy placebo, 6 otrzymywało paliperidon w dawce 150 mg (uwzględnieni w grupie paliperidon 150 mg), pięciu pozostałych zarówno paliperidon 150 mg jak i placebo. Z 77 pacjentów randomizowanych do PP 150 mg, 51 otrzymywało przez cały okres badania placebo (uwzględnieni w grupie placebo), 26 pozostałych paliperidon 150 mg i placebo.

^ z powodów innych niż zakończenie badania przez sponsora z powodu dobrych wyników w analizie przejściowej (ang. *interim analysis*)

ITT - wszyscy randomizowani pacjenci; analiza skuteczności – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę w fazie podwójnie zaślepionej; analiza bezpieczeństwa

1 – Pierwszorzędowa analiza skuteczności – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, u których dawka nie zmieniła się przez całą fazę randomizowaną i którzy mieli wstępną ocenę i co najmniej jedną ocenę oprócz wstępnej (PANSS, CGI-S lub PSP). Analiza bezpieczeństwa – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku

2 – Analiza skuteczności i analiza bezpieczeństwa w fazie podwójnie zaślepionej wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i których dane były dostępne w momencie daty odcięcia lub w momencie daty ukończenia badania

3 – Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, którzy mieli co najmniej jedną ocenę oprócz wstępnej

4 – Analiza skuteczności - wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, którzy mieli i co najmniej jedną ocenę oprócz wstępnej. Analiza bezpieczeństwa - wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

5 – FAS – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę PANSS oprócz wstępnej

6 – Last observation carried forward

7 – Dla pierwszorzędowego punktu końcowego analiza PP (per protocol), która objęła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 4 iniekcje, u których czas pomiędzy dwiema iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni, mieli ocenę wstępną i ≥ 1 ocenę po rozpoczęciu leczenia oraz nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania. Analiza ITT – dla drugorzędowych punktów końcowych, objęła pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę podczas fazy podwójnie zaślepionej

8 – Dla pierwszorzędowego punktu końcowego analiza PP (per protocol), która objęła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 iniekcje, u których czas pomiędzy dwiema iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni dla paliperidonu i 21 dla risperidonu LAI, mieli ocenę wstępną i ≥ 1 ocenę po rozpoczęciu leczenia i co najmniej 5 tygodniową ekspozycję na lek, oraz nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania. Analiza ITT – dla drugorzędowych punktów końcowych, objęła pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę podczas fazy open-label. Analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

9 – ITT – analizy drugorzędowych punktów końcowych, objęła populację pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej i mieli ≥ 1 ocenę skuteczności leczenia podczas tej fazy. PP (per protocol) – analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, objęła populację pacjentów, którzy mieli ≥ 1 ocenę oprócz wstępnej, czas ekspozycji na lek ≥ 356 dni, nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania. Analiza bezpieczeństwa – objęła pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej

10 – Analiza skuteczności – populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej i mieli ≥ 1 ocenę oprócz wstępnej. Analiza bezpieczeństwa - populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana w skali Jadad. Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W 7 badaniach opisano metodę randomizacji i uznano ją za prawidłową (Fleischhacker 2012, Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Li 2011, Pandina 2010, Pandina 2011). Spośród badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w 8 badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i uznano ją za prawidłową (Fleischhacker 2012, Gopal 2010, Hough 2010, Kane 2003, Nasrallah 2010, Pandina 2010, Pandina 2011, Takahashi 2013). We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w poszczególnych badaniach przed jego zakończeniem, wynosił od 14,1% do 60,1%.

Pięć spośród włączonych badań było badaniami typu *superiority* (Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010), w 5 badaniach jako hipotezę zerową podano *non-inferiority* (Fleischhacker 2012, Fleischhacker 2014, Kane 2010, Li 2011, Pandina 2011), zaś w pozostałych badaniach nie sprecyzowano hipotezy zerowej. We wszystkich badaniach z wyjątkiem Kane 2012 podano informację o populacji, w której analizowane były wyniki, w większości badań analiza prowadzona była w populacji ITT.

Reasumując, badania pierwotne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy były dobrej jakości – średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,07 pkt. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz niezaslepienia (lub braku opisu zaślepienia) badań. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.

Szczegóły dot. oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów [wg wnioskodawcy]

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkcja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM
ARYPIPRAZOL					
Fleischhacker 2014	1	2	1	4	IIA
Kane 2012	1	1	1	3	IIA
OLANZAPINA vs PLACEBO					
Kane 2010	1	1	1	3	IIA
Lauriello 2008	1	1	1	3	IIA
PALIPERYDON vs PLACEBO					
Gopal 2010	2	2	1	5	IIA
Hough 2010	2	2	1	5	IIA
Kramer 2010	2	1	1	4	IIA
Nasrallah 2010	1	2	1	4	IIA
Pandina 2010	2	2	1	5	IIA
Takahashi 2013	1	2	1	4	IIA
RYSPEYDON vs PALIPERYDON					
Fleischhacker 2012	2	2	1	5	IIA
Li 2011	2	0	1	3	IIA
Pandina 2011	2	2	1	5	IIA
RYSPEYDON vs PLACEBO					
Kane 2003	1	2	1	4	IIA

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg wnioskodawcy:

- Horyzont czasowy włączonych badań pierwotnych. Schizofrenia jest chorobą przewlekłą i wymaga długoterminowego leczenia. Spośród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego i włączonych do analizy jedynie dwa badania prowadzone były w okresie około roku (Fleischhacker 2012, Kane 2012), zaś w pozostałych badaniach horyzont obserwacji w warunkach randomizowanych wyniósł od 8 do 38 tygodni. Wyniki pochodzące z badań krótkoterminowych nie pozwalają na wiarygodną ocenę długoterminowych skutków leczenia, w związku z czym wyniki pochodzące z tych badań wykorzystano wyłącznie w analizie wrażliwości. Podstawową analizę oparto natomiast na wynikach badań o dłuższym (≥ 24 tyg.) horyzoncie czasowym.

- W badaniu Kane 2010 (porównanie olanzapina LAI vs placebo) proces randomizacji nie był do końca skuteczny, wystąpiły bowiem istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie wyjściowego nasilenia choroby,
- W badaniu Fleischhacker 2012, z powodu naruszenia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (ang. GCP) wykluczono dwa ośrodki biorące udział w badaniu (jeden w Polsce, drugi na Węgrzech) – pacjenci ci zostali wykluczeni z populacji ITT, niemniej jednak uwzględniono ich w analizie bezpieczeństwa; w badaniu tym nie wykluczono wyników pochodzących od 177 pacjentów, którym w wyniku błędu przy randomizacji podano placebo zamiast rysperydonu w 8. dniu badania (błąd ten nie został sklasyfikowany jako poważne naruszenie protokołu),
- W badaniu Gopal 2010 po randomizacji i podaniu pacjentom leków, ale przed zamknięciem bazy danych odkryto, że część pacjentów otrzymywała niezgodny z ich grupą lek – błąd ten dotyczył 88 pacjentów: 11 z grupy placebo i 77 z grupy paliperidonu 150 mg,
- W niektórych badaniach nie raportowano wartości SD lub innych, które umożliwiłyby wyznaczenie odchylenia standardowego. W związku z tym dla niektórych punktów końcowych nie było możliwości uwzględnienia wyników przedstawionych wyłącznie w postaci średniej wartości. W efekcie, nie było możliwości przeprowadzenia porównania arypiprazolu LAI z komparatorem w zakresie takiego punktu końcowego.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki badań prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE lub SEM, przedziału ufności (najczęściej 95%) lub wartości poziomu krytycznego (*p-value*) odpowiedniego testu. Brakujące wartości średnie wyznaczano na podstawie podanego przedziału ufności. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w oryginalnej publikacji. W przypadku braku danych w postaci liczbowej, odczytywano je na podstawie wykresów. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby przeglądu wnioskodawcy wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Jeśli łączono wyniki dla kilku podgrup pacjentów stosujących ten sam lek (np. w różnych zarejestrowanych dawkach) jako średnią w grupie przyjmowano średnią dla podgrup ważoną liczebnością podgrup, zaś w szacowaniu wariancji w połączonych grupach uwzględniano zarówno wariancje wewnątrzgrupowe, jak i wariancję międzygrupową (czyli dokładnie obliczano faktyczną wartość wariancji w połączonych grupach).

Jeśli występowała taka konieczność, to powyższe uzupełnienia danych wykonywano kilku etapowo, tak aby uzupełnić wszystkie możliwe wartości. Brak ww. danych liczbowych w analizie klinicznej wnioskodawcy świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów analizy klinicznej.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowania statystyczne prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH.

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych. W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych. W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego.

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności oraz wartości *p*. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu

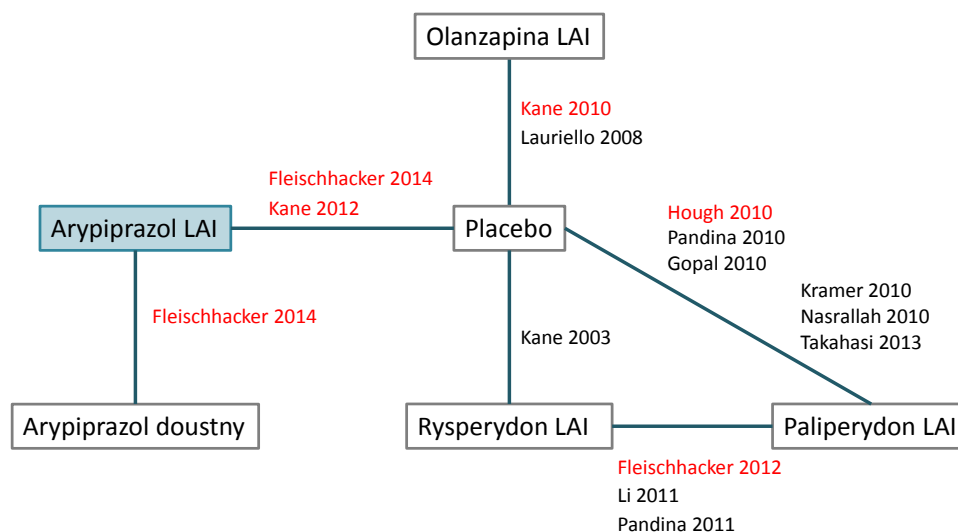
grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczone przez autorów analizy klinicznej wnioskodawcy różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

Porównania pośrednie przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej. Ze względu na to, że schizofrenia jest chorobą przewlekłą, wariant podstawowy analizy przeprowadzono z wykorzystaniem wyłącznie badań długoterminowych. W wariacie rozszerzonym wykorzystano dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Ponieważ w wariacie rozszerzonym graf dostępnych badań zawierał cykle (tj. dostępne były badania porównujące leki A vs B, A vs C i B vs C), w analizie wykorzystano jako zasadnicze podejście sieciowe oparte na technikach Bayesowskich (metodykę omówiono dokładnie w kolejnym rozdziale). Dodatkowo, przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem wyników badań krótkoterminowych, aby zweryfikować wyniki uzyskane metodami sieciowymi.

Metodyka porównań w ramach analizy sieciowej

Dostępność badań powoduje, że niektóre porównania pośrednie można wykonywać na kilka sposobów, tj. z wykorzystaniem różnych ścieżek w grafie obrazującym dostępne badania (por. diagram poniżej). Z uwagi na tę strukturę danych wykorzystano także tzw. metaanalizę sieciową, tj. oceniono skuteczność poszczególnych technologii (i różnice między nimi) z wykorzystaniem wszystkich badań jednocześnie w modelu opartym na podejściu Bayesowskim. Zastosowane podejście analityczne bazuje w zakresie punktów binarnych wprost na wykorzystanym np. przez Soares-Weiser i wsp. (2007). Podejście to zaadaptowano na potrzeby ciągłych punktów końcowych.



Rysunek 1. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami (kolorem czerwonym zaznaczono badania długoterminowe)

Binarne punkty końcowe

Prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego było określone modelem logitowym przez skuteczność bazową dla danego badania (przyjęto, że te skuteczności mogą się różnić pomiędzy badaniami ze względu na różnice np. w populacji wyjściowej i czasie trwania badania) i wpływ danej technologii. W analizie wykorzystano przy tym model efektów stałych, tj. przyjęto stały wpływ technologii dla każdego badania (a nie realizację zmiennej z rozkładu losowego, założenie to przyjęto z uwagi na małą liczbę badań dla wielu krawędzi w grafie, często jedno badanie). Jako technologię referencyjną przyjęto placebo, gdyż placebo w wielu badaniach było komparatorem. W badaniach, w których placebo nie było wykorzystywane, technologią bazową był rysperydon (najczęściej powtarzająca się substancja dla badań nieuwzględniających placebo). W analizie wykorzystano nieinformatywne rozkłady a priori, aby zminimalizować wpływ tych założeń na wynik estymacji.

Powyższe założenia pozwoliły na oszacowanie różnicy prawdopodobieństw (wyrażonych jako iloraz szans) między lekami. Dodatkowo oszacowano same prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń,

przyjmując jako poziom odniesienia średni logit danego punktu końcowego z różnych badań wśród pacjentów stosujących placebo (z uwagi na największą liczbę badań wykorzystujących tę właśnie gałąź). Dodatkowo oceniono dla każdej technologii prawdopodobieństwo, że to ta właśnie technologia minimalizuje/maksymalizuje (zależnie od punktu) prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego. Szczegółowa specyfikacja modelu zawarta jest w podrozdziale 4.1.1.2. analizy klinicznej wnioskodawcy.

Ciągłe punkty końcowe

W analizie uwzględniono informacje dotyczące średnich wartości poszczególnych punktów końcowych dla pojedynczych ramion z poszczególnych badań wraz z informacją dotyczącą precyzji oszacowania tej średniej (tj. błędu standardowego średniej, ang. SEM). Założono, że ta średnia wartość jest zadana rozkładem normalnym o wartości oczekiwanej zależnej od danego badania (przyjęto, że te wartości oczekiwane mogą się różnić pomiędzy badaniami ze względu na różnice w populacji wyjściowej i czasie trwania badania) zmodyfikowanej (addytywnie) o wpływ danej technologii. W analizie wykorzystano przy tym model efektów stałych, tj. przyjęto stały wpływ technologii dla każdego badania (a nie realizację zmiennej z rozkładu losowego, założenie to przyjęto z uwagi na małą liczbę badań dla wielu krawędzi w grafie). Jako odchylenie standardowe przyjęto błąd oszacowania średniej dostępny z danych badania (i obliczony przez autorów badania na podstawie odchylenia standardowego wartości punktu końcowego i liczby pacjentów w badaniu).

Jako technologię referencyjną przyjęto placebo, gdyż placebo w wielu badaniach było komparatorem. W badaniach, w których placebo nie było wykorzystywane, technologią bazową był rysperydon (najczęściej powtarzająca się substancja dla badań nieuwzględniających placebo). W analizie wykorzystano nieinformatywne rozkłady a priori, aby zminimalizować wpływ tych założeń na wynik estymacji.

W przypadku niektórych badań niedostępne były informacje o średniej wartości punktu końcowego dla poszczególnych ramion, dostępne były natomiast informacje o różnicach w średnich wartościach i błędzie standardowym tej różnicy średnich (bepośrednio lub np. w postaci odpowiedniego 95% przedziału ufności lub wartości poziomu krytycznego testu p^*). W takim przypadku przyjęto, że ta różnica średnich zadana jest rozkładem normalnym o wartości oczekiwanej równej różnicy szacowanych efektów związanych z odpowiednimi lekami i odchyleniu standardowym zadanym tym błędem oszacowania różnicy średnich.

Powyższe założenia pozwoliły na oszacowanie średniego wpływu poszczególnych technologii oraz różnic tych wpływów pomiędzy technologiami. Dodatkowo oceniono dla każdej technologii prawdopodobieństwo, że to ta właśnie technologia ma najmniejszy średni wpływ na dany punkt końcowy (w analizie występują jedynie punkty końcowe niekorzystne klinicznie).

Szczegółowa specyfikacja modelu zawarta jest w podrozdziale 4.1.2.2. analizy klinicznej wnioskodawcy.

Proces estymacji

Estymację wykonano w programie WinBugs 1.4. W celu uzyskania zbieżności przeprowadzono 10 tys. wstępnych symulacji nieuwzględnionych w analizie (tzw. *burn-in*), zaś oszacowania oparto na wynikach kolejnych 50 tys. W celu wyeliminowania autokorelacji, przy estymacji wykorzystano wyniki co piątej symulacji (tzw. *thinning*). Przyjęto zerowe wartości startowe w symulacjach. Jako estymator punktowy podano medianę rozkładu a posteriori (co odpowiada odległości bezwzględnej jako funkcji straty). Podano percentyle 2,5 i 97,5 rozkładu a posteriori jako wartości wyznaczające 95% przedział wiarygodności (odpowiednik przedziału ufności w analizie Bayesowskiej). Jako zmiany statystycznie istotne traktowane te, dla których odpowiedni 95% przedział wiarygodności leży w całości po jednej ze stron wartości oznaczającej brak wpływu ($OR=1$, różnica średnich = 0).

Kody użyte w programie WinBugs dla punktów binarnych i ciągłych zamieszczono w podrozdziałach 4.1.3.1 i 4.1.3.2. analizy klinicznej wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- Brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących arypiprazol LAI z aktywnymi komparatorami wskazanymi w PICO, tj. olanzapiną LAI, paliperidonem LAI oraz rysperydonem LAI. Niemniej, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano badania długoterminowe umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy sieciowej. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę MTC z wykorzystaniem badań krótko- i długoterminowych. Dodatkowo, przeprowadzono porównania pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, arypiprazol doustny) – wyłącznie w oparciu o badania długoterminowe.

- Brak definicji lub znaczące różnice w definicji pomiędzy badaniami dla punktu końcowego dot. odsetka pacjentów z nawrotem choroby. W badaniach Fleischhacker 2014, Hough 2010, Kane 2010 i Kane 2012 szczegółowo zdefiniowano kryteria nawrotu choroby, przy czym definicje te różniły się pomiędzy badaniami. W pozostałych badaniach przedstawiono wyłącznie informację o pacjentach, którzy przerwali badanie z powodu braku skuteczności. Wykluczenie badań ze względu na brak definicji lub odmienne zdefiniowanie ww. punktu końcowego uniemożliwiłoby przeprowadzenie porównania pomiędzy ARY-LAI a poszczególnymi komparatorami. W związku z powyższym przeprowadzono analizę z wykorzystaniem wszystkich dostępnych danych. Ze względu na powyższe ograniczenie wyniki porównań dla odsetka pacjentów z nawrotem choroby należy interpretować z ostrożnością.
- Sposób raportowania wyników w niektórych spośród włączonych badań, w których dane dotyczące np. zdarzeń niepożądanych przedstawiono na wykresach. Taki sposób raportowania wyników niesie za sobą ryzyko błędnego/niedokładnego odczytania danych. W efekcie, przy wtórnym wyznaczaniu liczby pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane konieczne było przeprowadzenie obliczeń, w wyniku których uzyskiwano liczbę w zaokrągleniu do najbliższej liczby całkowitej. W niektórych przypadkach wyniki te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, na podstawie których zostały wyznaczone.
- Różnice w sposobie dawkowania leków w poszczególnych badaniach. W niektórych badaniach pacjenci otrzymywali lek w stałej dawce, która nie była dostosowywana do objawów (oznacza to, że część pacjentów mogła przyjmować dawkę zbyt niską lub zbyt wysoką), w pozostałych badaniach pacjenci otrzymywali indywidualnie dopasowywaną dawkę leku:
 - w badaniach włączonych dla ARY-LAI stosowano stałe dawki arypiprazolu LAI (dawka arypiprazolu doustnego w badaniu Fleischhacker 2014 była dobierana indywidualnie),
 - w badaniach włączonych dla porównania OLN-LAI vs PLC stosowano stałe dawki olanzapiny LAI,
 - w badaniach włączonych dla porównania PAL-LAI vs PLC jedynie w badaniu Hough 2010 stosowano elastyczne dawkowanie – w pozostałych badaniach pacjenci randomizowani byli do stałych dawek leku,
 - w badaniu włączonym dla porównania RYS-LAI vs PLC stosowano stałe dawki rysperydonu LAI,
 - we wszystkich badaniach bezpośrednio porównujących PAL-LAI oraz RYS-LAI pacjenci otrzymywali indywidualnie dopasowywaną dawkę leku,
 - w badaniach dla porównania RYS-LAI z ARY-oral pacjenci otrzymywali elastyczne dawkowanie.
- Porównanie dla ARY-LAI z PAL-LAI i RYS-LAI (wariant podstawowy, MTC w oparciu o badania długoterminowe) przeprowadzono pomimo różnic w sposobie dawkowania leków, ze względu na brak odpowiednich badań dla komparatorów, w których pacjenci otrzymywaliby stałe dawki leków. Jedynie dla porównania ARY-LAI z OLN-LAI sposób dawkowania w badaniach był zgodny.
- Jakość badań włączonych do przeglądu – średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,07 pkt. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz niezaślepienia (lub braku opisu zaślepienia) badań.

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego:

- Brak badań oceniających komparator rysperydon LAI, gdzie populację stanowiliby pacjenci stabilizowani uprzednio doustnym arypiprazolem, tj. populację wnioskowaną.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki IS wyróżniono przez **pogrubienie**.

Do analizy skuteczności włączono wszystkie badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Poniżej przedstawiono wyniki dla następujących porównań:

- arypiprazol LAI vs placebo,
- arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny,
- olanzapina LAI vs placebo,
- paliperydon LAI vs placebo,
- paliperydon LAI vs rysperydon LAI,
- rysperydon LAI vs placebo.

Z wyjątkiem placebo, aripiprazol LAI porównywano bezpośrednio jedynie z aripiprazolem doustnym. Aripiprazol w tabletkach zgodnie z przyjętym PICO nie jest w analizie klinicznej komparatorem, niemniej jednak przedstawiono wyniki dla tego porównania, uznając że dostarczy ono dodatkowych informacji, a dostępne są wyniki porównań bezpośrednich.

Analiza ilościowa skuteczności była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- pacjenci z odpowiedzią na leczenie,
- pacjenci osiągający remisję,
- nawrót choroby (ang. *relapse*),
- pacjenci, którzy ukończyli badanie w stanie remisji,
- zmiana na skali CGI-S,
- zmiana na skali CGI-I,
- zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne,
- zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne.

Wyniki dla komparatorów dotyczące poszczególnych punktów końcowych przedstawiono o ile były dostępne i jeżeli ich definicja była zgodna z definicjami w badaniach dla aripiprazolu LAI. Jedynie w przypadku nawrotu choroby zdecydowano się na przedstawienie wyników pomimo istniejących różnic w definicji tego punktu końcowego. Nawrót choroby jest istotnym klinicznie punktem końcowym, z tego względu podejście to wydaje się być uzasadnione.

PACJENCI Z ODPOWIEDZIĄ NA LECZENIE

W badaniu Fleischhacker 2014 stabilność określano jako spełnienie wszystkich następujących kryteriów w ciągu ośmiu kolejnych tygodni:

- pacjent ambulatoryjny,
- wynik na skali PANSS ≤ 80 , każdy element oceniony na ≤ 4 punkty (dezorganizacja konceptualna, podejrzliwość, halucynacje, zaburzenia treści myśli),
- ocena nasilenia choroby na skali CGI-S ≤ 4 (umiarkowane nasilenie),
- ocena ryzyka samobójstwa na skali CGI-SS ≤ 2 (łagodne) w części 1 i ≤ 5 (minimalne pogorszenie) w części 2.

W badaniu Kane 2012 stabilność określano jako spełnienie wszystkich następujących kryteriów w ciągu czterech kolejnych tygodni (dwie kolejne wizyty):

- pacjent ambulatoryjny,
- całkowity wynik na skali PANSS ≤ 80 ,
- brak specyficznych psychotycznych objawów na skali PANSS, każdy element oceniony na ≤ 4 punkty (dezorganizacja konceptualna, podejrzliwość, halucynacje, zaburzenia treści myśli),
- ocena nasilenia choroby na skali CGI-S ≤ 4 (umiarkowane nasilenie),
- ocena ryzyka samobójstwa na skali CGI-SS ≤ 2 (łagodne) w części 1 i ≤ 5 (minimalne pogorszenie) w części 2.

Aripiprazol LAI vs aripiprazol doustny

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był równy 89,8% w grupie leczonej ARY-LAI i 89,4% w grupie otrzymującej ARY-ORAL. Różnica nie była IS.

Aripiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był równy 89,8% w grupie leczonej ARY-LAI i 75,2% w grupie otrzymującej PLC. W badaniu Kane 2012 odsetki te wyniosły odpowiednio 87,6% i 56,0%. W obu przypadkach różnice były IS:

- Fleischhacker 2014: OR=2,90, 95%CI (1,65; 5,09), $p=0,0002$, RD=0,15, 95%CI (0,06; 0,23), $p=0,0006$,
- Kane 2012: OR=5,58, 95%CI (3,39; 9,19), $p<0,0001$, RD=0,32, 95%CI (0,22; 0,41), $p<0,0001$.

Tabela 13. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	237/264 (89,8%)	97/129 (75,2%)	2,90 (1,65; 5,09)	0,0002	0,15(0,06; 0,23)	0,0006	6,86 NNT (4,37; 15,93) NNT
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	234/267 (87,6%)	75/134 (56,0%)	5,58 (3,39; 9,19)	<0,0001	0,32 (0,22; 0,41)	<0,0001	3,16 NNT (2,44; 4,47) NNT

Metaanaliza badań Fleischhacker 2012 i Kane 2012 wskazuje, że terapia ARY-LAI IS w porównaniu do PLC zwiększa szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie: OR=4,07, 95%CI (2,14; 7,74), p<0,0001. Różnica ryzyka również wskazuje na przewagę ARY-LAI w zakresie tego punktu końcowego: RD=0,23, 95%CI (0,06; 0,40), p=0,008.

PACJENCI OSIAGAJACY REMISJE

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 pacjenci osiągnęli stan remisji gdy przez co najmniej 6 mies. uzyskali ≤ 3 punkty w następujących składowych skali PANSS: urojenia (P1), niezwykle treści myślenia (G9), omamy (P3), dezorganizacja myślenia koncepcyjnego (P2), manieryzmy i pozy (G5), stępienie afektywne(N1), bierno-apatyczne wycofanie społeczne (N4) oraz brak spontaniczności i płynności w konwersacji (N6).

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję wyniósł 48,8% w grupie otrzymującej ARY-LAI i 53,2% w grupie leczonej ARY-ORAL. Różnica pomiędzy grupami nie była IS.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję wyniósł 48,8% w grupie otrzymującej ARY-LAI i 59,7% w grupie leczonej PLC. W badaniu odsetki te wyniosły odpowiednio 52,9% i 38,7%. Różnice pomiędzy badanymi grupami nie były IS. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnicy pomiędzy ARY-LAI a PLC w odsetku pacjentów, u których wystąpiła remisja.

NAWRÓT CHOROBY

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie któregokolwiek z następujących objawów:

- pogorszenie choroby oceniane jako ≥ 5 punktów wg skali CGI-Improvement oraz wzrost którejkolwiek ze składowych skali PANSS (omamy, podejrzliwość lub zaburzenia treści myśli) do wyniku > 4 z bezwzględnym wzrostem o co najmniej 2 punkty od momentu randomizacji lub wzrost o ponad 4 punkty,
- hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów psychiatrycznych,
- ryzyko samobójstwa oceniane na skali CGI-SS na 4 punkty (poważne myśli samobójcze) lub 5 (próba samobójcza) w pierwszej części skali i/lub ocena w części drugiej 6 lub 7 (znaczące pogorszenie lub bardzo duże pogorszenie),
- brutalne zachowanie skutkujące samookaleczeniem, okaleczeniem innej osoby lub zniszczeniem mienia.

W badaniu Kane 2010 nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie któregokolwiek z następujących objawów:

- hospitalizacja z powodu pogorszenia pozytywnych objawów psychiatrycznych,
- którykolwiek pozytywny objaw oceniony na skali BPRS > 4 punkty, przy jednoczesnym wzroście ≥ 2 punkty od momentu randomizacji,
- którykolwiek pozytywny objaw oceniony na skali BPRS > 4 punkty, przy jednoczesnym wzroście ≥ 4 punkty na podskali oceniającej objawy pozytywne.

W badaniu Hough 2010 przedstawiono następującą definicję nawrotu choroby:

- hospitalizacja z powodu schizofrenii,
- 25% wzrost całkowitego wyniku na skali PANSS na dwóch kolejnych ocenach u pacjentów z PANSS > 40 punktów podczas randomizacji lub wzrost o co najmniej 10 punktów w przypadku pacjentów z całkowitym PANSS ≤ 40 punktów podczas randomizacji,
- agresywne zachowanie, myśli samobójcze,

- wzrost wyniku w domenach skali PANSS na dwóch kolejnych ocenach ≥ 5 punktów w przypadku pacjentów ocenionych ≤ 3 w momencie randomizacji lub ≥ 6 w przypadku pacjentów, których wynik był równy 4 w momencie randomizacji.

Pomimo różnych definicji tego punktu końcowego, zdecydowano o przeprowadzeniu metaanaliz i porównań pośrednich.

W pozostałych badaniach włączonych do analizy klinicznej, tj. Gopal 2010, Fleischhacker 2012, Kramer 2010, Lauriello 2008, Li 2011, Nasrallah 2010, Pandina 2010, Pandina 2011 i Takahashi 2013 nie oceniano nawrotu choroby, podano jedynie odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu nieskuteczności leczenia. Przyjęto założenie, że wszyscy, u których dochodzi do nawrotu choroby przerywają leczenie i włączono ww. badania do analizy tego punktu końcowego. W przypadku badania Kane 2003 uwzględniono dane dotyczące przerwania badania z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie.

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby wyniósł 8,3% w grupie otrzymującej ARY-LAI i 7,9% w grupie leczonej ARY-ORAL. Różnica pomiędzy grupami nie była IS.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby był IS niższy podczas terapii ARY-LAI, w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie otrzymującej placebo:

- Fleischhacker 2014: OR=0,32, 95%CI (0,17; 0,58), $p < 0,001$, RD=-0,14, 95%CI (-0,22; -0,06), $p = 0,001$,
- Kane 2012: OR=0,17, 95%CI (0,10; 0,29), $p < 0,001$, RD=-0,30, 95%CI (-0,39; -0,20), $p < 0,001$.

Tabela 14. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	22/265 (8,3%)	29/131 (22,1%)	0,32 (0,17; 0,58)	<0,001	-0,14 (-0,22; -0,06)	0,001	7,23 NNH (4,61; 16,70) NNH
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	27/269 (10,0%)	53/134 (39,6%)	0,17 (0,10; 0,29)	<0,001	-0,30 (-0,39; -0,20)	<0,001	3,39 NNH (2,59; 4,88) NNH

Metaanaliza wyników badań Fleischhacker 2014 i Kane 2012 sugeruje, że terapia arypiprazolem LAI związana jest z istotnie rzadszym, w porównaniu do placebo, występowaniem nawrotu choroby: OR=0,23, 95%CI (0,12; 0,42), $p < 0,0001$, RD=-0,22, 95%CI (-0,37; -0,06), $p = 0,007$.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby był IS wyższy podczas terapii OLN-LAI, w porównaniu do odsetka z grupy PLC:

- Kane 2010: OR=0,31, 95%CI (0,20; 0,48), $p < 0,0001$, RD=-0,18, 95%CI (-0,26; -0,10), $p = 0,013$,
- Lauriello 2008: OR=0,40, 95%CI (0,22; 0,71), $p = 0,002$, RD=-0,13, 95%CI (-0,22; -0,04), $p = 0,006$.

Tabela 15. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	22/140 (15,7%)	42/144 (29,2%)	0,45 (0,25; 0,81)	0,007	-0,13 (-0,23; -0,04)	0,006	7,43 NNH (4,34; 25,71) NNH
	405 mg/4 tyg.	39/318 (12,3%)		0,34 (0,21; 0,55)	<0,001	-0,17 (-0,25; -0,09)	<0,001	5,92 NNH (3,98; 11,56) NNH
	300 mg/2 tyg.	7/141 (5,0%)		0,13 (0,05; 0,29)	<0,001	-0,24 (-0,32; -0,16)	<0,001	4,13 NNH (3,08; 6,27) NNH
	łącznie	68/599 (11,4%)		0,31 (0,20; 0,48)	<0,001	-0,18 (-0,26; -0,10)	<0,001	5,61 NNH (3,90; 10,03) NNH
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	12/106 (11,3%)	24/98 (24,5%)	0,39 (0,18; 0,84)	0,016	-0,13 (-0,24; -0,03)	0,013	7,59 NNH (4,24; 36,57) NNH
	300 mg/2 tyg.	13/100 (13,0%)		0,46 (0,22; 0,97)	0,041	-0,11 (-0,22; -0,01)	0,036	8,70 NNH (4,49; 138,44) NNH

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
	405 mg/4 tyg.	10/100 (10,0%)		0,34 (0,15; 0,76)	0,009	-0,14 (-0,25; -0,04)	0,006	6,90 NNH (4,03; 24,14) NNH
	łącznie	35/306 (11,4%)		0,40 (0,22; 0,71)	0,002	-0,13 (-0,22; -0,04)	0,006	7,66 NNH (4,49; 26,17) NNH

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że szansa wystąpienia nawrotu choroby jest mniejsza podczas terapii OLN-LAI, w porównaniu do terapii PLC: OR=0,34, 95%CI (0,24; 0,48), p<0,0001, RD=-0,16, 95%CI (-0,22; -0,10), p<0,001.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniu Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013 odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby był IS wyższy podczas terapii PAL-LAI, w porównaniu do odsetka związanego z terapią PLC. W badaniu Gopal 2010 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 16. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Gopal 2010	50 mg eq.	25/94 (26,6%)	48/135 (35,6%)	0,66 (0,37; 1,17)	0,154	-0,09 (-0,21; 0,03)	0,145	11,16 NNH (4,76 NNH; 32,45 NNT)
	100 mg eq.	26/97 (26,8%)		0,66 (0,37; 1,17)	0,159	-0,09 (-0,21; 0,03)	0,151	11,43 NNH (4,83 NNH; 31,22 NNT)
	150 mg eq.	13/30 (43,3%)		1,39 (0,62; 3,10)	0,426	0,08 (-0,12; 0,27)	0,434	12,86 NNT (8,54 NNH; 3,67 NNT)
	łącznie	64/221 (29,0%)		0,74 (0,47; 1,17)	0,194	-0,07 (-0,17; 0,03)	0,198	15,16 NNH (6,01 NNH; 28,97 NNT)
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	36/205 (17,6%)	97/203 (47,8%)	0,23 (0,15; 0,37)	<0,001	-0,30 (-0,39; -0,22)	<0,001	3,31 NNH (2,57; 4,63) NNH
Kramer 2010	50 mg eq.	23/79 (29,1%)	36/84 (42,9%)	0,55 (0,29; 1,05)	0,069	-0,14 (-0,28; 0,01)	0,065	7,28 NNH (3,53 NNH; 120,59 NNT)
	100 mg eq.	14/84 (16,7%)		0,27 (0,13; 0,55)	<0,001	-0,26 (-0,39; -0,13)	<0,001	3,82 NNH (2,54; 7,73) NNH
	łącznie	37/163 (22,7%)		0,39 (0,22; 0,69)	0,001	-0,20 (-0,33; -0,08)	0,001	4,96 NNH (3,07; 12,86) NNH
Nasrallah 2010	25 mg eq.	31/130 (23,8%)	45/127 (35,4%)	0,57 (0,33; 0,98)	0,043	-0,12 (-0,23; -0,01)	0,040	8,63 NNH (4,41; 199,05) NNH
	50 mg eq.	31/129 (24,0%)		0,58 (0,33; 0,99)	0,047	-0,11 (-0,23; 0,00)	0,044	8,77 NNH (4,44; 349,81) NNH
	100 mg eq.	21/131 (16,0%)		0,35 (0,19; 0,63)	<0,001	-0,19 (-0,30; -0,09)	<0,001	5,15 NNH (3,35; 11,14) NNH
	łącznie	83/390 (21,3%)		0,49 (0,32; 0,76)	0,001	-0,14 (-0,23; -0,05)	0,003	7,07 NNH (4,27; 20,44) NNH
Pandina 2010	25 mg eq.	31/160 (19,4%)	45/164 (27,4%)	0,64 (0,38; 1,07)	0,088	-0,08 (-0,17; 0,01)	0,085	12,40 NNH (5,80 NNH; 90,17 NNT)
	100 mg eq.	28/165 (17,0%)		0,54 (0,32; 0,92)	0,023	-0,10 (-0,19; -0,02)	0,021	9,55 NNH (5,16; 64,26) NNH
	150 mg eq.	23/163 (14,1%)		0,43 (0,25; 0,76)	0,003	-0,13 (-0,22; -0,05)	0,003	7,50 NNH (4,55; 21,47) NNH
	łącznie	82/488 (16,8%)		0,53 (0,35; 0,81)	0,003	-0,11 (-0,18; -0,03)	0,006	9,40 NNH (5,49; 32,86) NNH
Takahashi 2013	75 mg eq.	21/159 (13,2%)	45/164 (27,4%)	0,40 (0,23; 0,71)	0,002	-0,14 (-0,23; -0,06)	0,001	7,03 NNH (4,38; 17,83) NNH

Metaanaliza wyników badań sugeruje, że terapia PAL-LAI związana jest istotnie niższym, w porównaniu do PLC, odsetkiem pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, OR = 0,44, 95%CI (0,32; 0,61), p<0,0001, RD=-0,16, 95%CI (-0,23; -0,09), p<0,0001

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Fleischhacker 2012 i Li 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby był IS wyższy podczas terapii PAL-LAI:

- Fleischhacker 2012: OR=1,88, 95%CI (1,30; 2,71), p=0,001, RD=0,10, 95%CI (0,04; 0,16), p=0,001,
- Li 2011: OR=2,53, 95%CI (1,14; 5,62), p=0,023, RD=0,06, 95%CI (0,01; 0,10), p=0,018.

W badaniu Pandina 2011 różnice te nie były IS.

Tabela 17. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	95/379 (25,1%)	56/370 (15,1%)	1,88 (1,30; 2,71)	0,001	0,10 (0,04; 0,16)	0,001	10,07 NNT (6,40; 23,58) NNT
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	22/229 (9,6%)	9/223 (4,0%)	2,53 (1,14; 5,62)	0,023	0,06 (0,01; 0,10)	0,018	17,95 NNT (9,82; 103,90) NNT
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	40/607 (6,6%)	43/613 (7,0%)	0,94 (0,60; 1,46)	0,768	0,00 (-0,03; 0,02)	0,768	235,35 NNH (30,77 NNH; 41,66 NNT)

Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w odsetku pacjentów z nawrotem choroby.

Rysperydon LAI vs placebo

Analiza wyników dla dawek połączonych RYS-LAI wykazała, że odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby był IS niższy wśród pacjentów przyjmujących RYS-LAI, w porównaniu do odsetka obserwowanego wśród leczonych PLC: OR=0,44, 95%CI (0,26; 0,74), p=0,002, RD=-0,14, 95%CI (-0,24; -0,04), p=0,005.

Tabela 18. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	22/99 (22,2%)	30/98 (30,6%)	0,65 (0,34; 1,23)	0,183	-0,08 (-0,21; 0,04)	0,180	11,92 NNH (4,84 NNH; 25,83 NNT)
	50 mg/2 tyg.	15/103 (14,6%)		0,39 (0,19; 0,77)	0,007	-0,16 (-0,27; -0,05)	0,006	6,23 NNH (3,64; 21,45) NNH
	75 mg/2 tyg.	12/100 (12,0%)		0,31 (0,15; 0,65)	0,002	-0,19 (-0,30; -0,07)	0,001	5,37 NNH (3,36; 13,36) NNH
	łącznie	49/302 (16,2%)		0,44 (0,26; 0,74)	0,002	-0,14 (-0,24; -0,04)	0,005	6,95 NNH (4,10; 22,94) NNH

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a aktywnymi komparatorami w zakresie występowania nawrotu choroby. W porównaniu z PLC, podczas terapii ARY-LAI szansa wystąpienia nawrotu choroby jest IS mniejsza: OR=0,2198, 95%CI (0,147; 0,327). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,2198 (0,147; 0,327)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	4,09%
Rysperydon	1,826 (0,881; 3,694)	92,47%
Paliperidon	0,9605 (0,522; 1,772)	0,03%
Olanzapina	0,7072 (0,386; 1,280)	0,14%
Arypiprazol doustny	0,8663 (0,483; 1,566)	3,27%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a RYS-LAI, OLN-LAI i ARY-ORAL. W porównaniu z PLC i PAL-LAI, podczas terapii ARY-LAI szansa wystąpienia nawrotu choroby jest IS mniejsza, odpowiednio: OR=0,2208, 95%CI (0,148; 0,326), OR=0,4777, 95%CI (0,309; 0,739). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,2208 (0,148; 0,326)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	62,95%
Rysperydon	0,6792 (0,414; 1,096)	2,93%
Paliperidon	0,4777 (0,309; 0,739)	0,00%

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Olanzapina	0,6492 (0,384; 1,117)	3,32%
Arypirazol doustny	0,8695 (0,483; 1,576)	30,80%

PACJENCI, KTÓRZY UKOŃCZYLI BADANIE W STANIE REMISJI

Wszyscy pacjenci randomizowani, którzy otrzymali min. jedną dawkę leku z wyłączeniem pacjentów, którzy: przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwali badanie z powodów innych niż zdarzenia niepożądane lub mieli nawrót choroby.

Arypirazol LAI vs arypirazol doustny

Nie było IS różnic pomiędzy terapią ARY-LAI a ARY-ORAL w odsetku pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji.

Arypirazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 badanie w stanie remisji ukończyło IS więcej pacjentów leczonych ARY-LAI, w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

Tabela 21. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	198/265 (74,7%)	61/131 (46,6%)	3,39 (2,18; 5,27)	<0,001	0,28 (0,18; 0,38)	<0,001	3,55 NNT (2,62; 5,51) NNT
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	202/269 (75,1%)	61/134 (45,5%)	3,61 (2,33; 5,59)	<0,001	0,30 (0,20; 0,39)	<0,001	3,38 NNT (2,53; 5,08) NNT

Z metaanalizy wynika, że ukończenie badania w remisji IS częściej związane jest z terapią ARY-LAI, w porównaniu do PLC: OR=3,50, 95%CI (2,56; 4,77), p<0,0001, RD=0,29, 95%CI (0,22; 0,36), p<0,0001.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 badanie w stanie remisji ukończyło IS więcej pacjentów leczonych OLN-LAI, w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

Tabela 22. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	90/140 (64,3%)	76/144 (52,8%)	1,61 (1,00; 2,59)	0,050	0,12 (0,00; 0,23)	0,047	8,69 NNT (4,37; 777,42) NNT
	405 mg/4 tyg.	222/318 (69,8%)		2,07 (1,38; 3,10)	<0,001	0,17 (0,07; 0,27)	<0,001	5,87 NNT (3,76; 13,43) NNT
	300 mg/2 tyg.	107/141 (75,9%)		2,82 (1,70; 4,67)	<0,001	0,23 (0,12; 0,34)	<0,001	4,33 NNT (2,95; 8,12) NNT
	łącznie	419/599 (69,9%)		2,08 (1,44; 3,02)	<0,001	0,17 (0,08; 0,26)	<0,001	5,82 NNT (3,83; 12,15) NNT
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	72/106 (67,9%)	56/98 (57,1%)	1,59 (0,90; 2,81)	0,112	0,11 (-0,02; 0,24)	0,110	9,28 NNT (40,89 NNH; 4,17 NNT)
	300 mg/2 tyg.	67/100 (67,0%)		1,52 (0,85; 2,71)	0,154	0,10 (-0,04; 0,23)	0,151	10,14 NNT (27,82 NNH; 4,29 NNT)
	405 mg/4 tyg.	72/100 (72,0%)		1,93 (1,07; 3,49)	0,030	0,15 (0,02; 0,28)	0,027	6,73 NNT (3,57; 59,27) NNT
	łącznie	211/306 (69,0%)		1,67 (1,04; 2,66)	0,032	0,12 (0,01; 0,23)	0,037	8,47 NNT (4,37; 137,65) NNT

Z metaanalizy wynika, że ukończenie badania w remisji IS częściej związane jest z terapią OLN-LAI, w porównaniu do PLC: OR=1,91, 95%CI (1,43; 2,55), p<0,0001, RD=0,15, 95%CI (0,08; 0,22), p<0,0001.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach Hough 2010, Pandina 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013 badanie w stanie remisji ukończyło IS więcej pacjentów leczonych PAL-LAI, w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

Tabela 23. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	108/205 (52,7%)	49/203 (24,1%)	3,50 (2,29; 5,34)	<0,001	0,29 (0,20; 0,38)	<0,001	3,50 NNT (2,66; 5,12) NNT
Pandina 2010	25 mg eq.	83/160 (51,9%)	71/164 (43,3%)	1,41 (0,91; 2,19)	0,122	0,09 (-0,02; 0,19)	0,121	11,65 NNT (44,35 NNH; 5,15 NNT)
	100 mg eq.	89/165 (53,9%)		1,53 (0,99; 2,37)	0,054	0,11 (0,00; 0,21)	0,052	9,39 NNT (1069,64 NNH; 4,68 NNT)
	150 mg eq.	90/163 (55,2%)		1,61 (1,04; 2,50)	0,031	0,12 (0,01; 0,23)	0,030	8,39 NNT (4,41; 86,09) NNT
	łącznie	262/488 (53,7%)		1,52 (1,06; 2,17)	0,022	0,10 (0,02; 0,19)	0,020	9,62 NNT (5,22; 61,87) NNT
Gopal 2010	50 mg eq.	47/94 (50,0%)	50/135 (37,0%)	1,70 (1,00; 2,90)	0,052	0,13 (0,00; 0,26)	0,050	7,71 NNT (5286,30 NNH; 3,85 NNT)
	100 mg eq.	53/97 (54,6%)		2,05 (1,20; 3,48)	0,008	0,18 (0,05; 0,30)	0,007	5,68 NNT (3,29; 20,94) NNT
	150 mg eq.	12/30 (40,0%)		1,13 (0,50; 2,55)	0,762	0,03 (-0,16; 0,22)	0,764	33,75 NNT (6,11 NNH; 4,49 NNT)
	łącznie	112/221 (50,7%)		1,75 (1,13; 2,71)	0,012	0,14 (0,03; 0,24)	0,011	7,33 NNT (4,15; 31,62) NNT
Kramer 2010	50 mg eq.	47/79 (59,5%)	27/84 (32,1%)	3,10 (1,63; 5,89)	0,001	0,27 (0,13; 0,42)	<0,001	3,66 NNT (2,38; 7,92) NNT
	100 mg eq.	51/84 (60,7%)		3,26 (1,73; 6,15)	<0,001	0,29 (0,14; 0,43)	<0,001	3,50 NNT (2,32; 7,08) NNT
	łącznie	98/163 (60,1%)		3,18 (1,83; 5,54)	<0,001	0,28 (0,15; 0,40)	<0,001	3,57 NNT (2,47; 6,46) NNT
Nasrallah 2010	25 mg eq.	69/130 (53,1%)	48/127 (37,8%)	1,86 (1,13; 3,06)	0,014	0,15 (0,03; 0,27)	0,013	6,54 NNT (3,66; 30,75) NNT
	50 mg eq.	70/129 (54,3%)		1,95 (1,19; 3,22)	0,009	0,16 (0,04; 0,29)	0,007	6,07 NNT (3,51; 22,60) NNT
	100 mg eq.	75/131 (57,3%)		2,20 (1,34; 3,63)	0,002	0,19 (0,08; 0,31)	0,001	5,14 NNT (3,18; 13,33) NNT
	łącznie	214/390 (54,9%)		2,00 (1,33; 3,02)	0,001	0,17 (0,07; 0,27)	0,001	5,86 NNT (3,72; 13,69) NNT
Takahashi 2013	75 mg eq.	94/159 (59,1%)	55/164 (33,5%)	2,87 (1,82; 4,51)	<0,001	0,26 (0,15; 0,36)	<0,001	3,91 NNT (2,77; 6,64) NNT

Z metaanalizy wynika, że ukończenie badania w remisji IS częściej związane jest z terapią PAL-LAI, w porównaniu do PLC: OR=2,30, 95%CI (1,73, 3,06), p<0,0001, RD=0,20, 95%CI (0,14, 0,27), p<0,0001.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Li 2011 i Fleischhacker 2012 odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji był IS niższy podczas terapii PAL-LAI w porównaniu do RYS-LAI. W badaniu Pandina 2011 odsetki te były porównywalne pomiędzy grupami.

Tabela 24. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	155/379 (40,9%)	184/370 (49,7%)	0,70 (0,52; 0,93)	0,015	-0,09 (-0,16; -0,02)	0,015	11,32 NNH (6,28; 57,82) NNH
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	165/229 (72,1%)	185/223 (83,0%)	0,53 (0,34; 0,83)	0,006	-0,11 (-0,19; -0,03)	0,005	9,17 NNH (5,40; 30,46) NNH
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	456/607 (75,1%)	471/613 (76,8%)	0,91 (0,70; 1,18)	0,484	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,484	58,42 NNH (15,37 NNH; 32,44 NNT)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w remisji jest IS wyższy podczas terapii RYS-LAI: OR=0,73, 95%CI (0,55; 0,96), p=0,03, RD=-0,07, 95%CI (-0,13; -0,01), p=0,03.

Rysperydon LAI vs placebo

Analiza wyników dla dawek połączonych RYS-LAI wykazała, że odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących RYS-LAI, w porównaniu do odsetka

obserwowanego wśród leczonych PLC: OR=2,15, 95%CI (1,32; 3,49), p=0,002, RD=0,18, 95%CI (0,07; 0,29), p=0,001.

Tabela 25. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	47/99 (47,5%)	30/98 (30,6%)	2,05 (1,14; 3,67)	0,016	0,17 (0,03; 0,30)	0,014	5,93 NNT (3,30; 29,03) NNT
	50 mg/2 tyg.	52/103 (50,5%)		2,31 (1,30; 4,12)	0,004	0,20 (0,07; 0,33)	0,003	5,03 NNT (3,02; 15,18) NNT
	75 mg/2 tyg.	48/100 (48,0%)		2,09 (1,17; 3,74)	0,013	0,17 (0,04; 0,31)	0,011	5,75 NNT (3,25; 24,98) NNT
	łącznie	147/302 (48,7%)		2,15 (1,32; 3,49)	0,002	0,18 (0,07; 0,29)	0,001	5,54 NNT (3,47; 13,63) NNT

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC, OLN-LAI i ARY-ORAL w zakresie odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w remisji, odpowiednio: OR=3,502, 95%CI (2,580; 4,763), OR=1,663, 95%CI (1,033; 2,700), OR=1,45, 95%CI (1,021; 2,076). Porównanie ARY-LAI z PAL-LAI i RYS-LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Iloraz szans aripiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	3,502 (2,580; 4,763)	-
Aripiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	11,99%
Risperidon	0,6948 (0,373; 1,268)	87,35%
Paliperidon	0,9894 (0,577; 1,691)	0,45%
Olanzapina	1,663 (1,033; 2,700)	0,05%
Aripiprazol doustny	1,45 (1,021; 2,076)	0,16%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a RYS-LAI. W porównaniu z PLC, PAL-LAI, OLN-LAI i ARY-ORAL podczas terapii ARY-LAI szansa ukończenia w stanie remisji jest IS większa, odpowiednio: OR=3,525, 95%CI (2,596; 4,796), OR=1,575, 95%CI (1,110; 2,249), OR=1,847, 95%CI (1,212; 2,820), OR=1,46, 95% CI (1,017; 2,090). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Iloraz szans aripiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	3,525 (2,596; 4,795)	-
Aripiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	84,83%
Risperidon	1,232 (0,846; 1,824)	13,59%
Paliperidon	1,575 (1,110; 2,249)	0,00%
Olanzapina	1,847 (1,212; 2,820)	0,08%
Aripiprazol doustny	1,46 (1,017; 2,090)	1,50%

ZMIANA NA SKALI CGI-S

Aripiprazol LAI vs aripiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 terapia ARY-LAI była skuteczniejsza od skuteczniejsza od ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S: MD=-0,18, 95%CI (-0,32; -0,04), p=0,0112.

Tabela 28. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali CGI-S

Badanie	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	259	-0,13	0,80	263	0,05	0,81	-0,18 (-0,32; -0,04)	0,0112

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 terapia ARY-LAI była skuteczniejsza od PLC w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S, odpowiednio: MD=-0,36, 95%CI (-0,53; -0,19), p<0,0001, MD=-0,52, 95%CI (-0,69; -0,35), p<0,0001.

Tabela 29. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali CGI-S

Badanie	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	259	-0,13	0,80	129	0,23	0,80	-0,36 (-0,53; -0,19)	<0,0001
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	266	0,14	0,83	134	0,66	0,85	-0,52 (-0,69; -0,35)	<0,0001

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia ARY-LAI związana jest z IS większą w porównaniu do PLC redukcją wyniku na skali CGI-S: WMD=-0,44, 95%CI (-0,56; -0,32), p<0,0001.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 terapia OLN-LAI była skuteczniejsza od PLC w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S, odpowiednio: MD=-0,28, 95%CI (-0,48; -0,07), p=0,0089, MD=-0,30, 95%CI (-0,55; -0,05), p=0,0203.

Tabela 30. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali CGI-S

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	140	0,10	1,18	143	0,30	1,20	-0,20 (-0,48; 0,08)	0,1584
	405 mg/4 tyg.	316	0,00	0,00				-0,30 (-0,50; -0,10)	0,0028
	300 mg/2 tyg.	139	0,00	1,18				-0,30 (-0,58; -0,02)	0,0348
	łącznie	595	0,02	0,81				-0,28 (-0,48; -0,07)	0,0089
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	105	-0,60	1,10	98	-0,30	1,10	-0,30 (-0,60; 0,00)	0,0536
	300 mg/2 tyg.	99	-0,60	1,20				-0,30 (-0,62; 0,02)	0,0689
	405 mg/4 tyg.	99	-0,60	1,10				-0,30 (-0,61; 0,01)	0,0571
	łącznie	303	-0,60	1,13				-0,30 (-0,55; -0,05)	0,0203

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia OLN-LAI związana jest z IS większą w porównaniu do PLC redukcją wyniku na skali CGI-S: WMD=-0,29, 95%CI (-0,45; 0,13), p=0,0005.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 PAL-LAI był mniej skuteczny od RYS-LAI w zakresie redukcji wyniku skali CGI-S: MD=0,20, 95%CI (0,01; 0,39), p=0,0374. W badaniach Li 2011 i Pandina 2011 różnice pomiędzy grupami w zakresie tego punktu końcowego nie były IS.

Tabela 31. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali CGI-S

Badanie	Dawka	PAL-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	343	-0,40	1,25	331	-0,60	1,24	0,20 (0,01; 0,39)	0,0374
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	204	-1,50	1,24	207	-1,70	1,16	0,20 (-0,03; 0,43)	0,0922
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	453	-0,90	0,97	460	-0,90	0,93	0,00 (-0,12; 0,12)	1,0000

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy terapią PAL-LAI a terapią RYS-LAI w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S.

Rysperydon LAI vs placebo

W badaniu Kane 2003 redukcja wyniku na skali CGI-S była istotnie większa podczas terapii RYS-LAI w porównaniu do placebo: MD=-0,63, 95%CI (-0,82; -0,45), p<0,0001.

Tabela 32. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali CGI-S

Badanie	Dawka	RYS-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	93	-0,30	0,70	91	0,30	0,80	-0,60 (-0,82; -0,38)	<0,0001
	50 mg/2 tyg.	96	-0,30	0,60				-0,60 (-0,80; -0,40)	<0,0001
	75 mg/2 tyg.	87	-0,40	0,90				-0,70 (-0,95; -0,45)	<0,0001
	łącznie	276	-0,33	0,74				-0,63 (-0,82; -0,45)	<0,0001

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC i ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S, odpowiednio: WMD=-0,4373, 95%CI (-0,560; -0,315), WMD=-0,2058, 95%CI (-0,338; -0,072). Porównanie z olanzapiną LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	-0,4373 (-0,560; -0,315)	-
Arypirozol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	90,45%
Olanzapina	-0,1622 (-0,402; 0,075)	9,45%
Arypirozol doustny	-0,2058 (-0,338; -0,072)	0,10%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC, PAL-LAI i ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S, odpowiednio: WMD=-0,437, 95%CI (-0,558; -0,316), WMD=-0,3448, 95%CI (-0,507; -0,184), WMD=-0,2055, 95%CI (-0,338; -0,074). Porównanie z OLN-LAI i RYS-LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34 Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95%CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	-0,437 (-0,558; -0,316)	-
Arypirozol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	54,61%
Rysperydon	-0,01516 (-0,195; 0,167)	41,97%
Paliperidon	-0,3448 (-0,507; -0,184)	0,00%
Olanzapina	-0,1538 (-0,350; 0,058)	3,39%
Arypirozol doustny	-0,2055 (-0,338; -0,074)	0,03%

ZMIANA NA SKALI CGI-I

Arypirozol LAI vs arypirozol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 ocenę na skali CGI-I przeprowadzono na początku badania i pod jego koniec. Nie przedstawiono natomiast średniej zmiany względem wartości początkowych.

Tabela 35. Skuteczność leczenia – średni wynik na skali CGI-I

Badanie	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	265	3,24	0,91	266	3,26	0,90	-0,02 (-0,17; 0,13)	0,7991
		263	3,27	1,16	266	3,66	1,16	-0,39 (-0,59; -0,19)	0,0001

Arypirozol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 ocenę na skali CGI-I przeprowadzono na początku badania i pod jego koniec, w badaniu Kane 2012 podano jedynie wartości uzyskane pod koniec badania. W żadnym z badań nie przedstawiono średniej zmiany względem wartości początkowych.

Tabela 36. Skuteczność leczenia – średni wynik na skali CGI-I

Badanie	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	265	3,24	0,91	131	3,08	1,02	0,16 (-0,05; 0,37)	0,1291
		263	3,27	1,16	131	4,02	1,32	-0,75 (-1,02; -0,48)	<0,0001
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	266	3,70	1,05	133	4,53	1,23	-0,83 (-1,07; -0,59)	<0,0001

ZMIANA WYNIKU PODSKALI PANSS OCENIAJĄCEJ OBJAWY POZYTYWNE

Arypirozol LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012 terapia ARY-LAI była skuteczniejsza od PLC w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne: MD=-3,81, 95%CI (-4,71; -2,91), p<0,0001.

Tabela 37. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Badanie	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	266	0,44	4,32	134	4,25	4,33	-3,81 (-4,71; -2,91)	<0,0001

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 terapia OLN-LAI była skuteczniejsza od PLC w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne, odpowiednio: MD=-2,33, 95%CI (-3,36; -1,30), p<0,0001, MD=-4,95, 95%CI (-6,66; -3,24), p<0,0001.

Tabela 38. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	140	1,30	4,73	144	3,00	6,00	-1,70 (-2,95; -0,45)	0,0084
	405 mg/4 tyg.	316	0,60	3,56				<0,0001	
	300 mg/2 tyg.	140	0,20	3,55				<0,0001	
	łącznie	596	0,67	3,88				<0,0001	
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	106	-6,30	6,80	98	-2,00	7,60	-4,30 (-6,28; -2,32)	<0,0001
	300 mg/2 tyg.	98	-7,40	7,80				<0,0001	
	405 mg/4 tyg.	100	-7,20	6,90				<0,0001	
	łącznie	304	-6,95	7,19				<0,0001	

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia OLN-LAI związana jest z IS większą w porównaniu do PLC redukcją wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne: WMD=-3,55, 95%CI (-6,11, -0,99), p=0,007.

Paliperydon LAI vs placebo

W badaniach Pandina 2010, Nasrallah 2010, Gopal 2010 i Kramer 2010 redukcja wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne była IS większa podczas terapii PAL-LAI w porównaniu do PLC.

Tabela 39. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Badanie	Dawka	PAL-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Pandina 2010	25 mg eq.	155	-2,20	6,60	160	-1,10	6,40	-1,10 (-2,54; 0,34)	0,1344
	100 mg eq.	161	-4,10	5,80				<0,0001	
	150 mg eq.	160	-4,40	6,30				<0,0001	
	łącznie	476	-3,58	6,31				<0,0001	
Nasrallah 2010	25 mg eq.	129	-4,00	7,50	125	-1,60	7,00	-2,40 (-4,18; -0,62)	0,0089
	50 mg eq.	128	-3,80	6,90				0,0125	
	100 mg eq.	131	-4,80	6,20				0,0001	
	łącznie	388	-4,20	6,90				0,0003	
Gopal 2010	50 mg eq.	93	-2,40	5,70	132	-1,40	6,80	-1,00 (-2,64; 0,64)	0,2332
	100 mg eq.	94	-3,50	5,90				0,0141	
	łącznie	187	-2,95	5,83				0,0340	
Kramer 2010	50 mg eq.	63	-2,00	6,81	66	1,70	5,32	-3,70 (-5,82; -1,58)	0,0008
	100 mg eq.	68	-2,90	6,86				<0,0001	
	łącznie	131	-2,47	6,85				<0,0001	

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia PAL-LAI związana jest z IS większą w porównaniu do placebo redukcją wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne: WMD=-2,56, 95%CI (-3,25, -1,87), p<0,0001.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Li 2011, PAL-LAI był istotnie bardziej skuteczny od RYS-LAI w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne, natomiast w badaniu Li 2011 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 40. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Badanie	Dawka	PAL-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	205	-7,70	6,26	208	-9,00	5,83	1,30 (0,13; 2,47)	0,0296
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	389	-5,60	5,53	376	-5,30	5,04	-0,30 (-1,05; 0,45)	0,4329

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy terapią PAL-LAI a terapią RYS-LAI w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne.

Risperidon LAI vs placebo

W badaniu Kane 2003 redukcja wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne była istotnie większa podczas terapii RYS-LAI w porównaniu do PLC: MD=-2,74, 95%CI (-4,11; -1,38), p<0,0001.

Tabela 41. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Badanie	Dawka	RYS-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	92	-2,30	5,80	92	-0,20	5,80	-2,10 (-3,78; -0,42)	0,0150
	50 mg/2 tyg.	98	-3,50	5,80				-3,30 (-4,95; -1,65)	0,0001
	75 mg/2 tyg.	87	-3,00	5,80				-2,80 (-4,50; -1,10)	0,0015
	łącznie	277	-2,94	5,82				-2,74 (-4,11; -1,38)	0,0001

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC i OLN-LAI w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne, odpowiednio: WMD=-3,813, 95%CI (-4,724; -2,906), WMD=-1,483, 95%CI (-2,838; -0,115). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	-3,813 (-4,724; -2,906)	-
Arypiprazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	98,36%
Olanzapina	-1,483 (-2,838; -0,115)	1,64%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na wyższość ARY-LAI nad PLC i PAL w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne, odpowiednio: WMD=-3,796, 95%CI (-4,692; -2,900), WMD=-1,234, 95%CI (-2,327; -0,132). Porównanie z OLN-LAI i RYS-LAI nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43 Średnia ważona różnica arypirazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI).

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	-3,796 (-4,692; -2,900)	-
Arypiprazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	87,05%
Risperidon	-1,074 (-2,238; 0,091)	2,44%
Paliperidon	-1,234 (-2,327; -0,132)	0,20%
Olanzapina	-0,7852 (-2,046; 0,470)	10,31%

ZMIANA WYNIKU PODSKALI PANSS OCENIAJĄCEJ OBJAWY NEGATYWNE

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012, terapia ARY-LAI była skuteczniejsza od PLC w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne: MD=-1,36, 95%CI (-2,04; -0,68), p=0,0001.

Tabela 44. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

Badanie	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	266	0,19	3,28	134	1,55	3,29	-1,36 (-2,04; -0,68)	0,0001

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 terapia OLN-LAI była skuteczniejsza od PLC w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne, odpowiednio: MD=-1,13, 95%CI (-1,98; -0,28), p=0,0096, MD=-2,50, 95%CI (-4,06; -0,94), p=0,002.

Tabela 45. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	140	-0,10	4,73	144	0,50	4,80	-0,60 (-1,71; 0,51)	0,2898
	405 mg/4 tyg.	316	-0,70	3,56				-1,20 (-2,08; -0,32)	0,0076
	300 mg/2 tyg.	140	-1,00	4,73				-1,50 (-2,61; -0,39)	0,0085
	łącznie	596	-0,63	4,16				-1,13 (-1,98; -0,28)	0,0096
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	106	-4,80	5,60	98	-2,10	5,80	-2,70 (-4,27; -1,13)	0,0009
	300 mg/2 tyg.	98	-6,30	6,20				-4,20 (-5,88; -2,52)	<0,0001
	405 mg/4 tyg.	100	-4,60	5,40				-2,50 (-4,06; -0,94)	0,0020
	łącznie	304	-5,22	5,79				-3,12 (-4,44; -1,80)	<0,0001

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia OLN-LAI związana jest z IS większą w porównaniu do PLC redukcją wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne: WMD=-3,12, 95%CI (-4,44; -1,80), p<0,0001.

Paliperydon LAI vs placebo

W badaniach Pandina 2010, Nasrallah 2010 i Kramer 2010 redukcja wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne była IS większa podczas terapii PAL-LAI w porównaniu do PLC. W badaniu Gopal 2010 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 46. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

Badanie	Dawka	PAL-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Pandina 2010	25 mg eq.	155	-1,20	5,30	160	-0,60	5,50	-0,60 (-1,79; 0,59)	0,3249
	100 mg eq.	161	-1,90	4,90				-1,30 (-2,44; -0,16)	0,0261
	150 mg eq.	160	-2,50	5,60				-1,90 (-3,12; -0,68)	0,0024
	łącznie	476	-1,87	5,30				-1,27 (-2,25; -0,30)	0,0108
Nasrallah 2010	25 mg eq.	129	-3,50	5,10	125	-2,30	5,10	-1,20 (-2,45; 0,05)	0,0620
	50 mg eq.	128	-3,50	5,90				-1,20 (-2,56; 0,16)	0,0845
	100 mg eq.	131	-3,90	5,60				-1,60 (-2,91; -0,29)	0,0175
	łącznie	388	-3,64	5,55				-1,34 (-2,39; -0,28)	0,0131
Gopal 2010	50 mg eq.	93	-1,90	6,70	132	-1,70	6,00	-0,20 (-1,90; 1,50)	0,8182
	100 mg eq.	94	-3,50	4,90				-1,80 (-3,22; -0,38)	0,0140
	łącznie	187	-2,70	5,92				-1,00 (-2,33; 0,33)	0,1397
Kramer 2010	50 mg eq.	63	-1,90	5,12	66	0,30	5,03	-2,20 (-3,95; -0,45)	0,0152
	100 mg eq.	68	-2,60	4,47				-2,90 (-4,51; -1,29)	0,0006
	łącznie	131	-2,26	4,81				-2,56 (-4,03; -1,10)	0,0007

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia PAL-LAI związana jest z IS większą w porównaniu do PLC redukcją wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne: WMD=-1,42, 95%CI (-1,93, -0,91), p<0,00001.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Li 2011 i Pandina 2011 nie było IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy terapią PAL-LAI, a terapią RYS-LAI w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne.

Rysperydon LAI vs placebo

W badaniu Kane 2003 redukcja wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne była istotnie większa podczas terapii RYS-LAI w porównaniu do PLC: WMD=-2,50, 95%CI (-3,63; -1,36), p<0,0001.

Tabela 47. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

Badanie	Dawka	RYS-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	93	-2,40	4,80	92	0,90	4,80	-3,30 (-4,68; -1,92)	<0,0001
	50 mg/2 tyg.	98	-1,20	4,80				-2,10 (-3,47; -0,73)	0,0029
	75 mg/2 tyg.	87	-1,20	4,80				-2,10 (-3,51; -0,69)	0,0039
	łącznie	277	-1,60	4,83				-2,50 (-3,63; -1,36)	<0,0001

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na wyższość ARY-LAI nad PLC w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne: WMD=-1,362, 95%CI (-2,054; -0,674). Porównanie z OLN-LAI nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	-1,362 (-2,054; -0,674)	-
Arypiprazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	65,75%
Olanzapina	-0,2314 (-1,322; 0,860)	34,25%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na wyższość ARY-LAI nad PLC w zakresie redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne: WMD=-1,35, 95%CI (-2,029; -0,669). Porównanie z OLN-LAI, PAL-LAI i RYS-LAI nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95%CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

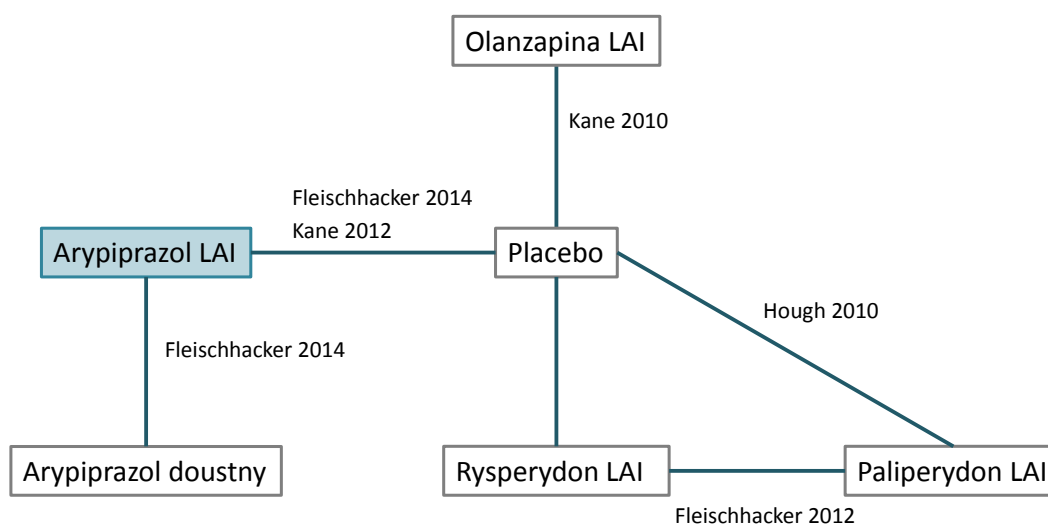
Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	-1,35 (-2,029; -0,669)	-
Arypiprazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	7,50%
Rysperydon	0,5088 (-0,430; 1,442)	53,28%
Paliperydon	0,2553 (-0,602; 1,118)	6,49%
Olanzapina	0,3541 (-0,641; 1,348)	32,73%

PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ BUCHERA

Poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich arypiprazolu LAI z komparatorami wskazanymi w PICO, wykonanych w oparciu o metodę Buchera przez wnioskodawcę. Z uwagi na niską wiarygodność wyników pochodzących z badań o krótkim horyzoncie czasowym, porównania pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem wyłącznie badań długoterminowych. Celem było porównanie wyników porównań pośrednich oraz wyników otrzymanych za pomocą metaanalizy sieciowej.

Przeprowadzono następujące porównania pośrednie:

- arypiprazol LAI vs olanzapina LAI via placebo,
- arypiprazol LAI vs paliperydon LAI via placebo,
- arypiprazol LAI vs rysperydon LAI via paliperydon LAI i placebo.



Rysunek 2. Schemat porównań pośrednich z wykorzystaniem badań długoterminowych

Przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem badań długoterminowych było możliwe jedynie dla niektórych punktów końcowych dot. skuteczności. Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.

Wyniki porównania pośredniego aripiprazolu LAI z olanzapiną LAI wskazują na istotnie statystycznie:

- większy odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji w grupie pacjentów stosujących ARY-LAI w porównaniu z OLN-LAI: OR=1,68, 95%CI (1,04; 2,73), RD=0,12, 95%CI (0,01; 0,23),
- większą redukcję wyniku na podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne w grupie pacjentów stosujących ARY-LAI w porównaniu z OLN-LAI: WMD=-1,48, 95%CI (-2,85; -0,11).

Pozostałe wyniki porównań nie uzyskały znamienności statystycznej.

Tabela 50. Aripiprazol LAI vs olanzapina LAI (via placebo) – porównanie pośrednie (OR, RD)

Punkt końcowy	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	OLN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLN-LAI	ARY-LAI vs PLC	OLN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLN-LAI
nawrót choroby	-0,22 (-0,37; -0,06)	-0,18 (-0,26; -0,10)	-0,04 (-0,21; 0,13)	0,23 (0,12; 0,42)	0,31 (0,20; 0,48)	0,74 (0,35; 1,59)
pacjenci, którzy ukończyli badanie w stanie remisji	0,29 (0,22; 0,36)	0,17 (0,08; 0,26)	0,12 (0,01; 0,23)	3,50 (2,56; 4,77)	2,08 (1,44; 3,02)	1,68 (1,04; 2,73)

Tabela 51. Aripiprazol LAI vs olanzapina LAI (via placebo) – porównanie pośrednie (WMD)

Punkt końcowy	WMD, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	OLN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLN-LAI
zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne	-3,81 (-4,71; -2,91)	-2,33 (-3,36; -1,30)	-1,48 (-2,85; -0,11)
zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne	-1,36 (-2,04; -0,68)	-1,13 (-1,98; -0,28)	-0,23 (-1,32; 0,86)
zmiana CGI-S	-0,44 (-0,56; -0,32)	-0,28 (-0,48; -0,07)	-0,16 (-0,40; 0,08)

Wyniki porównania pośredniego aripiprazolu LAI z paliperidonem LAI poprzez placebo wskazują na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Tabela 52. Aripiprazol LAI vs paliperidon LAI (via placebo) – porównanie pośrednie (OR, RD)

Punkt końcowy	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	PAL-LAI vs PLC	ARY-LAI vs PAL-LAI	ARY-LAI vs PLC	PAL-LAI vs PLC	ARY-LAI vs PAL-LAI
nawrót choroby	-0,22 (-0,37; -0,06)	-0,30 (-0,39; -0,22)	0,08 (-0,10; 0,26)	0,23 (0,12; 0,42)	0,23 (0,15; 0,37)	1,00 (0,46; 2,16)
pacjenci, którzy ukończyli badanie w stanie remisji	0,29 (0,22; 0,36)	0,29 (0,20; 0,38)	0,00 (-0,11; 0,11)	3,50 (2,56; 4,77)	3,50 (2,29; 5,34)	1,00 (0,59; 1,69)

Wyniki porównania pośredniego aripiprazolu LAI z rysperydonem LAI poprzez placebo i paliperidon LAI nie uzyskały znamienności statystycznej.

Tabela 53. Aripiprazol LAI vs rysperydon LAI (via placebo i paliperidon LAI) – porównanie pośrednie (OR, RD)

Punkt końcowy	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PAL-LAI	RYS-LAI vs PAL-LAI	ARY-LAI vs RYS-LAI	ARY-LAI vs PAL-LAI	RYS-LAI vs PAL-LAI	ARY-LAI vs RYS-LAI
nawrót choroby	0,08 (-0,10; 0,26)	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,18 (-0,01; 0,37)	1,00 (0,46; 2,16)	0,53 (0,37; 0,77)	1,89 (0,80; 4,44)
pacjenci, którzy ukończyli badanie w stanie remisji	0,00 (-0,11; 0,11)	0,09 (0,02; 0,16)	-0,09 (-0,22; 0,04)	1,00 (0,59; 1,69)	1,43 (1,07; 1,91)	0,70 (0,38; 1,28)

Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych za pomocą metody Buchera są zbliżone do wyników uzyskanych w ramach metaanalizy sieciowej (wariant podstawowy). W szczególności, w obu metodach wykazano przewagę aripiprazolu LAI nad olanzapiną LAI w zakresie większego odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji oraz większej redukcji wyniku na podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne. Również obie metody nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy aripiprazolem LAI a paliperidonem LAI i rysperydonem LAI w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PODSUMOWANIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA Z CHPL ABILIFY MAINTENA

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów w dwóch badaniach produktu Abilify Maintena prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną obejmowały zwiększenie masy ciała (9,0%), akatyzię (7,9%), bezsenność (5,8%) i ból w miejscu podania (5,1%).

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA WNIOSKODAWCY

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których oceniano punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. Przedstawiono wyniki dla następujących porównań:

- arypiprazol LAI vs placebo,
- arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny,
- olanzapina LAI vs placebo,
- paliperydon LAI vs placebo,
- paliperydon LAI vs rysperydon LAI,
- rysperydon LAI vs placebo.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE OGÓLEM

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego dla wszystkich porównań zarówno w pojedynczych badaniach jak i w metaanalizach.

CIEŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Arypiprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego. Metaanaliza nie wykazała IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Olanzapina LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Paliperydon LAI vs placebo

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały IS rzadziej w porównaniu do PLC wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI w dawce 100 mg (badanie Nasrallah 2010), w dawce 75 mg (badanie Takahashi 2013) i w badaniu Hough 2010, w którym pacjenci stosowali PAL w indywidualnej, dopasowanej dawce 25, 50 lub 100 mg. W pozostałych przypadkach, nie było IS różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 54. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	11/205 (5,4%)	26/203 (12,8%)	0,39 (0,19; 0,80)	0,011	-0,07 (-0,13; -0,02)	0,008	13,44 NNH (7,71; 52,47) NNH
Pandina 2010	25 mg eq.	15/160 (9,4%)	23/164 (14,0%)	0,63 (0,32; 1,27)	0,196	-0,05 (-0,12; 0,02)	0,191	21,51 NNH (8,60 NNH; 43,01 NNT)
	100 mg eq.	22/165 (13,3%)		0,94 (0,50; 1,77)	0,855	-0,01 (-0,08; 0,07)	0,855	144,71 NNH (12,32 NNH; 14,85 NNT)
	150 mg eq.	13/163 (8,0%)		0,53 (0,26; 1,09)	0,084	-0,06 (-0,13; 0,01)	0,079	16,53 NNH (7,81 NNH; 142,95 NNT)
	łącznie	50/488 (10,2%)		0,70 (0,41; 1,19)	0,186	-0,04 (-0,10; 0,02)	0,214	26,47 NNH (10,27 NNH; 45,91 NNT)
Kramer 2010	50/100 mg eq.	13/163 (8,0%)	6/84 (7,1%)	1,13 (0,41; 3,08)	0,816	0,01 (-0,06; 0,08)	0,813	120,11 NNT (16,48 NNH; 12,93 NNT)
Nasrallah 2010	25 mg eq.	18/130 (13,8%)	23/127 (18,1%)	0,73 (0,37; 1,42)	0,352	-0,04 (-0,13; 0,05)	0,350	23,45 NNH (7,57 NNH; 21,34 NNT)
	50 mg eq.	17/129 (13,2%)		0,69 (0,35; 1,36)	0,279	-0,05 (-0,14; 0,04)	0,277	20,28 NNH (7,24 NNH; 25,30 NNT)
	100 mg eq.	11/131 (8,4%)		0,41 (0,19; 0,89)	0,024	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,020	10,30 NNH (5,58; 66,56) NNH
	łącznie	46/390 (11,8%)		0,60 (0,35; 1,04)	0,071	-0,06 (-0,14; 0,01)	0,095	15,83 NNH (7,28 NNH; 90,24 NNT)
Takahashi 2013	75 mg eq.	10/159 (6,3%)	25/164 (15,2%)	0,37 (0,17; 0,81)	0,012	-0,09 (-0,16; -0,02)	0,009	11,17 NNH (6,40; 43,79) NNH

Metaanaliza wykazała, że terapia PAL-LAI związana jest z istotnie rzadszym, w porównaniu do PLC, występowaniem ciężkich zdarzeń pożądaných: OR=0,57, 95%CI (0,43; 0,76), p=0,0001, RD=-0,05, 95%CI (-0,08; -0,03), p=0,0002.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały IS rzadziej wśród pacjentów przyjmujących RYS-LAI, w porównaniu do grupy pacjentów leczonych PAL-LAI: OR=1,49, 95%CI (1,07; 2,08), p=0,018, RD=0,08, 95%CI (0,01; 0,14), p=0,017. W pozostałych badaniach różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 55. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	111/379 (29,3%)	80/368 (21,7%)	1,49 (1,07; 2,08)	0,018	0,08 (0,01; 0,14)	0,017	13,25 NNT (7,26; 75,57) NNT

Metaanaliza nie wykazała IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Rysperydon LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy poszczególnymi dawkami rysperydonu LAI a PLC w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Analiza wyników dla dawek połączonych wykazała natomiast, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących PLC, w porównaniu do odsetka obserwowanego wśród leczonych RYS-LAI.

Tabela 56. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	13/99 (13,1%)	23/98 (23,5%)	0,49 (0,23; 1,04)	0,064	-0,10 (-0,21; 0,00)	0,058	9,67 NNH (4,75 NNH; 269,96 NNT)
	50 mg/2 tyg.	14/103 (13,6%)		0,51 (0,25; 1,07)	0,074	-0,10 (-0,21; 0,01)	0,070	10,12 NNH (4,86 NNH; 123,48 NNT)
	75 mg/2 tyg.	15/100 (15,0%)		0,58 (0,28; 1,18)	0,133	-0,08 (-0,19; 0,02)	0,129	11,81 NNH (5,16 NNH; 40,70 NNT)
	łącznie	42/302 (13,9%)		0,53 (0,30; 0,93)	0,027	-0,10 (-0,19; 0,00)	0,043	10,46 NNH (5,31; 324,69) NNH

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Porównanie ARY-LAI z PLC, RYS-LAI, PAL-LAI i ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Porównanie ARY-LAI z PLC, RYS-LAI, PAL-LAI, OLN-LAI i ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

PRZERWANIE LECZENIA OGÓLEM

Aryprazol LAI vs arypirazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Aryprazol LAI vs placebo

Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie był IS niższy wśród pacjentów przyjmujących ARY-LAI, w porównaniu do grupy PLC, zarówno w badaniu Fleischhacker 2014 jak i Kane 2012.

Tabela 57. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie ogółem

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	67/265 (25,3%)	70/131 (53,4%)	0,29 (0,19; 0,46)	<0,001	-0,28 (-0,38; -0,18)	<0,001	3,55 NNH (2,62; 5,51) NNH
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	67/269 (24,9%)	73/134 (54,5%)	0,28 (0,18; 0,43)	<0,001	-0,30 (-0,39; -0,20)	<0,001	3,38 NNH (2,53; 5,08) NNH

Metaanaliza wyników badań wykazała, że terapia ARY-LAI związana jest z IS rzadszym, w porównaniu do PLC, przerwaniem leczenia: OR=0,29, 95%CI (0,21; 0,39), p<0,0001, RD=-0,29, 95%CI (-0,36; -0,22), p<0,0001.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010, odsetek pacjentów przerywających badanie był IS niższy wśród pacjentów przyjmujących OLN w porównaniu do PLC. W badaniu Lauriello 2008, analiza wyników dla dawek połączonych wykazała, że odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących PLC, w porównaniu do odsetka obserwowanego wśród leczonych OLN-LAI.

Tabela 58. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie ogółem

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	50/140 (35,7%)	68/144 (47,2%)	0,62 (0,39; 1,00)	0,050	-0,12 (-0,23; 0,00)	0,047	8,69 NNH (4,37; 777,42) NNH
	405 mg/4 tyg.	96/318 (30,2%)		0,48 (0,32; 0,72)	<0,001	-0,17 (-0,27; -0,07)	<0,001	5,87 NNH (3,76; 13,43) NNH
	300 mg/2 tyg.	34/141 (24,1%)		0,36 (0,21; 0,59)	<0,001	-0,23 (-0,34; -0,12)	<0,001	4,33 NNH (2,95; 8,12) NNH
	łącznie	180/599 (30,1%)		0,48 (0,33; 0,70)	<0,001	-0,17 (-0,26; -0,08)	<0,001	5,82 NNH (3,83; 12,15) NNH
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	34/106 (32,1%)	42/98 (42,9%)	0,63 (0,36; 1,11)	0,112	-0,11 (-0,24; 0,02)	0,110	9,28 NNH (4,17 NNH; 40,89 NNT)
	300 mg/2 tyg.	33/100 (33,0%)		0,66 (0,37; 1,17)	0,154	-0,10 (-0,23; 0,04)	0,151	10,14 NNH (4,29 NNH; 27,82 NNT)
	405 mg/4 tyg.	28/100 (28,0%)		0,52 (0,29; 0,94)	0,030	-0,15 (-0,28; -0,02)	0,027	6,73 NNH (3,57; 59,27) NNH
	łącznie	95/306 (31,0%)		0,60 (0,38; 0,96)	0,032	-0,12 (-0,23; -0,01)	0,037	8,47 NNH (4,37; 137,65) NNH

Metaanaliza wyników badań wykazała, że terapia OLN-LAI związana jest z IS rzadszym, w porównaniu do PLC, przerwaniem badania ogółem: OR=0,52, 95%CI (0,39; 0,70), p<0,0001, RD=-0,15, 95%CI (-0,22; -0,08), p<0,0001.

Paliperidon LAI vs placebo

Nie było IS różnic w zakresie odsetka pacjentów przerywających badanie pomiędzy grupą PLC a grupą przyjmujących PAL-LAI 150 mg (Gopal 2010) i PAL-LAI 25 mg (Pandina 2010). W pozostałych porównaniach, odsetek pacjentów przerywających badanie był IS niższy wśród pacjentów przyjmujących PAL w porównaniu do grupy PLC. Analiza wyników dla dawek połączonych wykazała, że odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących PLC, w porównaniu do odsetka obserwowanego wśród leczonych PAL-LAI.

Tabela 59. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie ogółem

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	96/205 (46,8%)	153/203 (75,4%)	0,29 (0,19; 0,44)	<0,001	-0,29 (-0,38; -0,19)	<0,001	3,50 NNH (2,66; 5,13) NNH
Gopal 2010	50 mg eq.	47/94 (50,0%)	84/135 (62,2%)	0,61 (0,36; 1,04)	0,067	-0,12 (-0,25; 0,01)	0,065	8,18 NNH (3,96 NNH; 128,19 NNT)
	100 mg eq.	44/97 (45,4%)		0,50 (0,30; 0,86)	0,011	-0,17 (-0,30; -0,04)	0,010	5,93 NNH (3,37; 24,91) NNH
	150 mg eq.	18/30 (60,0%)		0,91 (0,41; 2,05)	0,821	-0,02 (-0,22; 0,17)	0,822	45,00 NNH (4,64 NNH; 5,84 NNT)
	łącznie	109/221 (49,3%)		0,59 (0,38; 0,91)	0,018	-0,13 (-0,23; -0,02)	0,016	7,75 NNH (4,27; 41,72) NNH
Pandina 2010	25 mg eq.	77/160 (48,1%)	93/164 (56,7%)	0,71 (0,46; 1,10)	0,122	-0,09 (-0,19; 0,02)	0,121	11,65 NNH (5,15 NNH; 44,35 NNT)
	100 mg eq.	76/165 (46,1%)		0,65 (0,42; 1,01)	0,054	-0,11 (-0,21; 0,00)	0,052	9,39 NNH (4,68 NNH; 1069,64 NNT)

	150 mg eq.	73/163 (44,8%)		0,62 (0,40; 0,96)	0,031	-0,12 (-0,23; -0,01)	0,030	8,39 NNH (4,41; 86,09)
	łącznie	226/488 (46,3%)		0,66 (0,46; 0,94)	0,022	-0,10 (-0,19; -0,02)	0,020	9,62 NNH (5,22; 61,87)
Kramer 2010	50 mg eq.	32/79 (40,5%)	57/84 (67,9%)	0,32 (0,17; 0,61)	0,001	-0,27 (-0,42; -0,13)	<0,001	3,66 NNH (2,38; 7,92)
	100 mg eq.	33/84 (39,3%)		0,31 (0,16; 0,58)	<0,001	-0,29 (-0,43; -0,14)	<0,001	3,50 NNH (2,32; 7,08)
	łącznie	65/163 (39,9%)		0,31 (0,18; 0,55)	<0,001	-0,28 (-0,40; -0,15)	<0,001	3,57 NNH (2,47; 6,46)
Nasrallah 2010	25 mg eq.	60/130 (46,2%)	79/127 (62,2%)	0,52 (0,32; 0,86)	0,010	-0,16 (-0,28; -0,04)	0,009	6,23 NNH (3,56; 24,83)
	50 mg eq.	59/129 (45,7%)		0,51 (0,31; 0,84)	0,009	-0,16 (-0,29; -0,04)	0,007	6,07 NNH (3,51; 22,60)
	100 mg eq.	56/131 (42,7%)		0,45 (0,28; 0,75)	0,002	-0,19 (-0,31; -0,08)	0,001	5,14 NNH (3,18; 13,33)
	łącznie	175/390 (44,9%)		0,49 (0,33; 0,75)	0,001	-0,17 (-0,27; -0,08)	0,001	5,77 NNH (3,69; 13,23)
Takahashi 2013	75 mg eq.	64/159 (40,3%)	109/164 (66,5%)	0,34 (0,22; 0,53)	<0,001	-0,26 (-0,37; -0,16)	<0,001	3,82 NNH (2,72; 6,37)

Metaanaliza wyników badań wykazała, że odsetek pacjentów przerywających badanie był IS niższy wśród przyjmujących PAL-LAI, w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie PLC: OR=0,44, 95%CI (0,33; 0,58), p<0,0001, RD=-0,20, 95%CI (-0,27; -0,14), p<0,0001.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Fleischhacker 2012 i Li 2011 odsetki pacjentów przerywających badanie był IS niższe wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI, w porównaniu do odsetków obserwowanych wśród przyjmujących RYS-LAI, odpowiednio:

- Fleischhacker 2012: OR=1,43, 95%CI (1,07; 1,91), p=0,015, RD=0,09, 95%CI (0,02; 0,16), p=0,015,
- Li 2011: OR=1,89, 95%CI (1,20; 2,97), p=0,006, RD=0,11, 95%CI (0,03; 0,19), p=0,005.

W badaniu Pandina 2011 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 60. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	224/379 (59,1%)	186/370 (50,3%)	1,43 (1,07; 1,91)	0,015	0,09 (0,02; 0,16)	0,015	11,32 NNT (6,28; 57,82) NNT
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	64/229 (27,9%)	38/223 (17,0%)	1,89 (1,20; 2,97)	0,006	0,11 (0,03; 0,19)	0,005	9,17 NNT (5,40; 30,46) NNT
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	151/607 (24,9%)	142/613 (23,2%)	1,10 (0,84; 1,43)	0,484	0,02 (-0,03; 0,07)	0,484	58,42 NNT (32,44 NNH; 15,37 NNT)

Metaanaliza wyników badań wykazała, że terapia RYS-LAI związana jest z IS niższym odsetkiem pacjentów przerywających badanie, w porównaniu do grupy leczonej PAL-LAI: OR=1,38, 95%CI (1,04; 1,83), p=0,03, RD=0,07, 95%CI (0,01; 0,13), p=0,03.

Rysperydon LAI vs placebo

Odsetek pacjentów przerywających badanie był IS niższy wśród pacjentów przyjmujących RYS-LAI w porównaniu do PLC. Analiza wyników dla dawek połączonych również wykazała, że wśród pacjentów leczonych RYS-LAI odsetek pacjentów przerywających badanie był IS niższy w porównaniu do grupy PLC: OR=47, 95%CI (0,29; 0,76), p=0,002, RD=-0,18, 95%CI (-0,29; -0,07), p=0,001.

Tabela 61. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	52/99 (52,5%)	68/98 (69,4%)	0,49 (0,27; 0,87)	0,016	-0,17 (-0,30; -0,03)	0,014	5,93 NNH (3,30; 29,03) NNH
	50 mg/2 tyg.	51/103 (49,5%)		0,43 (0,24; 0,77)	0,004	-0,20 (-0,33; -0,07)	0,003	5,03 NNH (3,02; 15,18) NNH
	75 mg/2 tyg.	52/100 (52,0%)		0,48 (0,27; 0,86)	0,013	-0,17 (-0,31; -0,04)	0,011	5,75 NNH (3,25; 24,98) NNH
	łącznie	155/302 (51,3%)		0,47 (0,29; 0,76)	0,002	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,001	5,54 NNH (3,47; 13,63) NNH

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują wyższość ARY-LAI nad PLC, OLN i ARY-ORAL w zakresie przerywania badania ogółem odpowiednio: OR=0,2839, 95%CI (0,208; 0,384), OR=0,5896, 95%CI (0,368; 0,947), OR=0,685, 95%CI (0,484; 0,987). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a pozostałymi komparatorami w zakresie przerywania leczenia ogółem. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Iloraz szans ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,2839 (0,208; 0,384)	-
Arypirozol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	13,67%
Rysperydon	1,388 (0,757; 2,504)	85,83%
Paliperydon	0,9632 (0,572; 1,624)	0,29%
Olanzapina	0,5896 (0,368; 0,947)	0,05%
Arypirozol doustny	0,685 (0,484; 0,987)	0,16%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują wyższość ARY-LAI nad placebo, PAL, OLN i ARY-ORAL w zakresie przerywania badania ogółem odpowiednio: OR=0,2851, 95%CI (0,207; 0,385), OR=0,6176, 95%CI (0,431; 0,868), OR=0,5443, 95%CI (0,353; 0,824) i OR=0,6881, 95%CI (0,481; 0,977). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a RYS-LAI w zakresie przerywania leczenia ogółem. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Iloraz szans ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,2851 (0,207; 0,385)	-
Arypirozol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	86,78%
Rysperydon	0,7914 (0,540; 1,146)	11,64%
Paliperydon	0,6176 (0,431; 0,868)	0,00%
Olanzapina	0,5443 (0,353; 0,824)	0,10%
Arypirozol doustny	0,6881 (0,481; 0,977)	1,48%

PRZERWANIE LECZENIA Z POWODU ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Arypirozol LAI vs arypirozol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Arypirozol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Olanzapina LAI vs placebo

Zarówno w badaniu Kane 2010 jak i Lauriello 2008, nie było IS różnic w zakresie odsetka pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących OLN-LAI a PLC. Analiza wyników dla dawek połączonych nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami. Metaanaliza nie wykazała IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Paliperydon LAI vs placebo

Odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych był w badaniu Takahashi 2013 IS niższy wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie PLC, w badaniu Hough 2010 różnica pomiędzy badanymi grupami nie była znamieną statystycznie. Analiza wyników dla dawek połączonych wykazała, że w badaniu Kramer 2010 odsetek pacjentów przerywających badanie był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących PLC, w porównaniu do odsetka obserwowanego

wśród leczonych PAL-LAI. W badaniach Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010 nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 64. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Gopal 2010	50 mg eq.	8/94 (8,5%)	13/135 (9,6%)	0,87 (0,35; 2,20)	0,773	-0,01 (-0,09; 0,06)	0,771	89,37 NNH (11,57 NNH; 15,62 NNT)
	100 mg eq.	2/97 (2,1%)		0,20 (0,04; 0,90)	0,036	-0,08 (-0,13; -0,02)	0,010	13,21 NNH (7,52; 54,23) NNH
	150 mg eq.	2/30 (6,7%)		0,67 (0,14; 3,14)	0,612	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,570	33,75 NNH (7,59 NNH; 13,78 NNT)
	łącznie	12/221 (5,4%)		0,54 (0,24; 1,22)	0,137	-0,04 (-0,10; 0,02)	0,156	23,81 NNH (10,00 NNH; 62,32 NNT)
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	3/205 (1,5%)	2/203 (1,0%)	1,49 (0,25; 9,03)	0,663	0,00 (-0,02; 0,03)	0,660	209,12 NNT (60,44 NNH; 38,30 NNT)
Kramer 2010	50 mg eq.	3/79 (3,8%)	8/84 (9,5%)	0,38 (0,10; 1,47)	0,159	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,138	17,46 NNH (7,53 NNH; 54,50 NNT)
	100 mg eq.	2/84 (2,4%)		0,23 (0,05; 1,13)	0,070	-0,07 (-0,14; 0,00)	0,048	14,00 NNH (7,03; 1445,69) NNH
	łącznie	5/163 (3,1%)		0,30 (0,10; 0,95)	0,041	-0,06 (-0,13; 0,00)	0,063	15,49 NNH (7,54 NNH; 280,47 NNT)
Nasrallah 2010	25 mg eq.	8/130 (6,2%)	8/127 (6,3%)	0,98 (0,35; 2,68)	0,962	0,00 (-0,06; 0,06)	0,962	687,92 NNH (16,52 NNH; 17,35 NNT)
	50 mg eq.	2/129 (1,6%)		0,23 (0,05; 1,13)	0,070	-0,05 (-0,09; 0,00)	0,049	21,06 NNH (10,55; 6246,47) NNH
	100 mg eq.	6/131 (4,6%)		0,71 (0,24; 2,12)	0,544	-0,02 (-0,07; 0,04)	0,543	58,17 NNH (13,78 NNH; 26,18 NNT)
	łącznie	16/390 (4,1%)		0,64 (0,27; 1,52)	0,310	-0,02 (-0,07; 0,02)	0,356	45,52 NNH (14,58 NNH; 40,57 NNT)
Pandina 2010	25 mg eq.	10/160 (6,3%)	11/164 (6,7%)	0,93 (0,38; 2,25)	0,867	0,00 (-0,06; 0,05)	0,867	218,67 NNH (17,19 NNH; 20,40 NNT)
	100 mg eq.	10/165 (6,1%)		0,90 (0,37; 2,17)	0,810	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,810	154,63 NNH (16,86 NNH; 21,57 NNT)
	150 mg eq.	13/163 (8,0%)		1,21 (0,52; 2,78)	0,661	0,01 (-0,04; 0,07)	0,660	78,86 NNT (22,81 NNH; 14,45 NNT)
	łącznie	33/488 (6,8%)		1,01 (0,50; 2,04)	0,981	0,00 (-0,04; 0,04)	0,981	1818,91 NNT (22,86 NNH; 22,30 NNT)
Takahashi 2013	75 mg eq.	27/159 (17,0%)	45/164 (27,4%)	0,54 (0,32; 0,93)	0,025	-0,10 (-0,19; -0,01)	0,023	9,56 NNH (5,14; 67,81) NNH

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia PAL-LAI związana jest z IS rzadszym w porównaniu do placebo przzerwaniem badania z powodu zdarzeń niepożądanych w zakresie miary względnej: OR=0,63, 95%CI (0,45; 0,86), p=0,004.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnicy w odsetku pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Rysperydon LAI vs placebo

Analiza wyników badania Kane 2003 wykazała brak IS różnicy pomiędzy poszczególnymi dawkami rysperydonu LAI a placebo w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Analiza wyników dla dawek połączonych również nie wykazała IS różnic pomiędzy terapią RYS-LAI a PLC.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji oraz porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a komparatorami w zakresie przzerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

PRZERWANIE LECZENIA Z PRZYCZYN INNYCH NIŻ ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane był IS niższy w grupie przyjmującej PAL-LAI, w porównaniu do grupy otrzymującej ARY-ORAL: OR=0,57 (0,36; 0,89), p=0,015, RD=-0,08, 95%CI (-0,15;-0,02),p=0,013.

Tabela 65. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	37/265 (14,0%)	59/266 (22,2%)	0,57 (0,36; 0,89)	0,015	-0,08 (-0,15; -0,02)	0,013	12,17 NNH (6,79; 58,44) NNH

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących PLC, w porównaniu do grupy otrzymującej ARY-LAI. W badaniu Kane 2012 nie było IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 66. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	37/265 (14,0%)	34/131 (26,0%)	0,46 (0,27; 0,78)	0,004	-0,12 (-0,21; -0,03)	0,006	8,34 NNH (4,86; 29,39) NNH
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	31/269 (11,5%)	15/134 (11,2%)	1,03 (0,54; 1,99)	0,922	0,00 (-0,06; 0,07)	0,921	302,91 NNT (16,05 NNH; 14,51 NNT)

Metaanaliza obu badań wskazuje na brak IS różnicy w odsetku pacjentów przerywających badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane.

Olanzapina LAI vs placebo

Zarówno w badaniu Kane 2010 jak i Lauriello 2008 nie było IS różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących OLN-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów przerywających badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane. Analiza wyników dla dawek połączonych również nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami. Metaanaliza obu badań wskazuje na brak IS różnicy w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach Hough 2010, Pandina 2010, Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Takahashi 2013 nie zaobserwowano IS różnic w odsetku pacjentów przerywających badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy terapią PAL-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, którzy przegrali badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011 nie było IS różnic w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic w zakresie odsetka pacjentów przerywających badanie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują wyższość ARY-LAI nad PLC i ARY-ORAL w zakresie przerywania badania z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane, odpowiednio: OR=0,6379, 95%CI (0,432; 0,953) i OR=0,6473, 95%CI (0,420; 0,983). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a pozostałymi komparatorami w zakresie przerywania leczenia. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,6379 (0,432; 0,953)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	89,15%
Rysperydon	0,5372 (0,271; 1,047)	2,22%
Paliperidon	0,5928 (0,326; 1,063)	2,62%
Olanzapina	0,5677 (0,290; 1,105)	4,24%
Arypiprazol doustny	0,6473 (0,420; 0,983)	1,77%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na przewagę ARY-LAI nad PLC, OLN i ARY-ORAL w zakresie odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane, odpowiednio: OR=0,6452, 95%CI (0,432; 0,978), OR=0,5624, 95%CI (0,316; 0,989) i OR=0,6525, 95%CI (0,432; 0,984). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,6452 (0,432; 0,978)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	46,84%
Rysperydon	0,9931 (0,598; 1,673)	39,15%
Paliperidon	0,9497 (0,594; 1,528)	13,13%
Olanzapina	0,5624 (0,316; 0,989)	0,25%
Arypiprazol doustny	0,6525 (0,432; 0,984)	0,63%

ZMIANA MASY CIAŁA

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 średnia zmiana masy ciała była IS większa wśród pacjentów przyjmujących ARY-ORAL, w porównaniu do grupy otrzymującej ARY-LAI: WMD=-0,90, 95%CI (-1,72; -0,08), p=0,0312.

Tabela 69. Średnia zmiana masy ciała. Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Badanie	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	265	0,10	4,80	266	1,00	4,80	-0,90 (-1,72; -0,08)	0,0312

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 wśród pacjentów przyjmujących ARY-LAI zanotowano średni wzrost masy ciała o 0,1 kg, podczas gdy w grupie przyjmujących PLC, pacjenci zmniejszyli masę ciała o średnio 1,6 kg. Różnica pomiędzy grupami była IS. W badaniu Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie średniej zmiany masy ciała.

Tabela 70. Średnia zmiana masy ciała. Arypiprazol LAI vs placebo

Badanie	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	265	0,10	4,80	131	-1,60	7,40	1,70 (0,31; 3,09)	0,0172
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	267	-0,20	-	134	-0,40	-	0,20 (-1,45; 1,85)	0,8120

Metaanaliza wykazała IS przewagę placebo nad ARY-LAI w zakresie zmiany masy ciała: WMD=1,07, 95%CI (0,01; 2,14), p=0,05.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010 i Lauriello 2008 wśród pacjentów przyjmujących olanzapinę LAI zanotowano wzrost masy ciała, podczas gdy w grupie przyjmujących placebo, średnia masa ciała została zmniejszona. Różnice te były IS.

Tabela 71. Średnia zmiana masy ciała

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	140	0,67	4,38	144	-0,95	4,09	1,62 (0,63; 2,61)	0,0014
	405 mg/4 tyg.	315	0,89	3,87				1,84 (1,05; 2,63)	
	300 mg/2 tyg.	140	1,70	4,14				2,65 (1,69; 3,61)	
	łącznie	595	1,03	4,08				1,98 (1,23; 2,72)	
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	106	3,80	8,10	98	0,30	4,40	3,50 (1,73; 5,27)	0,0001
	300 mg/2 tyg.	100	3,90	4,90				3,60 (2,30; 4,90)	

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
	405 mg/4 tyg.	100	2,80	4,10				2,50 (1,31; 3,69)	0,0001
	łącznie	306	3,51	6,03				3,21 (2,10; 4,31)	<0,0001

Metaanaliza wykazała, że istotną statystycznie przewagę placebo w zakresie zmiany masy ciała: WMD=2,52, 95%CI (1,33; 3,72), p<0,0001.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010 wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI zanotowano wzrost masy ciała, podczas gdy w grupie przyjmujących PLC, średnia masa ciała została zmniejszona. Z wyjątkiem porównania paliperidonu 25 mg (Nasrallah 2010) różnice były IS. Analiza wyników dla dawek połączonych wykazała istotną statystycznie przewagę PLC nad PAL-LAI w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 72. Średnia zmiana masy ciała

Badanie	Dawka	PAL-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Gopal 2010	50 mg eq.	94	1,00	5,17	135	-0,70	5,26	1,70 (0,33; 3,07)	0,0159
	100 mg eq.	97	1,50	3,79				2,20 (1,04; 3,36)	0,0003
	150 mg eq.	30	0,90	3,16				1,60 (0,16; 3,04)	0,0306
	łącznie	221	1,21	4,37				1,91 (0,85; 2,96)	0,0005
Kramer 2010	50 mg eq.	74	0,70	2,71	73	-0,30	2,99	1,00 (0,08; 1,92)	0,0354
	100 mg eq.	72	1,40	3,49				1,70 (0,64; 2,76)	0,0020
	łącznie	146	1,05	3,14				1,35 (0,49; 2,20)	0,0023
Nasrallah 2010	25 mg eq.	116	0,40	4,01	111	-0,50	4,83	0,90 (-0,26; 2,06)	0,1289
	100 mg eq.	122	0,80	3,29				1,30 (0,23; 2,37)	0,0182
	150 mg eq.	112	1,30	3,35				1,80 (0,71; 2,89)	0,0014
	łącznie	350	0,83	3,58				1,33 (0,35; 2,30)	0,0078

Metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę placebo w zakresie średniej zmiany masy ciała: WMD=1,50, 95%CI (0,94; 2,05), p<0,00001.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012, w grupie pacjentów przyjmujących PAL-LAI zanotowano spadek masy ciała, w grupie otrzymującej RYS-LAI masa ciała uległa podwyższeniu. Różnica była IS: WMD=-1,00, 95%CI (-1,87; -0,13), p=0,0252.

Tabela 73. Średnia zmiana masy ciała

Badanie	Dawka	PAL-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	346	-0,20	6,01	338	0,80	5,65	-1,00 (-1,87; -0,13)	0,0252

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad ARY-ORAL w zakresie redukcji masy ciała: WMD=-1,005, 95%CI (-1,801; -0,215). Porównanie ARY-LAI z PLC wskazuje na przewagę PLC w zakresie zmiany masy ciała: WMD=1,067, 95%CI (0,007; 2,152). Porównanie z OLN-LAI nie wykazało IS różnic w zakresie tego punktu końcowego. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,067 (0,007; 2,152)	-
Arypirazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	91,42%
Olanzapina	-0,9173 (-2,212; 0,382)	8,06%
Arypirazol doustny	-1,005 (-1,801; -0,215)	0,52%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad ARY-ORAL i OLN-LAI w zakresie redukcji masy ciała, odpowiednio: WMD=-1,013, 95%CI (-1,808; -0,194) i WMD=-1,298, 95%CI (-2,512; -0,078). Porównanie ARY-LAI z PLC wskazuje przewagę PLC w zakresie zmiany masy ciała: WMD=1,065, 95%CI (0,001; 2,121). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75 Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,065 (0,001; 2,121)	-
Arypiprazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	74,99%
Rysperydon	-1,405 (-2,899; 0,073)	0,37%
Paliperidon	-0,4183 (-1,627; 0,768)	24,07%
Olanzapina	-1,298 (-2,512; -0,078)	0,16%
Arypiprazol doustny	-1,013 (-1,808; -0,194)	0,41%

WZROST MASY CIAŁA

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami, w zakresie odsetka pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała. Metaanaliza wyników badań Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazała IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała (dawki łącznie).

Tabela 76. Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	12/140 (8,6%)	6/144 (4,2%)	2,16 (0,79; 5,91)	0,136	0,04 (-0,01; 0,10)	0,128	22,70 NNT (78,99 NNH; 9,93 NNT)
	405 mg/4 tyg.	16/318 (5,0%)		1,22 (0,47; 3,18)	0,686	0,01 (-0,03; 0,05)	0,676	115,64 NNT (31,37 NNH; 20,34 NNT)
	300 mg/2 tyg.	15/141 (10,6%)		2,74 (1,03; 7,27)	0,043	0,06 (0,00; 0,13)	0,036	15,45 NNT (7,99; 234,92) NNT
	łącznie	43/599 (7,2%)		1,78 (0,74; 4,26)	0,197	0,03 (-0,01; 0,07)	0,127	33,20 NNT (117,45 NNH; 14,54 NNT)

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniu Nasrallah 2010 odsetek pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała był IS wyższy wśród przyjmujących PAL-LAI w porównaniu do odsetka pacjentów z grupy PLC.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

Nie wykazano IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI dla analizowanego punktu końcowego.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Porównanie ARY-LAI z OLN-LAI, PLC i ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, którzy zaobserwowali wzrost masy ciała.

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Porównanie ARY-LAI z OLN-LAI, PLC i ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, którzy zaobserwowali wzrost masy ciała. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na przewagę ARY-LAI nad RYS-LAI i PAL-LAI w zakresie odsetka pacjentów, którzy zaobserwowali wzrost masy ciała, odpowiednio: OR=1,069*10⁻⁴, 95%CI (0,000; 0,219) i OR=1,43*10⁻⁴, 95%CI (0,000; 0,269). Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,262 (0,748; 2,199)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	74,23%
Rysperydon	1,069*10⁻⁴ (0,000; 0,219)	0,04%
Paliperidon	1,43*10⁻⁴ (0,000; 0,269)	0,16%
Olanzapina	0,6943 (0,219; 1,861)	23,47%
Arypiprazol doustny	0,5904 (0,349; 1,015)	2,10%

WZROST MASY CIAŁA O CO NAJMNIEJ 7%

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a ARY-ORAL doustnym dla analizowanego punktu końcowego.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła wzrost masy ciała o co najmniej 7%. W badaniu Fleischhacker 2014, terapia ARY-LAI wiązała się z IS częstszym, w porównaniu do PLC, wzrostem masy ciała o co najmniej 7%.

Tabela 78. Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała o co najmniej 7%

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	42/264 (15,9%)	8/131 (6,1%)	2,91 (1,32; 6,39)	0,008	0,10 (0,04; 0,16)	0,001	10,20 NNT (6,32; 26,46) NNT
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	17/267 (6,4%)	7/134 (5,2%)	1,23 (0,50; 3,05)	0,649	0,01 (-0,04; 0,06)	0,639	87,48 NNT (27,56 NNH; 16,91 NNT)

Metaanaliza obu badań wskazuje, że w porównaniu do terapii PLC, przyjmowanie ARY-LAI związane jest z IS częstszym wzrostem masy ciała o co najmniej 7% w zakresie miary względnej: OR=2,08, 95%CI (1,16; 3,75), p=0,01.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010 informacje nt. odsetka pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała o co najmniej 7% podano jedynie dla grup otrzymujących OLN-LAI. W zależności od dawki, odsetek ten wyniósł od 10,7% do 17,0%. W badaniu Lauriello 2008, analiza wyników dla dawek połączonych wykazała, że odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała o co najmniej 7% był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących OLN-LAI w porównaniu do grupy PLC: OR=2,85, 95%CI (1,48; 5,47), p=0,002, RD=0,16, 95%CI (0,08; 0,24), p<0,001.

Tabela 79. Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała o co najmniej 7%

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	25/106 (23,6%)	12/98 (12,2%)	2,21 (1,04; 4,69)	0,039	0,11 (0,01; 0,22)	0,032	8,82 NNT (4,61; 102,59) NNT
	300 mg/2 tyg.	35/100 (35,0%)		3,86 (1,86; 8,01)	<0,001	0,23 (0,11; 0,34)	<0,001	4,39 NNT (2,93; 8,79) NNT
	405 mg/4 tyg.	27/100 (27,0%)		2,65 (1,25; 5,60)	0,011	0,15 (0,04; 0,26)	0,008	6,78 NNT (3,90; 25,64) NNT
	łącznie	87/306 (28,4%)		2,85 (1,48; 5,47)	0,002	0,16 (0,08; 0,24)	<0,001	6,18 NNT (4,10; 12,56) NNT

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniu Hough 2010 nie było IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała o co najmniej 7%. W badaniu Takahashi 2013 wzrost masy ciała o co najmniej 7% był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI w porównaniu do grupy PLC. Analiza wyników badania Kramer 2010 dla dawek połączonych wskazuje na brak IS różnic pomiędzy grupą przyjmujących PAL-LAI a grupą leczoną PLC. W badaniach Nasrallah 2010 i Gopal 2010 odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost masy ciała o co najmniej 7% był IS wyższy w grupie PAL-LAI w porównaniu z grupą PLC.

Tabela 80. Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała o co najmniej 7%

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	12/205 (5,9%)	6/203 (3,0%)	2,04 (0,75; 5,55)	0,162	0,03 (-0,01; 0,07)	0,152	34,51 NNT (93,34 NNH; 14,56 NNT)
Gopal 2010	50 mg eq.	11/94 (11,7%)	3/135 (2,2%)	5,83 (1,58; 21,52)	0,008	0,09 (0,03; 0,16)	0,008	10,55 NNT (6,08; 39,65) NNT
	100 mg eq.	10/97 (10,3%)		5,06 (1,35; 18,90)	0,016	0,08 (0,02; 0,15)	0,015	12,37 NNT (6,84; 64,74) NNT
	150 mg eq.	1/30 (3,3%)		1,52 (0,15; 15,11)	0,722	0,01 (-0,06; 0,08)	0,752	90,00 NNT (17,31 NNH; 12,50 NNT)
	łącznie	22/221 (10,0%)		4,86 (1,43; 16,58)	0,011	0,08 (0,03; 0,12)	0,001	12,93 NNT (8,07; 32,60) NNT
Kramer 2010	50 mg eq.	6/74 (8,1%)	3/73 (4,1%)	2,06 (0,49; 8,56)	0,321	0,04 (-0,04; 0,12)	0,309	25,01 NNT (26,96 NNH; 8,54 NNT)
	100 mg eq.	4/72 (5,6%)		1,37 (0,30; 6,36)	0,686	0,01 (-0,06; 0,08)	0,685	69,16 NNT (18,07 NNH; 11,87 NNT)
	łącznie	10/146 (6,8%)		1,72 (0,46; 6,44)	0,424	0,03 (-0,03; 0,09)	0,381	36,50 NNT (29,53 NNH; 11,28 NNT)
Nasrallah 2010	25 mg eq.	8/130 (6,2%)	3/127 (2,4%)	2,71 (0,70; 10,46)	0,148	0,04 (-0,01; 0,09)	0,130	26,37 NNT (89,95 NNH; 11,50 NNT)
	50 mg eq.	9/129 (7,0%)		3,10 (0,82; 11,73)	0,096	0,05 (-0,01; 0,10)	0,078	21,67 NNT (194,49 NNH; 10,26 NNT)
	100 mg eq.	14/131 (10,7%)		4,95 (1,39; 17,65)	0,014	0,08 (0,02; 0,14)	0,006	12,01 NNT (7,02; 41,47) NNT
	łącznie	31/390 (7,9%)		3,57 (1,07; 11,88)	0,038	0,06 (0,02; 0,09)	0,004	17,90 NNT (10,69; 54,93) NNT
Pandina 2010	25 mg eq.	10/160 (6,3%)	8/164 (4,9%)	1,30 (0,50; 3,38)	0,591	0,01 (-0,04; 0,06)	0,590	72,89 NNT (27,61 NNH; 15,71 NNT)
	100 mg eq.	13/165 (7,9%)		1,67 (0,67; 4,14)	0,270	0,03 (-0,02; 0,08)	0,264	33,33 NNT (44,08 NNH; 12,09 NNT)
	150 mg eq.	21/163 (12,9%)		2,88 (1,24; 6,72)	0,014	0,08 (0,02; 0,14)	0,010	12,49 NNT (7,08; 52,73) NNT
	łącznie	44/488 (9,0%)		1,93 (0,89; 4,19)	0,096	0,04 (0,00; 0,08)	0,051	24,16 NNT (4127,78 NNH; 12,05 NNT)
Takahashi 2013	75 mg eq.	15/159 (9,4%)	4/164 (2,4%)	4,17 (1,35; 12,84)	0,013	0,07 (0,02; 0,12)	0,007	14,30 NNT (8,25; 53,34) NNT

Metaanaliza badań wskazuje, że w porównaniu do terapii PLC, przyjmowanie PAL-LAI związane jest z IS częstszym wzrostem masy ciała o co najmniej 7%: OR=2,71, 95%CI (1,77; 4,16), p<0,00001, RD=0,05, 95%CI (0,03; 0,07), p<0,00001.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Fleischhacker 2012 i Li 2011 nie wykazano IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w zakresie odsetka pacjentów, którzy zanotowali wzrost masy ciała o co najmniej 7%. Metaanaliza wyników nie wykazała IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI dla analizowanego punktu końcowego.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że stosowanie ARY-LAI wiąże się z IS częstszym, w porównaniu do PLC, przyrostem masy ciała o co najmniej 7%: OR=2,134, 95%CI (1,243; 4,018). Porównanie ARY-LAI z PAL-LAI, OLN-LAI i RYS-LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Iloraz szans aripiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	2,134 (1,243; 4,018)	-
Aripiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	29,98%
Rysperydon	0,9704 (0,299; 3,353)	21,28%
Paliperidon	1,037 (0,338; 3,333)	31,13%
Aripiprazol doustny	0,9177 (0,584; 1,444)	17,61%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że stosowanie ARY-LAI wiąże się z IS częstszym, w porównaniu do PLC, przyrostem masy ciała o co najmniej 7%: OR=2,156, 95%CI (1,205; 4,051). Porównanie ARY-LAI z PAL-LAI, OLN-LAI i RYS-LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	2,156 (1,205; 4,051)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	41,07%
Risperidon	0,7183 (0,322; 1,636)	7,65%
Paliperidon	0,7769 (0,380; 1,616)	8,64%
Olanzapina	0,7611 (0,313; 1,854)	18,32%
Arypiprazol doustny	0,9251 (0,583; 1,455)	24,32%

ZMNIEJSZENIE MASY CIAŁA

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny oraz Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 nie wykazano IS różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała.

ZMNIEJSZENIE MASY CIAŁA O CO NAJMNIEJ 7%

W badaniach oraz metaanalizie sieciowej nie wykazano IS różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, którzy zmniejszyli swoją masę ciała o co najmniej 7%.

MYŚLI SAMOBÓJCZE

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Metaanaliza nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010 analiza wyników dla dawek połączonych wykazała brak IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze, pomiędzy OLN-LAI a PLC.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniu Kramer 2010 myśli samobójcze wystąpiły tylko u jednego pacjenta przyjmującego PAL-LAI. W badaniu Takahashi 2013 odsetki pacjentów zgłaszających myśli samobójcze wyniosły w grupie leczonej PAL-LAI i PLC odpowiednio 4,4% i 6,1%, różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Metaanaliza wyników z badań Kramer 2010 i Takahashi 2013 nie wykazała IS różnic w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających myśli samobójcze.

UDANA PRÓBA SAMOBÓJCZA

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, którzy popełnili samobójstwo.

Aryprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 jeden pacjent leczony ARY-LAI popełnił samobójstwo. W badaniu Kane 2012 żaden pacjent nie popełnił samobójstwa. Nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów popełniających samobójstwo.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniu Nasrallah 2010 samobójstwo popełnił tylko jeden pacjent leczony PAL-LAI. Różnica w porównaniu z grupą PLC nie osiągnęła IS.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Li 2011 i Pandina 2011 odnotowano po jednym samobójstwie, odpowiednio w grupie otrzymującej RYS-LAI i PAL-LAI. Metaanaliza badań Li 2011 i Pandina 2011 nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów popełniających samobójstwo.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Ze względu na małą liczbę zdarzeń wyniki porównania MTC dla tego punktu końcowego są mało wiarygodne. Z tego względu nie przedstawiono również wartości prawdopodobieństwa.

CIEŻKA SCHIZOFRENIA

Aryprazol LAI vs arypirazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 w grupie przyjmujących ARY-LAI i ARY-ORAL nie zanotowano przypadków ciężkiej schizofrenii.

Aryprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia nie była IS. Metaanaliza badań Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazała IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia nie była IS.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 nie wykazano IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia. Metaanaliza wyników badań nie wykazała IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach Pandina 2010, Gopal 2010 i Takahashi 2013 różnice pomiędzy PAL-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia, nie były IS. Metaanaliza wyników badań nie wykazała IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Li 2011 i Pandina 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia nie różnił się istotnie pomiędzy grupami. Metaanaliza nie wykazała IS różnic pomiędzy grupą leczoną PAL-LAI a RYS-LAI w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia: OR=0,1119, 95%CI (0,000; 0,767). Analiza sieciowa wykazała przewagę ARY-ORAL nad ARY-LAI, jednak ze względu na zerową liczbę zdarzeń wynik tego porównania MTC jest mało wiarygodny. Porównanie ARY-LAI z OLN-LAI nie wykazało IS różnic pomiędzy

terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego(z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)
Placebo	0,1119 (0,000; 0,767)
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)
Olanzapina	0,1604 (0,000; 2,052)
Arypiprazol doustny	9999,0 (0,000; >1000)

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC, RYS-LAI, PAL-LAI i OLN-LAI w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia. Wyniki wskazują na istotną przewagę ARY-ORAL nad ARY-LAI, niemniej jednak ze względu na zerową liczbę zdarzeń wynik porównania uzyskany z MTC jest mało wiarygodny. Z tego względu nie przedstawiono również wartości prawdopodobieństwa. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego(z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)
Placebo	0,08807 (0,000; 0,699)
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)
Risperydol	0,113 (0,000; 1,313)
Paliperidon	0,09869 (0,000; 0,954)
Olanzapina	0,1422 (0,000; 2,026)
Arypiprazol doustny	9999,0 (0,000; >1000)

CIEŻKIE ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 w grupie przyjmujących ARY-LAI i ARY-ORAL nie zanotowano przypadków ciężkich zaburzeń psychiatrycznych.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne był wyższy wśród pacjentów otrzymujących PLC, w porównaniu do grupy leczonej ARY-LAI. Różnica osiągnęła istotność statystyczną w badaniu Fleischhacker 2014: OR=0,05, 95%CI (0,00; 1,00), p=0,050, RD=-0,03, 95%CI (-0,06; 0,00), p=0,057.

Tabela 85. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	0/265 (0,0%)	4/131 (3,1%)	0,05 (0,00; 1,00)	0,050	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,057	32,75 NNH (16,15 NNH; 1166,77 NNT)
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	4/269 (1,5%)	4/134 (3,0%)	0,49 (0,12; 1,99)	0,319	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,362	66,75 NNH (21,18 NNH; 57,94 NNT)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że częstość występowania ciężkich zaburzeń psychiatrycznych była IS wyższa wśród pacjentów otrzymujących PLC: OR=0,26, 95%CI (0,08; 0,82), p=0,02, RD=-0,02, 95%CI (-0,05; -0,00), p=0,05.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012 odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne był IS niższy wśród pacjentów przyjmujących OLN-LAI w porównaniu do grupy PLC. W badaniu Lauriello 2008 nie było IS różnic pomiędzy grupami. Metaanaliza badań Kane 2010 i Lauriello 2008 nie wykazała IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne.

Paliperidon LAI vs risperydol LAI

W badaniach Li 2011 i Pandina 2011 różnice pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne nie były IS. Metaanaliza nie wykazała IS różnic

pomiędzy grupą leczoną PAL-LAI a RYS-LAI w odsetku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne: OR=0,2273, 95%CI (0,058; 0,755). Wyniki wskazują na istotną przewagę ARY-ORAL nad ARY-LAI, niemniej jednak ze względu na zerową liczbę zdarzeń wynik porównania uzyskany z MTC jest mało wiarygodny. Porównanie ARY-LAI z OLN-LAI nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia psychiatryczne. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Iloraz szans aripiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,2273 (0,058; 0,755)	-
Aripiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	0,10%
Olanzapina	1,348 (0,174; 10,930)	0,36%
Aripiprazol doustny	>9999,0 (53,700; >1000)	99,54%

ZGON

Aripiprazol LAI vs aripiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 w grupie przyjmujących ARY-LAI nie wystąpił zgon, natomiast w grupie otrzymujących ARY-ORAL zmarł jeden pacjent. Różnica pomiędzy grupami nie była IS.

Aripiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 różnice pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie liczby zgonów nie były IS. Metaanaliza badań Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazała IS różnic w zakresie odsetka zgonów.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Lauriello 2008 i Kane 2010 nie zanotowano żadnych zgonów.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach porównujących PAL-LAI i placebo odnotowano pojedyncze zgony. W żadnym z badań różnice w odsetku zmarłych pacjentów nie były IS. Metaanaliza badań wykazała brak IS różnic w liczbie zgonów pomiędzy grupą leczoną PAL-LAI i PLC.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W żadnym z badań porównujących PAL-LAI z RYS-LAI różnice w odsetku zmarłych pacjentów nie były IS. Metaanaliza badań wykazała brak IS różnic w liczbie zgonów pomiędzy grupą leczoną PAL-LAI i RYS-LAI.

Rysperydon LAI vs placebo

W badaniu Kane 2003 wystąpił 1 zgon, w grupie PLC. Różnica pomiędzy RYS-LAI a PLC nie była IS.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Ze względu na dużą liczbę zer w wartościach wejściowych algorytm daje niestabilne wyniki, w związku z czym zrezygnowano z przedstawienia wyników metaanalizy sieciowej.

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Ze względu na dużą liczbę zer w wartościach wejściowych algorytm daje niestabilne wyniki i dlatego zrezygnowano z przedstawienia wyników metaanalizy sieciowej. Z tego względu nie przedstawiono również wartości prawdopodobieństwa.

ODSETEK PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z ZESPOŁEM POZAPIRAMIDOWYM

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wystąpiły u 21,9% pacjentów stosujących ARY-LAI i u 11,7% pacjentów przyjmujących ARY-ORAL. Różnica była IS: OR=2,12, 95%CI (1,32; 3,41), p=0,002, RD=0,10, 95%CI (0,04; 0,17), p=0,001.

Tabela 87. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	58/265 (21,9%)	31/266 (11,7%)	2,12 (1,32; 3,41)	0,002	0,10 (0,04; 0,17)	0,001	9,77 NNT (6,05; 25,41) NNT

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wystąpiły u 21,9% pacjentów stosujących ARY-LAI i u 12,2% pacjentów przyjmujących PLC. Różnica była IS: OR=2,01, 95%CI (1,11; 3,66), p=0,022, RD=0,10, 95%CI (0,02; 0,17), p=0,011. W badaniu Kane 2012 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 88. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	58/265 (21,9%)	16/131 (12,2%)	2,01 (1,11; 3,66)	0,022	0,10 (0,02; 0,17)	0,011	10,34 NNT (5,82; 45,99) NNT
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	40/269 (14,9%)	13/134 (9,7%)	1,63 (0,84; 3,16)	0,151	0,05 (-0,01; 0,12)	0,123	19,35 NNT (71,24 NNH; 8,52 NNT)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym jest IS wyższy wśród przyjmujących ARY-LAI, w porównaniu do grupy otrzymującej PLC: OR=1,83, 95%CI (1,17, 2,86), p=0,008, RD=0,07, 95%CI (0,02, 0,12), p=0,004.

Paliperidon LAI vs placebo

Odsetek pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wyniósł 5,9% wśród leczonych PAL-LAI i 2,0% wśród otrzymujących PLC. Wynik różnicy ryzyka osiągnął istotność statystyczną: RD=0,04, 95%CI (0,00; 0,08), p=0,042.

Tabela 89. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	12/205 (5,9%)	4/203 (2,0%)	3,09 (0,98; 9,76)	0,054	0,04 (0,00; 0,08)	0,042	25,75 NNT (13,12; 695,12) NNT

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym, wyniósł 6,1% wśród leczonych PAL-LAI i 10,1% wśród otrzymujących RYS-LAI. Wyniki były IS: OR=0,58, 95%CI (0,34; 0,99), p=0,047, RD=-0,04, 95%CI (-0,08; 0,00), p=0,045.

Tabela 90. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	23/379 (6,1%)	37/368 (10,1%)	0,58 (0,34; 0,99)	0,047	-0,04 (-0,08; 0,00)	0,045	25,09 NNH (12,68; 1181,25) NNH

Risperidon LAI vs placebo

W badaniu Kane 2003 odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania związane z zespołem pozapiramidowym, był wyższy wśród pacjentów otrzymujących RYS-LAI w porównaniu do grupy leczonej PLC, jednak różnica nie była IS.

Tabela 91. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	10/99 (10,1%)	13/98 (13,3%)	0,73 (0,31; 1,76)	0,490	-0,03 (-0,12; 0,06)	0,489	31,60 NNH (8,25 NNH; 17,24 NNT)
	50 mg/2 tyg.	25/103 (24,3%)		2,10 (1,00; 4,38)	0,049	0,11 (0,00; 0,22)	0,043	9,09 NNT (4,62; 289,38) NNT
	75 mg/2 tyg.	29/100 (29,0%)		2,67 (1,29; 5,52)	0,008	0,16 (0,05; 0,27)	0,006	6,36 NNT (3,72; 21,79) NNT
	łącznie	64/302 (21,2%)		1,76 (0,92; 3,35)	0,087	0,08 (0,00; 0,16)	0,056	12,62 NNT (457,46 NNH; 6,22 NNT)

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na IS wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w grupie ARY-LAI w porównaniu z grupą PLC i ARY-ORAL w zakresie odsetka pacjentów, u których. Porównanie ARY-LAI z PAL-LAI i RYS-LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego(z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,868 (1,199; 2,959)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	0,07%
Risperidon	0,3203 (0,069; 1,088)	0,03%
Paliperidon	0,5586 (0,137; 1,698)	1,34%
Arypiprazol doustny	2,075 (1,316; 3,345)	98,56%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną niższość ARY-LAI w porównaniu do PLC i ARY-ORAL w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym, odpowiednio: OR=1,877, 95%CI (1,223; 2,979), OR=2,095, 95%CI (1,308; 3,393). Porównanie ARY-LAI z PAL-LAI i RYS-LAI nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego(z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,877 (1,223; 2,979)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	0,05%
Risperidon	0,7983 (0,381; 1,653)	0,11%
Paliperidon	1,163 (0,525; 2,599)	9,06%
Arypiprazol doustny	2,095 (1,308; 3,393)	90,78%

ODSETEK PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z ZESPOŁEM POZAPIRAMIDOWYM WYMAGAJĄCE STOSOWANIA LEKÓW ANTYCHOLINERGICZNYCH

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznyc.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupą otrzymującą ARY-LAI a grupą PLC, w odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi. Z metaanalizy badań wynika, że terapia ARY-LAI związana jest z IS częstszym występowaniem działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym wymagającym stosowania leków antycholinergicznymi: OR=1,63, 95%CI (1,06, 2,51), p=0,03, RD=0,06, 95%CI (0,01, 0,11), p=0,02.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach porównujących PAL-LAI i PLC odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi oceniano w badaniach Hough 21010, Gopal 2010, Nasrallah 2010, Kramer 2010. W badaniu Kramer różnica ryzyka była IS na korzyść placebo: RD=0,09, 95%CI (0,01; 0,17), p=0,028.

Tabela 94. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	21/205 (10,2%)	12/203 (5,9%)	1,82 (0,87; 3,80)	0,113	0,04 (-0,01; 0,10)	0,107	23,08 NNT (106,86 NNH; 10,42 NNT)
Gopal 2010	50 mg eq.	27/94 (28,7%)	36/135 (26,7%)	1,11 (0,62; 1,99)	0,732	0,02 (-0,10; 0,14)	0,733	48,62 NNT (10,26 NNH; 7,21 NNT)
	100 mg eq.	21/97 (21,6%)		0,76 (0,41; 1,41)	0,382	-0,05 (-0,16; 0,06)	0,375	19,93 NNH (6,21 NNH; 16,49 NNT)
	150 mg eq.	6/30 (20,0%)		0,69 (0,26; 1,82)	0,450	-0,07 (-0,23; 0,09)	0,418	15,00 NNH (4,38 NNH; 10,55 NNT)
	łącznie	54/221 (24,4%)		0,89 (0,55; 1,45)	0,638	-0,02 (-0,12; 0,07)	0,640	44,80 NNH (8,62 NNH; 14,02 NNT)
Nasrallah 2010	25 mg eq.	9/130 (6,9%)	8/127 (6,3%)	1,11 (0,41; 2,96)	0,841	0,01 (-0,05; 0,07)	0,840	160,29 NNT (18,35 NNH; 14,93 NNT)
	50 mg eq.	5/129 (3,9%)		0,60 (0,19; 1,89)	0,382	-0,02 (-0,08; 0,03)	0,377	41,27 NNH (12,81 NNH; 33,82 NNT)
	100 mg eq.	8/131 (6,1%)		0,97 (0,35; 2,66)	0,949	0,00 (-0,06; 0,06)	0,949	519,91 NNH (16,45 NNH; 17,56 NNT)
	łącznie	22/390 (5,6%)		0,89 (0,39; 2,05)	0,783	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,788	151,93 NNH (18,30 NNH; 24,11 NNT)
Kramer 2010	50 mg eq.	8/79 (10,1%)	6/84 (7,1%)	1,46 (0,48; 4,43)	0,499	0,03 (-0,06; 0,12)	0,498	33,52 NNT (17,69 NNH; 8,61 NNT)
	100 mg eq.	18/84 (21,4%)		3,55 (1,33; 9,45)	0,011	0,14 (0,04; 0,25)	0,007	7,00 NNT (4,06; 25,47) NNT
	łącznie	26/163 (16,0%)		2,47 (0,97; 6,25)	0,057	0,09 (0,01; 0,17)	0,028	11,35 NNT (6,00; 106,55) NNT

Metaanaliza badań wykazała brak IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Li 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi był IS niższy wśród pacjentów otrzymujących PAL-LAI, w porównaniu do grupy leczonej RYS-LAI. W badaniach Fleischhacker 2012 i Pandina 2011 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 95. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	67/379 (17,7%)	76/368 (20,7%)	0,83 (0,57; 1,19)	0,302	-0,03 (-0,09; 0,03)	0,302	33,62 NNH (11,60 NNH; 37,45 NNT)
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	72/229 (31,4%)	103/223 (46,2%)	0,53 (0,36; 0,78)	0,001	-0,15 (-0,24; -0,06)	0,001	6,78 NNH (4,23; 17,06) NNH
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	43/606 (7,1%)	31/608 (5,1%)	1,42 (0,88; 2,29)	0,148	0,02 (-0,01; 0,05)	0,146	50,07 NNT (144,30 NNH; 21,34 NNT)

Metaanaliza badań wykazała brak IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną niższość ARY-LAI względem PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi: OR=1,621, 95%CI (1,079; 2,536). Porównanie ARY-LAI z RYS-LAI, PAL-LAI oraz z ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,621 (1,079; 2,536)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	14,32%
Rysperydon	0,7133 (0,268; 1,809)	4,66%
Paliperidon	0,866 (0,351; 2,065)	19,21%
Arypiprazol doustny	1,186 (0,768; 1,837)	61,81%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną niższość ARY-LAI względem PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznymi: OR=1,623, 95%CI (1,059; 2,461). Porównanie ARY-LAI z RYS-LAI, PAL-LAI i ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Iloraz szans arypiprazolu LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	1,623 (1,059; 2,461)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	5,10%
Rysperydon	1,067 (0,578; 1,953)	2,17%
Paliperidon	1,34 (0,762; 2,303)	59,49%
Arypiprazol doustny	1,191 (0,776; 1,834)	33,24%

NASILENIE OBJAWÓW ZESPOŁU POZAPIRAMIDOWEGO – SKALA SAS

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali SAS.

Arypiprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali SAS. Metaanaliza nie wykazała IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali SAS.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010 nie wykazano IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali SAS. W badaniu Lauriello 2008 różnica ta była IS na korzyść OLN-LAI: WMD=-0,37, 95%CI (-0,72; -0,01), p=0,0457.

Tabela 98. Ocena objawów pozapiramidowych, skala SAS

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	139	-0,35	1,53	144	-0,35	2,20	0,00 (-0,44; 0,44)	1,0000
	405 mg/4 tyg.	315	-0,28	1,67				0,07 (-0,33; 0,47)	0,7342
	300 mg/2 tyg.	140	-0,43	1,78				-0,08 (-0,54; 0,38)	0,7361
	łącznie	594	-0,33	1,67				0,02 (-0,37; 0,40)	0,9257
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	106	-0,40	1,80	98	-0,10	1,50	-0,30 (-0,75; 0,15)	0,1962
	300 mg/2 tyg.	100	-0,30	1,30				-0,20 (-0,59; 0,19)	0,3177
	405 mg/4 tyg.	100	-0,70	2,10				-0,60 (-1,11; -0,09)	0,0215
	łącznie	306	-0,47	1,77				-0,37 (-0,72; -0,01)	0,0457

Metaanaliza wyników badań nie wykazała IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali SAS.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji oraz porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC, OLN-LAI i ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali SAS.

NASILENIE OBJAWÓW ZESPOŁU POZAPIRAMIDOWEGO – SKALA AIMS

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali AIMS.

Arypiprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali AIMS. W badaniu Kane 2012 autorzy podali jedynie zaokrąglone wartości średnich zmian, z tego względu nie ma możliwości wyliczenia odchylenia standardowego czy też przedziału ufności. Dlatego też nie było możliwości wykonania analizy statystycznej, a co za tym idzie metaanalizy.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniu Kane 2010 nie wykazano IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali BARS. W badaniu Lauriello 2008 redukcja była IS większa w grupie leczonej OLN-LAI: MD=-0,66, 95%CI (-1,22; -0,10), p=0,0210.

Tabela 99. Ocena objawów pozapiramidowych, skala AIMS

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	139	-0,06	0,98	144	-0,14	1,54	0,08 (-0,22; 0,38)	0,6012
	405 mg/4 tyg.	315	-0,04	1,37				0,10 (-0,19; 0,39)	0,5046
	300 mg/2 tyg.	140	-0,40	1,55				-0,26 (-0,62; 0,10)	0,1574
	łącznie	594	-0,13	1,34				0,01 (-0,26; 0,28)	0,9403
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	106	-0,20	1,70	98	0,30	2,70	-0,50 (-1,12; 0,12)	0,1184
	300 mg/2 tyg.	100	-0,30	1,30				-0,60 (-1,19; -0,01)	0,0484
	405 mg/4 tyg.	100	-0,60	1,50				-0,90 (-1,51; -0,29)	0,0043
	łącznie	306	-0,36	1,52				-0,66 (-1,22; -0,10)	0,0210

Metaanaliza badań Kane 2010 i Lauriello 2008 nie wykazała IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali AIMS.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną przewagę ARY-LAI nad PLC w zakresie redukcji wyniku na skali AIMS. Porównanie z OLN-LAI i ARY-ORAL doustnym nie wykazało IS różnic pomiędzy grupami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 100. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95%CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,06191 (0,003; 0,123)	-
Arypiprazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	1,21%
Olanzapina	0,04946 (-0,070; 0,166)	39,62%
Arypiprazol doustny	0,06676 (-0,010; 0,144)	59,17%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na przewagę ARY-LAI nad PLC w zakresie redukcji wyniku na skali AIMS: WMD=0,06287, 95%CI (0,002; 0,124). Porównanie z OLN-LAI i ARY-ORAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Średnia ważona różnica ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95%CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	0,06287 (0,002; 0,124)	-
Arypirazol LAI	0,0 (0,000; 0,000)	0,23%
Olanzapina	0,0997 (-0,003; 0,204)	70,52%
Arypirazol doustny	0,06685 (-0,011; 0,146)	29,25%

NASILENIE OBJAWÓW ZESPOŁU POZAPIRAMIDOWEGO – SKALA BARS

Arypirazol LAI vs arypirazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a ARY-ORAL w zakresie redukcji wyniku na skali BARS.

Arypirazol LAI vs placebo

Redukcja wyniku na skali BARS w badaniu Fleischhacker 2014 była IS wyższa w grupie otrzymującej PLC: MD=0,10, 95%CI (0,00; 0,20), p=0,0462. W badaniu Kane 2012 nie uzyskano IS różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 102. Ocena objawów pozapiramidowych, skala BARS

Badanie	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	262	0,07	0,49	128	-0,03	0,45	0,10 (0,00; 0,20)	0,0462
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	267	0,02	-	134	-0,02	-	0,04 (-0,04; 0,12)	0,3030

Metaanaliza badań Fleischhacker 2014 i Kane 2012 wskazuje, że terapia ARY-LAI związana jest z IS mniejszą redukcją wyniku na skali BARS: MD=0,06, 95%CI (0,00; 0,12), p=0,04.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 nie wykazano IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali BARS.

Tabela 103. Ocena objawów pozapiramidowych, skala BARS

Badanie	Dawka	OLN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	139	0,00	0,50	144	-0,05	0,56	0,05 (-0,07; 0,17)	0,4285
	405 mg/4 tyg.	316	0,01	0,52				0,06 (-0,05; 0,17)	0,2766
	300 mg/2 tyg.	140	-0,18	0,73				-0,13 (-0,28; 0,02)	0,0940
	łącznie	595	-0,04	0,58				0,01 (-0,09; 0,12)	0,8045
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	106	-0,20	0,70	98	0,00	0,60	-0,20 (-0,38; -0,02)	0,0292
	300 mg/2 tyg.	100	0,00	0,60				0,00 (-0,17; 0,17)	1,0000
	405 mg/4 tyg.	100	-0,20	0,80				-0,20 (-0,40; 0,00)	0,0477
	łącznie	306	-0,13	0,71				-0,13 (-0,28; 0,01)	0,0658

Metaanaliza badań Kane 2010 i Lauriello 2008 nie wykazała IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie redukcji wyniku na skali BARS.

AKATYZJA

Arypirazol LAI vs arypirazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja.

Arypirazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja. Metaanaliza obu badań nie wykazała IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach Pandina 2010 i Takahashi 2013 nie było IS różnic pomiędzy grupą otrzymującą PAL-LAI i PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja. Metaanaliza wyników badań Pandina 2010 i Takahashi 2013 wskazuje na brak IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiła akatyzja.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 akatyzja była raportowana IS rzadziej wśród pacjentów otrzymujących PAL-LAI, w porównaniu do RYS-LAI. W badaniu Li 2011 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 104. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyzja

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95%CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	18/379 (4,7%)	31/368 (8,4%)	0,54 (0,30; 0,99)	0,045	-0,04 (-0,07; 0,00)	0,043	27,21 NNH (13,83; 836,70) NNH
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	30/229 (13,1%)	44/223 (19,7%)	0,61 (0,37; 1,02)	0,058	-0,07 (-0,13; 0,00)	0,056	15,08 NNH (7,44 NNH; 555,92 NNT)

Metaanaliza wykazała, że terapia PAL-LAI związana jest z istotnie rzadszym w porównaniu do RYS-LAI występowaniem akatyzji: OR=0,58, 95%CI (0,40, 0,86), p=0,006, RD=-0,05, 95%CI (-0,08, -0,01), p=0,006.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a komparatorami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja.

DYSKINEZY

Aryprazol LAI vs placebo oraz Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły dyskinezy.

DYSKINEZY PÓŹNE

Aryprazol LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły dyskinezy późne.

Paliperidon LAI vs placebo

Dyskinezy późne wystąpiły tylko u jednego pacjenta z grupy otrzymującej PLC (Takahashi 2013). Metaanaliza wyników badań nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły dyskinezy późna.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 w żadnej z grup nie zanotowano dyskinezy późnej.

DYSTONIA

Aryprazol LAI vs placebo oraz Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła dystonia.

PARKINSONIZM

Aryprazol LAI vs arypirazol doustny

Parkinsonizm wystąpił u 5,7% pacjentów otrzymujących ARY-LAI, nie wystąpił natomiast u pacjentów leczonych ARY-ORAL. Różnica pomiędzy grupami osiągnęła IS: OR=32,98, 95%CI (1,96; 554,13), p=0,015, RD=0,06, 95%CI (0,03; 0,09), p<0,0001.

Tabela 105. Odsetek pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	15/265 (5,7%)	0/266 (0,0%)	32,98 (1,96; 554,13)	0,015	0,06 (0,03; 0,09)	<0,001	17,67 NNT (11,73; 35,74) NNT

Aryprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 nie było IS różnic pomiędzy grupą otrzymującą ARY-LAI i PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm. W badaniu Kane 2012 odsetek pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm był wyższy wśród pacjentów leczonych ARY-LAI, jednak tylko wynik różnicy ryzyka był IS.

Tabela 106. Odsetek pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	15/265 (5,7%)	7/131 (5,3%)	1,06 (0,42; 2,67)	0,897	0,00 (-0,04; 0,05)	0,896	315,59 NNT (22,55 NNH; 19,73 NNT)
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	22/269 (8,2%)	4/134 (3,0%)	2,89 (0,98; 8,58)	0,055	0,05 (0,01; 0,10)	0,020	19,26 NNT (10,47; 120,28) NNT

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm.

Paliperydon LAI vs placebo

W badaniu Nasrallah 2010 nie było IS różnic pomiędzy grupą otrzymującą PAL-LAI i PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm. W badaniu Kramer 2010 odsetek pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm był wyższy wśród pacjentów leczonych PAL-LAI, jednak tylko wynik różnicy ryzyka był IS.

Tabela 107. Odsetek pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kramer 2010	50 mg eq.	4/79 (5,1%)	1/84 (1,2%)	4,43 (0,48; 40,49)	0,188	0,04 (-0,01; 0,09)	0,157	25,82 NNT (67,14 NNH; 10,83 NNT)
	100 mg eq.	7/84 (8,3%)		7,55 (0,91; 62,75)	0,061	0,07 (0,01; 0,13)	0,027	14,00 NNT (7,41; 126,03) NNT
	łącznie	11/163 (6,7%)		6,01 (0,76; 47,34)	0,089	0,06 (0,01; 0,10)	0,015	17,99 NNT (9,95; 94,13) NNT
Nasrallah 2010	25/50/100 mg eq.	23/390 (5,9%)	6/127 (4,7%)	1,26 (0,50; 3,18)	0,619	0,01 (-0,03; 0,06)	0,599	85,25 NNT (31,30 NNH; 18,05 NNT)

Metaanaliza wyników badań Kramer 2010 i Nasrallah 2010 wskazuje na brak IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpił parkinsonizm.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PAL i ARY-ORAL w zakresie występowania parkinsonizmu.

REZYDUALNE OBJAWY POZAPIRAMIDOWE

Aryprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie występowania resztkowych objawów pozapiramidowych.

BEZSENNOŚĆ

Aryprazol LAI vs arypirazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Aryprazol LAI vs placebo

W badaniach Fleischhacker 2014 i Kane 2012 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła bezsenność.

Olanzapina LAI vs placebo

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność, jest IS niższy wśród pacjentów przyjmujących OLN-LAI w porównaniu do grupy otrzymującej PLC, jednak wynik był IS jedynie w badaniu Kane 2010.

Tabela 108. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	11/140 (7,9%)	22/144 (15,3%)	0,47 (0,22; 1,02)	0,055	-0,07 (-0,15; 0,00)	0,049	13,48 NNH (6,76; 2211,73) NNH
	405 mg/4 tyg.	23/318 (7,2%)		0,43 (0,23; 0,80)	0,008	-0,08 (-0,15; -0,02)	0,016	12,43 NNH (6,86; 65,99) NNH
	300 mg/2 tyg.	9/141 (6,4%)		0,38 (0,17; 0,85)	0,019	-0,09 (-0,16; -0,02)	0,014	11,24 NNH (6,24; 56,61) NNH
	łącznie	43/599 (7,2%)		0,43 (0,25; 0,74)	0,003	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,011	12,35 NNH (6,98; 53,48) NNH
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	12/106 (11,3%)	14/98 (14,3%)	0,77 (0,34; 1,75)	0,527	-0,03 (-0,12; 0,06)	0,527	33,73 NNH (8,23 NNH; 16,07 NNT)
	300 mg/2 tyg.	11/100 (11,0%)		0,74 (0,32; 1,72)	0,488	-0,03 (-0,13; 0,06)	0,486	30,43 NNH (7,98 NNH; 16,76 NNT)
	405 mg/4 tyg.	10/100 (10,0%)		0,67 (0,28; 1,58)	0,358	-0,04 (-0,13; 0,05)	0,355	23,33 NNH (7,48 NNH; 20,83 NNT)
	łącznie	33/306 (10,8%)		0,73 (0,37; 1,42)	0,348	-0,04 (-0,11; 0,04)	0,376	28,56 NNH (8,89 NNH; 23,53 NNT)

Z metaanalizy wyników badań Kane 2010 i Lauriello 2008 wynika, że odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność, jest IS niższy wśród pacjentów przyjmujących OLN-LAI w porównaniu do grupy otrzymującej PLC: OR=0,54, 95%CI (0,35, 0,82), p=0,004, RD=-0,06, 95%CI (-0,11; -0,01), p=0,01.

Paliperydon LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających bezsenność. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy PAL-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła bezsenność.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła bezsenność.

Rysperydon LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie występowania bezsenności.

BÓL GŁOWY

Aryprazol LAI vs aripirazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Aryprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających ból głowy. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpił ból głowy.

Olanzapina LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających ból głowy.

Tabela 109. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2010	150 mg/2 tyg.	7/140 (5,0)	1/144 (0,7)	7,53 (0,91; 61,99)	0,061	0,04 (0,00; 0,08)	0,029	23,23 NNT (12,25; 222,76) NNT
	405 mg/4 tyg.	9/318 (2,8)		4,17 (0,52; 33,19)	0,178	0,02 (0,00; 0,04)	0,065	46,82 NNT (733,89 NNH; 22,69 NNT)
	300 mg/2 tyg.	3/141 (2,1)		3,11 (0,32; 30,25)	0,329	0,01 (-0,01; 0,04)	0,305	69,77 NNT (76,46 NNH; 23,96 NNT)

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
	łącznie	19/599 (3,2)		4,68 (0,62; 35,29)	0,134	0,02 (0,01; 0,04)	0,013	40,36 NNT (22,58; 190,22) NNT
Lauriello 2008	210 mg/2 tyg.	16/106 (15,1)	8/98 (8,2)	2,00 (0,82; 4,91)	0,130	0,07 (-0,02; 0,16)	0,119	14,43 NNT (56,27 NNH; 6,39 NNT)
	300 mg/2 tyg.	17/100 (17,0)		2,30 (0,94; 5,62)	0,067	0,09 (0,00; 0,18)	0,058	11,32 NNT (326,61 NNH; 5,56 NNT)
	405 mg/4 tyg.	11/100 (11,0)		1,39 (0,53; 3,62)	0,499	0,03 (-0,05; 0,11)	0,497	35,25 NNT (18,70 NNH; 9,07 NNT)
	łącznie	44/306 (14,4)		1,89 (0,86; 4,16)	0,115	0,06 (0,00; 0,13)	0,069	16,09 NNT (208,01 NNH; 7,74 NNT)

Z metaanalizy wyników badań Kane 2010 i Lauriello 2008 wynika, że odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy jest IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących OLN-LAI w porównaniu do grupy otrzymującej PLC: OR=2,25, 95%CI (1,09; 4,68), p=0,03.

Paliperidon LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy PAL-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających ból głowy. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy PAL-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpił ból głowy.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpił ból głowy.

Rysperydon LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających ból głowy.

ZAPALENIE JAMY NOSOWEJ I GARDŁA

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Arypiprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2009 porównujących OLN-LAI i PLC nie wykazano IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy OLN-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła.

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniach porównujących PAL-LAI i PLC nie wykazano IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic pomiędzy PAL-LAI a PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących RYS-LAI, w porównaniu do PAL-LAI. W badaniu Pandina 2011 odsetki te były identyczne w porównywanych grupach.

Tabela 110. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	16/379 (4,2%)	31/368 (8,4%)	0,48 (0,26; 0,89)	0,020	-0,04 (-0,08; -0,01)	0,018	23,80 NNH (13,01; 139,59) NNH

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy nosowej i gardła.

BÓL W MIEJSCU INIEKCJI

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Ból w miejscu iniekcji zgłaszało IS więcej pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu do grupy otrzymującej ARY-ORAL: OR=3,54, 95%CI (1,40; 8,96), p=0,008, RD=0,05, 95%CI (0,02; 0,09), p=0,004.

Tabela 111. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	20/265 (7,5%)	6/266 (2,3%)	3,54 (1,40; 8,96)	0,008	0,05 (0,02; 0,09)	0,004	18,90 NNT (11,19; 60,80) NNT

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji był IS wyższy w grupie leczonej PAL-LAI w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. W badaniu Kane 2012 różnice te nie były IS.

Tabela 112. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	20/265 (7,5%)	1/131 (0,8%)	10,61 (1,41; 79,97)	0,022	0,07 (0,03; 0,10)	<0,001	14,74 NNT (9,71; 30,57) NNT

Metaanaliza wskazuje na brak IS różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów zgłaszających ból w miejscu iniekcji.

Olanzapina LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Tabela 113. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		OLN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Lauriello 2008	210/300 mg/2 tyg. i 405 mg/4 tyg.	11/306 (3,6%)	0/98 (0,0%)	7,67 (0,45; 131,31)	0,160	0,04 (0,01; 0,06)	0,006	27,82 NNT (16,30; 94,99) NNT

Paliperydon LAI vs placebo

W badaniach Hough 2010 i Takahashi 2013 odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji był wyższy wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI w porównaniu do PLC, jednak różnice nie były IS. W badaniach Pandina 2010 i Gopal 2010 odsetki pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji był wyższy w grupie przyjmujących PAL-LAI w porównaniu do PLC, przy czym IS osiągnęły jedynie różnice ryzyka.

Tabela 114. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Hough 2010	25/50/100 mg/mc	39/205 (19,0%)	37/203 (18,2%)	1,05 (0,64; 1,74)	0,836	0,01 (-0,07; 0,08)	0,836	125,35 NNT (14,80 NNH; 11,97 NNT)
Pandina 2010	25 mg eq.	14/160 (8,8%)	6/164 (3,7%)	2,53 (0,95; 6,74)	0,065	0,05 (0,00; 0,10)	0,057	19,64 NNT (686,81 NNH; 9,68 NNT)
	100 mg eq.	10/165 (6,1%)		1,70 (0,60; 4,79)	0,316	0,02 (-0,02; 0,07)	0,310	41,63 NNT (44,72 NNH; 14,20 NNT)
	150 mg eq.	13/163 (8,0%)		2,28 (0,85; 6,16)	0,103	0,04 (-0,01; 0,09)	0,094	23,16 NNT (135,47 NNH; 10,67 NNT)

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
	łącznie	37/488 (7,6%)		2,16 (0,89; 5,22)	0,087	0,04 (0,00; 0,08)	0,038	25,49 NNT (13,10; 471,02) NNT
Gopal 2010	50 mg eq.	2/94 (2,1%)	0/135 (0,0%)	7,32 (0,35; 154,33)	0,200	0,02 (-0,01; 0,06)	0,217	47,00 NNT (80,12 NNH; 18,17 NNT)
	100 mg eq.	6/97 (6,2%)		19,25 (1,07; 345,94)	0,045	0,06 (0,01; 0,11)	0,016	16,17 NNT (8,92; 86,61) NNT
	150 mg eq.	2/30 (6,7%)		23,77 (1,11; 508,60)	0,043	0,07 (-0,03; 0,16)	0,175	15,00 NNT (33,64 NNH; 6,13 NNT)
	łącznie	10/221 (4,5%)		13,45 (0,78; 231,49)	0,073	0,05 (0,02; 0,07)	0,003	22,10 NNT (13,34; 64,39) NNT
Takahashi 2013	75 mg eq.	21/159 (13,2%)	11/164 (6,7%)	2,12 (0,98; 4,55)	0,055	0,07 (0,00; 0,13)	0,050	15,38 NNT (12904,33 NNH; 7,69 NNT)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia PAL-LAI związana jest z istotnie częstszym w porównaniu do PLC występowaniem bólu w miejscu iniekcji: OR=1,60, 95%CI (1,12; 2,30), p=0,01, RD=0,04, 95%CI (0,01; 0,07), p=0,007.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Pandina 2011 odsetek pacjentów zgłaszających ból w miejscu iniekcji był IS częstszy wśród pacjentów przyjmujących PAL-LAI. W badaniu Li 2011 różnice pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI nie były IS.

Tabela 115. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	6/229 (2,6%)	1/223 (0,4%)	5,97 (0,71; 50,02)	0,099	0,02 (0,00; 0,04)	0,058	46,05 NNT (1326,43 NNH; 22,63 NNT)
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	31/606 (5,1%)	5/608 (0,8%)	6,50 (2,51; 16,84)	<0,001	0,04 (0,02; 0,06)	<0,001	23,29 NNT (16,16; 41,70) NNT

Metaanaliza wyników badań Li 2011 i Pandina 2011 wskazuje, że terapia PAL-LAI związana jest z istotnie częstszym w porównaniu do RYS-LAI występowaniem bólu w miejscu iniekcji: OR=6,41, 95%CI (2,69; 15,28), p<0,0001, RD=0,03 95%CI (0,01, 0,05), p<0,0001.

NIEPOKÓJ

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Arypiprazol LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego. Metaanaliza wyników badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpił niepokój.

Olanzapina LAI vs placebo

W badaniach Kane 2010 i Lauriello 2008 nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpił niepokój. Nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami otrzymującymi OLN-LAI i PLC w odsetku pacjentów, u których wystąpił niepokój.

Paliperydon LAI vs placebo

W badaniach porównujących PAL-LAI i PLC, nie było IS różnic w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających niepokój. Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak IS różnic w odsetku pacjentów zgłaszających niepokój pomiędzy PAL i PLC.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 odsetek pacjentów, którzy zgłaszali niepokój był IS wyższy wśród pacjentów przyjmujących RYS-LAI: OR=0,63, 95%CI (0,41; 0,99), p=0,043, RD=-0,05, 95%CI (-0,10; 0,00), p=0,042. W badaniu Pandina 2011 niepokój zgłaszało IS więcej pacjentów leczonych PAL-LAI: OR=2,05, 95%CI

(1,04; 4,03), $p=0,037$, $RD=0,02$, $95\%CI$ (0,00; 0,04), $p=0,033$. W badaniu Li 2011 różnice pomiędzy grupami nie były IS.

Tabela 116. Odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	38/379 (10,0%)	55/368 (14,9%)	0,63 (0,41; 0,99)	0,043	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,042	20,33 NNH (10,36; 540,78) NNH
Pandina 2011	PAL: 50/100/150 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	26/606 (4,3%)	13/608 (2,1%)	2,05 (1,04; 4,03)	0,037	0,02 (0,00; 0,04)	0,033	46,46 NNT (24,19; 584,61) NNT

Metaanaliza badań Fleischhacker 2012, Pandina 2011 i Li 2011 wskazuje na brak IS różnic w odsetku pacjentów zgłaszających niepokój.

Risperidon LAI vs placebo

W badaniu Kane 2003 niepokój zgłaszało 8,9% pacjentów otrzymujących RYS-LAI i 15,3% pacjentów otrzymujących PLC. Różnica ta nie osiągnęła IS.

Tabela 117. Odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2003	25 mg/2 tyg.	7/99 (7,1%)	15/98 (15,3%)	0,42 (0,16; 1,08)	0,073	-0,08 (-0,17; 0,01)	0,065	12,14 NNH (5,89 NNH; 199,86 NNT)
	50 mg/2 tyg.	6/103 (5,8%)		0,34 (0,13; 0,92)	0,034	-0,09 (-0,18; -0,01)	0,028	10,55 NNH (5,58; 96,31) NNH
	75 mg/2 tyg.	14/100 (14,0%)		0,90 (0,41; 1,98)	0,795	-0,01 (-0,11; 0,09)	0,795	76,56 NNH (8,96 NNH; 11,70 NNT)
	łącznie	27/302 (8,9%)		0,54 (0,28; 1,07)	0,077	-0,06 (-0,14; 0,01)	0,111	15,71 NNH (7,05 NNH; 68,70 NNT)

INFEKCJA GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

W badaniach nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

GRYPA

W badaniach nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

BÓL PLECÓW

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Arypiprazol LAI vs placebo

Odsetek pacjentów zgłaszających ból pleców był istotnie wyższy wśród przyjmujących PLC, w porównaniu z grupą otrzymującą ARY-LAI.

Tabela 118. Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból pleców

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	10/265 (3,8%)	15/131 (11,5%)	0,30 (0,13; 0,70)	0,005	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,011	13,03 NNH (7,36; 56,79) NNH

Olanzapina LAI vs placebo

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

NASILENIE OBJAWÓW SCHIZOFRENII

Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

W badaniu Fleischhacker 2014 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów schizofrenii.

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Fleischhacker 2014 w grupie leczonej ARY-LAI odsetek pacjentów, u których wystąpiły nasilenie objawów schizofrenii wyniósł 3,0%, natomiast w grupie PLC 7,6%. Wynik ilorazu szans osiągnął IS, natomiast różnica ryzyka nie była IS: OR=0,38, 95%CI (0,15; 0,98), p=0,045, RD=-0,05, 95%CI (0,10; 0,00), p=0,070.

Tabela 119. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów schizofrenii

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	400 mg/mc	8/265 (3,0%)	10/131 (7,6%)	0,38 (0,15; 0,98)	0,045	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,070	21,67 NNH (10,41 NNH; 264,99 NNT)

Paliperidon LAI vs placebo

W badaniu Nasrallah 2010 analiza wyników dla dawek połączonych wykazała, że odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie objawów schizofrenii był istotnie niższy wśród leczonych PAL-LAI, w porównaniu do PLC: OR=0,48, 95%CI (0,26; 0,87), p=0,016, RD=-0,08, 95%CI (-0,14; -0,01), p=0,032. W pozostałych badaniach, różnice nie były IS.

Tabela 120. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów schizofrenii

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Pandina 2010	25 mg eq.	13/160 (8,1%)	19/164 (11,6%)	0,67 (0,32; 1,42)	0,299	-0,03 (-0,10; 0,03)	0,295	28,90 NNH (10,07 NNH; 33,18 NNT)
	100 mg eq.	13/165 (7,9%)		0,65 (0,31; 1,37)	0,259	-0,04 (-0,10; 0,03)	0,256	26,98 NNH (9,90 NNH; 37,20 NNT)
	150 mg eq.	13/163 (8,0%)		0,66 (0,32; 1,39)	0,275	-0,04 (-0,10; 0,03)	0,271	27,70 NNH (9,96 NNH; 35,51 NNT)
	łącznie	39/488 (8,0%)		0,66 (0,37; 1,18)	0,164	-0,04 (-0,09; 0,02)	0,197	27,83 NNH (11,05 NNH; 53,65 NNT)
Gopal 2010	50 mg eq.	7/94 (7,4%)	12/135 (8,9%)	0,82 (0,31; 2,18)	0,697	-0,01 (-0,09; 0,06)	0,693	69,34 NNH (11,63 NNH; 17,50 NNT)
	100 mg eq.	4/97 (4,1%)		0,44 (0,14; 1,41)	0,168	-0,05 (-0,11; 0,01)	0,133	20,99 NNH (9,10 NNH; 68,68 NNT)
	150 mg eq.	1/30 (3,3%)		0,35 (0,04; 2,83)	0,327	-0,06 (-0,14; 0,02)	0,175	18,00 NNH (7,37 NNH; 40,59 NNT)
	łącznie	12/221 (5,4%)		0,59 (0,26; 1,35)	0,211	-0,03 (-0,09; 0,02)	0,231	28,91 NNH (10,97 NNH; 45,55 NNT)
Kramer 2010	50 mg eq.	6/79 (7,6%)	2/84 (2,4%)	3,37 (0,66; 17,22)	0,144	0,05 (-0,01; 0,12)	0,127	19,18 NNT (67,75 NNH; 8,40 NNT)
	100 mg eq.	4/84 (4,8%)		2,05 (0,37; 11,51)	0,415	0,02 (-0,03; 0,08)	0,405	42,00 NNT (31,06 NNH; 12,53 NNT)
	łącznie	10/163 (6,1%)		2,68 (0,57; 12,52)	0,210	0,04 (-0,01; 0,09)	0,135	26,64 NNT (85,80 NNH; 11,53 NNT)
Nasrallah 2010	25 mg eq.	11/130 (8,5%)	20/127 (15,7%)	0,49 (0,23; 1,08)	0,077	-0,07 (-0,15; 0,01)	0,072	13,72 NNH (6,57 NNH; 153,33 NNT)
	50 mg eq.	12/129 (9,3%)		0,55 (0,26; 1,18)	0,123	-0,06 (-0,15; 0,02)	0,118	15,51 NNH (6,89 NNH; 61,25 NNT)
	100 mg eq.	9/131 (6,9%)		0,39 (0,17; 0,90)	0,028	-0,09 (-0,17; -0,01)	0,023	11,26 NNH (6,04; 83,10) NNH
	łącznie	32/390 (8,2%)		0,48 (0,26; 0,87)	0,016	-0,08 (-0,14; -0,01)	0,032	13,26 NNH (6,93; 154,56) NNH
Takahashi 2013	75 mg eq.	5/159 (3,1%)	10/164 (6,1%)	0,50 (0,17; 1,50)	0,215	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,204	33,86 NNH (13,31 NNH; 62,32 NNT)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia PAL-LAI związana jest z istotnie rzadszym występowaniem nasilenia objawów schizofrenii w zakresie miary względnej: OR=0,63, 95%CI (0,45; 0,88), p=0,007.

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniach Fleischhacker 2012 i Pandina 2011 nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi PAL-LAI i RYS-LAI w odsetku pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów schizofrenii.

Metaanaliza wyników badań Fleischhacker 2012 i Pandina 2011 nie wykazała IS różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów schizofrenii.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy ARY-LAI a komparatorami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło nasilenie schizofrenii.

DRŻENIA

Arypiprazol LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012 w grupie leczonej ARY-LAI odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia wyniósł 5,9%, natomiast w grupie PLC 1,5%. Wynik ilorazu szans nie był IS, natomiast różnica ryzyka osiągnęła IS: OR=4,17, 95%CI (0,95; 18,43), p=0,059, RD=0,04, 95%CI (0,01; 0,08), p=0,012.

Tabela 121. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	16/269 (5,9%)	2/134 (1,5%)	4,17 (0,95; 18,43)	0,059	0,04 (0,01; 0,08)	0,012	22,44 NNT (12,58; 103,95) NNT

Paliperydon LAI vs placebo

W badaniach Hough 2010, Pandina 2010 i Takahashi 2013 nie zanotowano IS różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły drżenia, pomiędzy grupami przyjmującymi PAL-LAI i PLC. Metaanaliza wyników badań nie wykazała IS różnic pomiędzy PAL-LAI a PLC w zakresie występowania drżeń.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Li 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia był IS wyższy wśród pacjentów otrzymujących RYS-LAI w porównaniu do grupy leczonej PAL-LAI (17,9% vs 10,5%). W badaniu Pandina 2011 różnice te nie były IS.

Tabela 122. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia.

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Li 2011	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	24/229 (10,5%)	40/223 (17,9%)	0,54 (0,31; 0,92)	0,024	-0,07 (-0,14; -0,01)	0,023	13,41 NNH (7,21; 95,58) NNH

Metaanaliza wyników badań Li 2011 i Pandina 2011 wskazuje na brak IS różnicy pomiędzy PAL-LAI a RYS-LAI w zakresie występowania drżenia.

Metaanaliza sieciowa

Porównanie z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na niższość ARY-LAI względem PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły drżenia: OR=4,938, 95%CI (1,275; 35,840). Porównanie z PAL nie wykazało IS różnic pomiędzy terapiami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Iloraz szans ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego(z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	4,938 (1,275; 35,840)	-
Arypiprazol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	71,19%
Paliperydon	0,1786 (0,000; 12,620)	28,81%

Porównanie z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotną niższość ARY-LAI względem PLC w zakresie występowania drżenia: OR=4,964, 95%CI (1,254; 33,320). Porównanie z RYS-LAI i PAL-LAI nie wykazało IS różnic pomiędzy grupami. Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 124. Iloraz szans ARY-LAI względem poszczególnych komparatorów (95% CI) oraz prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego (z pominięciem placebo)

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
Placebo	4,964 (1,254; 33,320)	-
Arypirozol LAI	1,0 (1,000; 1,000)	5,06%
Rysperydon	2,787 (0,520; 21,830)	6,24%
Paliperidon	3,916 (0,766; 28,520)	88,70%

STWARDNIENIE W MIEJSCU INIEKCJI

Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

PODWYŻSZENIE POZIOMU PROLAKTYNY

Arypirozol LAI vs placebo

W badaniu Kane 2012, w grupie ARY-LAI w porównaniu do placebo, wykazano IS niższy odsetek pacjentów, u których stwierdzono podwyższony poziom prolaktyny, OR=0,23 (0,08; 0,70), p=0,009.

Tabela 125. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono podwyższony poziom prolaktyny

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Kane 2012	300/400 mg/4 tyg.	5/269 (1,9%)	10/134 (7,5%)	0,23 (0,08; 0,70)	0,009	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,020	17,84 NNH (9,67; 114,84) NNH

Paliperidon LAI vs rysperydon LAI

W badaniu Fleischhacker 2012 odsetek pacjentów, u których stwierdzono podwyższony poziom prolaktyny był IS wyższy wśród pacjentów leczonych RYS-LAI, w porównaniu do PAL-LAI. W badaniu Li 2011 nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Tabela 126. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono podwyższony poziom prolaktyny

Badanie	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		PAL-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2012	PAL: 25/50/75/100 mg/mc RYS: 25/37,5/50 mg/2tyg.	48/366 (13,1%)	96/352 (27,3%)	0,40 (0,27; 0,59)	<0,001	-0,14 (-0,20; -0,08)	<0,001	7,06 NNH (5,01; 11,96) NNH

Metaanaliza badań nie wykazała IS różnic pomiędzy grupą przyjmującą PAL-LAI a grupą leczoną RYS-LAI w zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono podwyższony poziom prolaktyny.

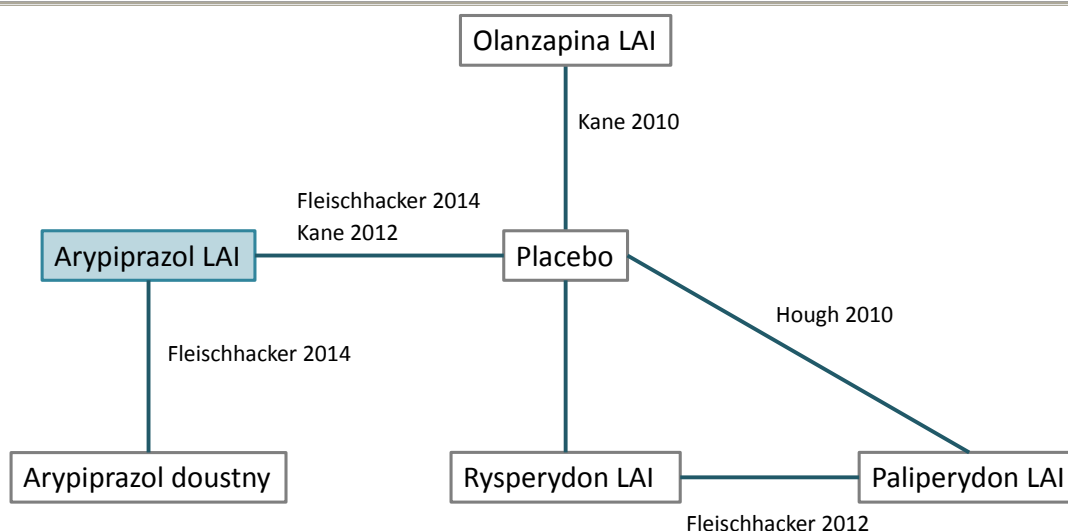
PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ BUCHERA

Poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich arypirazolu LAI z komparatorami wskazanymi w PICO, wykonanych w oparciu o metodę Buchera przez wnioskodawcę.

Z uwagi na niską wiarygodność wyników pochodzących z badań o krótkim horyzoncie czasowym, porównania pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem wyłącznie badań długoterminowych. Celem było porównanie wyników porównań pośrednich oraz wyników otrzymanych za pomocą metaanalizy sieciowej.

Przeprowadzono następujące porównania pośrednie (por. rysunek 3):

- arypirazol LAI vs olanzapina LAI via placebo,
- arypirazol LAI vs paliperidon LAI via placebo,
- arypirazol LAI vs rysperydon LAI via paliperidon LAI i placebo.



Rysunek 3. Schemat porównań pośrednich z wykorzystaniem badań długoterminowych

Przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem badań długoterminowych było możliwe jedynie dla niektórych punktów końcowych dot. oraz bezpieczeństwa. Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.

Wyniki porównania pośredniego arypiprazolu LAI z olanzapiną LAI wskazują na istotnie statystycznie:

- częstsze występowanie bezsenności w grupie pacjentów stosujących ARY-LAI w porównaniu z OLN-LAI: OR=2,21, 95%CI (1,08; 4,51), RD=0,08, 95%CI (0,01; 0,16),

Pozostałe wyniki porównań nie uzyskały znaczenia statystycznego.

Tabela 127. Arypiprazol LAI vs olanzapina LAI (via placebo) – porównanie pośrednie (OR, RD)

Punkt końcowy	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	OLN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLN-LAI	ARY-LAI vs PLC	OLN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLN-LAI
przerwanie leczenia ogółem	-0,28 (-0,38; -0,18)	-0,17 (-0,26; -0,08)	-0,11 (-0,24; 0,02)	0,29 (0,19; 0,46)	0,48 (0,33; 0,70)	0,60 (0,34; 1,08)
przerwanie leczenia z powodu ZN	-0,01 (-0,04; 0,02)	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,00 (-0,05; 0,05)	0,69 (0,33; 1,47)	0,84 (0,33; 2,11)	0,82 (0,25; 2,70)
przerwanie leczenia z przyczyn innych niż ZN	-0,06 (-0,18; 0,07)	0,01 (-0,05; 0,08)	-0,07 (-0,21; 0,07)	0,67 (0,31; 1,48)	1,11 (0,66; 1,87)	0,60 (0,24; 1,54)
wzrost masy ciała	0,02 (-0,02; 0,06)	0,03 (-0,01; 0,07)	-0,01 (-0,07; 0,05)	1,27 (0,74; 2,18)	1,78 (0,74; 4,26)	0,71 (0,26; 2,00)
myśli samobójcze	0,00 (-0,01; 0,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,01 (-0,02; 0,04)	1,50 (0,24; 9,53)	0,12 (0,01; 1,32)	12,50 (0,59; 265,96)
ciężka schizofrenia	-0,02 (-0,03; 0,00)	-0,01 (-0,03; 0,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,22 (0,05; 1,00)	0,56 (0,14; 2,18)	0,39 (0,05; 3,00)
ciężkie zaburzenia psychiatryczne	-0,02 (-0,05; -0,00)	-0,02 (-0,05; 0,00)	0,00 (-0,04; 0,04)	0,26 (0,08; 0,82)	0,18 (0,04; 0,80)	1,44 (0,22; 9,63)
zgon	-0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	-	-	-
bezsenność	-0,00 (-0,05; 0,04)	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,08 (0,01; 0,16)	0,95 (0,60; 1,52)	0,43 (0,25; 0,74)	2,21 (1,08; 4,51)
ból głowy	0,03 (-0,01; 0,06)	0,02 (0,01; 0,04)	0,01 (-0,03; 0,05)	1,53 (0,82; 2,85)	4,68 (0,62; 35,29)	0,33 (0,04; 2,71)
zapalenie jamy nosowej i gardła	0,01 (-0,04; 0,06)	0,02 (-0,01; 0,05)	-0,01 (-0,07; 0,05)	1,17 (0,52; 2,62)	2,13 (0,64; 7,15)	0,55 (0,13; 2,35)
niepokój	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,00 (-0,04; 0,04)	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,86 (0,49; 1,52)	1,00 (0,43; 2,32)	0,86 (0,31; 2,37)

Skróty: ZN – zdarzenia niepożądane

Tabela 128. Arypiprazol LAI vs olanzapina LAI (via placebo) – porównanie pośrednie (WMD)

Punkt końcowy	WMD, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	OLN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLN-LAI
nasilenie objawów EPS – skala SAS	0,04 (-0,12; 0,20)	0,02 (-0,37; 0,40)	0,02 (-0,40; 0,44)
nasilenie objawów EPS – skala AIMS	0,05 (-0,12; 0,22)	0,01 (-0,26; 0,28)	0,04 (-0,28; 0,36)
nasilenie objawów EPS – skala BARS	0,06 (0,00; 0,12)	0,01 (-0,09; 0,12)	0,05 (-0,07; 0,17)
zmiana masy ciała	1,07 (0,01; 2,14)	1,98 (1,23; 2,72)	-0,91 (-2,21; 0,39)

Skróty: EPS (ang. extrapyramidal symptoms) – zespół pozapiramidowy

Wyniki porównania pośredniego arypiprazolu LAI z paliperydonem LAI poprzez placebo wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Tabela 129. Arypiprazol LAI vs paliperydon LAI (via placebo) – porównanie pośrednie (OR, RD)

Punkt końcowy	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	PAL-LAI vs PLC	ARY-LAI vs PAL-LAI	ARY-LAI vs PLC	PAL-LAI vs PLC	ARY-LAI vs PAL-LAI
ZN ogółem	0,01 (-0,05; 0,08)	0,00 (-0,10; 0,09)	0,01 (-0,11; 0,13)	1,08 (0,77; 1,51)	0,98 (0,66; 1,45)	1,10 (0,66; 1,85)
ciężkie ZN	-0,03 (-0,06; 0,01)	-0,07 (-0,13; -0,02)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,63 (0,34; 1,14)	0,39 (0,19; 0,80)	1,62 (0,63; 4,13)
przerwanie leczenia ogółem	-0,29 (-0,36; -0,22)	-0,29 (-0,39; -0,20)	0,00 (-0,12; 0,12)	0,29 (0,21; 0,39)	0,30 (0,20; 0,45)	0,97 (0,58; 1,61)
przerwanie leczenia z powodu ZN	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,00 (-0,02; 0,03)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,69 (0,33; 1,47)	1,49 (0,25; 9,03)	0,46 (0,07; 3,23)
przerwanie leczenia z przyczyn innych niż ZN	-0,06 (-0,18; 0,07)	0,01 (-0,07; 0,10)	-0,07 (-0,22; 0,08)	0,67 (0,31; 1,48)	1,06 (0,69; 1,64)	0,63 (0,26; 1,54)
wzrost masy ciała $\geq 7\%$	0,05 (-0,03; 0,14)	0,03 (-0,01; 0,07)	0,02 (-0,07; 0,11)	2,08 (1,16; 3,75)	2,04 (0,75; 5,55)	1,02 (0,32; 3,25)
zgon	-0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	-	-	-
odsetek pacjentów, u których wystąpiły DN związane z EPS	0,07 (0,02; 0,12)	0,04 (0,00; 0,08)	0,03 (-0,03; 0,09)	1,83 (1,17; 2,86)	3,09 (0,98; 9,76)	0,59 (0,17; 2,03)
odsetek pacjentów, u których wystąpiły DN związane z EPS wymagające stosowania leków antycholinergicznyc	0,06 (0,01; 0,11)	0,04 (-0,01; 0,10)	0,02 (-0,05; 0,09)	1,62 (1,05; 2,49)	1,82 (0,87; 3,80)	0,89 (0,38; 2,09)
dyskinezy późne	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	-	-
bezsenna	-0,00 (-0,05; 0,04)	-0,03 (-0,07; 0,02)	0,03 (-0,03; 0,09)	0,95 (0,60; 1,52)	0,62 (0,26; 1,47)	1,53 (0,57; 4,09)
ból głowy	0,03 (-0,01; 0,06)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,03 (-0,02; 0,08)	1,53 (0,82; 2,85)	1,16 (0,38; 3,52)	1,32 (0,37; 4,72)
zapalenie jamy nosowej i gardła	0,01 (-0,04; 0,06)	0,01 (-0,03; 0,04)	0,00 (-0,06; 0,06)	1,17 (0,52; 2,62)	1,33 (0,45; 3,91)	0,88 (0,23; 3,39)
ból w miejscu iniekcji	0,03 (-0,04; 0,10)	0,01 (-0,07; 0,08)	0,02 (-0,08; 0,12)	2,57 (0,16; 40,37)	1,05 (0,64; 1,74)	2,45 (0,15; 40,66)
niepokój	-0,01 (-0,05; 0,03)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,00 (-0,06; 0,06)	0,86 (0,49; 1,52)	0,82 (0,34; 1,93)	1,05 (0,37; 2,96)
drżenia, dreszcze (tremor)	0,04 (0,01; 0,08)	0,01 (-0,01; 0,04)	0,03 (-0,01; 0,07)	4,17 (0,95; 18,43)	4,02 (0,45; 36,28)	1,04 (0,07; 14,66)

Skróty: EPS (ang. extrapyramidal symptoms) – zespół pozapiramidowy, ZN – zdarzenia niepożądane, DN – działania niepożądane

Wyniki porównania pośredniego arypiprazolu LAI z rysperydonem LAI poprzez placebo i paliperydon LAI wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie ARY-LAI w porównaniu z RYS-LAI dla miary bezwzględnej: RD=0,12, 95%CI (0,02; 0,22).

Pozostałe wyniki porównań nie uzyskały znaczenia statystycznego.

Tabela 130. Arypiprazol LAI vs rysperydon LAI (via placebo i paliperydon LAI) – porównanie pośrednie (OR, RD)

Punkt końcowy	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PAL-LAI	RYS-LAI vs PAL-LAI	ARY-LAI vs RYS-LAI	ARY-LAI vs PAL-LAI	RYS-LAI vs PAL-LAI	ARY-LAI vs RYS-LAI
ZN ogółem	0,01 (-0,11; 0,13)	0,02 (-0,04; 0,08)	-0,01 (-0,14; 0,12)	1,10 (0,66; 1,85)	1,14 (0,81; 1,61)	0,96 (0,52; 1,79)
ciężkie ZN	0,04 (-0,03; 0,11)	-0,08 (-0,14; -0,01)	0,12 (0,02; 0,22)	1,62 (0,63; 4,13)	0,67 (0,48; 0,93)	2,42 (0,89; 6,55)
przerwanie leczenia ogółem	0,00 (-0,12; 0,12)	-0,09 (-0,16; -0,02)	0,09 (-0,05; 0,23)	0,97 (0,58; 1,61)	0,70 (0,52; 0,93)	1,39 (0,77; 2,49)
przerwanie leczenia z powodu ZN	-0,01 (-0,05; 0,03)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,00 (-0,06; 0,06)	0,46 (0,07; 3,23)	0,87 (0,50; 1,52)	0,53 (0,07; 3,89)
przerwanie leczenia z przyczyn innych niż ZN	-0,07 (-0,22; 0,08)	0,02 (-0,04; 0,08)	-0,09 (-0,25; 0,07)	0,63 (0,26; 1,54)	1,11 (0,80; 1,52)	0,57 (0,22; 1,46)
wzrost masy ciała $\geq 7\%$	0,02 (-0,07; 0,11)	0,01 (-0,04; 0,06)	0,01 (-0,09; 0,11)	1,02 (0,32; 3,25)	1,08 (0,71; 1,64)	0,94 (0,28; 3,24)
zgon	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	-	-
odsetek pacjentów, u których wystąpiły DN związane z EPS	0,03 (-0,03; 0,09)	0,04 (0,00; 0,08)	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,59 (0,17; 2,03)	1,73 (1,01; 2,97)	0,34 (0,09; 1,32)
odsetek pacjentów, u których wystąpiły DN związane z EPS wymagające stosowania leków antycholinerg.	0,02 (-0,05; 0,09)	0,03 (-0,03; 0,09)	-0,01 (-0,10; 0,08)	0,89 (0,38; 2,09)	1,21 (0,84; 1,75)	0,74 (0,29; 1,86)
dyskinezy późne	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	-	-
bezsennaść	0,03 (-0,03; 0,09)	0,00 (-0,05; 0,05)	0,03 (-0,05; 0,11)	1,53 (0,57; 4,09)	1,01 (0,68; 1,51)	1,51 (0,52; 4,39)
ból głowy	0,03 (-0,02; 0,08)	0,02 (-0,02; 0,06)	0,01 (-0,05; 0,07)	1,32 (0,37; 4,72)	1,24 (0,76; 2,00)	1,06 (0,27; 4,16)
zapalenie jamy nosowej i gardła	0,00 (-0,06; 0,06)	0,04 (0,01; 0,08)	-0,04 (-0,11; 0,03)	0,88 (0,23; 3,39)	2,09 (1,12; 3,88)	0,42 (0,10; 1,85)
niepokój	0,00 (-0,06; 0,06)	0,05 (0,00; 0,10)	-0,05 (-0,13; 0,03)	1,05 (0,37; 2,96)	1,58 (1,01; 2,45)	0,66 (0,21; 2,06)

Skróty: EPS (ang. extrapyramidal symptoms) – zespół pozapiramidowy, ZN – zdarzenia niepożądane, DN – działania niepożądane

Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych za pomocą metody Buchera są zbliżone do wyników uzyskanych w ramach metaanalizy sieciowej (wariant podstawowy). W szczególności, w obu metodach wykazano przewagę arypirazolu LAI nad olanzapiną LAI w zakresie większego odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji oraz większej redukcji wyniku na podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne. Również obie metody nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy arypirazolem LAI a paliperydonem LAI i rysperydonem LAI w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z analizy wnioskodawcy

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania arypirazolu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

EMA/ EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa arypirazolu (produkt Abilify Maintena i Abilify) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/>). Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do 23 lipca 2014 roku odnotowano ogółem 229 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Abilify Maintena oraz 9 305 doniesień dla produktu Abilify (ogółem dla substancji czynnej arypirazol odnotowano 10 703 zgłoszenia).

Większość zdarzeń dla produktu Abilify Maintena dotyczyła zaburzeń psychotycznych (154 zdarzenia), operacji i procedur medycznych (69 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (55 zdarzeń) oraz zaburzeń układu nerwowego (48 zdarzeń).

W przypadku produktu Abilify większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń układu nerwowego (3 366 zdarzeń), zaburzeń psychotycznych (2 967 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 533 zdarzeń) oraz wyników badań (1 505 zdarzeń).

Również w przypadku substancji czynnej arypiprazol najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia dotyczące zaburzeń układu nerwowego (3 924 zdarzeń), zaburzeń psychotycznych (3 525 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 988 zdarzeń) oraz wyników badań (1 747 zdarzeń).

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów arypiprazolu.

W dniu 08.04.2015 r., analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Abilify Maintena na stronach internetowych ww instytucji, jednak nie odnalazł żadnych dodatkowych informacji.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Arypiprazol LAI vs olanzapina LAI

Porównanie arypiprazolu LAI z olanzapiną LAI oparto na wynikach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla punktów końcowych dot. skuteczności oraz wybranych (najważniejszych) punktów końcowych dot. bezpieczeństwa. Wariant podstawowy MTC uwzględnia wyniki pochodzące wyłącznie z badań długoterminowych, zaś wariant rozszerzony uwzględnia dodatkowo wyniki z badań krótkoterminowych.

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie:

- wyższy odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących OLN-LAI, w wariancie podstawowym MTC: OR=1,663, 95%CI (1,033; 2,700) i wariancie rozszerzonym MTC: OR=1,847, 95%CI (1,212; 2,820).
- większą redukcję wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących OLN-LAI w wariancie podstawowym MTC: WMD=-1,483, 95%CI (-2,838; -0,115).

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Analiza w wariancie rozszerzonym potwierdziła, że stosowanie ARY-LAI wiąże się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji niż w przypadku terapii OLN-LAI (wyniki uzyskane w ramach wariantu podstawowego). Jednocześnie analiza w wariancie rozszerzonym nie potwierdziła wyników uzyskanych w wariancie podstawowym dla zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie:

- niższy odsetek pacjentów przerywających badanie ogółem w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących OLN-LAI w wariancie podstawowym: OR=0,5896, 95%CI (0,368; 0,947) i wariancie rozszerzonym: OR=0,5443, 95%CI (0,353; 0,824)
- niższy odsetek pacjentów przerywających leczenie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących OLN-LAI w wariancie rozszerzonym MTC: OR=0,5624, 95%CI (0,316; 0,989),
- większą redukcję masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących OLN-LAI w wariancie rozszerzonym MTC: WMD=-1,298, 95%CI (-2,512; -0,078).

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (dla których przeprowadzono metaanalizę sieciową) nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Analiza bezpieczeństwa w wariancie podstawowym nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy aripiprazolem LAI a olanzapiną LAI w zakresie analizowanych punktów końcowych. Tym samym wydaje się, że profil bezpieczeństwa porównywanych leków jest zbliżony. Wariant rozszerzony MTC wskazuje na przewagę aripiprazolu LAI nad olanzapiną LAI w zakresie odsetka pacjentów przerywających leczenie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane oraz na większą redukcję masy ciała.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzone metodą Buchera (dla wyników badań długoterminowych) również wskazują na przewagę aripiprazolu LAI nad olanzapiną LAI w zakresie: większego odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji: OR=1,68, 95%CI (1,04; 2,73), RD=0,12, 95%CI (0,01; 0,23) oraz większej redukcji wyniku na podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne: WMD=-1,48, 95%CI (-2,85; -0,11).

Uzyskane wyniki wskazują na przewagę olanzapiny LAI nad aripiprazolem LAI w zakresie rzadszego występowania bezsenności: OR=2,21, 95%CI (1,08; 4,51), RD=0,08, 95%CI (0,01; 0,16).

Aripiprazol LAI vs rysperydon LAI

Porównanie aripiprazolu LAI z rysperydonem LAI oparto na wynikach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla punktów końcowych dot. skuteczności oraz wybranych (najważniejszych) punktów końcowych dot. bezpieczeństwa. Wariant podstawowy MTC uwzględnia wyniki pochodzące wyłącznie z badań długoterminowych, zaś wariant rozszerzony uwzględnia dodatkowo wyniki z badań krótkoterminowych.

Analiza skuteczności w wariancie podstawowym nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy aripiprazolem LAI a rysperydonem LAI.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie:

- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących RYS-LAI w wariancie rozszerzonym MTC: OR=1,069*10⁻⁴, 95%CI (0,000; 0,219),

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (dla których przeprowadzono metaanalizę sieciową) nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań krótko- i długoterminowych wykazała przewagę aripiprazolu LAI nad rysperydonem LAI w zakresie rzadszego występowania wzrostu masy ciała. W związku z powyższym można sądzić, że profil bezpieczeństwa porównywanych leków jest zbliżony.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzone metodą Buchera (dla wyników badań długoterminowych) nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy aripiprazolem LAI oraz rysperydonem LAI w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności, dla których dostępne były dane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego ww. metodą. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie ARY-LAI w porównaniu z RYS-LAI dla miary bezwzględnej: RD=0,12, 95%CI (0,02; 0,22).

Aripiprazol LAI vs paliperydon LAI

Porównanie aripiprazolu LAI z paliperydonem LAI oparto na wynikach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla punktów końcowych dot. skuteczności oraz wybranych (najważniejszych) punktów końcowych dot. bezpieczeństwa. Wariant podstawowy MTC uwzględnia wyniki pochodzące wyłącznie z badań długoterminowych, zaś wariant rozszerzony uwzględnia dodatkowo wyniki z badań krótkoterminowych.

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie:

- mniejszą szansę nawrotu choroby w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PAL-LAI w wariancie rozszerzonym MTC: OR=0,4777, 95%CI (0,309; 0,739),

- wyższy odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PAL-LAI w wariacie rozszerzonym MTC: OR=1,575, 95%CI (1,110; 2,249),
- większą redukcję wyniku na skali CGI-S w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PAL-LAI w wariacie rozszerzonym MTC: WMD=-0,3448, 95%CI (-0,507; -0,184),
- większą redukcję wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PAL-LAI w wariacie rozszerzonym MTC: WMD=-1,234, 95%CI (-2,327; -0,132).

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Analiza w wariacie podstawowym nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy aripiprazolem LAI a paliperidonem LAI. Wyniki uzyskane w ramach wariantu rozszerzonego wskazują na przewagę aripiprazolu LAI nad paliperidonem LAI w zakresie mniejszej szansy nawrotu choroby, wyższego odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji, większej redukcji wyniku na skali CGI-S oraz większej redukcji wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie:

- niższy odsetek pacjentów przerywających badanie ogółem w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PAL-LAI w wariacie rozszerzonym: OR= 0,6176, 95%CI (0,431; 0,868)
- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących ARY-LAI w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PAL-LAI w wariacie rozszerzonym MTC: OR=1,43*10⁻⁴, 95%CI (0,000; 0,269),

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (dla których przeprowadzono metaanalizę sieciową) nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań krótko- i długoterminowych wykazała przewagę aripiprazolu LAI nad paliperidonem LAI w zakresie rzadszego występowania wzrostu masy ciała. W związku z powyższym można sądzić, że profil bezpieczeństwa porównywanych leków jest zbliżony.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzone metodą Buchera (dla wyników badań długoterminowych) nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy aripiprazolem LAI oraz paliperidonem LAI w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa, dla których dostępne były dane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego ww. metodą.

Aripiprazol LAI vs placebo

Placebo nie stanowi komparatora, stąd odstąpiono od prezentacji wyników tego porównania w niniejszym podsumowaniu.

Aripiprazol LAI vs aripiprazol doustny

Aripiprazol doustny nie stanowi komparatora, stąd odstąpiono od prezentacji wyników tego porównania w niniejszym podsumowaniu.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 131. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Citrome 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Otsuka America Pharmaceutical, Inc. Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization, Inc. H. Lundbeck A/S</p>	<p>USA</p> <p>pacjenci ze schizofrenią</p>	<p>arypiprazol LAI raz w miesiącu</p> <p>vs.</p> <p>paliperidon LAI raz w miesiącu</p>	<p>analiza kosztów-efektywności</p> <p>perspektywa płatnika za świadczenia medyczne</p> <p>roczny horyzont czasowy</p> <p>źródło danych o skuteczności: Kane 2012, Hough 2010</p>	<p>wyniki od dominacji arypiprazolu (tańszy i lepszy) do 19 968 USD za uniknięty nawrót choroby w zależności od przyjętego dawkowania</p>

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania Abilify Maintena (arypiprazolu LAI) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Abilify Maintena (arypiprazol LAI) vs. Rispolept Consta (rysperydon LAI).

Abilify Maintena (arypiprazol LAI) vs. ZypAdhera (olanzapina LAI).

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

10-letni.

Dyskontowanie

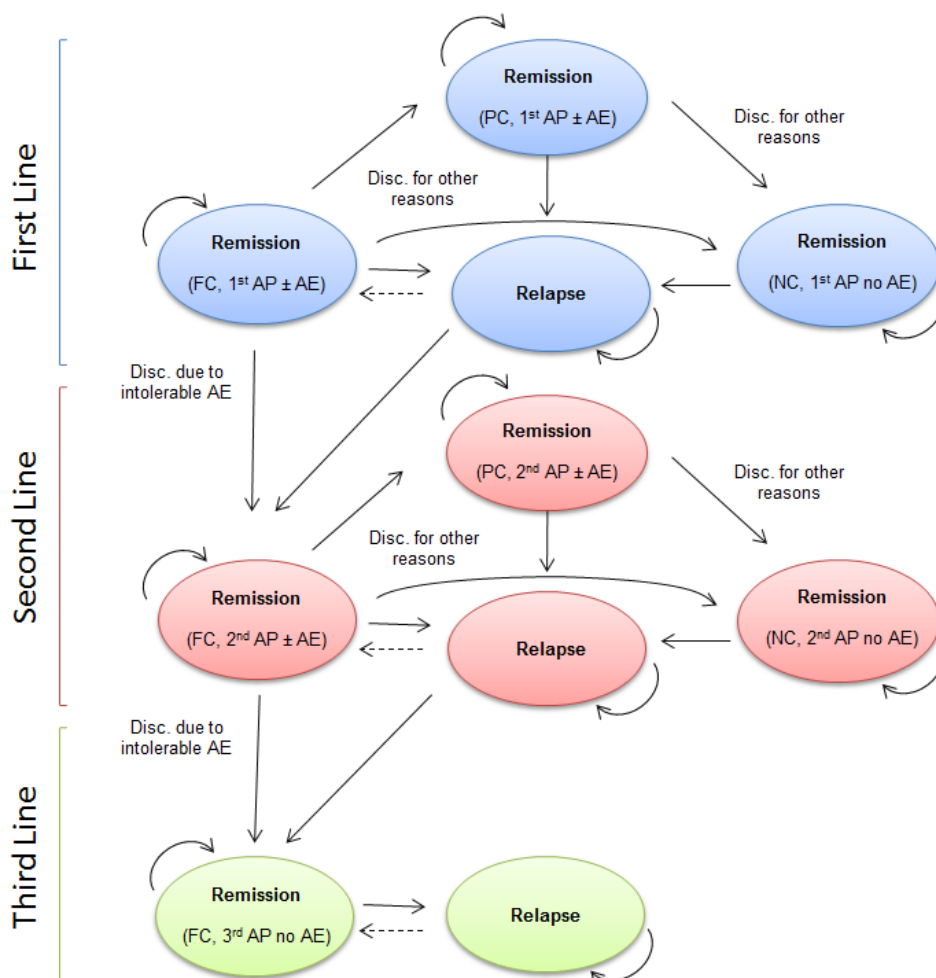
5% dla efektów zdrowotnych i 3,5% dla kosztów.

Koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych, nawrotu i remisji choroby, zdarzeń niepożądanych, zmiany farmakoterapii oraz koszty podania leków LAI.

Model

Wnioskodawca przedstawił model Markowa zaimplementowany w programie MS Excel 2010. Model wyróżnia trzy stany zdrowia: remisję, nawrót choroby oraz zgon. Pacjenci w stanie remisji podzieleni są na trzy grupy w zależności od stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich, tj. w pełni stosujących się do zaleceń, częściowo i niestosujących się. Model obejmuje trzy linie leczenia pacjentów, przy czym II i III linia są identyczne dla interwencji i komparatorów. Cykle 26-tygodniowe; uwzględniono korektę połowy cyklu. Analiza wrażliwości deterministyczna i probabilistyczna. Wartości parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej.



Rysunek 4. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej

Tabela 132. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
26-tygodniowe prawdopodobieństwo nawrotu choroby		
arypiprazol LAI	8,37%	porównanie pośrednie
rysperydon LAI	7,66%	
26-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu AE		
arypiprazol LAI	2,06%	porównanie pośrednie
rysperydon LAI	8,37%	

Parametr	Wartość		Źródło
26-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania terapii z innych powodów			
arypiprazol LAI	8,77%		porównanie pośrednie
rysperydon LAI	16,84%		
26-tygodniowe prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała >7%			
arypiprazol LAI	12,43%		porównanie pośrednie
rysperydon LAI	18,39%		
26-tygodniowe prawdopodobieństwo EPS			
arypiprazol LAI	15,84%		porównanie pośrednie
rysperydon LAI	23,12%		
26-tygodniowe prawdopodobieństwo cukrzycy			
arypiprazol LAI	1,24%		porównanie pośrednie
rysperydon LAI	1,84%		
Użyteczności stanów zdrowia i ubytki związane z AE			
remisja	0,856		Briggs 2008
nawrót	0,498		
EPS	-0,256		
Wzrost masy ciała	-0,089		
Cukrzyca (bez powikłań)	-0,151		
Koszty substancji czynnych [PLN]			
	NFZ	NFZ + pacjent	
koszt cyklu arypiprazol LAI			oszacowania wnioskodawcy
koszt cyklu rysperydon LAI*	6 963,66	7 013,30	
Koszty stanów zdrowia i AE na cykl [PLN]			
	NFZ	NFZ + pacjent	
nawrót choroby	11 279,85	11 528,56	oszacowania wnioskodawcy
remisja	3 155,34	3 301,64	
wzrost masy ciała	50,80	50,80	
ostre EPS	135,20	149,76	
cukrzyca bez powikłań	55,09	118,35	

Parametr	Wartość		Źródło
zmiana farmakoterapii	1 493,10	1 493,10	

* Poprawiono oszacowania wnioskodawcy. Wartości za modelem wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wymienia określenie wartości parametrów na podstawie wielu źródeł, wykorzystanie porównań pośrednich, przyjęcie wartości parametrów za autorami oryginalnego modelu, przyjęcie w II i III linii leczenia terapii o uśrednionej charakterystyce leków przeciwpsychotycznych LAI oraz ocenę kosztów w oparciu o opinię eksperta.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345)

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Wnioskodawca przedstawił jedynie porównanie pośrednie aripiprazolu LAI względem refundowanego komparatora, tj. rysperydonu LAI, oraz porównanie bezpośrednie z aripiprazolem doustnym, stosowanym we wcześniejszej linii leczenia.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 133. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Porównanie z rysperydonem LAI właściwe. Porównanie z olanzapiną LAI niezgodne ze wskazaniami klinicznymi, ze względu na konieczność terapii olanzapiną doustną przed zastosowaniem olanzapiny LAI.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	W analizie klinicznej, w zależności od metody porównania i punktu końcowego, wykazano brak istotnych statystycznie różnic lub przewagę interwencji wnioskowanej. Modelowanie na podstawie parametrów nieistotnych statystycznie obarczone jest dużą niepewnością. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości wydaje się prawidłowym podejściem.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W analizie ekonomicznej wykorzystano oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa autorów oryginalnego modelu ekonomicznego.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	10-letni horyzont w analizie podstawowej, przyjęty za autorami oryginalnego modelu. Wpływ przyjęcia dożywotnego horyzontu czasowego sprawdzono w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Wydaje się, że wnioskodawca zaniżył koszty podania porównywanych leków. Założenie konserwatywne, na korzyść komparatora.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie klinicznej, w zależności od metody porównania i punktu końcowego, wykazano brak istotnych statystycznie różnic lub przewagę interwencji wnioskowanej. Modelowanie na podstawie parametrów nieistotnych statystycznie obciążone jest dużą niepewnością. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości wydaje się prawidłowym podejściem.

Z uwagi na brak badań RCT porównujących lek Abilify Maintena z refundowanymi komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Wskaźniki CUR zostały zamieszczone w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji*. W tym samym rozdziale znajdują się maksymalne ceny, przy których koszt stosowania leku Abilify Maintena jest nie wyższy od kosztu stosowania komparatorów.

Wnioskodawca przedstawił porównanie leku Abilify Maintena z dwoma aktualnie refundowanymi lekami przeciwpsychotycznymi w formie długodziałających wstrzyknięć – lekiem Risperidol Consta (rysperydon LAI) i lekiem ZypAdhera (olanzapina LAI). Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, będącym jednocześnie wskazaniem refundacyjnym, zastosowanie olanzapiny LAI wiąże się z koniecznością wcześniejszego stosowania olanzapiny doustnej. Natomiast rysperydon LAI można stosować po terapii z wykorzystaniem dowolnych przeciwpsychotycznych leków doustnych, w szczególności po terapii doustnym aripiprazolem, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem dla leku Abilify Maintena. Właściwym komparatorem dla leku Abilify Maintena wydaje się być zatem wyłącznie rysperydon LAI. Również wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego, z uwagi na powyższe argumenty, uznaje rysperydon LAI za klinicznie najbardziej istotny komparator (s. 27 APD). Zdecydowano się zatem na prezentację wyłącznie wyników porównania z rysperydonem LAI.

W modelu wnioskodawcy, w II i III linii leczenia można stosować dowolny przeciwpsychotyczny LAI. Skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii zostało przybliżone przez uśrednienie wyników dla aripiprazolu LAI, rysperydonu LAI oraz olanzapiny LAI. Ponieważ olanzapina LAI nie została uznana za prawidłowy komparator, skuteczność i bezpieczeństwo terapii II i III linii należałoby oprzeć wyłącznie na średniej aripiprazolu LAI i rysperydonu LAI. Jednak wprowadzenie tej zmiany do modelu ma pomijalnie mały wpływ na wyniki, dlatego też nie zostało uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji.

Wnioskodawca oszacował koszty podania leków LAI w oparciu o wycenę terapeutycznej porady lekarskiej w trybie ambulatoryjnym. Nie jest jasne dlaczego oszacowany koszt porady został następnie zmniejszony dwukrotnie. Założenie można jednak traktować jako konserwatywne, z uwagi na częstsze podania komparatorów. Dodatkowo w ramach modelu funkcjonują dwa, nieznacznie się różniące oszacowania kosztu tej porady – 48,82 PLN i 50,80 PLN.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 134. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI w 10-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	ARY	RYS
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,61	6,53
Liczba lat życia (LY)	8,34	8,34

Tabela 135. Zestawienie kosztów dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI w 10-letnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	ARY-LAI	RYS-LAI
Perspektywa NFZ		
Koszty łączne	151 472,29	145 596,25
w tym koszty substancji czynnej (I linia)		32 998,55
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszty łączne	154 330,42	148 634,34
w tym koszty substancji czynnej (I linia)		33 233,76

Tabela 136. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	ARY-LAI vs. RYS-LAI
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,083
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	5 876,03
ICUR [PLN/QALYG]	70 776,71
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)	
Różnica kosztów [PLN]	5 696,08
ICUR [PLN/QALYG]	68 609,16

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI, oszacowana wartość ICUR wynosi 71 tys. PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 69 tys. PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

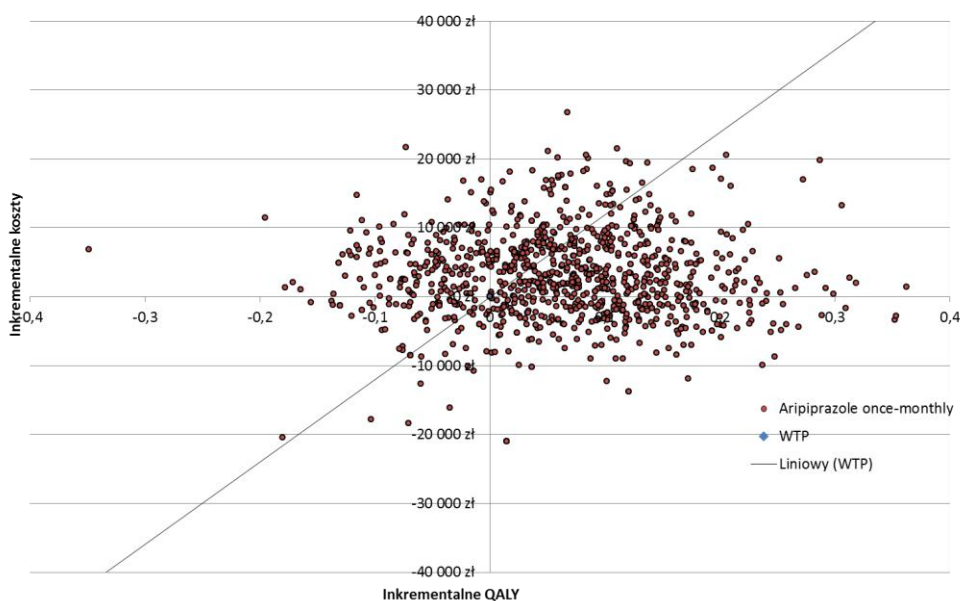
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 1 106,27 PLN z perspektywy NFZ i 1 110,63 PLN z perspektywy wspólnej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [] PLN.

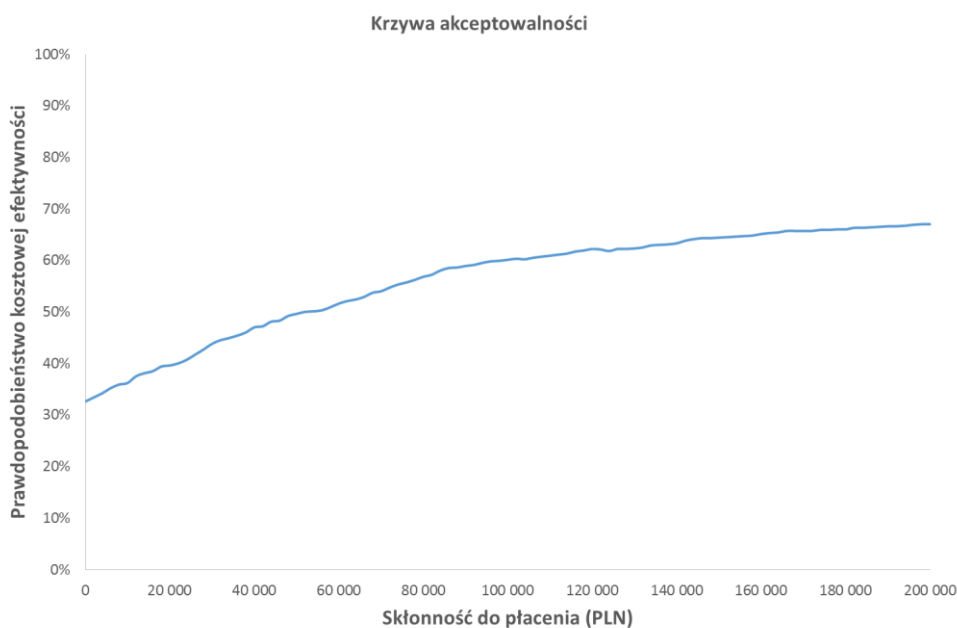
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 137. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN]
opcjonalny zestaw użyteczności	patrz Lenert 2004	Perspektywa NFZ		
		136 869,75	+93%	989,99
		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
		132 678,09	+93%	994,35



Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI z perspektywy NFZ



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla ARY-LAI vs. RYS-LAI z perspektywy NFZ

W deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy¹, zmiana wnioskowania następują po zastosowaniu opcjonalnego zestawu użyteczności. Natomiast analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo koszt-użyteczności ARY-LAI vs. RYS-LAI wynosi ok. 60%. Jednocześnie prawdopodobieństwo, że ARY-LAI jest zdominowany (jednocześnie gorszy i droższy) oszacowano na ok. 15%.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na brak badań RCT porównujących lek Abilify Maintena z refundowanymi komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Poniżej zamieszczono wskaźniki CUR oraz maksymalne ceny, przy których koszt stosowania leku Abilify Maintena jest nie wyższy od kosztu stosowania komparatorów.

Tabela 138. Wyniki obliczeń własnych Agencji

Parametr	ARY-LAI	RYS-LAI
Perspektywa NFZ		
CUR [PLN/QALYG]	22 907,91	22 299,24
Maksymalna CZN ARY-LAI [PLN]	909,94	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
CUR [PLN/QALYG]	23 340,16	22 764,55
Maksymalna CZN ARY-LAI [PLN]	915,26	

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji wskaźnik CUR dla ARY-LAI wynosi 22 908 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 23 340 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej, a wskaźnik CUR dla RYS-LAI 22 299 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 22 765 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Maksymalna cena, przy której koszt stosowania leku Abilify Maintena jest nie wyższy od kosztu stosowania rysperydonu LAI, wynosi 909,94 PLN z perspektywy NFZ i 915,26 PLN z perspektywy wspólnej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ██████ PLN.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania Abilify Maintena (arypiprazolu LAI) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu. Porównano Abilify Maintena (arypiprazol LAI) z lekami Risperlept Consta (rysperydon LAI) i ZypAdhera (olanzapina LAI). Analiza kosztów-użyteczności w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). Właściwym komparatorem dla leku Abilify Maintena wydaje się być jednak wyłącznie rysperydon LAI, z uwagi na konieczność wcześniejszego stosowania olanzapiny doustnej w przypadku olanzapiny LAI. Dlatego też zaprezentowano tylko wyniki porównania z rysperydonem LAI.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI, oszacowana wartość ICUR wynosi 71 tys. PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 69 tys. PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem w wysokości 119 577 PLN/QALYG. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 1 106,27 PLN z perspektywy NFZ i 1 110,63 PLN z perspektywy wspólnej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości ██████ PLN.

W deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy, zmiana wnioskowania następują po zastosowaniu opcjonalnego zestawu użyteczności. Natomiast analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo koszt-użyteczności ARY-LAI vs. RYS-LAI wynosi ok. 60%. Jednocześnie

¹ Wykresy dla perspektywy wspólnej pominięto.

prawdopodobieństwo, że ARY-LAI jest zdominowany (jednocześnie gorszy i droższy) oszacowano na ok. 15%.

Z uwagi na brak badań RCT porównujących lek Abilify Maintena z refundowanymi komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji wskaźnik CUR dla ARY-LAI wynosi 22 908 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 23 340 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej, a wskaźnik CUR dla RYS-LAI 22 299 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 22 765 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Maksymalna cena, przy której koszt stosowania leku Abilify Maintena jest nie wyższy od kosztu stosowania rysperydonu LAI, wynosi 909,94 PLN z perspektywy NFZ i 915,26 PLN z perspektywy wspólnej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego umieszczenia w wykazie leków refundowanych aripiprazolu LAI (Abilify Maintena 400mg) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację stanowią dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem schizofrenii, u których pojawiły się nawroty objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. Szacunki dotyczące liczebności populacji oparto na danych NFZ dotyczących sprzedaży doustnej postaci aripiprazolu i innych refundowanych LAI oraz na szacunkach ekspertów dotyczących zastosowania LAI wśród pacjentów ze schizofrenią.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy lipiec 2015 - czerwiec 2016 roku.

Kluczowe założenia

Wnioskodawca przyjął, że aripiprazol w postaci LAI w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością ryczałtową.

Zmiany rynku leków LAI analizowano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania w tych scenariuszach było arbitralne założenie o podziale rynku między poszczególne leki. We wszystkich scenariuszach założono, że udział olanzapiny pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z tego, że podawanie olanzapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest możliwe jedynie po wcześniejszym przyjmowaniu olanzapiny w formie doustnej.

Analiza wpływu na budżet zawiera scenariusz obecny (minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją przedmiotowej technologii) oraz nowy (minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją aripiprazolu). Tak zdefiniowana analiza objęła scenariusze nowe, tj. podstawowy, minimalny oraz maksymalny.

W scenariuszu podstawowym założono, że:

- W pierwszym roku analizy populacja leczona aripiprazolem będzie równa 1/3 populacji leczonej rysperydonem (tj. przejmie $\frac{1}{4}$ tego fragmentu rynku LAI w porównaniu do scenariusza istniejącego), w drugim roku populacje te będą sobie równe (tj. aripiprazol LAI przejmie $\frac{1}{2}$ tej części rynku w porównaniu do scenariusza istniejącego).
- Rozkład procentowy udziału w rynku LAI nowego typu będzie przedstawiać się następująco: w 1 roku: ARY-LAI=21,24%, OLN-LAI=15,02%, RYS-LAI=63,73%, w 2 roku: ARY-LAI=40,85%, OLN-LAI=18,29%, RYS=40,85%.
- Liczebność populacji nie ulegnie zmianie na skutek refundacji LAI, wzięto jednak pod uwagę trend wzrostowy w sprzedaży leków tego typu.

W scenariuszu minimalnym założono, że:

- Docelowa liczba pacjentów leczonych aripiprazolem w kolejnych latach analizy będzie mniejsza niż w wariancie podstawowym i będzie równa liczbie pacjentów leczonych olanzapiną (aczkolwiek wciąż będą to pacjenci, którzy w scenariuszu podstawowym stosowaliby rysperydon).
- Rozkład procentowy udziału w rynku LAI nowego typu będzie przedstawiać się następująco: w 1 roku: ARY-LAI=15,02%, OLN-LAI=15,02%, RYS-LAI=69,96%, w 2 roku: ARY-LAI=18,29%, OLN-LAI=18,29%, RYS-LAI=63,42%.
- Liczebność populacji nie ulegnie zmianie na skutek refundacji LAI, wzięto jednak pod uwagę trend wzrostowy w sprzedaży leków tego typu.

W scenariuszu maksymalnym założono, że:

- W pierwszym i drugim roku analizy stosunek populacji leczonej aripiprazolem do populacji leczonej rysperydonem będzie równy odpowiednio 1:1 i 3:1, tj. aripiprazol przejmie odpowiednio $\frac{1}{2}$ i $\frac{3}{4}$ tego fragmentu rynku w porównaniu do scenariusza podstawowego
- Rozkład procentowy udziału w rynku LAI nowego typu będzie przedstawiać się następująco: w 1 roku: ARY-LAI=44,27%, OLN-LAI=11,46%, RYS-LAI=44,27%, w 2 roku: ARY-LAI=66,41%, OLN-LAI=11,46%, RYS-LAI=22,14%.
- Liczebność populacji nie ulegnie zmianie na skutek refundacji LAI, wzięto jednak pod uwagę trend wzrostowy w sprzedaży leków tego typu.

Koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem i podaniem leków.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Statyczne podejście do modelowania, tj. oparcie oszacowań na założonej wielkości całkowitej populacji i udziałach różnych opcji terapeutycznych w tejże. Te zmiany w rzeczywistości odbędą się w wyniku bardziej złożonych mechanizmów. Część pacjentów po aripiprazolu doustnym, zamiast rysperydonu LAI, będzie stosowała aripiprazol LAI. Możliwe są także zmiany terapii z olanzapiny/rysperydonu LAI na aripiprazol LAI w pewnych szczególnych wypadkach (poprzedzone okresem stosowania doustnego aripiprazolu). Warto zwrócić uwagę, iż takie zamiany zwiększyłyby oszczędności związane z wprowadzeniem aripiprazolu LAI na listę refundacyjną. Możliwe jest także, że większa liczba pacjentów rozpocznie terapię aripiprazolem doustnym (zamiast rysperydonem lub olanzapiną) z perspektywą stosowania aripiprazolu LAI. Modelowanie przepływów pacjentów pomiędzy poszczególnymi terapiami wydaje się jednak niemożliwe do wiarygodnego sparametryzowania.
- Nie uwzględniono ewentualnego wprowadzenia na listę leków refundowanych nowego preparatu paliperidonu, który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Pojawienie się tego preparatu w wykazie leków refundowanych zmieni strukturę leczenia.
- Nie szacowano kosztów doustnej suplementacji postaciami aripiprazolu, rysperydonu i olanzapiny z uwagi na krótki (w porównaniu do późniejszej terapii LAI) okres stosowania doustnej postaci oraz trudność oszacowania, ilu pacjentów dodatkowo stosowałoby poszczególne leki doustne w wyniku wprowadzenia nowego leku LAI.
- Pominęto koszty związane z nawrotem choroby, z uwagi na brak statystycznie istotnych różnic w analizie skuteczności klinicznej.
- Ograniczeniem analizy wydają się także oszacowania dotyczące prawdopodobnego udziału w rynku produktu Abilify Maintena. Ocenę udziału tego w rynku oparto na opiniach ekspertów klinicznych odnośnie do przewidywanej względnej skłonności klinicystów do wykorzystywania poszczególnych LAI nowego typu.
- Ograniczenie stanowi również ustalenie prognozy dotyczącej wielkości rynku leków LAI. W Polsce odsetek leczonych pacjentów ze schizofrenią, u których wykorzystywane są nowe LAI można ocenić jedynie na około 4%. Należy zatem oczekiwać, że sam rynek LAI może rosnać, co oczywiście może prowadzić do wzrostu wydatków płatnika publicznego. W analizie uwzględniono wzrost populacji pacjentów leczonych LAI na podstawie dostępnych danych, tj. obserwowanego trendu wzrostowego. Jeśli trend ten ulegnie zmianie, to obecne szacunki oczywiście będą źle odzwierciedlały faktyczną sytuację,

ale sam charakter trendu w przeszłości sugeruje, że dopasowanie liniowe jest dostatecznie bliskie rzeczywistości (a ew. ustabilizowanie się wielkości populacji uwzględniono w ramach wariantu minimalnego).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 139. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji osób kwalifikujących się do leczenia aripiprazolem w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Według ekspertów aripiprazol LAI może być podawany od 1% do 5% populacji leczonych na schizofrenię a leki LAI u 6% wszystkich osób chorych na schizofrenię. Wnioskodawca swoje założenia dotyczące populacji opiera głównie na danych NFZ, ale także na danych uzyskanych od ekspertów.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca na podstawie wielkości sprzedaży w okresie 01.2012 – 08.2014 szacuje trend wzrostu sprzedaży leków LAI nowego typu. Ze względu na fakt, że olanzapina nie jest uznana za właściwy komparator, w dodatkowej analizie wrażliwości w ramach obliczeń własnych Agencji, dokonano obliczeń dotyczących prognoz sprzedaży rysperydonu, bez uwzględniania olanzapiny.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy.	Nie prognozowano przekroczenia budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 140. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	25 127
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 8 405 Rok 2: 9 296
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 1785 [1003 - 3721] Rok 2: 3797 [1222 - 6173]

Liczebność populacji docelowej została oparta na danych NFZ dotyczących liczby osób leczonych na schizofrenię i sprzedaży opakowań leków LAI nowego typu (OLN-LAI i RYS-LAI) oraz na opinii ekspertów dotyczących odsetka osób chorych na schizofrenię, którzy kwalifikują się do stosowania leków tego typu.

Tabela 141. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Lek	rok I			rok II		
	Koszty leków	Koszty podania	Koszty całkowite	Koszt leku	Koszt podania	Koszty całkowite
OLN-LAI	17 202 427	927 347	18 129 774	23 155 382	1 244 297	24 399 679
RYS-LAI	100 720 972	9 248 982	109 969 954	107 963 770	9 836 800	117 800 570
ARY-LAI	0	0	0	0	0	0
SUMA	117 923 399	10 176 329	128 099 728	131 119 152	11 081 097	142 200 249

Tabela 142. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Lek	rok I			rok II		
	Koszty leków	Koszty podania	Koszty całkowite	Koszt leku	Koszt podania	Koszty całkowite
OLN-LAI	17 202 427	927 347	18 129 774	23 155 382	1 244 297	24 399 679
RYS-LAI						
ARY-LAI						
SUMA	118 038 160	8 931 273	126 969 434	130 942 518	8 432 727	139 375 246

Tabela 143. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Lek	rok I			rok II		
	Koszty leków	Koszty podania	Koszty całkowite	Koszt leku	Koszt podania	Koszty całkowite
OLN-LAI	0	0	0	0	0	0
RYS-LAI						
ARY-LAI						
SUMA	114 761	-1 245 055	-1 130 294	-176 634	-2 648 369	-2 825 003

Tabela 144. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Lek	rok I			rok II		
		Koszty leków	Koszty podania	Koszty całkowite	Koszt leku	Koszt podania	Koszty całkowite
MIN	OLN-LAI	0	0	0	0	0	0
	RYS-LAI						
	ARY-LAI						
	SUMA	63 171	-699 763	-636 592	-58 266	-852 131	-910 397
MAX	OLN-LAI	0	0	0	0	0	0
	RYS-LAI						
	ARY-LAI						
	SUMA	944 779	-2 595 389	-1 650 610	1 567 534	-4 306 151	-2 738 617

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zmniejszy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,1 mln i 2,8 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty płatnika publicznego związane z leczeniem schizofrenii lekami LAI nowego typu w 1 i 2 roku analizy to około 128,1 mln i 142,2 mln PLN.

W wariantcie minimalnym, wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych wiąże się ze spadkiem kosztów o ok. 637 tys. i 910 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantcie maksymalnym wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych spowoduje spadek wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 1,7 mln i 2,7 mln PLN.

Potencjalne oszczędności wynikające z refundacji leku arypiprazol w postaci LAI wynikają głównie z mniejszych kosztów podania leku w porównaniu do rysperydonu w postaci LAI (rysperydon w postaci LAI jest podawany co 2 tygodnie, a arypiprazol co 4 tygodnie).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając fakt, że OLN-LAI nie może być komparatorem we wnioskowanej analizie, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono jedynie prognozy dotyczące sprzedaży i udziału w rynku rysperydonu, wyłączając dane dla olanzapiny. Przeprowadzone obliczenia wskazały na nieznaczny wzrost oszczędności (ok. 0,4-0,6%).

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przyjął, że arypiprazol w postaci LAI w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością ryczałtową. Zmiany rynku leków LAI analizowano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania w tych scenariuszach było arbitralne założenie o podziale rynku między poszczególne leki. We wszystkich scenariuszach założono, że udział olanzapiny pozostanie na obecnym poziomie.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zmniejszy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,1 mln i 2,8 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty płatnika publicznego związane z leczeniem schizofrenii lekami LAI nowego typu w 1 i 2 roku analizy to około 128,1 mln i 142,2 mln PLN.

W wariantcie minimalnym, wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych wiąże się ze spadkiem kosztów o ok. 637 tys. i 910 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantcie maksymalnym wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych spowoduje spadek wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 1,7 mln i 2,7 mln PLN.

Potencjalne oszczędności wynikające z refundacji leku arypiprazol w postaci LAI wynikają głównie z mniejszych kosztów podania leku w porównaniu do rysperydonu w postaci LAI (rysperydon w postaci LAI jest podawany co 2 tygodnie, a arypiprazol co 4 tygodnie).

Przeprowadzone obliczenia własne w ramach analizy wrażliwości dotyczące braku uwzględniania w analizie sprzedaży leku olanzapina LAI wskazały na nieznaczne oszczędności (ok. 0,4-0,6%).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie przedstawiono. W analizie wpływu na budżet wykazano oszczędności.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Opis odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 2 marca 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych z użyciem słów kluczowych Abilify, Abilify Maintena, Aripiprex, *aripiprazole*. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę. Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym 4 pozytywne. Należy zaznaczyć, że w rekomendacji PBAC 2014 zaznaczono brak wymienności terapii aripiprazolem LAI i olanzapiną LAI. Szczegóły rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 145. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH 2014 (Kanada)	<p><u>Zalecenia:</u> CDEC rekomenduje refundację długodziałającego aripiprazolu do wstrzyknięć w terapii podtrzymującej, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów odpowiadających na terapię doustnym aripiprazolem. Refundacja na takich samych warunkach jak innych długodziałających, atypowych leków przeciwpsychotycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W dwóch badaniach RCT wykazano, że aripiprazol LAI jest nie-gorszy od doustnego aripiprazolu w zakresie odsetka wznów oraz lepszy od placebo w zakresie czasu do wznowy. Aripiprazol LAI jest tańszy od paliperidonu LAI i rysperydonu LAI.</p>
DMA 2014 (Dania)	<p><u>Zalecenia:</u> DMA rekomenduje finansowanie terapii aripiprazolem o przedłużonym działaniu stosowanym w iniekcji domięśniowej, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu aripiprazolem doustnym*.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> -</p>
HAS 2014 (Francja)	<p><u>Zalecenia:</u> Komisja uważa, że Abilify Maintena jest istotny w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych za pomocą doustnego aripiprazolu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Abilify Maintena w dawce 300/400 mg na miesiąc jest nie-gorszy od doustnego aripiprazolu w dawce 10-30 mg w zakresie odsetka wznów oraz lepszy od placebo w zakresie czasu do wznowy. Profil bezpieczeństwa nie różni się od doustnego aripiprazolu oprócz bólu w miejscu wstrzyknięcia.</p>
PBAC 2014 (Australia)	<p><u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje refundację Abilify Maintena na podstawie minimalizacji kosztów względem paliperidonu LAI.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie przedstawionego porównania pośredniego PBAC uznał, że działanie aripiprazolu LAI jest porównywalne z paliperidonem LAI. Paliperidon LAI jest najczęściej stosowanym atypowym, długodziałającym lekiem przeciwpsychotycznym. Stosowanie aripiprazolu LAI charakteryzuje się większą częstością występowania</p>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	EPS i wzrostu wagi w porównaniu z doustnym aripiprazolem. Profil bezpieczeństwa jest zbliżony do paliperidonu LAI. PBAC rekomenduje, że terapię aripiprazolem LAI można traktować jako wymienną z terapią paliperidonem LAI i rysperydonem LAI. Jednocześnie terapii aripiprazolem LAI nie można traktować jako wymiennej z terapią olanzapiną LAI.
SMC 2014 (Szkocja)	<p><u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje stosowanie Abilify Maintena w terapii podtrzymującej w schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych za pomocą doustnego aripiprazolu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano porównywalną skuteczność aripiprazolu LAI i aripiprazolu doustnego w zakresie obniżenia ryzyka nawrotu choroby w ciągu 26 tygodni u pacjentów z ustabilizowaną schizofrenią. Konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ogranicza wiarygodność porównań skuteczności i bezpieczeństwa z innymi długodziałającymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.</p>

* Na podstawie informacji wnioskodawcy.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 146. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Abilify Maintena - podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Zalecenia KK w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania LPIIG 2012				Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymienia aripiprazolu LAI.
	Anglia i Walia	NICE 2014				
	świat	WFSBP 2013				
	Szkocja	SIGN 2013				
	Kanada	CADTH 2011				
	Wielka Brytania	BAP 2010				
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH 2014	+			
	Dania	DMA 2014	+			
	Francja	HAS 2014				Brak jednoznacznej rekomendacji.
	Australia	PBAC 2014	+			
	Szkocja	SMC 2014	+			

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 147. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	brak	nie
Belgia	TAK	100%	brak	nie
Bułgaria	TAK	100%	brak	nie
Chorwacja	nie przekazano danych			
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Dania	TAK	100%	brak	nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Estonia	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Finlandia	TAK	100%	brak	nie
Francja	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Grecja	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Hiszpania	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Holandia	TAK	100%	brak	nie
Irlandia	TAK	100%	brak	nie
Islandia	TAK	100%	brak	nie
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Litwa	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Luksemburg	NIE	-	-	-
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	100%	brak	nie
Norwegia	TAK	100%	brak	nie
Portugalia	NIE	-	-	-
Rumunia	TAK	100%	brak	nie
Słowacja	NIE	-	-	-
Słowenia	NIE	-	-	-
Szwajcaria	TAK	90%	brak	nie
Szwecja	TAK	100%	brak	nie
Węgry	NIE, postępowanie trwa	-	-	-
Wielka Brytania	TAK	100%	brak	nie
Włochy	TAK	100%	brak	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Abilify Maintena (arypiprazol) jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA, najczęściej z refundacją 100%. W żadnym kraju refundacja nie jest ograniczona, w żadnym nie jest też stosowany instrument podziału ryzyka. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone przez pogrubienie).

² Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 148. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Abilify Maintena we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
dr hab. n. med. Piotr Gałecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	<ul style="list-style-type: none"> - substancja czynna o udowodnionej skuteczności - lepszy profil bezpieczeństwa dotyczący ryzyka pojawienia się zespołu metabolicznego w porównaniu do innych atypowych neuroleptyków - jest preparatem w formie o przedłużonym uwalnianiu 	- jest preparatem wywołującym częściej objawy pozapiramidowe niż inne niektóre neuroleptyki atypowe	- uważam za zasadne finansowanie tego preparatu ze środków publicznych. Substancja o udowodnionej skuteczności, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, forma o przedłużonym działaniu pozwala kontrolować przyjmowanie leku u pacjentów z uporczywym brakiem współpracy
[REDAKTOWANE]	<p>Schizofrenia to ciężka choroba psychiczna dotycząca około 1% populacji. Stosowanie leczenia podtrzymującego jest skutecznym sposobem zapobiegania nawrotom psychozy, co zostało potwierdzone wieloma badaniami typu <i>follow-up</i>. Długo działające preparaty leków przeciwpsychotycznych redukują zjawisko umyślnego i przypadkowego braku współpracy podczas leczenia.</p> <p>Arypiprazol (Abilify) jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji niepowodującym przyrostu masy ciała i neutralnym metabolicznie. Postać o przedłużonym działaniu – Abilify Maintena – stanowić będzie wartościowe uzupełnienie możliwości terapeutycznych u pacjentów nie w pełni współpracujących w procesie leczenia. Szczególnie atrakcyjną cechą preparatu jest możliwość rzadkiego podawania iniekcji: co 4 tygodnie. Im rzadziej podawany jest lek tym bardziej prawdopodobne jest utrzymanie chorego w terapii.</p>	Nie ma takich przyczyn.	Popieram finansowanie Abilify Maintena ze środków publicznych.
[REDAKTOWANE]	<p>Arypiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym nowej generacji wykazującym skuteczność terapeutyczną w schizofrenii oraz dobrą tolerancję somatyczną (niewielkie objawy pozapiramidowe, nie powodowanie przyrostu masy ciała, objawów metabolicznych i hiperprolaktynemii). Preparat arypiprazolu o przedłużonym działaniu (Abilify Maintena) pozwala na skuteczne prowadzenie leczenia za pomocą iniekcji 1 raz w miesiącu u chorych na schizofrenię, u których występują trudności w systematycznym przyjmowaniu leku w postaci doustnej.</p>	<p>Istnieją trzy preparaty atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu: rysperydon (Rispolept Consta, iniekcja 1x na 2 tygodnie; konieczność zażywania leku doustnego w początkowym okresie leczenia), paliperidon (Xeplion), iniekcja 1x w miesiącu oraz olanzapina (Zypadhera), podawana co 2-4 tygodnie. Są również preparaty typowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu np. haloperidol (Decaldol 50-100 mg 1x w miesiącu), zuklopentiksol (Clopixol Depot 200 mg, 1x na 2 tygodnie) oraz flupent ksol (Fluanxol Depot 20-40 mg, 1x na 3 tygodnie).</p>	Uważam że ze względu na skuteczność w leczeniu schizofrenii, korzystny profil objawów niepożądanych oraz dogodność stosowania w postaci iniekcji 1 x w miesiącu, preparat arypiprazolu (Abilify Maintena) winien podlegać refundacji u chorych na schizofrenię spełniających kryteria podane we wskazaniu.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena (arypiprazol), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 400 mg, EAN 5702157142200, stosowanego we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, został przekazany do AOTMiT dnia 10 lutego 2015 r. pismem znak PLR.4600.110(3).2015.MS, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

Pismem z dnia 25 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-7/KD_TG_AGi/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 26 lutego 2015 r., znak PLR.4600.110(4).2015.MS, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Lundbeck Poland Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Pismem z dnia 13 marca 2015 r., znak PLR.4600.110(5).2015.MS, Ministerstwo Zdrowia przekazało odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich braków wskazanych przez Agencję.

Problem zdrowotny

Schizofrenia to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Schizofrenia może wpływać na trudność z: rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami.

Szacuję się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, jest to około 1 procent populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 20/100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznają się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymujące zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Leki te można przyporządkować do dwóch grup: leki pierwszej generacji (typowe), np. haloperidol oraz leki drugiej generacji (atypowe), np. olanzapina, kwetiapina, rysperydon.

Około 20% pacjentów z początkowo rozpoznaną schizofrenią, doświadczy tylko jednego ostrego epizodu, pozostała część może pozostać pod opieką instytucji i cierpieć na przewlekłą psychozę z częstymi zaostrzeniami lub umrzeć przedwcześnie, popełniając samobójstwo.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii wymienia się leki przeciwpsychotyczne I i II generacji. We wnioskowanej populacji tj. w grupie pacjentów stabilizowanych doustnym aripiprazolem, innym preparatem przeciwpsychotycznym o przedłużonym uwalnianiu, obok aripiprazolu, który może zostać podany jest refundowany rysperydon. W analizie klinicznej jako komparatory, wnioskodawca wskazał długodziałające preparaty rysperydonu, olanzapiny i paliperydonu.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu badań pierwotnych zidentyfikowano czternaście randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w tym jedno badanie porównujące ARY-LAI z placebo, jedno badanie porównujące ARY-LAI z placebo i aripiprazolem doustnym, dwa badania porównujące OLN-LAI z placebo, sześć badań porównujących PAL-LAI z placebo, trzy badania porównujące PAL-LAI z RYS-LAI oraz jedno badanie porównujące RYS-LAI z placebo. Tym samym zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z każdym komparatorem wskazanym w PICO oraz porównania bezpośredniego z placebo i aripiprazolem doustnym. Wszystkie badania włączono zarówno do analizy skuteczności klinicznej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,07 pkt. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz niezaślepienia (lub braku opisu zaślepienia) badań. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.

Aripiprazol LAI vs olanzapina LAI

Przeprowadzona analiza skuteczności (wariant podstawowy z uwzględnieniem wyłącznie badań długoterminowych) wykazała przewagę aripiprazolu LAI nad olanzapiną LAI w zakresie wyższego odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji: OR=1,663, 95%CI (1,033; 2,700) oraz na większą redukcję wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne: WMD=-1,483, 95%CI (-2,838; -0,115).

Aripiprazol LAI vs rysperydon LAI

Porównanie aripiprazolu LAI z rysperydonem LAI w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazało różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (wariant podstawowy z uwzględnieniem wyłącznie badań długoterminowych).

Aripiprazol LAI vs paliperydon LAI

Przeprowadzona analiza skuteczności (wariant podstawowy z uwzględnieniem wyłącznie badań długoterminowych) nie wykazała różnic pomiędzy aripiprazolem LAI a paliperydonem LAI.

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane wymienione w ChPL Abilify Maintena obejmowały zwiększenie masy ciała (9,0 %), akatyżę (7,9 %), bezsenność (5,8 %) i ból w miejscu podania (5,1 %).

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy

Aripiprazol LAI vs olanzapina LAI

Analiza bezpieczeństwa dla tego porównania nie wykazała różnic pomiędzy aripiprazolem LAI a olanzapiną LAI w zakresie analizowanych punktów końcowych. Tym samym wydaje się, że profil bezpieczeństwa porównywanych leków jest zbliżony.

Aripiprazol LAI vs rysperydon LAI

Wyniki uzyskane w analizie bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu leków.

Aripiprazol LAI vs paliperydon LAI

Wyniki uzyskane w analizie bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu leków.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przedmiotem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania Abilify Maintena (aripiprazolu LAI) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. Porównano Abilify

Maintena (arypiprazol LAI) z lekami Risperlept Consta (rysperydon LAI) i ZypAdhera (olanzapina LAI). Analiza kosztów-użyteczności w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). Właściwym komparatorem dla leku Abilify Maintena wydaje się być jednak wyłącznie rysperydon LAI, z uwagi na konieczność wcześniejszego stosowania olanzapiny doustnej w przypadku olanzapiny LAI. Dlatego też zaprezentowano tylko wyniki porównania z rysperydonem LAI.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI, oszacowana wartość ICUR wynosi 71 tys. PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 69 tys. PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progmem w wysokości 119 577 PLN/QALYG. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 1 106,27 PLN z perspektywy NFZ i 1 110,63 PLN z perspektywy wspólnej. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE] PLN.

W deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy, zmiana wnioskowania następują po zastosowaniu opcjonalnego zestawu użyteczności. Natomiast analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo koszt-użyteczności ARY-LAI vs. RYS-LAI wynosi ok. 60%. Jednocześnie prawdopodobieństwo, że ARY-LAI jest zdominowany (jednocześnie gorszy i droższy) oszacowano na ok. 15%.

Z uwagi na brak badań RCT porównujących lek Abilify Maintena z refundowanymi komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej oraz § 5. ust. 6 pkt 1-2 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, analiza podstawowa powinna opierać się na oszacowaniu wskaźników CUR. Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji wskaźnik CUR dla ARY-LAI wynosi 22 908 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 23 340 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej, a wskaźnik CUR dla RYS-LAI 22 299 PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 22 765 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Maksymalna cena, przy której koszt stosowania leku Abilify Maintena jest nie wyższy od kosztu stosowania rysperydonu LAI, wynosi 909,94 PLN z perspektywy NFZ i 915,26 PLN z perspektywy wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął, że aripiprazol w postaci LAI w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością ryczałtową. Zmiany rynku leków LAI analizowano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania w tych scenariuszach było arbitralne założenie o podziale rynku między poszczególne leki. We wszystkich scenariuszach założono, że udział olanzapiny pozostanie na obecnym poziomie.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie aripiprazolu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zmniejszy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,1 mln i 2,8 mln PLN. Według scenariusza istniejącego koszty płatnika publicznego związane z leczeniem schizofrenii lekami LAI nowego typu w 1 i 2 roku analizy to około 128,1 mln i 142,2 mln PLN.

W wariantcie minimalnym, wprowadzenie aripiprazolu na listę leków refundowanych wiąże się ze spadkiem kosztów o ok. 637 tys. i 910 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego. W wariantcie maksymalnym wprowadzenie aripiprazolu na listę leków refundowanych spowoduje spadek wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 1,7 mln i 2,7 mln PLN.

Potencjalne oszczędności wynikające z refundacji leku aripiprazol w postaci LAI wynikają głównie z mniejszych kosztów podania leku w porównaniu do rysperydonu w postaci LAI (rysperydon w postaci LAI jest podawany co 2 tygodnie, a aripiprazol co 4 tygodnie).

Przeprowadzone obliczenia własne w ramach analizy wrażliwości dotyczące braku uwzględnienia w analizie sprzedaży leku olanzapina LAI wskazały na nieznaczące oszczędności (ok. 0,4-0,6%).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymieniono aripiprazolu w postaci o przedłużonym działaniu. Jednak pojawiają się ogólne zalecenia, korzyści oraz wady stosowania leków z tej grupy. Wśród opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii wymienia się leki przeciwpsychotyczne I i II generacji. Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym 4 pozytywne (CADTH 2014, DMA 2014, PBAC 2014 i SMC 2014). Należy zaznaczyć, że w rekomendacji PBAC 2014 zaznaczono brak wymienności terapii aripiprazolem LAI i olanzapiną LAI.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- BAP 2010** Barnes, T. R. E. & Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 25, 567–620 (2011).
- Briggs 2008** Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, Mukherjee J. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Nov 28;6:105.
- CADTH 2011** Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia, CADTH 2011.
- CADTH 2014** Aripiprazole long-acting injection. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation (Meeting – November 19, 2014). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014.
- ChPL Abilify Maintena** Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify Maintena
- Citrome 2014** Citrome L., Kamat SA., Sapin C., Baker RA., Eramo A., Ortendahl J., Gutierrez B., Hansen K., Bentley TG. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ.* 2014 May 12:1-10.
- DMA 2014** <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/afgoerelse-om-generelt-tilskud-til-abilify-maintena> [dostęp: 31.07.2014]
- Fleischhacker 2012** Fleischhacker, W. W., S. Gopal, et al. (2012). A Randomized Trial of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Schizophrenia. *International journal of neuropsychopharmacology* 15:107-118.
- Fleischhacker 2014** Fleischhacker, W.W., R. Sanchez, et al. (2014). Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *The British Journal of Psychiatry* 1–10. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134213.
- Gopal 2010** Gopal, S., D. W. Hough, et al. (2010). Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Adult Patients with Acutely Symptomatic Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *International clinical psychopharmacology* 25:247-256.
- HAS 2014** Abilify Maintena. Commission de la Transparence. Haute Autorité de Santé 23 avril 2014.
- Hough 2010** Hough, D., S. Gopal, et al. (2010). Paliperidone Palmitate Maintenance Treatment in Delaying the Time-to-Relapse in Patients with Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Schizophrenia research* 116:107-117.
- Emsley, R., I. Nuamah, et al. (2012). Treatment Response after Relapse in a Placebo-Controlled Maintenance Trial in Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 138(1):29-34.
- Gopal, S., U. Vijapurkar, et al. (2011). A 52-Week Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 25(5):685-697.
- Kozma, C. M., T. Slaton, et al. (2011). Changes in Schizophrenia-Related Hospitalization and ER Use among Patients Receiving Paliperidone Palmitate: Results from a Clinical Trial with a 52-Week Open-Label Extension (Ole). *Current Medical Research and Opinion* 27(8):1603-1611.
- Sliwa, J. K., D. J. Fu, et al. (2014). Body Mass Index and Metabolic Parameters in Patients with Schizophrenia During Long-Term Treatment with Paliperidone Palmitate. *BMC psychiatry* 14: 52.
- Kane 2003** Kane, J. M., M. Eerdeken, et al. (2003). Long-Acting Injectable Risperidone: Efficacy and Safety of the First Long-Acting Atypical Antipsychotic. *American journal of psychiatry* 160:1125-1132.
- Ciliberto, N., C. A. Bossie, et al. (2005). Lack of Impact of Race on the Efficacy and Safety of Long-Acting Risperidone Versus Placebo in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *International clinical psychopharmacology* 20:207-212.
- Lauriello, J., J. P. McEvoy, et al. (2005). Long-Acting Risperidone Vs. Placebo in the Treatment of Hospital Inpatients with Schizophrenia. *Schizophrenia research* 72:249-258.
- Lindenmayer, J. P., K. Jarboe, et al. (2005). Minimal Injection Site Pain and High Patient Satisfaction During Treatment with Long-Acting Risperidone. *International clinical psychopharmacology* 20:213-221.
- Nasrallah, H. A., I. Duchesne, et al. (2004). Health-Related Quality of Life in Patients with Schizophrenia During Treatment with Long-Acting, Injectable Risperidone. *Journal of clinical psychiatry* 65:531-536.
- Kane 2010** Kane, J. M., H. C. Detke, et al. (2010). Olanzapine Long-Acting Injection: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance Treatment in Patients with Schizophrenia. *American journal of psychiatry* 167:181-189.
- Detke, H. C., F. Zhao, et al. (2011). Dose Correspondence between Olanzapine Long-Acting Injection and Oral

-
- Olanzapine: Recommendations for Switching. *International clinical psychopharmacology* 26:35-42.
- Hill, A. L., B. Sun, et al. (2011). Dose-Associated Changes in Safety and Efficacy Parameters Observed in a 24-Week Maintenance Trial of Olanzapine Long-Acting Injection in Patients with Schizophrenia. *BMC psychiatry* 11:28.
- Ascher-Svanum, H., D. Novick, et al. (2013). Predictors of Psychiatric Hospitalization During 6 Months of Maintenance Treatment with Olanzapine Long-Acting Injection: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind Study. *BMC psychiatry* 13:224.
- Kane 2012** Kane, J. M., R. Sanchez, et al. (2012). Aripiprazole Intramuscular Depot as Maintenance Treatment in Patients with Schizophrenia: A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of clinical psychiatry* 73(5):617-624.
- Wolfgang Fleischhacker, W., R. Sanchez, et al. (2013). Long-Term Safety and Tolerability of Aripiprazole Once-Monthly in Maintenance Treatment of Patients with Schizophrenia. *International clinical psychopharmacology* 28:171-176.
- Lincoln, J. (2013). Long-Acting Injectable Aripiprazole for Adult Schizophrenia. *Current Psychiatry* 12(5): 46-49.
- Kramer 2010** Kramer, M., R. Litman, et al. (2010). Paliperidone Palmitate, a Potential Long-Acting Treatment for Patients with Schizophrenia. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. *International journal of neuropsychopharmacology* 13:635-647.
- Lauriello 2008** Lauriello, J., T. Lambert, et al. (2008). An 8-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Olanzapine Long-Acting Injection in Acutely Ill Patients with Schizophrenia. *Journal of clinical psychiatry* 69:790-799.
- Witte, M. M., M. G. Case, et al. (2012). Effects of Olanzapine Long-Acting Injection on Levels of Functioning among Acutely Ill Patients with Schizophrenia. *Current medical research and opinion* 28(3):315-323.
- Ciudad, A., E. Anand, et al. (2013). Switching to Olanzapine Long-Acting Injection from Either Oral Olanzapine or Any Other Antipsychotic: Comparative Post Hoc Analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment* 9:1737-1750.
- Ascher-Svanum, H., F. Zhao, et al. (2011). Early Response Predicts Subsequent Response to Olanzapine Long-Acting Injection in a Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Treatment for Schizophrenia. *BMC psychiatry* 11:152.
- Li 2011** Li, H., Q. Rui, et al. (2011). A Comparative Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable Therapy in Schizophrenia. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry* 35:1002-1008.
- Nasrallah 2010** Nasrallah, H. A., S. Gopal, et al. (2010). A Controlled, Evidence-Based Trial of Paliperidone Palmitate, a Long-Acting Injectable Antipsychotic, in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35:2072-2082.
- NICE 2014** Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE 2014.
- Pandina 2010** Pandina, G. J., J. P. Lindenmayer, et al. (2010). A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults with Acutely Exacerbated Schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 30:235-244.
- Bossie, C. A., J. K. Sliwa, et al. (2011). Onset of Efficacy and Tolerability Following the Initiation Dosing of Long-Acting Paliperidone Palmitate: Post-Hoc Analyses of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *BMC psychiatry* 11:79.
- Bossie, C. A., D. J. Fu, et al. (2011). Tolerability of Initiation Doses of Once-Monthly Paliperidone Palmitate in Patients with Recently Diagnosed Schizophrenia in an Acute Treatment Trial. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 1(4):111-124.
- Sliwa, J. K., C. A. Bossie, et al. (2011). Effects of Acute Paliperidone Palmitate Treatment in Subjects with Schizophrenia Recently Treated with Oral Risperidone. *Schizophrenia Research* 132(1):28-34.
- Alphs, L., C. A. Bossie, et al. (2011). Onset of Efficacy with Acute Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Treatment in Markedly to Severely Ill Patients with Schizophrenia: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Annals of general psychiatry* 10:12.
- Pandina 2011** Pandina, G., R. Lane, et al. (2011). A Double-Blind Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Adults with Schizophrenia. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry* 35:218-226.
- Alphs, L., C. A. Bossie, et al. (2013). Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Subjects with Schizophrenia Recently Treated with Oral Risperidone or Other Oral Antipsychotics. *Neuropsychiatric disease and treatment* 9:341-350.
- Fu, D. J., C. A. Bossie, et al. (2013). Paliperidone Palmitate Versus Risperidone Long-Acting Injection in Markedly-to-Severely Ill Schizophrenia Subjects. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*: 1-31.
- Fu, D. J., C. A. Bossie, et al. (2014). Paliperidone Palmitate Versus Oral Risperidone and Risperidone Long-Acting Injection in Patients with Recently Diagnosed Schizophrenia: A Tolerability and Efficacy Comparison. *International clinical psychopharmacology* 29(1):45-55.
- Gopal, S., G. Pandina, et al. (2011). A Post-Hoc Comparison of Paliperidone Palmitate to Oral Risperidone

	During Initiation of Long-Acting Risperidone Injection in Patients with Acute Schizophrenia. <i>Innovations in clinical neuroscience</i> 8(8):26-33.
PBAC 2014	Aripiprazole. Abilify Maintena. Public Summary Document – July 2014 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Meeting.
SIGN 2013	Management of schizophrenia. A national clinical guideline. SIGN 2013.
SMC 2014	Aripiprazole 400mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection (Abilify Maintena). Scottish Medicines Consortium 2014.
Takahashi 2013	Takahashi, N., M. Takahashi, et al. (2013). Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Assessing the Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Asian Patients with Schizophrenia. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 9:1889-1898.
WFSBP 2013	Hasan, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. <i>World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry</i> 14, 2–44 (2013).
Zalecenia KK w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania LPIIG 2012	Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. <i>Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii</i> , 2012, 1, 51–57.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] et al., *Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego*, HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 2. [REDACTED] et al., *Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza skuteczności klinicznej*, HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 3. [REDACTED] et al., *Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza ekonomiczna*, HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 4. [REDACTED] et al., *Arypiprazol (Abilify Maintena) w leczeniu schizofrenii. Analiza wpływu na budżet*, HealthQuest, Warszawa 2014