

*Xeplion<sup>®</sup>*  
*(palmitynian paliperydonu)*  
*w leczeniu schizofrenii*

***Analiza problemu decyzyjnego  
i analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2013**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>13</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>16</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>29</b>
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego .....	30
1.2 Opis problemu zdrowotnego.....	30
1.2.1 Schizofrenia (ICD-10: F20) .....	30
1.2.1.1 Epidemiologia .....	30
1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia .....	31
1.2.1.3 Objawy.....	34
1.2.1.4 Rozpoznanie .....	35
1.2.1.4.1 Schizofrenia paranoidalna (ICD-10: F20.0).....	36
1.2.1.4.2 Schizofrenia zdeorganizowana (ICD-10: F20.1) .....	36
1.2.1.4.3 Schizofrenia katatoniczna (ICD-10: F20.2).....	37
1.2.1.4.4 Schizofrenia nieodróżniona (ICD-10: F20.3).....	37
1.2.1.4.5 Depresja poschizofreniczna (ICD-10: F20.4).....	38
1.2.1.4.6 Schizofrenia rezydualna (ICD-10: F20.5) .....	38
1.2.1.4.7 Schizofrenia prosta (ICD-10: F20.6).....	38
1.2.1.5 Leczenie .....	39
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	42
1.4 Opis ocenianej interwencji – Xeplion® .....	43
1.4.1 Zagadnienia rejestracyjne .....	43
1.4.2 Grupa farmakoterapeutyczna .....	43
1.4.3 Kod ATC .....	43
1.4.4 Dostępne preparaty.....	43
1.4.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne .....	44
1.4.6 Wskazania.....	44
1.4.7 Dawkowanie i sposób podawania .....	44
1.4.8 Przeciwwskazania.....	50
1.4.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	50
1.4.10 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	54
1.4.11 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Xeplion® .....	54
1.5 Obecna praktyka kliniczna.....	55

1.5.1	Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania przeciwpsychotycznych leków II generacji.....	55
1.6	Liczebność populacji docelowej .....	57
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej w schizofrenii .....	58
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny paliperydonu.....	60
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego .....	62
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny paliperydonu .....	63
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Xeplion® .....	64
1.12	Zakres analiz .....	66
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej .....	66
1.12.2	Analiza ekonomiczna .....	67
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	68
<b>2</b>	<b>Analiza kliniczna.....</b>	<b>69</b>
2.1	Cel opracowania .....	70
2.2	Metodyka .....	70
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	70
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	70
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	71
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	74
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	76
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	76
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych .....	76
2.2.1.7	Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej .....	77
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa .....	77
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	77
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	77
2.2.5	Analiza statystyczna.....	78
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	80
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	97
2.5	Paliperydon vs placebo.....	100
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań .....	100
2.5.2	Charakterystyka ocenianej populacji .....	106
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	106

2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	109
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	114
2.5.4	Skuteczność kliniczna .....	118
2.5.4.1	Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale). 121	
2.5.4.1.1	Procentowa zmiana całkowitego wyniku skali PANSS .....	133
2.5.4.1.2	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne .....	133
2.5.4.1.3	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne .....	136
2.5.4.1.4	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne .. ..	139
2.5.4.1.5	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne.....	142
2.5.4.1.6	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne .....	147
2.5.4.1.7	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia.....	152
2.5.4.1.8	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie .....	157
2.5.4.1.9	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję .....	162
2.5.4.2	Zmiana wyniku skali PSP(Personal and Social Performance Scale).....	167
2.5.4.3	Zmiana wyniku skali CGI-S(Clinical Global Impression-Severity).....	174
2.5.4.3.1	Kategorie wyników skali CGI-S .....	178
2.5.4.4	Odpowiedź na leczenie.....	179
2.5.4.5	Czas do wystąpienia nawrotu choroby.....	185
2.5.4.6	Nawrót choroby.....	186
2.5.4.7	Jakość snu .....	187
2.5.4.8	Senność w ciągu dnia.....	187
2.5.5	Bezpieczeństwo .....	187
2.5.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane .....	188
2.5.5.2	Poważne działania niepożądane.....	192
2.5.5.3	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	194
2.5.5.4	Przerwanie leczenie z powodu braku skuteczności.....	199
2.5.5.5	Astenia .....	202
2.5.5.6	Akatyzja .....	203
2.5.5.7	Bezsenność .....	204
2.5.5.8	Biegunka .....	210
2.5.5.9	Ból głowy .....	214
2.5.5.10	Ból kończyn.....	220

2.5.5.11	Ból mięśni .....	223
2.5.5.12	Ból zęba .....	224
2.5.5.13	Drażliwość.....	225
2.5.5.14	Depresja.....	226
2.5.5.15	Drżenie.....	227
2.5.5.16	Dyspepsja.....	228
2.5.5.17	Infekcje dróg moczowych .....	229
2.5.5.18	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	229
2.5.5.19	Lęk.....	231
2.5.5.20	Myśli samobójcze .....	236
2.5.5.21	Nadciśnienie .....	237
2.5.5.22	Nadmierne napięcie mięśniowe .....	238
2.5.5.23	Niepokój ruchowy.....	240
2.5.5.24	Nudności .....	241
2.5.5.25	Objawy pozapiramidowe.....	245
2.5.5.26	Omamy .....	247
2.5.5.27	Pobudzenie .....	248
2.5.5.28	Senność.....	253
2.5.5.29	Pogorszenie objawów schizofrenii .....	256
2.5.5.30	Świąd .....	262
2.5.5.31	Uspokojenie polekowe .....	263
2.5.5.32	Wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy.....	266
2.5.5.33	Wzrost poziomu glukozy we krwi.....	267
2.5.5.34	Wydłużenie odstępu QT w EKG .....	267
2.5.5.35	Wymioty .....	268
2.5.5.36	Zaburzenia psychotyczne .....	273
2.5.5.37	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła .....	279
2.5.5.38	Zaparcia .....	281
2.5.5.39	Zawroty głowy .....	285
2.5.5.40	Zesztywnienie .....	288
2.5.5.41	Zmęczenie.....	289
2.5.5.42	Zwiększenie aktywności enzymu ALAT .....	290
2.5.5.43	Zmiana masy ciała .....	291
2.5.5.44	Zmniejszenie masy ciała .....	294

2.5.5.45	Zmniejszenie masy ciała o przynajmniej 7%.....	294
2.5.5.46	Zwiększenie masy ciała.....	295
2.5.5.47	Zwiększenie masy ciała o przynajmniej 7% .....	297
2.5.5.48	Działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym (z ang. Extrapiramidal Syndrome).....	301
2.5.5.49	Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego (z ang. Extrapiramidal Syndrome) .....	304
2.5.5.50	Odsetek pacjentów stosujących leki przeciwko objawom EPS .....	306
2.5.5.51	Odsetek pacjentów stosujących benzodiazepiny.....	310
2.5.5.52	Reakcje w miejscu iniekcji .....	310
2.5.5.52.1	Ból w miejscu iniekcji .....	311
2.5.5.52.2	Ból w miejscu iniekcji oceniany wg skali VAS.....	316
2.5.5.53	Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy .....	317
2.5.5.54	Działania niepożądane związane z prolaktyną .....	318
2.5.5.54.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z prolaktyną .....	318
2.5.5.54.2	Zmiana stężenia prolaktyny w surowicy .....	319
2.5.5.54.3	Zaburzenia wzrodu .....	326
2.5.5.54.4	Zmniejszenie popędu płciowego.....	329
2.5.5.54.5	Zaburzenia seksualne .....	330
2.5.5.54.6	Zaburzenia ejakulacji.....	331
2.5.5.54.7	Mlekotok .....	332
2.5.5.54.8	Przerost gruczołów sutkowych.....	335
2.5.5.54.9	Brak menstruacji.....	335
2.5.5.55	Inne działania niepożądane .....	336
2.5.5.56	Zgony .....	337
2.5.5.57	Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne .....	338
2.5.5.58	Analiza bezpieczeństwa fazy dodatkowej badania Hough 2010 .....	340
2.5.5.59	Analiza bezpieczeństwa badania Hough 2010 w określonych podgrupach chorych .....	344
2.6	Paliperydon vs rysperydon .....	352
2.6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	352
2.6.2	Charakterystyka ocenianej populacji .....	356
2.6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	356
2.6.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	357

2.6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	360
2.6.4	Skuteczność kliniczna .....	363
2.6.4.1	Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.....	365
2.6.4.1.1	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne .....	369
2.6.4.1.2	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne .....	369
2.6.4.1.3	Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne ..	370
2.6.4.1.4	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy.....	370
2.6.4.1.5	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy .....	372
2.6.4.1.6	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia.....	374
2.6.4.1.7	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie .....	376
2.6.4.1.8	Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję .....	377
2.6.4.2	Zmiana wyniku skali PSP.....	379
2.6.4.2.1	Poprawa wyniku skali PSP .....	381
2.6.4.3	Zmiana wyniku skali CGI-S.....	382
2.6.4.4	Zmiana wyniku skali SDS.....	384
2.6.4.5	Odpowiedź na leczenie.....	384
2.6.5	Bezpieczeństwo .....	386
2.6.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane obserwowane podczas leczenia (TEAEs, z ang. treatment-emergent adverse events).....	387
2.6.5.2	Poważne TEAEs.....	388
2.6.5.2.1	Poważne pogorszenie schizofrenii .....	390
2.6.5.2.2	Poważne zaburzenia psychiatryczne .....	390
2.6.5.2.3	Poważne TEAEs związane z nawrotem.....	391
2.6.5.3	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia .....	391
2.6.5.4	Poważne TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	393
2.6.5.5	Bezsenna .....	393
2.6.5.6	Ból głowy .....	395
2.6.5.7	Senność.....	397
2.6.5.8	Pogorszenie lub nawrót schizofrenii .....	399
2.6.5.9	Lęk .....	401
2.6.5.10	Akatyzja .....	403
2.6.5.11	Niepokój .....	404



2.6.5.12	Spowolnienie ruchowe .....	405
2.6.5.13	Sztywność mięśniowo-szkieletowa .....	405
2.6.5.14	Zaburzenia psychotyczne .....	406
2.6.5.15	Drżenie.....	407
2.6.5.16	Pobudzenie.....	408
2.6.5.17	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała .....	410
2.6.5.17.1	Średnie zwiększenie masy ciała.....	411
2.6.5.18	Zapalenie nosogardzieli.....	414
2.6.5.19	Zakażenie górnych dróg oddechowych .....	415
2.6.5.20	Zaparcia .....	416
2.6.5.21	Reakcje w miejscu iniekcji .....	417
2.6.5.21.1	Ból w miejscu iniekcji .....	418
2.6.5.22	TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi .....	420
2.6.5.22.1	Pogorszenie EPS .....	421
2.6.5.22.2	Zużycie leków anty-EPS .....	422
2.6.5.23	TEAEs związane z metabolizmem glukozy.....	425
2.6.5.23.1	Zwiększone stężenie glukozy we krwi .....	426
2.6.5.23.2	Poszczególne TEAEs związane z metabolizmem glukozy .....	427
2.6.5.24	TEAEs związane z prolaktyną.....	428
2.6.5.24.1	Zwiększenie stężenia prolaktyny.....	430
2.6.5.24.2	Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny .....	432
2.6.5.25	Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym.....	434
2.6.5.26	Zmiany parametrów laboratoryjnych.....	435
2.6.5.27	Działania niepożądane związane z próbą samobójczą .....	435
2.6.5.28	Zgony .....	436
2.7	Paliperydon – poszerzona ocena.....	438
2.7.1	Opis metodyki włączonych badań .....	438
2.7.2	Charakterystyka ocenianej populacji – kryteria selekcji oraz wyjściowa charakterystyka włączonych pacjentów .....	440
2.7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... ..	446
2.7.4	Skuteczność kliniczna .....	448
2.7.5	Bezpieczeństwo .....	451
2.7.5.1	Badanie Hough 2010 – ocena bezpieczeństwa w fazie przejściowej oraz w fazie ustalania dawki.....	451

2.7.5.2	Badanie Hough 2009– bezpieczeństwo porównania miejsca podawania leku.....	453
2.7.5.2.1	Preferencja miejsca podawania paliperydonu – badanie <i>Hough 2009</i> .....	454
2.7.5.2.2	Reakcje w miejscu iniekcji – badanie <i>Hough 2009</i> .....	455
2.7.5.2.3	Działania niepożądane w trakcie leczenia – badanie <i>Hough 2009</i> .....	456
2.7.5.2.4	Poważne działania niepożądane – badanie <i>Hough 2009</i> .....	458
2.7.5.2.5	Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji – badanie <i>Hough 2009</i> ..	458
2.7.5.2.6	Działania niepożądane związane z samobójstwem.....	458
2.7.5.2.7	Złośliwy zespół neuroleptyczny lub dyskineza późna .....	459
2.7.5.2.8	Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi.....	459
2.7.5.2.9	Działania niepożądane związane z prolaktyną .....	459
2.7.5.2.10	Działania niepożądane związane z glukozą .....	460
2.7.5.2.11	Inne działania niepożądane.....	460
2.7.5.2.12	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – badanie <i>Hough 2009</i> .....	460
2.7.5.2.13	Zgony – badanie <i>Hough 2009</i> .....	460
2.7.5.3	Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012 .....	461
2.8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego XEPLION® .....	467
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa paliperydonu na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	470
2.10	Badania w toku.....	472
2.11	Wyniki.....	476
2.12	Dyskusja.....	504
2.13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	509
2.14	Wnioski końcowe .....	511
<b>3</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>512</b>
<b>4</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>520</b>
4.1	Opisy komparatorów.....	521
4.1.1	Opis komparatora – Rispolept Consta® (rysperydon) .....	521
4.1.1.1	Zagadnienia rejestracyjne .....	521
4.1.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna .....	521
4.1.1.3	Kod ATC .....	521
4.1.1.4	Dostępne preparaty.....	521
4.1.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne .....	522
4.1.1.6	Wskazania.....	522

4.1.1.7	Dawkowanie i sposób podawania .....	522
4.1.1.8	Przeciwwskazania .....	524
4.1.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	524
4.1.1.10	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	529
4.2	Status refundacyjny preparatów rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu dostępnych w warunkach polskich .....	530
4.3	Opis skal uwzględnionych w raporcie .....	531
4.3.1	DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).....	531
4.3.2	ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) .....	531
4.3.3	PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) .....	532
4.3.4	Skala PSP (Personal and Social Performance Scale) .....	535
4.3.5	CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) .....	536
4.3.6	SDS (Schedule for Deficit Syndrome) .....	536
4.3.7	SAS (Sipson-Angus Scale).....	536
4.3.8	BARS (Barns Akathisia Rating Scale) .....	537
4.3.9	AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale).....	537
4.3.10	VAS (Visual Analogue Scale) .....	538
4.3.11	ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) .....	538
4.3.12	Kwestionariusz SF-36.....	538
4.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	540
4.4.1	Paliperydon vs placebo.....	540
4.4.2	Paliperydon vs rysperydon .....	540
4.4.3	Paliperydon – poszerzona ocena.....	541
4.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	542
4.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	543
4.7	Badania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	543
4.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend użytych w strategii wyszukiwania .....	545
4.9	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.....	548
4.9.1	Paliperydon vs placebo.....	548
4.9.2	Paliperydon vs rysperydon .....	568
4.9.3	Paliperydon – poszerzona ocena.....	580
4.10	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	587

4.11	Spis tabel .....	588
4.12	Spis wykresów .....	600

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AIMS</b>	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
<b>ALA</b>	kwas alfa-linolenowy (z ang. <i>α-Linolenic Acid</i> )
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )
<b>AUC</b>	pole pod krzywą (z ang. <i>Area Under The Curve</i> )
<b>BARS</b>	<i>Barns Akathisia Rating Scale</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BP</b>	ból fizyczny (z ang. <i>Bodily Pain</i> )
<b>BPRS</b>	krótka skala oceny psychiatrycznej (z ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )
<b>CGI-S</b>	<i>Clinical Global Impression-Severity</i>
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>COMT</b>	katechol-O-metyltransferaza (z ang. <i>catechol-O-methyltransferase</i> )
<b>CVAE</b>	zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (z ang. <i>Cerebrovascular Adverse Events</i> )
<b>DG</b>	sekwencja podawania leku najpierw w mięsień naramienny, a później w mięsień pośladkowy (z ang. <i>Deltoid-Gluteal</i> )
<b>DHA</b>	kwas dokozaheksaenowy (z ang. <i>Docosahexaenoic Acid</i> )
<b>DIMD</b>	zaburzenia poruszania się spowodowane lekami (z ang. <i>Drug-Induced Movement Disorders</i> )
<b>DISC1</b>	białko związane ze schizofrenią (z ang. <i>Disrupted In Schizophrenia</i> )
<b>DRD1-4</b>	receptory dopaminowe 1-4 (z ang. <i>Dopamine Receptors 1-4</i> )
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>DTNBP1</b>	dysbindyna (z ang. <i>Dysbindin</i> )
<b>EFA</b>	egzogenne kwasy tłuszczowe (z ang. <i>Essential Fatty Acids</i> )
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EPA</b>	kwas eikozopenTEAEnowy (z ang. <i>EicosapenTEAEnoic Acid</i> )
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EPS</b>	objawy pozapiramidowe (z ang. <i>Extrapyramidal Symptomes</i> )
<b>ER</b>	przedłużone uwalnianie (z ang. <i>Extended Release</i> )
<b>ES</b>	wielkość efektu (z ang. <i>Effect Size</i> )
<b>ESRS</b>	<i>Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GCP</b>	dobra praktyka kliniczna (z ang. <i>Good Clinical Practice</i> )
<b>GD</b>	sekwencja podawania leku najpierw w mięsień pośladkowy, a później w mięsień naramienny (z ang. <i>gluteal-Deltoid</i> )
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GH</b>	ogólne zdrowie (z ang. <i>General Health</i> )

<b>GRADE</b>	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>GSK-3</b>	syntaza glikogenowa (z ang. <i>Glycogen Synthase Kinase 3</i> )
<b>GWAS</b>	badanie asocjacyjne całego genomu (z ang. <i>Genome Wide Association Study</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality Of Life</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>IVRS</b>	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>LAIs</b>	długo działające iniekcje (z ang. <i>Long Acting Injections</i> )
<b>LDL</b>	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i> )
<b>LOCF</b>	metoda imputacji danych, polegająca na zastępowaniu brakującego wyniku ostatnim dostępnym pomiarem (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> )
<b>LP</b>	leki przeciwpsychotyczne
<b>MAO</b>	oksydaza monoaminowa (z ang. <i>Monoamine Oxidase</i> )
<b>MAOIs</b>	inhibitory oksydazy monoamin (z ang. <i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i> )
<b>MAP1B</b>	białko związane z mikrotubulami (z ang. <i>Microtubule Associated Protein</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
<b>mg eq.</b>	ekwiwalent farmakologicznie aktywnej frakcji (z ang. <i>Milligram Equivalent</i> )
<b>MH</b>	ogólne zdrowie psychiczne (z ang. <i>General Mental Health</i> )
<b>MITT</b>	analiza uwzględniająca populację pacjentów, posiadających kompletne pary wyników z obydwu okresów obserwacji (z ang. <i>Matched Intention-To-Treat</i> )
<b>MMRM</b>	mieszany model powtórzonych pomiarów (z ang. <i>Mixed Model Repeated Measures</i> )
<b>N-CAM</b>	neuronalna cząsteczka adhezyjna (z ang. <i>Neuronal Cell Adhesion Molekule</i> )
<b>nd.</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
<b>NMS</b>	złośliwy zespół neuroleptyczny (z ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i> )
<b>NNH</b>	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NRG1</b>	neuregulina 1 (z ang. <i>Neuregulin 1</i> )
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>OLE</b>	faza dodatkowa bez zaślepienia (z ang. <i>Open-Label Extension</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PANSS</b>	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<b>PBO</b>	placebo
<b>Pbo/PP</b>	chorzy włączeni do fazy OLE z grupy placebo z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PF</b>	funkcjonowanie fizyczne (z ang. <i>Physical Functioning</i> )
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PP</b>	palmitynian paliperydonu (paliperydon w postaci domięśniowej)

<b>PP/PP</b>	chorzy włączeni do fazy OLE z grupy paliperydonu z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem
<b>PSP</b>	<i>Personal and Social Performance Scale</i>
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RE</b>	ograniczenia funkcjonowania wynikające z problemów emocjonalnych (z ang. <i>Role-Emotional</i> )
<b>RIS-LAI</b>	rysperydon długo działający w postaci domięśniowej
<b>RP</b>	ograniczenia funkcjonowania wynikające z powodu fizycznych problemów zdrowotnych (z ang. <i>Role-Physical</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>SANS</b>	skala oceny objawów negatywnych (z ang. <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i> )
<b>SAPS</b>	skala oceny objawów pozytywnych (z ang. <i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i> )
<b>SAS</b>	<i>Sipson-Angus Scale</i>
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SDS</b>	<i>Schedule for Deficit Syndrome</i>
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
<b>SF</b>	funkcjonowanie w społeczeństwie (z ang. <i>Social Functioning</i> )
<b>SSRI</b>	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (z ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> lub <i>Serotonin-Specific Reuptake Inhibitor</i> )
<b>TD</b>	dyskinezy późne (z ang. <i>Tardive Dyskinesia</i> )
<b>TEAEs</b>	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TM/PP</b>	chorzy włączeni do fazy OLE bezpośrednio z fazy podtrzymującej oraz fazy otwartej ze stabilizacją dawki leku
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VT</b>	witalność (z ang. <i>Vitality</i> )
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i>
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>ZZN</b>	złośliwy zespół neuroleptyczny

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu (Xeplion®) w leczeniu dorosłych chorych ze schizofrenią, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*.

Wyszukiwanie rozpoczęto od analizy badań wtórnych dotyczących tego zagadnienia. Do analizy skuteczności klinicznej włączano pierwotne badania z randomizacją oceniające palmitynian paliperydonu (zawiesina do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu). Komparator stanowiły rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych oraz placebo. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Nie zdecydowano się na włączanie badań, których wyniki opublikowano jedynie

w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników. W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy *post-hoc*), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną (w odniesieniu do placebo lub rysperydonu podawanego w iniekcji), a także badań bez randomizacji.

### Wyniki

Odnalaziono 10 aktualnych przeglądów systematycznych, w których oceniano palmitynian paliperydonu (paliperydon w postaci zawiesiny do iniekcji domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu) u dorosłych chorych ze schizofrenią: *Carter 2012, Citrome 2010, De Hert 2012, Fleischhacker 2009, Koola 2012, Leucht 2012, Nussbaum 2012, Nussbaum 2012a i Olivares 2011*. Analiza badań włączonych do tych opracowań wtórnych potwierdziła poprawność wyszukiwania w wykonanym przeglądzie systematycznym, a wnioski autorów tych przeglądów były zgodne z przedstawionymi w niniejszym raporcie.

### Paliperydon vs placebo

Bezpośrednie porównanie paliperydonu z placebo przeprowadzono w oparciu o pięć badań: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Wszystkie były podwójnie zaślepienymi próbami klinicznymi z randomizacją, o wysokiej jakości (ocena 5 punktów wg Jadad), o podobnym okresie obserwacji (13 tygodni w trzech badaniach, jedynie w próbie *Kramer 2010* okres ten wyniósł 10 tygodni, a w badaniu *Hough 2010* okres ten różnił się dla poszczególnych pacjentów – obserwację prowadzono do momentu



zarejestrowania łącznie 136 przypadków nawrotu choroby). W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe przedstawione w analizowanych badaniach. W większości prób klinicznych oceniano stałe dawki leku, jedynie w *Hough 2010* dawka była dostosowywana do objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 4 analizy *post-hoc* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*) do próby *Pandina 2010* oraz 4 publikacje dotyczące badania *Hough 2010* – *Gopal 2011*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i doniesienie *Sliwa 2012a* – wyniki z tych publikacji również uwzględniono w niniejszej analizie.

#### Skuteczność kliniczna

**Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).** Paliperidon znacznie skuteczniej niż placebo zmniejsza nasilenie objawów choroby – obliczona w wyniku metaanalizy różnica pomiędzy grupami w zmianie od wartości wyjściowej dla dawek 25, 50 oraz 100 mg eq. wyniosły odpowiednio -5,73 (95% CI: -9,03; -2,43),  $p = 0,0007$ , -8,03 (95% CI: -12,12; -3,94),  $p = 0,0001$  oraz -9,86 (95% CI: -12,67; -7,05),  $p < 0,0001$ , wyniki były istotne statystycznie. W przypadku dawki 150 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* obserwowano istotnie większą skuteczność leku w zmniejszaniu objawom niż w grupie placebo: -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66), wynik był znamieny statystycznie ( $p \leq 0,034$ ). W badaniu *Gopal 2010*, gdzie grupa otrzymująca lek w tej dawce była nieliczna, nie stwierdzono znamienych różnic *versus* placebo. Natomiast paliperidon podawany w dawce dostosowywanej do objawów powodował poprawę objawów choroby istotnie wyższą niż w przypadku placebo – różnice pomiędzy tymi grupami wyniosły -8,60 (-11,42; -5,78);  $p < 0,0001$  (badanie *Hough 2010*).

**Procentowa zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.** Ten punkt końcowy przedstawiono jedynie w badaniu *Kramer 2010*. W porównaniu z placebo paliperidon znamienie skuteczniej ( $p \leq 0,001$ ) zmniejszał objawy schizofrenii, a efekt ten zależny jest od wielkości dawki: dla 50 mg eq. różnica procentowej zmiany wyniosła -19,50 (95% CI: -31,13; -

7,87), a dla 100 mg eq. -24,00 (95% CI: -35,53; -12,47).

**Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne.** Dostępne dane pozwalały na przeprowadzenie metaanalizy różnic pomiędzy paliperidonem w dawce 25 oraz 100 mg eq. a placebo. Różnice, wskazujące na korzyść paliperidonu wyniosły -1,61 (95% CI: -2,73; -0,49) oraz -3,08 (95% CI: -4,11; -2,05) punktów, odpowiednio dla dawki 25 oraz 100 mg eq. i były znamienne statystycznie ( $p = 0,0048$  oraz  $p < 0,0001$ ). Paliperidon w dawce 50 oraz 150 mg eq. również zmniejszał objawy pozytywne choroby, odpowiednio: -2,20 (95% CI: -3,91; -0,49),  $p = 0,017$  oraz -3,30 (95% CI: -4,69; -1,91),  $p < 0,001$ , wyniki te były istotne statystycznie i pochodziły z pojedynczych badań

**Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne.** Metaanalizy wykazały, że lek w dawce 25 oraz 100 mg eq. skuteczniej niż placebo zmniejsza negatywne objawy choroby, odpowiednio -0,88 (95% CI: -1,75; -0,02) oraz -1,43 (95% CI: -2,29; -0,57), wyniki te były istotne statystycznie ( $p = 0,0448$  i  $p = 0,0011$ ). Różnica ta w przypadku dawki 150 mg eq. ocenianej w pojedynczym badaniu wyniosła -1,90 (95% CI: -3,12; -0,68) i była znamienna statystycznie ( $p = 0,003$ ). W przypadku dawki 50 mg eq. nie odnotowano istotnych różnic wobec placebo ( $p = 0,053$ ).

**Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne.** Uzyskane w wyniku metaanalizy średnie ważone różnice zmian wyniku ocenianej podskali PANSS dowodzą, że zastosowanie paliperidonu w dawce 25 oraz 100 mg eq. skutkowało znamienie większą poprawą ogólnych objawów psychopatologicznych niż placebo: wyniosły one odpowiednio -3,17 (95% CI: -4,89; -1,45) oraz -4,30 (95% CI: -5,94; -2,66) i wyniki te były istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0003$  oraz  $p < 0,0001$ ).

Na podstawie wyników pojedynczych badań (*Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*) w przypadku dawek 50 i 150 mg eq. różnice były również istotne statystycznie w porównaniu z placebo: odpowiednio: -2,90 (95% CI: -5,41; -0,39),  $p = 0,034$  i -5,10 (95% CI: -7,24; -2,96),  $p < 0,001$ .

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne.** Paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. istotnie skuteczniej redukuje występowanie objawów pozytywnych wchodzących w skład domeny skali PANSS w porównaniu do placebo: średnia ważona różnica między ocenianymi grupami, uzyskana w wyniku metaanalizy wyniosła -2,16 (95% CI: -3,18; -1,15) oraz -2,90 (95% CI: -3,71; -2,09), co było znamionym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$  dla obu porównań). W przypadku dawki 25 mg eq. nie odnotowano istotnych różnic wobec grupy placebo ( $p = 0,0538$ ).

Dla porównania dawki 150 mg eq. z placebo nie wykonano metaanalizy, gdyż dane pochodziły tylko z jednego badania, *Pandina 2010*. Wykazano w nim, że paliperydon efektywniej wpływa na wynik ocenianej domeny poprzez łagodzenie objawów pozytywnych niż placebo – różnica zmian od wartości wyjściowych między grupami wyniosła -2,50 (95% CI: -3,86; -1,14) i była znamionna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne.** Paliperydon znamionnie poprawiał negatywne objawy choroby (ocena jednej z pięciu domen alternatywnego podziału skali PANSS), skuteczniej niż placebo – metaanalizy różnic zmian (od wartości wyjściowej) wyniku punktowego ocenianej domeny przeprowadzone dla dawek 25, 50 oraz 100 mg eq. wobec placebo wykazały istotnie wyższą skuteczność paliperydonu i wyniosły odpowiednio -1,40 (95% CI: -2,31; -0,49), -1,14 (95% CI: -2,07; -0,21) oraz -1,89 (95% CI: -2,57; -1,20), co było istotnym statystycznie wynikiem (odpowiednio  $p = 0,0025$ ,  $p = 0,0162$  oraz  $p < 0,0001$ ).

Również dla dawki 150 mg eq. wykazano istotny efekt, wynik pochodził tylko z jednego badania, *Pandina 2010*. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej domeny oceniającej negatywne objawy choroby pomiędzy lekiem a placebo wyniosła -2,50 (95% CI: -3,80; -1,20) i była znamionna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia.** We wszystkich przeprowadzonych metaanalizach wykazano, że paliperydon (w dawkach 25, 50 i 100 mg eq.) efektywniej poprawia stan chorych niż placebo – średnia ważona zmiana

od wartości wyjściowej analizowanej domeny PANSS była większa w grupie chorych stosujących paliperydon niż w grupie placebo: różnice wyniosły odpowiednio -1,29 (95% CI: -2,12; -0,46), -1,37 (95% CI: -2,16; -0,58) oraz -1,81 (95% CI: -2,44; -1,18). Wyniki te były znamienne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,0023$ ,  $p = 0,0007$  i  $p < 0,0001$ ).

W oparciu o informacje z badania *Pandina 2010* wykazano również, że zmiana od wartości wyjściowej domeny określającej dezorganizację myślenia wskazuje na istotną poprawę w grupie otrzymującej lek w dawce 150 mg eq. wobec grupy placebo: -2,40 (95% CI: -3,49; -1,31),  $p < 0,001$ .

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie.** Metaanalizy różnicy zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość oraz pobudzenie wykazały istotny wpływ paliperydonu w dawce 25, 50 oraz 100 mg eq. na zmniejszanie wspomnianych objawów – średnie ważone różnice wyniku punktowego tej domeny wobec grupy placebo wyniosły odpowiednio -0,85 (95% CI: -1,58; -0,11), -1,22 (95% CI: -1,90; -0,54) oraz -1,52 (95% CI: -2,07; -0,97), co było znamionym statystycznie wynikiem (odpowiednio  $p = 0,0234$ ,  $p = 0,0004$  oraz  $p < 0,0001$ ).

Wyniki z pojedynczego badania *Pandina 2010* również wskazują na istotnie korzystniejsze działanie paliperydonu 150 mg eq. – różnica wobec grupy placebo wyniosła -2,10 (95% CI: -3,05; -1,15), co było znamionym statystycznie wynikiem ( $p < 0,001$ ).

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję.** Dla paliperydonu w dawkach 25 i 50 mg eq. w przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano różnic wobec placebo w skuteczności łagodzenia objawów lękowych i depresyjnych schizofrenii ( $p = 0,1832$  i  $p = 0,1276$ ). W przypadku dawki 100 mg eq. paliperydonu, średnia ważona różnica zmian od wartości początkowej domeny określającej lęk i depresję wyniosła = -1,06 (95% CI: -1,50; -0,62), wynik był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Na podstawie danych z pojedynczej próby *Pandina 2010* oszacowano różnicę zmian od wartości wyjściowej wyniku skali PANSS oceniającej te objawy w grupie otrzymującej paliperydon 150 mg eq.

wobec grupy placebo. Wyniosła ona -0,90 (95% CI: -1,75; -0,05) punktu i była znamienne statystycznie ( $p = 0,01$ ), wskazując na znamienne poprawę w grupie leku.

**Zmiana wyniku skali PSP (*Personal and Social Performance Scale*).** W oparciu o metaanalizę można stwierdzić, że paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. poprawia wynik skali PSP średnio o około 4,5 punktu skuteczniej niż placebo: średnia ważona różnica między grupami wyniosła odpowiednio 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19) oraz 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81), wyniki istotne statystycznie – odpowiednio  $p = 0,0024$  i  $p < 0,0001$ . Metaanaliza danych dla dawki 25 mg eq. nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekiem a placebo ( $p = 0,1624$ ). Poprawę stanu funkcjonalnego pacjenta w porównaniu do placebo odnotowano także dla dawki 150 mg eq. i dawki dopasowanej indywidualnie (dane z pojedynczych badań *Pandina 2010* oraz *Hough 2010*). Dla paliperydonu 150 mg eq. zmiana od wartości wyjściowej była o 6,6 (95% CI: 3,28; 9,92) punktu większa niż w grupie placebo ( $p < 0,001$ ), a w grupie chorych z indywidualnie dopasowaną dawką o 5,70 (95% CI: 3,29; 8,11) punktu ( $p < 0,0001$ ).

**Zmiana wyniku skali CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*) oraz odsetki pacjentów przyporządkowanych do poszczególnych kategorii wg tej skali.** W przypadku większości ocenionych dawek paliperydonu wykazano, że wywiera on znamienne korzystniejszy efekt na ciężkość stanu chorobowego pacjenta w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,01$ ) – jedynie dla grupy chorych leczonych dawką 25 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* oraz przyjmujących paliperydon 50 mg eq. z próby *Gopal 2010* obserwowane różnice względem placebo nie były istotne (odpowiednio:  $p = 0,14$  i  $p = 0,07$ ).

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono również standaryzowane różnice zmian wartości skali CGI-S w grupach paliperydonu w odniesieniu do placebo, które wyniosły: -0,14 (95% CI: -0,37; 0,08) dla dawki 25 mg eq., -0,35 (95% CI: -0,57; -0,13) dla dawki 100 mg eq. oraz -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29) dla dawki 150 mg eq. paliperydonu – wartości te były istotne statystycznie tylko dla dwóch ostatnich dawek, odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ .

W badaniu *Kramer 2010* podano informację, że obie dawki paliperydonu (50 oraz 100 mg eq.) wykazały wyższą skuteczność w redukcji wyniku skali CGI-S w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,004$ ).

W grupie paliperydonu otrzymującej dawkę 50 mg eq. umiarkowany stopień objawów w skali CGI-S osiągnęło 33% chorych, podobnie w grupie placebo (39%), podczas gdy 40% pacjentów otrzymujących lek w dawce 100 mg wykazywało stopień łagodny, bardzo łagodny objawów lub brak choroby według skali CGI-S – były to kategorie z największym odsetkiem chorych. Paliperydon 50 mg eq. istotnie zwiększał prawdopodobieństwo zakwalifikowania chorego do grupy z najłagodniejszymi objawami – RB = 2,84 (95% CI: 1,33; 6,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 17) i wynik ten był istotny. Lek w dawce 100 mg eq. znamienne wpływał na zakwalifikowanie pacjenta do najłagodniejszej kategorii, RB = 3,74 (95% CI: 1,82; 7,98), NNT = 4 (95% CI: 3; 7) co było istotnym statystycznie wynikiem, jednocześnie zmniejszał ryzyko zakwalifikowania pacjenta do grupy o najcięższym stanie klinicznym: RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,48), NNT = 5 (95% CI: 3; 10), wynik istotny statystycznie.

**Odpowiedź na leczenie.** Metaanalizy dla trzech dawek paliperydonu (25, 50 i 100 mg eq.) wykazały, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest wyższe w grupie chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy kontrolnej: odpowiednio RB= 1,56 (95% CI: 1,22; 2,00),  $p = 0,0004$ , RB= 1,43 (95% CI: 1,11; 1,82),  $p = 0,0048$  i RB = 1,73 (95% CI: 1,42; 2,11),  $p < 0,0001$ . Obliczony parametr NNT dla paliperydonu 25 mg eq. wyniósł 8 (95% CI: 5; 17), a dla dwóch pozostałych dawek odpowiednio 10 (95% CI: 6; 34) i 6 (95% CI: 5; 10). Lek w dawce 150 mg eq. również istotnie zwiększał prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, RB = 2,00 (95% CI: 1,40; 2,89);  $p < 0,001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 10), a wynik ten pochodził z pojedynczego badania *Pandina 2010*.

**Częstość występowania nawrotów choroby oraz czas do ich wystąpienia.** Zarówno w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, jak i końcowej badania *Hough 2010* w grupie paliperydonu obserwowano istotnie mniejszy odsetek chorych z nawrotem choroby w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: 10% vs 34% i 18% vs 48%).

Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było znacząco niższe w grupie otrzymującej lek wobec grupy placebo: RR = 0,28 (95% CI: 0,17; 0,47); NNT = 5 (95% CI: 4; 7) oraz RR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,51); NNT = 4 (95% CI: 3; 5) w przypadku odpowiednio analizy wstępnej oraz końcowej, wyniki były istotne statystycznie.

U pacjentów z grupy paliperydonu nawrót choroby występował znacząco (p < 0,0001) później niż w przypadku chorych z grupy placebo HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wstępnej (z ang. *interim*) (p < 0,0001, lek vs placebo).

**Jakość snu oraz występowanie senności w ciągu dnia.** Zarówno w przypadku dawki 100, jak i 150 mg eq. zaobserwowano istotną poprawę jakości snu w porównaniu do placebo (p ≤ 0,03), nie odnotowano różnic wobec placebo w ocenie senności w ciągu dnia (p ≥ 0,26) w żadnej z analizowanych grup paliperydonu (Pandina 2010).

#### Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa stosowania paliperydonu z placebo w większości przypadków nie wykazało znaczących różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy grupami.

Dla porównania dawki **25 mg eq.** paliperydonu z placebo, ryzyko wystąpienia **zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności i pogorszenia objawów schizofrenii** okazało się znacząco niższe u chorych leczonych paliperydonem, odpowiednio: RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), NNT = 9 (95% CI: 5; 246) i RR = 0,62 (95% CI: 0,38; 1,00), jednak wynik był bliski granicy istotności (p = 0,0487). Natomiast prawdopodobieństwo **zwiększenia masy ciała** było istotnie większe w grupie chorych leczonych tą dawką paliperydonu niż w grupie placebo, RR = 10,75 (95% CI: 1,06; 110,15), NNH = 27 (95% CI: 11; 62).

U pacjentów leczonych paliperydonem w dawce **50 mg eq.** wykazano istotnie mniejsze ryzyko **przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności**, niż w grupie placebo – odpowiednio RR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96), p = 0,038, NNT = 25 (95% CI: 13; 278)

i RR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,0029, NNT = 9 (95% CI: 6; 25). Natomiast **ból kończyn, zwiększenie masy ciała i zwiększenie masy ciała o przynajmniej 7%** obserwowano istotnie rzadziej u chorych, którym podawano placebo niż 50 mg eq. paliperydonu – odpowiednio RR = 4,31 (95% CI: 1,02; 18,39), NNH = 21 (95% CI: 9; 1598); RR = 5,78 (95% CI: 1,01; 32,96), p = 0,0484, NNH = 30 (95% CI: 16; 215) i RR = 3,45 (95% CI: 1,42; 8,42), p = 0,0065, NNH = 14 (95% CI: 9; 48).

W przypadku porównania **100 mg eq.** paliperydonu z placebo, **wystąpienie pogorszenia objawów schizofrenii, zaburzenia psychotyczne oraz przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych lub z powodu braku skuteczności** odnotowywano istotnie rzadziej u pacjentów, którym administrowano lek. Oszacowane ryzyko względne wyniosło odpowiednio: dla pogorszenia objawów schizofrenii RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,91), p = 0,0174, NNT = 25 (95% CI: 13; 117); dla zaburzeń psychotycznych RR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98), p = 0,0398, NNT = 30 (95% CI: 16; 334); dla przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych RR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,78), p = 0,0081, NNT = 20 (95% CI: 12; 60) i z powodu braku skuteczności RR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79), p = 0,002, NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Z kolei ryzyko wystąpienia **bólu kończyn, bólu w miejscu iniekcji, zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%**, a także **reakcji w miejscu iniekcji** było znacząco wyższe w grupie stosującej 100 mg eq. paliperydonu w placebo – odpowiednio RR = 5,73 (95% CI: 1,43; 22,92), p = 0,0135, NNH = 27 (95% CI: 16; 102); dla bólu w miejscu iniekcji RR = 2,72 (95% CI: 1,15; 6,47), p = 0,0234, NNH = 25 (95% CI: 15; 200), dla zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7% RR = 2,12 (95% CI: 1,14; 3,93), p = 0,0174, NNH = 24 (95% CI: 13; 132) i dla reakcji w miejscu iniekcji RR = 18,07 (95% CI: 1,81; 183,02), NNH = 16 (95% CI: 8; 36).

Stosowanie dawki **150 mg eq.** paliperydonu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia **bólu w miejscu iniekcji, nadmiernego napięcia mięśniowego, uspokojenia polekowego, zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%** oraz **reakcji w miejscu iniekcji**, w porównaniu do podawani placebo: dla bólu w miejscu iniekcji RR = 2,78 (95% CI: 1,19; 6,49), p = 0,0184, NNH = 21 (95% CI: 11; 334); dla zwiększonego napięcia mięśniowego



RR = 13,50 (95% CI: 1,97; 91,95), NNH = 11 (95% CI: 5; 43); dla uspokojenia polekowego RR= 4,59 (95% CI: 1,15; 18,30), p = 0,0307, NNH = 34 (95% CI: 17; 488); dla zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7% RR = 2,50 (95% CI: 1,20; 5,24), p = 0,0149, NNH = 17 (95% CI: 10; 100) i dla reakcji w miejscu iniekcji RR = 22,21 (95% CI: 2,03; 243,88), NNH = 13 (95% CI: 5; 55).

Ponadto u chorych, którym paliperidon podawano w dawce indywidualnie dopasowanej, ryzyko wystąpienia **depresji** było o 93% mniejsze w porównaniu do placebo, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,66), NNT = 30 (95% CI: 14; 51), natomiast **zwiększenie masy ciała** oraz **działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym** obserwowano znamienne częściej w grupie leczonej aktywną interwencją – odpowiednio RR = 7,43 (95% CI: 1,93; 28,92), NNH = 16 (95% CI: 10; 36) i RR = 2,97 (95% CI: 1,03; 8,63), NNH = 26 (95% CI: 13; 799).

Średnie ważone różnice **zmian masy ciała** pacjentów dla paliperidonu w dawce 50 mg eq. oraz 100 mg eq. były istotne statystycznie (dla dawki 50 mg eq. 0,96 [95% CI: 0,41; 1,50], p = 0,0006, a dla dawki 100 mg eq. 1,88 [95% CI: 1,25; 2,52], p < 0,0001) i wskazywały na większy wzrost masy ciała w tych grupach w odniesieniu do placebo.

Porównanie median zmiany wyników wg skal SAS (*Sipson-Angus Scale*) oraz AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), oceniających parkinsonizm polekowy i ruchy mimowolne, wykonane przez autorów publikacji *Nasrallah 2010*, wykazało istotne statystycznie różnice w skali SAS dla grupy otrzymującej paliperidon w dawce 50 mg eq. w porównaniu do placebo (p = 0,045). Wyniki porównań dla pozostałych dawek paliperidonu i skal nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, podobnie oceny zmian wg skali BARS (*Barns Akathisia Rating Scale*).

Autorzy publikacji *Gopal 2010* zaobserwowali podobną, niewielką częstość występowania działań niepożądanych związanych z nieprawidłową glikemią w grupie przyjmującej paliperidon, jak i w grupie placebo, ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 1,02 (95% CI: 0,27; 3,81). Jednak autorzy badania zaznaczają, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił ten punkt końcowy, z wyjąt-

kiem jednego z grupy placebo, obciążeni byli cukrzycą w wywiadzie. Autorzy badań *Pandina 2010* oraz *Nasrallah 2010* nie odnotowali żadnego przypadku działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy, zarówno w grupie otrzymującej paliperidon, jak i placebo. W próbie *Pandina 2010* nie zaobserwowano także istotnych klinicznie zmian w stężeniu glukozy na czczo w porównaniu do wartości początkowych w żadnej z analizowanych grup paliperidonu.

W przypadku stężenia prolaktyny, u wszystkich pacjentów (zarówno kobiet, jak i mężczyzn) leczonych paliperidonem (dla każdej z dawek) odnotowano istotne zwiększenie stężenia tego hormonu, w porównaniu do placebo.

Częstości zgonów obserwowane w cytowanych badaniach były niskie, nie przekraczały 1% badanej grupy i nie różniły się pomiędzy chorymi otrzymującymi paliperidon oraz placebo.

#### Wyniki dodatkowych analiz *post-hoc*

W podgrupie chorych ze znaczącym lub ciężkim stopniem zaawansowania choroby (*Alphs 2011*, badanie *Pandina 2010*) leczenie paliperidonem w najwyższej dawce (150 mg eq.) skutkowało poprawą objawów psychiatrycznych już w 4. dniu badania, w porównaniu do placebo. W przypadku kolejnych iniekcji, obserwowana poprawa sugeruje efekt zależny od dawki. Nie stwierdzono żadnych niespodziewanych zdarzeń w ocenie bezpieczeństwa leku, natomiast najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  w którejkolwiek z grup leczonych paliperidonem) u chorych otrzymujących paliperidon były ból głowy, bezsenność, zaostrzenia schizofrenii, ból w miejscu podania leku oraz pobudzenie.

Wśród chorych otrzymujących doustny rysperydon w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*, badanie *Pandina 2010*) leczenie paliperidonem w dawce 100 oraz 150 mg eq. znamienne poprawiało objawy choroby, ogólną ocenę choroby oraz ogólne funkcjonowanie chorych, w porównaniu do placebo, a profil bezpieczeństwa w tej grupie nie różnił się od ogólnego profilu bezpieczeństwa paliperidonu. Najczęściej ( $\geq 10\%$ ) obserw o-

wanymi działaniami niepożądanymi w tej podgrupie chorych były bezsenność, lęk oraz ból głowy.

Z kolei publikacje *Bossie 2011a* oraz *Sliwa 2012* prezentowały wyniki w podgrupach chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat), o odpowiednio dla badań *Pandina 2010* oraz *Hough 2010* (w przypadku drugiej publikacji chorych z niedawno zdiagnozowaną chorobą porównano z tymi, u których schizofrenia trwała dłużej niż 5 lat), głównie dla oceny bezpieczeństwa. Ogółem, lek był dobrze tolerowany u chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią i nie stwierdzono żadnych nieoczekiwanych odstępstw od ogólnego profilu bezpieczeństwa paliperydonu. W większości przypadków nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych u chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią oraz u chorych, gdzie choroba trwała dłużej, z wyjątkiem kilku parametrów związanych z prolaktyną (działania te wykazywały tendencję do częstszego występowania w grupie chorych niedawno zdiagnozowanych). Podobne wnioski wynikają z analizy w podgrupie chorych wyróżnionych ze względu na wartość wskaźnika BMI, przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2012a* (badanie *Hough 2010*).

W publikacji *Gopal 2011* autorzy przedstawili wyniki dla dodatkowej fazy badania *Hough 2010* (faza OLE), natomiast w kolejnej, *Kozma 2011*, przedstawiono informacje na temat częstości hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji tego badania. Ogółem, z 388 chorych włączonych do badania, 288 (74,2%) ukończyło fazę OLE. Zarówno pozytywne, jak również negatywne objawy choroby, a także codzienne funkcjonowanie oraz społeczne (*personal and social*) uległy poprawie w rocznej fazie dodatkowej badania. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: bezsenność (7%), pogorszenie objawów schizofrenii (6%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (6%), ból głowy (6%) oraz wzrost masy ciała (6%). Działania niepożądane potencjalnie związane z prolaktyną wystąpiły u 13 (3%) chorych, w większości kobiet, jednak żadne z tych działań nie skutkowało przedwczesnym zakończeniem leczenia. Objawy związane z układem pozapiramidowym odnotowano u 25 (6%) chorych i najczęściej obserwowano drżenia ( $n = 8$ , 2%). Na końcu fazy OLE, zaczerwienienie w miejscu iniekcji

odnotowano u  $\leq 4\%$  chorych. Brak bólu w miejscu iniekcji stwierdzono u 82-87% chorych. Podczas badania *Hough 2010* liczba hospitalizacji uległa znamiennej zmniejszeniu, zarówno w fazie z podwójnym zaślepieniem (78% zmniejszenie,  $p = 0,005$ ), jak i w fazie OLE (od początku badania 88,6% zmniejszenie,  $p < 0,001$ ).

Publikacja *Bossie 2011* przedstawiała z kolei dodatkową analizę do badania *Pandina 2010*, w której przedstawiono ocenę czasu do wystąpienia skuteczności leku (definiowanego jako pierwszy punkt czasowy, w którym paliperydon okazał się istotnie skuteczniejszy w poprawie punktacji skali PANSS w porównaniu do placebo) i bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych z 4., 8., 22. i 36. dnia badania. W przypadku paliperydonu podawanego w dawce 150 mg eq. pierwszego dnia, obserwowano zmienną poprawę objawów choroby w porównaniu do placebo; efekt ten utrzymywał się po podaniu dawki 100 mg eq. w 8. dniu badania, a w przypadku kolejnych dawek obserwowano zależność efektu leczenia od zastosowanej wielkości dawki. Nie odnotowano żadnych niespodziewanych wyników odnośnie bezpieczeństwa paliperydonu, zarówno po pierwszym tygodniu, jak i po miesiącu od podania pierwszej dawki leku.

#### Paliperydon vs rysperydon

Bezpośrednią ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliperydonu w porównaniu do rysperydonu (obydwa w postaci domięśniowej) wykonano w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*. Badania te miały na celu wykazanie, że paliperydon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon (tzw. ocena „*noninferiority*”), co stwierdzano w przypadku uzyskania wartości dolnego przedziału ufności, obliczonego dla różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy analizowanymi grupami, większego niż -5 (kryterium „*noninferiority*”), a w *Li 2011*: -5,5.

Zidentyfikowano również dwie analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2011* – publikację *Gopal 2011a* i doniesienie konferencyjne *Sliwa 2011a*; w pierwszej analizie porównano skuteczność paliperydonu podawanego w iniekcji ze skutecznością doustnego rysperydonu, podawanego jako terapia wprowadzająca do rysperydonu domięśniowego (analiza

dotyczyła pierwszego miesiąca badania), a w drugiej analizie prezentowano wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

#### Skuteczność kliniczna

**Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.** W przypadku oceny głównego punktu końcowego, jakim była zmiana całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych, we wszystkich badaniach w obydwu grupach (paliperydon vs rysperydon) wykazano poprawę objawów choroby, jednak oszacowana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, WMD = 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38),  $p = 0,226$ . Analiza w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią z badania *Pandina 2011* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w grupie paliperydonu wobec rysperydonu w zmianie ogólnego wyniku skali PANSS (*Sliwa 2011a*).

W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano, że paliperydon ma nie mniejszą skuteczność niż rysperydon – w obydwu badaniach dolny przedział ufności był większy niż odpowiednio -5,5 i -5. Natomiast w próbie *Fleischhacker 2012* kryterium „noninferiority” nie zostało spełnione, dolny przedział ufności dla różnicy zmian pomiędzy grupami był mniejszy niż -5 (w badaniu tym zastosowano jednak zbyt niską dawkę inicjującą, przez co chorzy nie osiągnęli stężenia docelowego).

**Zmiana wyniku podskal PANSS oceniających objawy pozytywne, negatywne i psychopatologiczne.** Dane dotyczące takiej oceny przedstawili tylko autorzy badania *Li 2011*. Jedynie w przypadku podskali oceniającej objawy pozytywne wykazano, że paliperydon w istotnie mniejszym stopniu niż rysperydon redukuje jej wynik, MD = 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14). W pozostałych nie stwierdzono różnic między grupami.

**Zmiana wyniku poszczególnych domen PANSS.** Dla żadnej z domen skali PANSS (oceniających objawy pozytywne, negatywne, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie, lęk i depresję) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian uzyskiwanego wyniku w czasie.

Dane dotyczące takiej oceny pochodziły z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*.

**Zmiana wyniku skali PSP.** Średnia ważona różnica zmian wyniku skali PSP obliczona dla danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* wyniosła -0,63 (95% CI: -1,86; 0,60). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,3136$ ). Uwzględnienie danych z badania *Li 2011* nie zmieniło jakościowo wnioskowania. W badaniu *Fleischhacker 2012* podobny odsetek chorych w obu grupach (43-46%) uzyskał poprawę wyniku skali PSP.

**Zmiana wyniku skali CGI-S.** W wyniku metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi paliperydon w porównaniu do rysperydonu w zmniejszaniu wyniku skali CGI-S: WMD = 0,09 (95% CI: -0,11; 0,28),  $p = 0,3684$ . Dodatkowa analiza uwzględniająca dane z badania *Li 2011* potwierdziła wnioskowanie, że obydwa leki w podobny sposób wpływają na nasilenie schizofrenii.

**Zmiana wyniku skali SDS.** W badaniu *Pandina 2011* w obu grupach uzyskano poprawę objawów negatywnych u chorych (ujemna zmiana wyniku skali SDS). Leki w podobny sposób wpływały na zmianę wyniku tej skali – nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zmian pomiędzy grupami.

**Odpowiedź na leczenie.** Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie paliperydonem w porównaniu do rysperydonu wyniosło 0,94 (95% CI: 0,69; 1,29). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,7018$ ). Uwzględnienie danych z badania *Li 2011* potwierdziło powyższe wnioskowanie.

#### Bezpieczeństwo

Paliperydon w postaci domięśniowej charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do rysperydonu podawanego domięśniowo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania TEAEs (*treatment-emergent adverse events*) ogółem, a także zgonów. Również odsetek pacjentów kończących przedwcześnie leczenie z powodu TEAEs oraz poważnych TEAEs nie różnił się zamiennie pomiędzy grupami stosującymi pali-

perydon a otrzymującymi rysperydon. Poważne TEAEs obserwowano znacznie częściej u chorych leczonych do 53 tygodni paliperydonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61), p = 0,0182, NNH = 35 (95% CI: 19; 200).

Spośród poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice w częstości ich występowania odnotowano dla akatyzi. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia akatyzi u chorych leczonych do 53 tygodni paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94), p = 0,016, NNT = 40 (95% CI: 22; 200).

Ogółem tolerancja w miejscu iniekcji była dobra, a większość AEs związanych z miejscem podania była łagodna. Ból w miejscu iniekcji występował istotnie częściej u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych z grupy rysperydonu, RR = 6,16 (95% CI: 2,61; 14,50), p < 0,0001, NNH = 28 (95% CI: 20; 46). W ocenie pacjentów w obydwu grupach ból w miejscu iniekcji osiągał najwyższe wartości po podaniu pierwszego zastrzyku, a średnie nasilenie bólu zmniejszało się w czasie. Pozostałe reakcje w miejscu iniekcji (takie jak stwardnienie i opuchlizna) występowały z podobną częstością w obu grupach.

Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był podobny w obydwu grupach, z wyjątkiem hiperkinezy, która występowała istotnie rzadziej u pacjentów leczonych przez 53 tygodnie paliperydonem niż rysperydonem w ramach badania *Fleischhacker 2012*, RR = 0,60 (95% CI: 0,37; 0,99), NNT = 26 (95% CI: 13; 11157). Akatyza raportowana była rzadko (< 3%) i nie skutkowała zakończeniem leczenia u żadnego z pacjentów. W badaniu *Fleischhacker 2012* nie odnotowano przypadków dyskinez późnych, a w próbie *Pandina 2011* to działanie niepożądane stwierdzono u dwóch pacjentów (po jednym w każdej z grup), żaden z przypadków nie był ciężki ani poważny. W badaniu *Fleischhacker 2012* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku pogorszenia objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych stosujących dodatkowo leki

anty-EPS, RR = 0,89 (95% CI: 0,63; 1,25), p = 0,4948. Odsetek chorych wymagających leków anty-EPS na końcu okresu obserwacji zmniejszył się w każdej z grup.

Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy oraz z prolaktyną występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

W analizie *post-hoc* zaprezentowanej w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a*, dotyczącej chorych uczestniczących w badaniu *Pandina 2011*, z diagnozą schizofrenii w czasie ≤ 5 lat przed rozpoczęciem udziału w tej próbie uzyskano podobne wyniki oceny bezpieczeństwa jak w analizie dla populacji ogólnej. Ogółem bezpieczeństwo stosowania paliperydonu i rysperydonu było podobne, z wyjątkiem oceny bólu w miejscu iniekcji, który raportowany był znacznie częściej u chorych otrzymujących paliperydon (5,2% vs 0,7%). Częstość pozostałych działań niepożądanych opisywanych w tej analizie była podobna w obu grupach. Również w przypadku oceny objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal AIMS, BARS i SAS nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku, który w obydwu grupach był < 1. Średnia masa chorych ciała wzrosła o 1,7 kg w obu grupach (p = 0,981). Także średnia zmiana stężenia prolaktyny nie różniła się pomiędzy grupami – średnie zmiany wyniosły 7,8 i 14,2 ng/ml odpowiednio w grupie paliperydonu i rysperydonu, p = 0,166.

#### Paliperydon – poszerzona ocena

Poszerzona ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa paliperydonu obejmowała badania *Hough 2009*, *Hough 2010* oraz *Coppola 2012*. W przypadku pierwszego z nich porównano dwa miejsca iniekcji – w mięsień pośladkowy oraz naramienny. W drugim badaniu, *Hough 2010*, przedstawiono wyniki z fazy wstępnej oraz ustalania dawki – wszyscy pacjenci biorący udział w tych fazach badania otrzymywali paliperydon. W próbie *Coppola 2012* oceniono efektywność paliperydonu w dawce 150 mg eq. (obecna była również grupa z elastycznym schematem dawkowania, w której znaleźli się chorzy nie tolerujący maksymalnej dawki paliperydonu) stosowanego u chorych ze schizofrenią.



**Skuteczność kliniczna**

**Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS w określonych tygodniach leczenia.** W fazie przejściowej badania *Hough 2010* (9 pierwszych tygodni leczenia) obserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS – o 9,72 punktów w porównaniu do wartości wyjściowej. W kolejnej części badania, fazie ustalania dawki (następne 24 tygodnie po fazie przejściowej) obserwowano dalsze zmniejszenie wyniku ogólnego tej skali – o 7,12 punktów w 29 tygodniu leczenia, oraz o 7,58 w 33 tygodniu, kiedy rozpoczęto fazę z randomizacją.

W badaniu *Hough 2009*, gdzie porównywano dwa różne miejsca iniekcji leku, również przedstawiono zmianę ogólnego wyniku skali PANSS. Mediana zmian (i zakres) całkowitego wyniku tej skali w ciągu 25 tygodni leczenia wykazała brak lub niewielkie zmiany w poszczególnych grupach – dla dawek 50, 75 oraz 100 mg eq. mediana ta wyniosła odpowiednio -1,5 (zakres: -40; 74), -2,0 (zakres: -19; 65) oraz 0,0 (zakres: -28; 42) w przypadku sekwencji DG (13 tygodni iniekcji w miesiąc naramienny, 12 w poślądkowy), a także 2,0 (zakres: -31; 76), 0,0 (zakres: -39; 64) oraz -3,5 (zakres: -20; 68) dla sekwencji GD (13 tygodni iniekcji w miesiąc poślądkowy, 12 w naramienny).

Całkowity średni wynik skali PANSS pozostawał stały podczas badania *Coppola 2012* – zmiany od wartości początkowej wyniosły -0,08 oraz -2,70 punktów, odpowiednio w grupach otrzymujących paliperydon w stałej dawce 150 mg eq. oraz w grupie z elastycznym dawkowaniem. Spośród 212 chorych uwzględnionych w badaniu, 209 miało przynajmniej jeden wynik oceny objawów psychiatrycznych poza wyjściowym. Autorzy publikacji podali również, że ogółem 30% chorych uzyskało  $\geq 30\%$  poprawę ogólnego wyniku skali PANSS. U 204 chorych stwierdzono pogorszenie wyniku PANSS, 25% tych chorych miało pogorszenie wynoszące  $\geq 30\%$ .

**Ocena wg skali CGI-S.** Wyniki dla tej skali przedstawiono w badaniu *Hough 2010*, w postaci odsetka pacjentów uzyskujących określony stopień ciężkości choroby. Zarówno na początku, jak i końcu badania, większość chorych (odpowiednio 75% i 54%) wykazywała umiarkowany lub łagodny sto-

pień ciężkości choroby. Na podstawie zmian wyników skali CGI-S autorzy badania stwierdzili, że pogorszenie choroby nastąpiło u 21% chorych, a poprawa lub brak zmian u pozostałych 79% pacjentów.

Autorzy badania *Coppola 2012* zaznaczyli, że nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w średnich wartościach wyników PSP oraz CGI-S w analizowanych grupach, a choroba była ustabilizowana podczas okresu leczenia.

**Bezpieczeństwo****Ocena bezpieczeństwa w badaniu Hough 2010.**

W trakcie fazy przejściowej oraz ustalania dawki najczęstszymi działaniami niepożądanymi (obserwowanymi u 5% chorych) była bezsenność (15,3%), lęk (9,7%), ból głowy (9,2%), wystąpienie objawów schizofrenii (7,1%) i zwiększenie masy ciała (6,5%). Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych był mały – wynosił 6%. Poważne działanie niepożądane odnotowano u 14% pacjentów, natomiast u mniej niż 1% chorych obecne były działania niepożądane prowadzące do zgonu, również zgon po zakończeniu badania odnotowano u < 1% uczestników. Odsetek chorych, u których występowały działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był niski. Tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Hough 2009.**

W badaniu porównywano dwa miejsca iniekcji (miesiąc poślądkowy [G] oraz naramienny [D]), w trakcie pierwszego okresu leczenia odnotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane: w grupie GD (sekwencja poszczególnych miejsc iniekcji) łącznie u 61,0% chorych, a w grupie DG – u 64,3%. Częstości działań niepożądanych były podobne dla różnych dawek leku (50, 75, 100 mg eq.) i mieściły się w zakresie 58%-65% dla grupy GD i 61%-67% w grupie DG. W trakcie ostatnich 8 tygodni każdego z okresów leczenia, nie wykazano istotnych różnic proporcji pacjentów raportujących jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działanie niepożądane zarówno w grupie DG (łącznie dla wszystkich dawek 39,6% vs 34,4%, pierwszy vs drugi okres), jak również GD (łącznie dla wszystkich dawek 35,9% vs 33,7%).

**Działania niepożądane w trakcie leczenia.** Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia było łagodnych lub umiarkowanych (z wyjątkiem zaburzeń psychotycznych i pobudzenia), a ich ciężkość nie była związana ze stosowaną dawką paliperydonu. 43% działań niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem. Podczas pierwszego okresu leczenia u osób, którym administrowano lek w miesiąc naramienny jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 64% pacjentów i u 63% chorych, którym lek wstrzykiwano w miesiąc pośladkowy. W trakcie pierwszego okresu leczenia w trakcie administracji paliperydonu w miesiąc pośladkowy najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bezsenność (15%), ból głowy (10%), pobudzenie (9%), lęk (7%) i tachykardia (5%), a podczas administracji w miesiąc naramienny bezsenność (14%), lęk (13%), ból głowy (12%), pobudzenie (9%) i zapalenie nosogardzieli (5%). W przypadku drugiego okresu leczenia działania niepożądane obserwowano rzadziej (51% i 46%, odpowiednio podczas iniekcji w miesiąc naramienny i pośladkowy). Najczęściej odnotowywano bezsenność (8%), lęk (7%), zwiększenie masy ciała (7%), ból w miejscu iniekcji (7%), ból głowy (5%) i tachykardię (5%) podczas iniekcji w miesiąc naramienny, a podczas wstrzyknięć w miesiąc pośladkowy – zaburzenia psychotyczne (6%), bezsenność (5%) i tachykardia (5%).

**Poważne działania niepożądane.** Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane częściej obserwowano w trakcie pierwszego okresu leczenia (6%) niż drugiego (2%), z czego najczęstszymi były zaburzenia psychiczne.

**Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.** Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji paliperydonu obserwowano u podobnego odsetka pacjentów w trakcie administracji leku w miesiąc naramienny (6%) i w miesiąc pośladkowy (4%). Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia związanym z miejscem iniekcji był ból.

**Działania niepożądane związane z samobójstwem.** Działania niepożądane związane z samobójstwem (takie jak popełnienie samobójstwa, myśli i próby samobójcze, samookaleczenia) odnotowano u 5

(2%) chorych (włącznie z pacjentem który popełnił samobójstwo).

**Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi.** W trakcie badania działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi występowały rzadko i większości były łagodne – w pierwszym okresie leczenia wystąpiły u 10% oraz 7% chorych (iniekcja w miesiąc pośladkowy oraz naramienny), natomiast w czasie drugiego okresu leczenia takie działania odnotowano odpowiednio u 6% i 2% chorych. Do najczęstszych ( $\geq 2\%$ ) należały akatyzyja (3%,  $n = 8$ ), skurcze mięśni (2%,  $n = 4$ ) i drżenie (2%,  $n = 4$ ). Wyniki skali oceniającej EPS nie uległy klinicznie istotnej zmianie. W trakcie próby klinicznej leki anty-EPS (antycholinergiki) podawano 25 (10%) pacjentom. Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS był największy w grupie DG z dawką paliperydonu 100 mg eq. (15%), a najmniejszy w grupie GD z dawką 100 mg eq. (3%).

**Działania niepożądane związane z prolaktyną.** W trakcie badania stężenie prolaktyny zwiększyło się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Średni wzrost na końcu badania wynosił od 5,81 do 16,67 ng/ml u mężczyzn i 0,00 do 43,11 ng/ml u kobiet. Większy wzrost u kobiet odnotowano w grupach stosujących paliperydon w dawce 75 i 100 mg eq. niż w trakcie leczenia dawką 50 mg eq. tego leku. U dwóch chorych w pierwszym okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane prawdopodobnie związane z prolaktyną: mlekotok i zmniejszenie libido.

**Inne działania niepożądane.** Nie wystąpiły klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych była mała we wszystkich grupach (-1,0 do 0,5 kg), z wyjątkiem grupy DG stosującej dawkę 75 mg eq. – wzrost masy ciała o 2,6 kg. W trakcie badania nie wystąpił żaden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego ani dyskinezy późnej.

**Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.** Podobne odsetek chorych kończył leczenie z powodu działań niepożądanych w trakcie obydwu sekwencji podawania paliperydonu – 8,6% i 6,5% odpowiednio w grupie DG i GD.

ryzyko zakończenia leczenia z tego powodu nie różniło się znamienne między grupami.

**Zgony.** W badaniu odnotowano 2 zgony (obydwa wystąpiły w trakcie pierwszego okresu leczenia), po jednym w każdej z grup sekwencji administracji paliperydonu – jeden pacjent zmarł z powodu aspiracji treści żołądkowej (po randomizacji, ale przed otrzymaniem leku), a drugi popełnił samobójstwo (zgon nie został uznany za związany z leczeniem).

#### **Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012.**

Najczęściej (10% lub więcej przypadków) obserwowano zapalenie śluzówki nosa oraz gardła (17,5%), bezsenność (15%) i ból w miejscu podania (15%), tachykardię (13%) oraz ból głowy (13%). Poważne TEAE wystąpiły u 15,6% chorych, przy czym wśród nich najczęściej stwierdzano pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychotyczne (3%).

Ogółem, 27 chorych (12,7%, 22 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperydonu, oraz 5 w grupie otrzymującej elastyczny schemat dawkowania) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu TEAE, natomiast 11 chorych (5,2%, 10 oraz 1 chorych odpowiednio w rozpatrywanych grupach) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu poważnych TEAE. Żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku.

Zwiększenie masy ciała o 7% lub więcej odnotowano u 55 (27%) chorych biorących udział w badaniu. Na końcu okresu obserwacji, średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, średnio o 2,5 (SD: 5,41) kg. TEAE związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego (EPS) wystąpiły u 50 chorych (24%), 38 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperydonu (20%) oraz 12 (46%) z grupy o elastycznym schemacie dawkowania. Większość tych działań niepożądanych występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Działania niepożądane TEAE związane potencjalnie z gospodarką prolaktyny wystąpiły u 41 chorych (19%) łącznie, 30 z grupy otrzymującej paliperydon w stałej dawce i 11 otrzymujących ten lek w elastycznym schemacie dawkowania. Działania

te doprowadziły do przedwczesnego zakończenia leczenia u 3 pacjentów.

W badaniu *Coppola 2012* przedstawiono również analizę w podgrupie chorych otrzymujących paliperydon 150 mg eq. przez cały okres badania, oraz w podgrupie chorych którzy wymagali zmniejszenia dawki. Ogółem, TEAEs odnotowano u 87 (83,7%) chorych otrzymujących przez cały okres badania maksymalną dawkę paliperydonu (150 mg eq.), oraz u 97 (89,8%) chorych nie kończących badania na maksymalnej dawce leku, częstości te były więc zbliżone. W przypadku poważnych TEAE mniejszy ich odsetek obserwowano u chorych otrzymujących przez cały czas maksymalną dawkę – 4,8% (5 chorych), w porównaniu do chorych nie kończących leczenia na maksymalnej dawce leku – 28 (25,9%).

## Wnioski

**P**aliperydon, aktywny metabolit rysperydonu, w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzyknięć domięśniowych, jest istotnie skuteczniejszy od placebo w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, co zostało potwierdzone w wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem.

Jest on także jest nie mniej skuteczny niż rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu, przy czym umożliwia kontrolę objawów schizofrenii bez konieczności doustnej suplementacji i jest administrowany rzadziej – jeden raz w miesiącu, podczas gdy rysperydon wymaga stosowania co 14 dni. Jest to szczególnie ważne w populacji chorych, gdzie te leki znajdują zastosowanie w polskich warunkach, tj. u pacjentów, u których doszło do nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy.

Obydwa leki charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa, chociaż w przypadku paliperydonu obserwowano znamienne częściej ból w miejscu iniekcji, natomiast u chorych leczonych rysperydonem istotnie częściej występowały akatyzyja oraz hiperkinezy.



# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania palmitynianu paliperydonu (Xeplion®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią.

## 1.2 Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1 Schizofrenia (ICD-10: F20)

Schizofrenia to choroba występująca na całej kuli ziemskiej, niezależnie od płci, rasy, poziomu zaawansowania cywilizacyjnego. Jest to termin trudny do zdefiniowania – określa się go jako zaburzenie lub grupę zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości (Meder 2004). Nazwa pochodzi od greckiego słowa *schizis*, oznaczającego „rozpad”, „rozszczenie”, a więc potoczne rozumienie tego słowa jako „rozdwojenie” jest niewłaściwe i mylące. U chorych na schizofrenię dochodzi do zakłóceń ważnych procesów psychicznych, które decydują o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, reakcji na otoczenie. Dlatego osoba dotknięta tą chorobą może mieć trudności z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami. Osoba chora doświadcza niejako rozszczępienia pomiędzy myśleniem a odczuwaniem i jest to istotą procesu chorobowego (Meder2004). Schizofrenia jako jednostka chorobowa po raz pierwszy została opisana w 1911 roku przez szwajcarskiego psychiatrę Paula Eugen’a Bleuler’a i zastąpiła używane wówczas pojęcie *dementia praecox*, czyli otępienie wczesne (termin wprowadzony do medycyny przez Arnolda Picka, a spopularyzowany przez Emila Kraepelina) (Czernikiewicz 2008).

#### 1.2.1.1 Epidemiologia

Na schizofrenię cierpi około 50 milionów ludzi na świecie. Choroba dotyczy w przybliżeniu 1 procenta populacji w skali globalnej (Meder 2004). W Polsce liczebność populacji chorych ocenia się na około 400 tys. osób (Biała Księga 2011). W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że chorobą jest dotkniętych ponad 2 mln dorosłych obywateli. Zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 do 30 na 100 tysięcy osób rocznie. U mężczyzn choroba objawia się wcześniej, średni wiek rozpoznania wynosi 15-24 lata, a u kobiet 25-34 (Castle 1991 za Araszkiwicz 2006). Mężczyźni chorują 1,4 razy częściej niż kobiety (Aleman 2003, McGrath 2004), a zamieszkiwanie zurbanizowanego środowiska zwiększa 1,5-krotnie ryzyko zachorowania (Pedersen 2006). Schizofrenia charakteryzuje się wysoką chorobowością, wczes-

snym wystąpieniem choroby, jej przebieg jest przewlekły i wyniszczający, wymaga częstych hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów, ma niekorzystny wpływ na jakość życia pacjenta.

### 1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Schizofrenia należy do tzw. chorób złożonych, które nie są dziedziczone zgodnie z prawami Mendla. Etiologia wiąże się z występowaniem interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Dziedziczona jest nie choroba, ale predyspozycja do zachorowania, na której ujawnienie wpływ mają niekorzystne czynniki środowiskowe (Hauser 2007). Obecnie wyróżnia się dwa modele dziedziczenia wielogenowego. Model oligogeniczny zakłada udział kilku genów o umiarkowanym efekcie, natomiast drugi model – poligeniczny, sugeruje współdziałanie dużej liczby genów o małym efekcie działania. Każdy z genów osobno prawdopodobnie tylko częściowo przyczynia się do wystąpienia choroby, ale łącznie ich efekty sumują się i/lub dochodzi do interakcji pomiędzy nimi. Ponadto czynniki środowiskowe mogą wpływać na stopień ekspresji i wzajemne oddziaływania pomiędzy genami (Hauser 2009). Nie obserwuje się prostej zależności pomiędzy fenotypem i genotypem. Mimo znacznego postępu w badaniach metodami genetyki molekularnej, przewidywanie ryzyka zachorowania na schizofrenię na podstawie analizy genotypu nie jest możliwe. Badania dotyczące udziału poszczególnych genów w rozwoju schizofrenii często prowadzone są na zasadzie analizy asocjacji, która polega na porównaniu częstości alleli w tym samym *locus* u niespokrewnionych osób chorych i osób zdrowych z populacji ogólnej. Przy użyciu metod genetyki molekularnej badany jest polimorfizm wybranego genu, a następnie określany jest jego związek z chorobą. Trudność stanowi dobór odpowiedniej grupy kontrolnej, ponieważ musi zostać spełniony szereg wymogów, takich jak uwzględnienie rozkładu płci, wieku, pochodzenia etnicznego. Uniknięcie błędu (stwierdzenie fałszywie pozytywnego lub fałszywie negatywnego związku allelu z chorobą) jest niezwykle trudne ze względu na postępującą globalizację i migrację ludności. Dlatego do zawężenia pola badawczego wykorzystuje się analizę genu kandydującego, czyli takiego wybranego genu *a priori*, który teoretycznie może mieć związek z chorobą – najczęściej są to geny funkcjonalne. W klasycznej analizie asocjacji wytypowano liczne geny kandydujące w chorobach psychicznych. Wyniki badań asocjacyjnych wskazują, że genami mającymi najsilniejszy wpływ w schizofrenii są: *NRG1*, *DTNBP1*, *DRD1-4*, *DISC1*, *COMT*, które związane są z dopaminergiczną, serotonergiczną i glutaminergiczną hipotezą patogenetyczną schizofrenii. Jednakże wiele badań replikacyjnych, jak również kilka prac GWAS (badanie asocjacyjne całego genomu, z ang. *Genome Wide Association Study*) nie potwierdziło asocjacji tych samych markerów wymienionych genów (Hauser 2009).

Podobnie jak w przypadku czynników genetycznych, określenie wpływu czynników środowiskowych na zwiększenie ryzyka wystąpienia schizofrenii stwarza wiele trudności – ze względów metodologicz-



nych (różne czynniki mogą oddziaływać jednocześnie na wystąpienie choroby, której częstość zachorowań, oceniana w skali roku jest stosunkowo niewielka). Uważa się, że wiele różnorodnych czynników środowiskowych może mieć wpływ na wystąpienie schizofrenii. Niektóre badania wykazały, że ryzyko urazów głowy jest większe u osób chorych na schizofrenię, a także w ich rodzinach (*Malaspina 2001*). Podejrzewa się, że częstsze przypadki urazów głowy u osób chorych na schizofrenię i ich krewnych mogą być spowodowane genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami uwagi. Natomiast wystąpienie urazu głowy może spowodować uszkodzenie mózgu, przez co ryzyko zachorowania na schizofrenię może się zwiększyć (*Hauser 2007*). Ponadto wyniki wielu badań populacyjnych sugerują, że stosowanie kannabinoli (substancje oddziałujące na receptory kannabinoidowe w mózgu, znajdujące się w narkotykach) w okresie przedchorobowym, a zwłaszcza w okresie adolescencji, zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię (*Henquet 2005*). Jednak nie jest znany związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem kannabinoli a schizofrenią. Wyniki niektórych badań wskazują, że ryzyko zachorowania na schizofrenię osób zażywających kannabinole w okresie adolescencji związane jest z polimorfizmem genu *COMT* – wyniki wskazują, że genotyp Val/Val zwiększa to ryzyko 10-krotnie (*Caspi 2005*). Również związku ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia schizofrenii upatruje się u emigrantów. Jednak na wyniki badań tych korelacji może wpływać wiele czynników, między innymi fakt, że diagnoza tej choroby może być zbyt częsta z powodu problemów językowych. Istnieją różne hipotezy tłumaczące wyższe ryzyko zachorowań wśród emigrantów – ich układ immunologiczny może być nieprzystosowany do wirusów neurotropowych danego kontynentu, dotyczy to również ekspozycji w okresie prenatalnym na pasożyty nie występujące w ojczystym kraju; czynniki te mogą mieć negatywny wpływ na rozwój mózgu (*Hauser 2007*). Również stres związany z problemami społecznymi emigrantów (np. dyskryminacją) może być czynnikiem ryzyka. Ponadto wyniki wielu badań sugerują, że miejsce zamieszkania może wpływać na ryzyko zachorowania na schizofrenię. Istnieją przypuszczenia, że zwiększone ryzyko u osób mieszkających w dużych aglomeracjach może wiązać się z wpływem czynników toksycznych (zanieczyszczenie środowiska), diety, infekcji oraz stresu (*Hauser 2007*). Również w tym przypadku wiek jest istotny – szczególnie niekorzystne jest mieszkanie w silnie zurbanizowanym środowisku do 15 roku życia (*Pedersen 2006*). Ryzyko zachorowania na schizofrenię wiąże się z procesami zaburzającymi prawidłowy rozwój mózgu w okresie płodowym, okołourodzeniowym i po urodzeniu; mogą to być zakażenie bakteryjne i wirusowe, cukrzyca, krwawienia w okresie ciąży, konflikt serologiczny, niska masa urodzeniowa, powikłania okołoporodowe, poród przedwczesny. Istotną rolę wydaje się odgrywać niedotlenienie mózgu w okresie perinatalnym, które poza bezpośrednim, uszkadzającym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy, może również wpływać na ekspresję różnych genów powiązanych z rozwojem mózgu (*Hauser 2007*). Teoria neurorozwojowa zakłada, że czynniki genetyczne i środowiskowe występujące we wczesnym etapie rozwoju mogą negatywnie



wpływać na wzrost neuronów, ich uwarstwienie i ułożenie przestrzenne, co powoduje zaburzenia cytoarchitektury mózgu, które utrwalają się w okresie okołoporodowym, aby następnie ulegać ekspresji we wczesnej dorosłości w postaci objawów klinicznych schizofrenii (*Gabryel 2008*). Dowodami potwierdzającymi tę koncepcję są zmiany morfologiczne mózgu odnotowywane u schizofreników (ubytki kory czołowej i hipokampa, poszerzenie komórek, mniejsza liczba neuronów w warstwach VI kory przedczołowej, V kory obręczy i III kory ruchowej), deficyty neuromotoryczne, językowe i poznawcze występujące w dzieciństwie, komplikacje w okresie prenatalnym i okołoporodowym stanowiące biologiczne czynniki ryzyka zachorowania, anomalie fizyczne dotyczące budowy rąk, uszu, stóp lub twarzy (wysoko wysklepione podniebienie, fałd nakątny na powiece, pochylenie szczeliny oczu, nieprawidłowości w budowie łuków twarzowych), które częściej są obserwowane u osób chorych na schizofrenię (*Brixey 1993* oraz *Kozlovsky 2002* za *Gabryel 2008*). Ze względu na istotną rolę, jaką szlak wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału Wnt odgrywa w trakcie ontogenezy, podejrzewa się, że nieprawidłowości występujące w szlaku Wnt leżą u podstaw schizofrenii. Szczególnie zwraca się uwagę na dwa elementy – GSK-3 oraz  $\beta$ -kateninę, miejsca wewnątrzkomórkowego wydzielania leków przeciwpsychotycznych. W schizofrenii dochodzi do zmian w lokalizacji lub ekspresji różnych elementów szlaku sygnałowego Wnt (głównie w obrębie kory mózgowej, podkłądki i hipokampa – warstwy komórek piramidowych pola CA3 i CA4). Mogą one stanowić przyczynę anomalii strukturalnych charakterystycznych dla schizofrenii. Glikoproteiny Wnt kontrolują migrację i różnicowanie neuronów i przebudowę połączeń synaptycznych, co sprawia, że odgrywają istotną rolę w prawidłowym rozwoju centralnego układu nerwowego. W korze mózgowej schizofreników odkryto zahamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę endogennych inhibitorów przekazu sygnału Wnt, co skutkowało osłabieniem aktywności enzymatycznej GSK-3 prowadzące do akumulacji  $\beta$ -kateniny, która pobudza w nieodpowiednim czasie transkrypcję genów zależnych od szlaku Wnt. Obniżenie aktywności GSK-3 powoduje również zmniejszenie fosforylacji N-CAM, odgrywającej ważną rolę w procesach neurorozwojowych (wzrost aksonów, stabilizacja synaps, migracja komórek) – co może wyjaśniać zmiany orientacji przestrzennej komórek w hipokampie u schizofreników. GSK-3 fosforyluje także białko MAP1B, które jest głównym składnikiem cytoszkieletu neuronów i bierze udział w wydłużaniu aksonów i polarności komórek neuronalnych – w schizofrenii obserwuje się wzrost nieuforsforylowanej formy tej proteiny w podkłądce hipokampa (*Gabryel 2008*). Istnieje koncepcja łącząca neurorozwojową i dopaminową teorię schizofrenii – wczesne osłabienie aktywności GSK-3 ma konsekwencje neurorozwojowe predysponujące do choroby, natomiast wzrost aktywności GSK-3 w dorosłym mózgu wpływa na sygnalizację dopaminergiczną, powodując objawy psychotyczne i dysfunkcje poznawcze (*Lovestone 2007* za *Gabryel 2008*). U osób dorosłych ze schizofrenią stopniowo następuje osłabienie procesu fosforylacji reszt serynowych GSK-3 $\beta$ , powoduje to zwiększenie jej aktywności

i zmniejszanie ekspresji  $\beta$ -kateniny. Postępujące zmniejszanie stężenia  $\beta$ -kateniny może przyczyniać się do zaburzeń w transmisji glutaminergicznej w korze przedczołowej i hipokampie występujących w schizofrenii (*Eastwood 2000* za *Gabryel 2008*).

Jednak trzeba nadmienić, że wiele czynników środowiskowych, nie jest specyficznie związanych z występowaniem wyłącznie schizofrenii, mogą one również zwiększać ryzyko wystąpienia innych chorób.

### 1.2.1.3 Objawy

Schizofrenia jako choroba przewlekła o epizodycznym przebiegu, charakteryzuje się okresowymi ostrymi zaburzeniami psychotycznymi, które poprzedzane są okresami remisji. Czas trwania poszczególnych faz choroby jest różny i w znacznym stopniu zależy od postawy chorego, jego rodziny i jej nastawienia do leczenia oraz od sposobu ustalenia właściwej terapii. Remisja nie oznacza pełnego wyzdrowienia, gdyż choroba często powraca. Niektórzy chorzy odczuwają stałe, przewlekłe objawy, a funkcjonowanie pacjenta zależy od stopnia ich nasilenia (*Meder 2004*).

Schizofrenię charakteryzują następujące objawy:

- objawy pozytywne (inaczej wytwórcze) – należą do nich urojenia, halucynacje, zaburzenia mowy, rozkojarzenie, nielogiczność, drobiazgowość, roztargnienie, dezorganizacja zachowania lub zachowania katatoniczne, czyli zaburzenia motoryki objawiające się bardzo niskim poziomem aktywności ruchowej (stupor) lub nadmiarem aktywności ruchowej (furor);
- objawy negatywne („ubytkowe”), zmniejszające zdolności normalnego zachowania – są to objawy występujące po przeminięciu ostrej fazy psychotycznej, polegają na tzw. „wypaleniu”, wycofaniu się z życia społecznego, braku odczuwania emocji (anhedonia), zubożenia mimiki, zubożenia, uczucia obcości, inności, apatii, braku motywacji do działania;
- objawy depresyjne;
- zaburzenia funkcji poznawczych – osłabienie inteligencji ogólnej, zaburzenia kojarzenia (asocjacja) jak również wybiórcze upośledzenie niektórych aspektów uwagi, pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych, czy też zdolności językowych (mutyzm) (*Andreasen 1984a, 1984b* za *Czernikiewicz 2008; Meder 2004*).

Klasyfikacja DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) wymienia „dezorganizację mowy” jako jeden z objawów wymaganych do zdiagnozowania schizofrenii, a w niej nagłe zmiany tematu wypowiedzi, brak związku odpowiedzi z pytaniem, całkowitą dezorganizację językową, zbliżającą wypowiedź do próbki afazji receptorycznej. Również klasyfikacja ICD-10 (*International Statistical*

*Classification of Diseases and Related Health Problems*) określa pozycję zaburzeń językowych, nazywanych schizofazją. Współczesne systemy diagnostyczne wyodrębniają zaburzenia językowe zarówno z objawów pozytywnych, jak i negatywnych (DSM-IV; ICD-10). Natomiast w ujęciu dwuwymiarowym (i dwuczynnikowym) schizofrenii (SANS/SAPS; PANSS), objawy patologii językowej również ocenia się dychotomicznie, część objawów, nazywanych alogią (ubóstwo mowy, ubóstwo treści wypowiedzi, bloki, latencja odpowiedzi), stanowi składową objawów negatywnych; a pozostałe objawy patologii językowej, określane jako formalne zaburzenia myślenia (uskokowość, zbaczanie wypowiedzi, rozkojarzenie, nielogiczność, drobiazgowość, natłok mowy, roztargnienie, dźwięczenie) włączane są do objawów pozytywnych (*Andreasen 1984a i 1984b za Czernikiewicz 2008*). Model dwuwymiarowy (i dwuczynnikowy) schizofrenii jest wygodny, jednak nie ukazuje różnorodności postaci schizofrenii przewlekłej oraz złożoności objawów schizofazji. W modelach trzyczynnikowych obok objawów pozytywnych i negatywnych wyróżnia się najczęściej odrębny syndrom „zaburzeń poznawczych”, różnie rozumiany przez poszczególnych badaczy. Istnieją również modele cztero- i pięcioczynnikowe schizofrenii. Współczesne badania nad czynnością i funkcjonowaniem poszczególnych obszarów mózgu wydają się potwierdzać istotność schizofazji, dlatego przy umiejscawianiu zaburzeń językowych w schizofrenii, koncepcja Liddle’a wydaje się najbardziej użyteczna. Koncepcja ta wyróżnia trzy zespoły schizofreniczne – zespół zubożenia psychomotorycznego (ubóstwo mowy, spłaszczenie afektu i spowolnienie ruchowe), zespół dezorganizacji („formalne zaburzenia myślenia” o typie „luźnych asocjacji” oraz ubóstwo treści wypowiedzi i niedostosowanie afektu) i zespół błędnej oceny rzeczywistości, w którym dominują urojenia i halucynacje (*Liddle 1987 i 1996 za Czernikiewicz 2008*). Wymienione trzy zespoły schizofreniczne odpowiadają zarówno danym o uszkodzeniach strukturalnych i funkcjonalnych mózgu, jak i z ich objawami neuropsychologicznymi.

Objawy występujące u chorych na schizofrenię, a także powszechne niezrozumienie choroby, która często niesłusznie kojarzona jest z przemocą i bezdomnością, powoduje napiętnowanie, dyskryminację i marginalizację chorego, wykluczenie go ze społeczeństwa, co stanowi prawdziwą tragedię dla niego i jego rodziny (*Meder 2004*).

#### **1.2.1.4 Rozpoznanie**

Rozpoznanie schizofrenii odbywa się na podstawie wywiadu zebranego od pacjenta, a także nieprawidłowościach w zachowaniu zaobserwowanych przez rodzinę, znajomych, współpracowników oraz objawach odnotowanych podczas badania fizykalnego. Mimo iż nie ma żadnych badań laboratoryjnych, które umożliwiłyby potwierdzenie schizofrenii, przeprowadza się różne badania i testy, aby wykluczyć inne jednostki chorobowe, w których występują objawy psychotyczne podobne do tych w schizofrenii.

Historycznie wyróżniano cztery typy schizofrenii: prosty, hebefreniczny, katatoniczny i paranoidalny. Obecnie w klasyfikacji DSM-IV wyróżnia się pięć rodzajów schizofrenii (rezydualna, paranoidalna, zdeorganizowana, katatoniczna, nieodróżnicowana) oraz kilka rodzajów jej przebiegu (subchroniczny, chroniczny, subchroniczny z zaostrzeniem, chroniczny z zaostrzeniem, choroba w remisji, przebieg nieokreślony). Według klasyfikacji ICD-10, oprócz wyżej wymienionych, wyróżnia się dwa dodatkowe podtypy tej choroby: depresję poschizofreniczną oraz schizofrenię prostą.

#### 1.2.1.4.1 Schizofrenia paranoidalna (ICD-10: F20.0)

W tym podtypie schizofrenii dominują względnie trwałe, rozbudowane, złożone urojenia, często paranoidalne (prześladowcze, wielkościowe, urojenia odsłonięcia i oddziaływania zewnętrznego, urojenia nasyłania i wykradania myśli, ksobne, urojenia zdrady, pochodzenia, hipochondryczne), którym zwykle towarzyszą omamy (halucynacje), w szczególności słuchowe i inne zaburzenia postrzegania (z ang. *perceptual disturbances*). Często urojenia przybierają tak skomplikowaną formę, że stają się zrozumiałe tylko dla chorego. Zaburzenia afektu, woli i mowy oraz objawy katatoniczne są nieobecne albo względnie niepozorne.

Schizofrenia paranoidalna nazywana jest także schizofrenią parafreniczną. Nie obejmuje paranoidalnego stanu inwolucyjnego oraz paranoi – są to odrębne jednostki chorobowe:

- paranoja (zaburzenie urojeniowe) – zaburzenie cechujące się rozwojem pojedynczego urojenia albo zespołu powiązanych ze sobą urojeń, które zwykle utrzymują się uporczywie, czasem do końca życia; urojenia mają bardzo różnorodną treść; wyraźne i trwałe omamy słuchowe (głosy), objawy schizofreniczne, takie jak urojenia oddziaływania czy znaczne spłylenie afektu, jak również oczywiste dowody choroby mózgu są sprzeczne z takim rozpoznaniem, jednakże obecność okazjonalnych lub przemijających omamów słuchowych, szczególnie u starszych pacjentów, nie wyklucza tego rozpoznania, pod warunkiem, że nie są one typowo schizofreniczne i stanowią jedynie małą część całego obrazu klinicznego.

#### 1.2.1.4.2 Schizofrenia zdeorganizowana (ICD-10: F20.1)

W tej postaci schizofrenii dominują cechy dezintegracji poszczególnych funkcji psychicznych – zmiany afektywne są bardzo nasilone, urojenia i omamy są zwiewne i urywkowe (nie tworzą usystematyzowanej całości), zachowania nieodpowiedzialne i nieprzewidywalne, wręcz absurdalne, a manieryzmy powszednie. Nastrój jest płytki i niedostosowany, myślenie i emocjonalność wyższa są zdeorganizowane i nieadekwatne, a mowa rozkojarzona. Ponadto obserwuje się wzmożoną wrażliwość na bodźce wewnętrzne, przy jednoczesnym osłabieniu wrażliwości na bodźce zewnętrzne. Występuje tendencja

do społecznej izolacji. Charakterystyczne dla chorych jest także zaniedbanie higieny osobistej, a niekiedy koprofagia. Ten typ schizofrenii rozpoczyna się najczęściej wcześniej (pomiędzy 15 a 25 rokiem życia). Rokowanie jest zwykle złe, z powodu gwałtownego rozwoju objawów negatywnych, w szczególności spłycenia afektu i braku woli.

Schizofrenię zdeorganizowaną uważa się za krańcową postać „zespołu dezorganizacji”, który stawia się w hipotezie jako jeden z aspektów modelu trzech czynników objawowych w schizofrenii (Liddle 1987a Czernikiewicz 2008). Pozostałe czynniki to: „skrzywienie rzeczywistości” (w którego skład wchodzi urojenia i omamy) i „zubożenie psychomotoryczne” (alogia, brak ruchów spontanicznych oraz różne aspekty stępienia afektu).

Dawna nazwa to schizofrenia hebefreniczna, hebefrenia.

#### 1.2.1.4.3 Schizofrenia katatoniczna (ICD-10: F20.2)

W tym podtypie schizofrenii dominują nasilone zaburzenia psychomotoryczne, oscylujące między takimi skrajnościami jak pobudzenie i osłupienie (stupor) lub automatyczna uległość i negatywizm (opór przed wykonaniem wszelkich poleceń i prób poruszenia). Nienaturalne postawy i pozycje ciała mogą utrzymywać się przez długie okresy. Uderzającą cechą tego stanu mogą być epizody gwałtownego pobudzenia. Objawy katatoniczne mogą łączyć się ze stanami podobnymi do snu (oneiroidalnymi) z wyraźnymi omamami scenicznymi.

Stupor, czy też osłupienie katatoniczne charakteryzuje się tym, że pacjent mimo zachowania świadomości nie reaguje na bodźce zewnętrzne, nie porusza się, nie mówi, wzrok na utkwiony w jednym punkcie. Może występować również katalepsja, czyli specyficzne zeszywnienie mięśni, połączone z zastyganiem postawy ciała oraz położeniu kończyn i wygięciu szyi, także w nienaturalnych pozycjach; objaw ten spowodowany jest wzmożeniem napięcia mięśniowego przy jednoczesnym upośledzeniu lub nawet całkowitym zablokowaniu czynności ruchowych chorego; zeszywnienie jest elastyczne, po poruszeniu ciałem chorego zastyga w nowej pozycji (tzw. giętkość woskowa) lub wraca do poprzedniej pozycji. Giętkość woskowa (z łac. *flexibilitas cerea*) to zmniejszona wrażliwość na bodźce, a także skłonność do pozostawania w tej samej pozycji, części ciała utrzymują się w określonej, nadanej wcześniej pozycji.

#### 1.2.1.4.4 Schizofrenia niezróżnicowana (ICD-10: F20.3)

Stany psychotyczne spełniają tu ogólne kryteria diagnostyczne schizofrenii, lecz nie przypominają żadnej z postaci schizofrenii opisanych powyżej lub ujawniają cechy więcej niż jednej kategorii bez wyraźnej przewagi cech diagnostycznych któregośkolwiek z charakterystycznych zespołów.

Nazywana także schizofrenią atypową. Ostre zaburzenia psychiatryczne podobne do schizofrenii są odrębną jednostką chorobową. W tej kategorii zaburzeń objawy psychiatryczne są względnie stałe i spełniają kryteria diagnostyczne schizofrenii, jednakże trwają one krócej niż około 1 miesiąca. Brak jest również wielopostaciowości i niestabilności opisanych w schizofrenii.

#### 1.2.1.4.5 Depresja poschizofreniczna (ICD-10: F20.4)

Depresja ta przejawia się w epizodzie depresyjnym, czasem przedłużonym, który następuje po psychozie schizofrenicznej. Niektóre objawy schizofreniczne, pozytywne lub negatywne, powinny jeszcze występować, lecz nie dominują już w obrazie klinicznym. Tego rodzaju zaburzenia depresyjne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa. Jeżeli u pacjenta nie ma już żadnych objawów schizofrenicznych, należy rozpoznać epizod depresyjny, natomiast jeżeli objawy schizofreniczne są nadal wyraźne i nasilone należy rozpoznać właściwą postać schizofrenii.

#### 1.2.1.4.6 Schizofrenia rezydualna (ICD-10: F20.5)

Terminem tym określa się przewlekły (wieloletni) etap rozwoju schizofrenii, w którym wystąpił wyraźny postęp psychozy od wczesnego etapu do etapu późnego nacechowanego długotrwałymi, choć nie zawsze nieodwracalnymi, objawami negatywnymi, takimi jak: spowolnienie psychomotoryczne, ograniczenie aktywności, sptyczenie afektu, bierność i brak inicjatywy, zubożenie ilości i treści wypowiedzi, upośledzenia komunikacji pozawerbalnej, kontaktu wzrokowego, modulacji głosu i postawy ciała, niedostateczna dbałość o siebie i ubóstwo zachowań społecznych. Objawy pozytywne są nieobecne lub występują w niewielkim natężeniu. Dominują objawy negatywne oraz „dziwaczność”, ekscentryczność zachowania i wypowiedzi.

Inne określenia schizofrenii rezydualnej to: schizofrenia przewlekła nieodróżniona, schizofreniczny stan resztkowy, schizofreniczny stan rezydualny.

#### 1.2.1.4.7 Schizofrenia prosta (ICD-10: F20.6)

Zaburzenie to odznacza się powolnym, pozornie niegroźnym, lecz postępującym rozwojem dziwactw w sposobie zachowania i niezdolnością do spełniania wymagań społecznych oraz całościowym spadkiem sprawności. Przebieg schizofrenii prostej rozpoczyna się od coraz bardziej zwiększającego zubożenia, obniżenia nastroju i brakiem zainteresowania własnym losem i otoczeniem. Stosunek chorego do otoczenia staje się coraz bardziej pozbawiony emocji, a sama osoba staje się „wyalienowana”. Charakterystyczne negatywne objawy rezydualnej schizofrenii (np. sptyczenie afektu, brak woli) rozwijają się bez jakichkolwiek poprzedzających, widocznych objawów psychiatrycznych.

### 1.2.1.5 Leczenie

Wieloletnie doświadczenie chorych na schizofrenię i osób im pomagających sugeruje, że izolowanie chorych w dużych szpitalach psychiatrycznych jest błędne. Najlepsze i najszybsze efekty leczenia uzyskuje się prowadząc terapię w środowisku naturalnym chorego. Jednak istnieją czynniki niezbędne do spełnienia, aby chorzy mogli prawidłowo funkcjonować w środowisku:

- optymalnie i indywidualnie dobrana farmakoterapia i psychoterapia, wrażliwa na zmieniające się potrzeby pacjenta;
- aktywny i świadomy udział pacjenta i jego rodziny w terapii;
- uregulowana sytuacja socjalna chorego (*Meder 2004*).

Metody leczenia schizofrenii zmieniały się na przestrzeni lat, jednak dopiero wprowadzenie w latach 50-tych XX wieku leków neuroleptycznych okazało się przełomowe. Leki te powodowały ustąpienie objawów psychotycznych (urojenia, halucynacje), dlatego też tą grupę leków nazywa się „lekami przeciwpsychotycznymi” (*Rybakowski 2009*). Pierwszym skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym była chloropromazyna (*Kokoszka 2007*), parę lat później wprowadzono haloperidol, który jest jednym z najsilniejszych leków (50 razy silniejszy od chloropromazyny). Typowe leki neuroleptyczne były skuteczne w likwidacji objawów wytwórczych, nie oddziaływały natomiast na objawy deficytowe oraz powodowały wiele działań niepożądanych, które były częstymi przyczynami przerywania leczenia przez chorych. W latach 90-tych XX wieku wprowadzono leki przeciwpsychotyczne nowej generacji, nazywane również neuroleptykami atypowymi, które mogą działać na szersze spektrum objawów schizofrenii w porównaniu z neuroleptykami typowymi. Oprócz usuwania objawów psychotycznych, działają również na objawy deficytowe i afektywne schizofrenii. Mogą również pozytywnie wpływać na funkcje poznawcze chorych. Ponadto powodują mniej nasilone działania niepożądane, co jest niezwykle istotne w długoterminowym leczeniu. Pierwszym atypowym neuroleptykiem była klozapina znana w Europie już w latach 70-tych, ale ponownie spopularyzowana w okresie późniejszym. Na przełomie XX i XXI wieku wprowadzono kolejno: rysperydon, olanzapinę, kwetiapinę, ziprasidon i aripiprazol (*Rybakowski 2009*). Wydaje się, że najbardziej uciążliwymi działaniami niepożądanymi wywołanymi lekami przeciwpsychotycznymi są objawy pozapiramidowe (np. usztywnienie mięśni, drżenie kończyn, maskowata twarz, pochylona postawa), ponieważ wpływają na negatywne postrzeganie chorego przez otoczenie. Stosowanie leków II generacji powoduje mniejsze nasilenie i rzadsze występowanie objawów pozapiramidowych. Neuroleptyki atypowe, w przeciwieństwie do typowych, rzadziej powodują wystąpienie działań niepożądanych takich jak akatyzyja (czyli zespół objawów obejmujący pobudzenie ruchowe, lęk, rozdrażnienie, niepokój), hipotonia ortostatyczna, hiperprolaktynemia, uczulenia skórne, zaburzenia seksualne, późne dyskinezy, czy też złośliwy zespół poneuro-



leptyczny. Ponadto neuroleptyki atypowe wykazują większą skuteczność u chorych tzw. lekoopornych. Natomiast zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym (wydłużenie odstępu QT), przybór masy ciała występują przy stosowaniu niektórych leków przeciwpsychotycznych, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji (*Jarema 2003*). Niektóre leki przeciwpsychotyczne I generacji (flupentiksol, lewomepromazyna, chlorprotiksen, sulpiryd) mają też niewielki wpływ na objawy depresyjne schizofrenii. Jednak neuroleptyki atypowe wywierają większy wpływ na te objawy i dlatego u chorych na schizofrenię z objawami depresyjnymi są częściej stosowane (*Jarema 2003*).

Leki neuroleptyczne wywierają antagonistyczny wpływ na aktywność dopaminergiczną i/lub serotonergiczną, przez co oddziałują na GSK-3. Zarówno typowe, jak i atypowe leki przeciwpsychotyczne nasilają hamującą fosforylację GSK-3 na Ser21/9 oraz zwiększają ekspresję jądrowej  $\beta$ -kateniny (*Kang 2004* za *Gabryel 2008*). Neuroleptyki I generacji blokują receptory dopaminergiczne typu  $D_2$ , zapobiegając redukcji aktywności Akt. Powodują więc osłabienie aktywności dopaminergicznej w mózgu w rejonach, w których neuroprzekaźnikiem jest dopamina. Natomiast neuroleptyki II generacji mogą aktywować kinazę Akt albo naśladować jej działanie poprzez zwiększanie fosforylacji substratów GSK-3. Są też mniej specyficzne wobec receptorów  $D_2$ , a niektóre (olanzapina, rysperydon, kwetiapina, ziprazidon) charakteryzują się wysokim powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT<sub>2A</sub>. Leki antypsychotyczne przez wpływ na receptory  $D_2$  mogą działać na białko Dvl, które inicjuje kaskadę zmian szlaku Wnt (obejmując GSK-3 i  $\beta$ -kateninę), co może osłabiać objawy psychotyczne u pacjentów schizofrenicznych (*Gabryel 2008*).

Ze względu na rolę spełnianą w organizmie człowieka, podejrzewano, że stosowanie niezbędnych kwasów tłuszczowych omega 3 (EFA, z ang. *omega-3 essential fatty acids*) jako suplementacji standardowej farmakoterapii schizofrenii może być korzystne. Omega 3 EFA to wielonienasycone kwasy tłuszczowe, egzogenne, niezbędne składniki organizmu. Dwoma najważniejszymi omega 3 EFA są kwas eikozopentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Ich prekursorem jest kwas alfa-linolenowy (ALA), związek, z którego organizm może wytworzyć EPA, a następnie DHA, które wchodzi w skład każdej komórki organizmu oraz biorą udział w syntezie neurotransmiterów, serotoniny i dopaminy. Wyniki badań dotyczące wpływu omega 3 EFA w leczeniu schizofrenii są przeciwstawne, jednak metaanalizy badań z randomizacją nie wykazały jednoznacznie korzyści ze stosowania omega 3 EFA w schizofrenii (*Kokoszka 2007*).

W Polsce neuroleptyki refundowane to rysperydon, amisulprid, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, sertindol, ziprazidon – wszystkie w postaci tabletek. Dodatkowo w przypadkach schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci



doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego refundowana jest olanzapina w postaci wstrzyknięć o powolnym uwalnianiu. Podobnie, u chorych na schizofrenię w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego można zastosować rysperydon w postaci wstrzyknięć domięśniowych (MZ 26/10/2012).

Paliperydon ma udowodnione przewagi nad rysperydonem w aspektach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, które skutkują lepszym profilem bezpieczeństwa i wpływem na zdolności poznawcze kluczowe w terapii schizofrenii. (Kim 2012).

Farmakodynamicznie paliperydon różni się od rysperydonu szeregiem właściwości (Gahr 2011). Szybkość dysocjacji oceniana przy pomocy badań na klonowanych receptorach D2, kolonii tkankowych jest znacznie krótsza dla paliperydonu niż rysperydonu i wynosi odpowiednio: 60 s dla paliperydonu i 27 min; dla rysperydonu (Seeman 2005). Ta szybkość dysocjacji od receptora D2 jest jedną z najistotniejszych cech atypowych leków przeciwpsychotycznych i może być wiązana z lepszym profilem bezpieczeństwa – mniejszą ilością działań niepożądanych (Kapur 2001; Park 2012). Bardzo istotną cechą paliperydonu jest brak powinowactwa do receptora muskarynowego co przekłada się na niskie ryzyko antycholinergicznych działań niepożądanych w tym dysfunkcji poznawczych. Ponadto paliperydon, w odróżnieniu od rysperydonu, jest tylko w minimalnym stopniu metabolizowany przez szlak cytochromu P450 2D6, co może skutkować bardziej stabilną i przewidywalną odpowiedzią pacjentów na leczenie (De Leon 2010, Kim 2012).

Paliperydon nie podlega w istotnym stopniu metabolizmowi w wątrobie, a zatem interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami o metabolizmie wątrobowym lub wpływającymi na aktywność cytochromu P450 są mało prawdopodobne. Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperydonu przez enzymy CYP2D6, więc jego dawkowanie może wymagać dostosowywania u chorych z niewydolnością wątroby i w momencie łączenia z innymi lekami wpływającymi na enzymy CYP2D6 (zarówno induktorami, jak i inhibitorami). Paliperydon jest połączony z kwasem palmitynowym wiązaniem estrowym tworząc palmitynian paliperydonu, praktycznie nierozpuszczalny ester. Cząsteczki palmitynianu paliperydonu są rozproszone w zawiesinie wodnej i przekształcone w mniejsze cząsteczki w procesie zmniejszającym ich wielkość. Mniejsze cząsteczki (NanoCrystal®) mają większą łączną powierzchnię niż oryginalne większe cząsteczki, co wpływa na zwiększenie stopnia wchłaniania leku i większą biodostępność. Ta technologia pozwala szybko osiągnąć docelowe stężenia paliperydonu bez konieczności doustnej suplementacji (EDT 2010).

### 1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeplion 2011*), paliperidon jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem.

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu (odróżnia to paliperidon w postaci zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu od rysperydonu w takiej postaci, który wymaga w okresie wstępnym doustnej suplementacji). Dodatkowo w przypadku wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperidon lub rysperydon, można stosować paliperidon bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji (*ChPL Xeplion 2011*).

W przypadku obecnie refundowanych w warunkach polskich preparatów neuroleptyków w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu, wprowadzone jest ograniczenie do grupy chorych ze schizofrenią, u których doszło do nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego (*MZ 26/10/2012*). Jest to zatem populacja refundacyjna dla kolejnego preparatu atypowego neuroleptyku stosowanego w postaci domięśniowej (populacja refundacyjna). Taka populacja powinna zostać uwzględniona w szacowaniu wielkości populacji docelowej i analizie wpływu na system płatnika. Ponieważ jednak ograniczenie to wynika ze względów finansowych, nie powinno zostać zastosowane w analizie efektywności klinicznej. W tym przypadku ocenę należy przeprowadzić w populacji zgodnej ze wskazaniami zarejestrowanymi, tzn. w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem (tzn. wykazujący odpowiedź na te leki w formie doustnej). Odpowiedź na formę domięśniową tych preparatów, o przedłużonym uwalnianiu, nie powinna zależeć od wcześniejszej współpracy chorego i *compliance* przy stosowaniu formy doustnej.

## 1.4 Opis ocenianej interwencji – Xeplion®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 8 grudnia 2011 roku (*ChPL Xeplion 2011*).

### 1.4.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/672/001

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 04.03.2011 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

### 1.4.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne.

### 1.4.3 Kod ATC

N05AX13

### 1.4.4 Dostępne preparaty

Xeplion 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Xeplion 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Xeplion 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Xeplion 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Xeplion 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia: Xeplion, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Xeplion, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

### 1.4.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

#### Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa<sub>1</sub>-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa<sub>2</sub>-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

### 1.4.6 Wskazania

Produkt leczniczy Xeplion jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.

### 1.4.7 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne. Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu. Po podaniu drugiej dawki comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Xeplion, ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach.

### Zamiana z doustnego paliperydonu lub rysperydonu

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub rysperydonu. Stosowanie produktu leczniczego Xeplion należy rozpocząć, jak opisano powyżej.

Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Xeplion, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie.

Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Xeplion w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w dniu 1. i dniu 8.), opisany powyżej. Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego co-miesięcznymi dawkami produktu leczniczego Xeplion, zgodnie z przeliczeniem zamieszczonym w poniższej tabeli.

*Tabela 1. Dawki rysperydonu w postaci o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego Xeplion, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon w stanie stacjonarnym.*

Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu	Produkt leczniczy Xeplion
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc

Leki przeciwpsychotyczne należy odstawiać zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerwijając stosowanie produktu leczniczego Xeplion, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).

## **Pominięcie dawki**

### **Unikanie pominięć dawek**

Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego Xeplion tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 2 dni przed lub po wyznaczonym terminie jednego tygodnia (dnia 8.). Podobnie, trzecią i kolejne dawki po początkowym schemacie dawkowania zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać dawkę do 7 dni przed lub po upływie miesiąca od terminu.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion (dzień 8.  $\pm$  2 dni), zalecane ponowne rozpoczęcie dawkowania zależy od tego, ile czasu upłynęło od pierwszego wstrzyknięcia.

### **Pominięcie drugiej dawki początkowej (<4 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia)**

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 4 tygodnie, pacjentowi należy jak najszybciej podać drugą dawkę 100 mg do mięśnia naramiennego. Po 5 tygodniach od pierwszego wstrzyknięcia (niezależnie od terminu drugiego wstrzyknięcia) pacjentowi należy podać trzecią dawkę produktu leczniczego Xeplion, wynoszącą 75 mg, do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

Następnie należy przestrzegać zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

### **Pominięcie drugiej dawki początkowej (4-7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)**

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło od 4 do 7 tygodni, należy wznowić dawkowanie, rozpoczynając od dwóch wstrzyknięć po 100 mg w następujący sposób:

1. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

**Pominięcie drugiej dawki początkowej (>7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia)**

Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Xeplion.

**Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (od 1 miesiąca do 6 tygodni)**

Po rozpoczęciu leczenia zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego Xeplion. Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 6 tygodni, należy możliwie jak najszybciej podać ustaloną poprzednio dawkę stabilizującą. Następnie podawać dawkę w miesięcznych odstępach.

**Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 tygodni do 6 miesięcy)**

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

*U pacjentów stabilnych po dawce od 25 do 100 mg:*

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego takiej samej dawki, na jakiej poprzednio utrzymywał się stabilny stan pacjenta,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego (takiej samej dawki) tydzień później (dzień 8.)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

*U pacjentów stabilnych po dawce 150 mg:*

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego
2. kolejne wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego tydzień później (dzień 8.)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

**Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (>6 miesięcy).**

Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeplion upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego Xeplion.

**Szczególne grupy pacjentów****Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u osób w wieku >65 lat. Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Xeplion u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być upośledzona, konieczne może być dostosowanie dawki (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz: *Zaburzenia czynności nerek*).

**Zaburzenia czynności nerek**

Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min) zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki wynoszącej 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg tydzień później. Obie dawki należy podawać do mięśnia naramiennego. Zalecana comiesięczna dawka podtrzymująca wynosi 50 mg, a możliwy zakres to 25 do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min).

**Zaburzenia czynności wątroby**

Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.



**Inne grupy szczególne**

Nie ma zaleceń dotyczących dostosowywania dawki produktu leczniczego Xeplion ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

**Dzieci i młodzież**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xeplion u dzieci w wieku <18 lat. Brak dostępnych danych.

**Sposób podawania**

Xeplion jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach. Dawki nie wolno podawać dożylnie ani podskórnice.

Dawki początkowe w dniach 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego. Po podaniu drugiej dawki comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli pacjent źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego, i odwrotnie. Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej (patrz poniżej).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania produktu leczniczego Xeplion dostosowania patrz Ulotka dla Pacjenta (Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia).

**Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego**

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć początkowych i podtrzymujących produktu leczniczego Xeplion do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta. Dla osób o masie ciała  $\geq 90$  kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dla osób o masie ciała < 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.

### **Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego**

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć podtrzymujących produktu leczniczego Xeplion do mięśnia pośladkowego wynosi 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Wstrzyknięcia należy wykonać w górnej zewnętrznej ćwiartce mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.

#### **1.4.8 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **1.4.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym**

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

##### **Odstęp QT**

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

##### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (z ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome* – NMS), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

##### **Późne dyskinezy**

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

nych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu.

### **Hiperglikemia**

W badaniach klinicznych dotyczących paliperydonu zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, takie jak zwiększone stężenie glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

### **Hiperprolaktynemia**

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

### **Hipotonia ortostatyczna**

Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną.

Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech sześciotygodniowych, kontrolowanych placebo badań z użyciem podawanych doustnie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostatyczne u 2,5% badanych przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. Xeplion należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

### **Drgawki**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżyć próg drgawkowy.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Stężenia paliperydonu w osoczu są wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. Nie zaleca się

stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min).

### **Zaburzenia czynności wątroby**

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

### **Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem**

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xeplion u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeplion.

Prezentowane poniżej doświadczenia dotyczące rysperydonu przyjmuje się jako wiążące również dla paliperydonu.

### *Śmiertelność ogólna*

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

### *Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe*

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

### **Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego**

Lekarz przepisujący Xeplion pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (z ang. *Dementia with Lewy Bodies*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (z ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją,

splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

### **Priapizm**

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon, będący aktywnym metabolitem rysperydonu.

Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.

### **Regulacja temperatury ciała**

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

### **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa**

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

### **Działanie przeciwwymiotne**

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

**Zwiększenie masy ciała**

Pacjentów należy poinformować o możliwości zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

**Sposób podawania**

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

**1.4.10 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Obecnie żadna postać leku palmitynian paliperydonu nie jest refundowana ze środków publicznych.

**1.4.11 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Xeplion®**

Obecnie żaden preparat leku palmitynian paliperydonu nie jest w Polsce objęty refundacją ze środków publicznych (MZ 26/10/2012).

## 1.5 Obecna praktyka kliniczna

Według autorów rozdziału „Psychozy schizofreniczne” z podręcznika „Psychiatria” pod red. prof. Adama Bilikiewicza, farmakoterapia w schizofrenii ma charakter zasadniczy i prowadzona jest przy użyciu szeregu leków przeciwpsychotycznych (Wciórka 2007). Obecnie preparaty neuroleptyków o przedłużonym uwalnianiu w postaci domięśniowej refundowane są w warunkach polskich w dwóch wskazaniach (MZ 26/10/2012):

- „Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” – preparaty Risperolept Consta;
- „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” – preparaty Zypadhera.

### 1.5.1 Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania przeciwpsychotycznych leków II generacji.

Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii, profesor Marek Jarema, wydał zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, w tym rysperydonu. Zgodnie z cytowanym dokumentem, szczegółowe wskazanie do stosowania preparatów rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu obejmują chorych (Jarema LPIIG 2012): *„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:*

1. *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);*
2. *stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza;*
3. *dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie;*
4. *nie zgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków.”*

Szczegółowe informacje dotyczące zalecanego dawkowania rysperydonu pochodzące z cytowanych Zaleceń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podsumowanie zaleceń dotyczących dawkowania rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (Jarema LPIIG 2012).

Nazwa leku	Zalecane dawki dzien- ne(mg)		Dawkowanie dziennie	Wskazania szczegó- lne	Przeciwwskazania	
	min-max	I epizod			bezwzględne	względne
rysperydon o przedłużonym działaniu	25-50 co 2 tyg.	25-37,5 co 2 tyg.	podawanie doustne ryspe-rydonu lub innego neuroleptyku przez pierwsze 3 tygodnie leczenia; bez stopniowania	nawrót objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuroleptykami	hiperprolaktynemia	ND

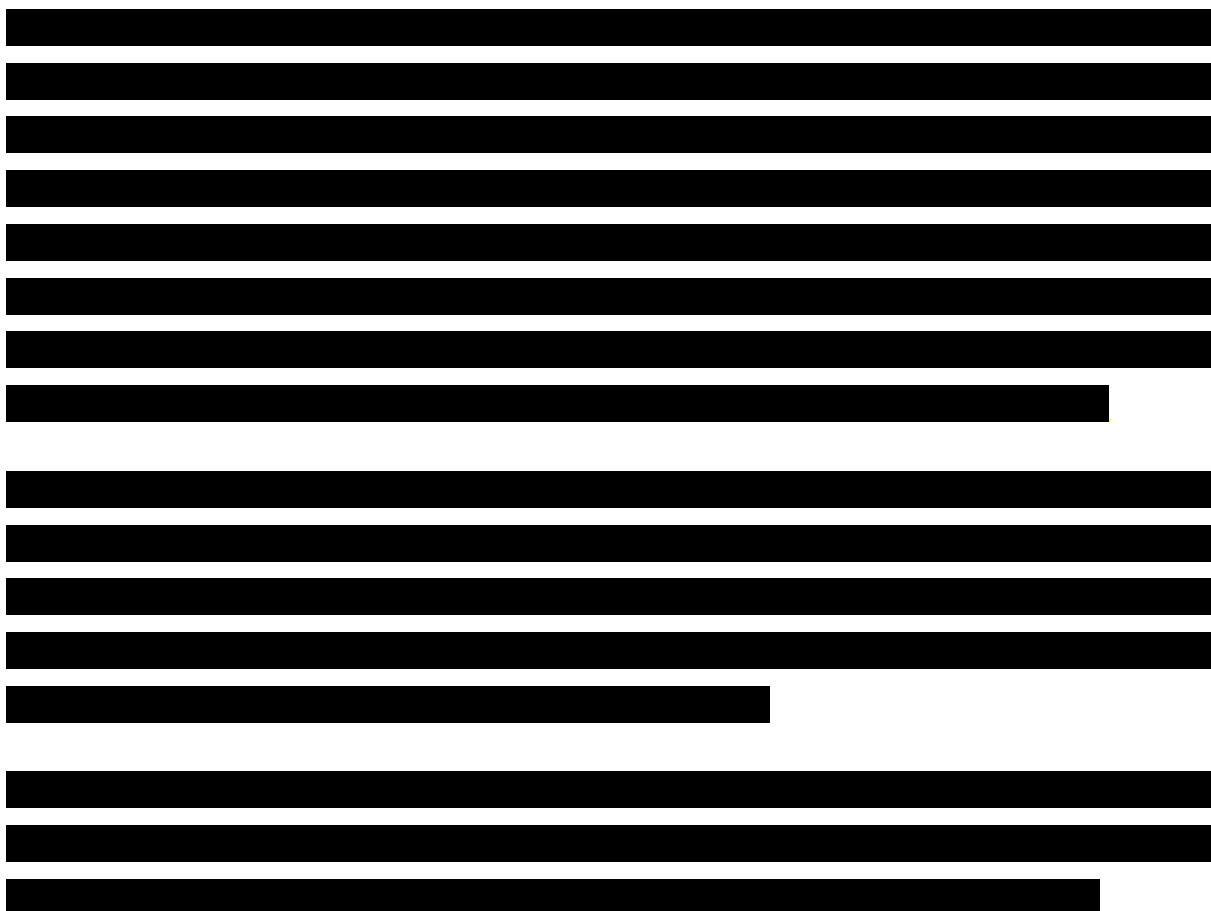
ND nie dotyczy.



## 1.6 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z szacunkami WHO (z ang. *World Health Organization*), schizofrenią dotkniętych jest około 1% ogólnej populacji świata. Zapadalność na tę chorobę wynosi od 15 do 30 przypadków na 100 tysięcy osób rocznie. W Polsce liczba chorych na schizofrenię szacowana jest na 400 000 osób. Zapadalność ogólna w przypadku obydwu płci jest podobna, choć średni wiek rozpoznania choroby jest niższy wśród mężczyzn (15 do 24 lat) w porównaniu do kobiet, wśród których wynosi on 25 do 34 lat (*Biała Księga 2011*).

Zgodnie z danymi za rok 2009, w ramach ambulatoryjnej opieki leczonych było w Polsce 132 697 chorych na schizofrenię (*Biała księga 2011*).



## 1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej w schizofrenii

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania paliperydonu długo działającego w iniekcji domięśniowej w terapii schizofrenii, odnalezione w wyniku szybkiego przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych. Chcąc odnaleźć najnowsze dostępne dane, horyzont czasowy wyszukiwania ograniczono do okresu 5 lat poprzedzających moment wyszukiwania.

Odnaleziono dwa opracowania, których treść odnosi się do zastosowania paliperydonu w leczeniu schizofrenii –pracy przeglądowej *Kane 2009* oraz jednego doniesienia pierwotnego w postaci wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence*. W obydwu przypadkach publikacje dotyczyły zastosowania długo działających postaci leków przeciwpsychotycznych, zatem grupy farmakoterapeutycznej, do której należy paliperydon.

Zgodnie z opinią ekspertów *NICE* użycie długo działających leków przeciwpsychotycznych należy rozważać w aspekcie III linii leczenia:

- z uwzględnieniem preferencji chorego, a także jego podejścia do sposobu podawania (regularne zastrzyki domięśniowe) oraz procedur organizacyjnych (wizyty domowe, lokalizacji klinik);
- zgodnie z tymi samymi kryteriami, które występują w przypadku doustnych leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza odnośnie ryzyka i korzyści płynących z leczenia farmakologicznego;
- początkowo wykorzystując małe dawki zgodne z *British National Formulary* lub *Summary of Product Characteristics*.

Wytyczne jako populację docelową dla długo działających neuroleptyków drugiej generacji wskazują pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy preferują taki typ leczenia po wystąpieniu ostrego epizodu schizofrenii;
- u których istotnym elementem planowanej terapii jest uniknięcie niskiego *compliance* (zamierzonego lub niezamierzonego) (*NICE 2010*).

Opracowanie *Kane 2009* prezentuje przegląd piśmiennictwa na temat wytycznych, dotyczących zastosowania długodziałających postaci leków przeciwpsychotycznych. Autorzy cytowanej publikacji powołują się na wytyczne następujących towarzystw naukowych:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence* z roku 2002;
- *American Psychiatric Association* z roku 2004;
- *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)* z roku 2003;
- *Texas Medication Algorithm* z lat 2004 oraz 2008;
- *Canadian Clinical Practice Guidelines* z roku 2005.

Wytyczne cytowane w publikacji *Kane 2009* skupiają się na chorych nie wykazujących chęci współpracy w leczeniu oraz tych z nawrotem choroby wynikającym z częściowego lub całkowitego braku stosowania do zaleceń lekarskich (z ang. *non-adherence*). Podsumowując zawartość cytowanych wytycznych autorzy *Kane 2009* wskazują, że wielu pacjentów może odnieść korzyść ze stosowania długo działających leków przeciwpsychotycznych, wymieniają jednak następujące grupy chorych, u których wdrożenie takiej terapii może nie być właściwe:

- pacjenci wykazujący zdolność oraz chęć do długotrwałego stosowania leków w postaci doustnej;
- pacjenci świadomi istoty choroby, jaką jest schizofrenia, odpowiednio poinformowani o korzyściach płynących ze stosowania leków długo działających i nadal odmawiający leczenia przy ich pomocy;
- pacjenci nie tolerujący lub nie odpowiadający na leczenie przy pomocy leków dostępnych w postaci wstrzyknień o przedłużonym czasie działania.

Data ostatniego wyszukiwania: 30 listopada 2012 r.

## 1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny paliperydonu

Palmitynian paliperydonu (*Xeplion*®), neuroleptyk atypowy w postaci zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu, jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem – tzn. wykazujących odpowiedź na postać doustną tych leków oraz bez działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia (*ChPL Xeplion* [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, oraz fakt, iż paliperydon jest chemicznie aktywnym metabolitem rysperydonu, zasadnym wydaje się przyjęcie właśnie rysperydonu w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu jako głównego komparatora dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analogicznej postaci paliperydonu.

Zakładając niewielką liczbę prób klinicznych z randomizacją porównujących bezpośrednio paliperydon z rysperydonem o przedłużonym uwalnianiu, celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa należy przeprowadzić również ocenę paliperydonu z placebo.

Dostępne w Polsce preparaty rysperydonu podawanych domięśniowo i objętych refundacją zestawione zostały w poniższej tabeli.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

### Risperydón

Risperydón w postaci o przedłużonym uwalnianiu (dostępny w Polsce pod postacią preparatu *Rispolept Consta*), został dopuszczony do obrotu 22 maja 2007 r., na podstawie zezwolenia nr 10580 (*ChPL Rispolept Consta 2010*) i jest refundowany ze środków publicznych na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (*MZ 26/10/2012*). **Sposób odpłatności:** ryczałt. Preparaty Rispolept Consta refundowane są w przypadku leczenia schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego (*MZ 26/10/2012*). Szczegółowe dane dotyczące refundacji preparatów risperydónu w postaci o przedłużonym uwalnianiu zestawiono w tabeli w załączniku (*Tabela 232*).

## 1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny paliperydonu

Z uwagi na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest schizofrenia oraz destrukcyjny wpływ objawów choroby na jakość życia codziennego chorych, za główne punkty końcowe uznane zostały wyniki skal punktowych oceniających ciężkość objawów: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*). Dodatkowo oceniano ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania bólu głowy, bezsenności, zaburzeń psychotycznych, nudności, wymiotów, zaparć, biegunki, bólów kończyn, pobudzenia, sedacji, bólu w miejscu wstrzyknięcia, nadmiernego napięcia mięśniowego, wzrostu lub spadku masy ciała, wzrostu poziomu glikemii, nieżyty żołądkowo-jelitowego, drżeń, omamów, wydłużenia odstępu QT, depresji, lęku, senności, niepokoju ruchowego, drażliwości, nadciśnienia, świądu, bólu pleców, akatyzji, zakażenia dróg moczowych, pogorszenia schizofrenii, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zmiany stężenia prolaktyny, działań niepożądanych związanych z poziomem prolaktyny oraz zgonów.



### 1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczą- ce stosowania preparatu Xeplion®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Xeplion® (brano również pod uwagę nazwę Invega® Sustenna®, która jest nazwą handlową palmitynianu paliperydonu poza Unią Europejską) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence.*

Dane na temat refundacji ocenianego leku odnaleziono w czterech spośród przeszukanych baz agencji oceny technologii medycznych.

Zdaniem ekspertów *Scottish Medicines Consortium* palmitynian paliperydonu został zaakceptowany do użycia w ramach *NHS Scotland* we wskazaniu leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych chorych osiągających stabilizację choroby w trakcie terapii rysperydonem lub paliperydonem. Odmiennie, *All Wales Medicines Strategy Group* w decyzji z dnia 7 października 2011 nie rekomenduje stosowania palmitynianu paliperydonu w tym samym wskazaniu (*AWMSG 2011*).

Francuska *Haute Autorité de Santé* w stanowisku z 1 lutego 2012 roku wyraziła pozytywną opinię dotyczącą stosowania paliperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów uzyskujących stabilizację choroby w trakcie leczenia doustnymi postaciami paliperydonu lub rysperydonu.

Podobnie australijska agencja PBAC decyzję o refundacji paliperydonu w iniekcji domięśniowej z listopada 2010 roku opiera na minimalizacji kosztów w porównaniu z terapią rysperydonem podawanym w postaci zastrzyku. W ocenie kosztów przyjęto, że jednostkowy stosunek dawek rysperydonu do paliperydonu w ujęciu praktycznym wynosi 1:1,32 (*PBAC 2010*).

Eksperci *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* nie rekomendują preparatu Invega® Sustenna® do umieszczenia na liście leków refundowanych ze środków publicznych (*CADTH 2011*).

Na stronach *Danish Medicines Agency* odnaleziono informację o pełnej refundacji preparatu Xeplion dla pacjentów duńskich (*DMA 2012*).

W bazach *National Institute for Health and Clinical Excellence* nie odnaleziono rekomendacji dotyczących refundowania preparatów paliperydonu.

Data ostatniego wyszukiwania: 30 listopada 2012r.

## 1.12 Zakres analiz

### 1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperydonu (zawiesina do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także o Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – dorośli chorzy na schizofrenię, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem (uzyskali stabilizację objawów w trakcie takiego leczenia) – stwierdzenie odpowiedzi na podawane substancje jest warunkiem rozpoczęcia leczenia formą domięśniową, która będzie uwalniała się przez kolejne 4 tygodnie. Ze względów finansowych populacja refundacyjna obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, przy czym w analizie klinicznej ocenę można przeprowadzić w populacji zgodnej ze wskazaniami zarejestrowanymi. Odpowiedź na formę domięśniową o przedłużonym uwalnianiu tych preparatów, nie powinna zależeć od wcześniejszej współpracy chorego i *compliance* przy stosowaniu formy doustnej.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – palmitynian paliperydonu podawany w iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu w zakresie zarejestrowanych dawek.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparator*)** – placebo oraz rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych.

- **Punkty końcowe (O, z ang. Outcomes)** –ciężkość objawów choroby: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*). Dodatkowo oceniano ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.12.2 Analiza ekonomiczna

Analiza będzie miała na celu ocenę zasadności ekonomicznej stosowania palmitynianu paliperydonu (zawieszina do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu) we wnioskowanym wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie doustnym rysperydonem lub paliperydonem.

Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

W celu zidentyfikowania innych modeli dotyczących tego samego problemu należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dla wnioskowanej interwencji.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

### 1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności finansowania preparatu Xeplion® w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zgodnie z którym Xeplion® nie jest refundowany ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Xeplion® w wykazie leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie we wnioskowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie doustnym rysperydonem lub paliperydonem).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika, w szczególności spodziewanego zakresu przejęcia udziałów dotychczas stosowanych metod leczenia przez wnioskowaną interwencję. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić zarówno koszty nabycia i podania leków, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku ze współpłaceniem chorych za leki przeciwpsychotyczne, dodatkowo należy przedstawić wyniki z perspektywy świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

# Analiza kliniczna

Rozdział

II

## 2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu (Xeplion® [REDACTED])

## 2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*, składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku 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 (MZ 02/04/2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (P.K., M.R.). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (M.K.).

#### 2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed
- EmBase przez Elsevier



- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu: 26 listopada 2012 roku):

- *American Psychiatric Association* – coroczne kongresy z lat 2003-2012;
- *Association of European Psychiatrists* (od 2009 roku *European Psychiatric Association*) – kongresy z lat 2006-2012;
- *World Psychiatric Association* – kongresy międzynarodowe z lat 2009-2010, kongresy światowe z lat 2002-2010;
- *American College of Neuropsychopharmacology* – konferencje z lat 2005-2011;
- *European College of Neuropsychopharmacology* – konferencje z lat 2003-2012;
- *International College of Neuropsychopharmacology* – kongresy światowe z lat 2008-2012;
- *American Society for Experimental Neurotherapeutics* – konferencja z 2010 roku;
- *College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists* – coroczne kongresy z lat 2009-2012;
- *Society of Biological Psychiatry* – coroczne kongresy z lat 2002-2012
- *European Conference on Schizophrenia Research* – konferencje z lat 2007-2011;
- *International Congress on Schizophrenia Research* – konferencje z lat 2007-2011;

### 2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych, wprowadzono natomiast ograniczenie ze względu na język publikacji – włączono badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących palmitynianu paliperydonu (w postaci domięśniowej) w leczeniu schizofrenii, tj. wtórne i pierwotne. Opracowana strategia nie za-

wierała słów kluczowych definiujących rodzaj badania, a zatem objęła zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne, w tym bez grupy kontrolnej, obserwacyjne pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

*Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.*

Nr	Kwerendy
1	paliperidone palmitate[all]
2	paliperidone[tw]
3	long-acting[all]
4	intramuscular[all]
5	im[tw]
6	i.m.[all]
7	injection[all]
8	injections[all]
9	injectable[all]
10	gluteal[all]
11	deltoid[all]
12	muscle[all]
13	muscles[all]
14	depot[all]
15	microsphere[all]
16	extended[all]
17	3-16/OR
18	#2 AND #17
19	#1 OR #18

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	paliperidone AND palmitate
2	paliperidone
3	'long acting'
4	intramuscular
5	im
6	i.m.
7	injection
8	injections
9	injectable
10	gluteal
11	deltoid
12	muscle
13	muscles
14	depot
15	microsphere
16	extended
17	3-16/OR
18	#2 AND #17
19	#1 OR #18

\* w przypadku każdej z kwerend zastosowano filtr [embase]/lim.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane i CRD.

Nr	Kwerendy
1	paliperidone palmitate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
2	paliperidone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
3	long-acting in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
4	intramuscular in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)

Nr	Kwerendy
5	im in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
6	i.m. in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
7	injection in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
8	injections in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
9	injectable in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
10	gluteal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
11	deltoid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
12	muscle in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
13	muscles in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
14	depot in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
15	microsphere in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
16	extended in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
17	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
18	#2 and #17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
19	#1 or #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)

Data ostatniego wyszukiwania – do 20listopada 2012 r.

### 2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – dorośli chorzy na schizofrenię, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem (uzyskali stabilizację objawów w trakcie takiego leczenia) – stwierdzenie odpowiedzi na podawane substancje jest warunkiem rozpoczęcia leczenia formą domięśniową, która będzie uwalniała się przez kolejne 2-4 tygodnie. Ze względów

finansowych populacja refundacyjna obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, przy czym w analizę klinicznej ocenę można przeprowadzić w populacji zgodnej ze wskazaniami zarejestrowanymi. Odpowiedź na formę domięśniową o przedłużonym uwalnianiu tych preparatów, nie powinna zależeć od wcześniejszej współpracy chorego i *compliance* przy stosowaniu formy doustnej.

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – palmitynian paliperydonu podawany w iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu w zakresie zarejestrowanych dawek.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparator*)** – placebo oraz rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*)** –ciężkość objawów choroby: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*). Dodatkowo oceniano ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej paliperydonu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Nie zdecydowano się na włączanie badań, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników. W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy *post-hoc* danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji. Wprowadzono natomiast ograniczenie ze względu na język publikacji – włączono badania opu-

blikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
  - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE* przez *Pubmed*.

#### 2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Data ostatniego wyszukiwania – do 20listopada 2012r.

#### 2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa paliperydonu w postaci domięśniowej, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

### 2.2.1.7 Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku paliperydonu objęła również badania oceniające efektywność praktyczną.

Data ostatniego wyszukiwania – do 20 listopada 2012 r.

### 2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych oraz dalsze fazy włączonych prób klinicznych.

### 2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza (w formie tabeli opisującej równocześnie podsumowanie charakterystyki włączonych badań, którą dla każdego badania umieszczono w załączniku do niniejszej analizy) obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (P.K., M.R.). W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

### 2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).



W przypadku badań bez randomizacji do oceny jakości metodologicznej wykorzystano skalę NICE (NICE 2012), gdy w badaniu nie było grupy kontrolnej, lub skalę NOS (Wells 2012) w przypadku prób kontrolowanych.

### 2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD) dla danych ciągłych, oraz średni ważony odsetek w przypadku agregacji wyników podanych jako procenty. Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software v.2.7.8* (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Analizę wrażliwości przeprowadzano w celu oceny, jaki wpływ na wyniki końcowe ma niepewność parametrów. W przypadku stwierdzenia różnic w poszczególnych próbach klinicznych (np. kryteria włączenia, charakterystyka wyjściowa populacji, schematy dawkowania leku, obecność leczenia skojarzonego, okresy obserwacji, definicje punktów końcowych, itd.) ocenę wrażliwości wyników końcowych przeprowadzano stosując analizę w odpowiednich podgrupach. Analizę wrażliwości przepro-

wadzano definiując *a priori* potencjalne źródła wrażliwości wyniku końcowego. Analizę wrażliwości *post hoc* przeprowadzano w przypadku stwierdzenia znamiennej heterogeniczności wyników włączonych prób klinicznych.

## 2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych; wyszukiwanie do 20 listopada 2012 r.) uzyskano ogółem 686 trafień (Pubmed, Embase oraz Cochrane), wśród których zidentyfikowano 317 badań wtórnych. Do oceny pełnotekstowej włączono 25 publikacji, a ostatecznie do analizy zakwalifikowano 10 aktualnych przeglądów systematycznych, w których oceniano paliperydon podawany w postaci iniekcji domięśniowej u chorych ze schizofrenią: *Carter 2012*, *Citrome 2010*, *De Hert 2012*, *Fleischhacker 2009*, *Koola 2012*, *Leucht 2012*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2012a* i *Olivares 2011*. Podsumowanie włączonych badań wtórnych zamieszczono kolejno w poniższych tabelach.

Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Carter 2012.

Źródło	Carter 2012
Źródło finansowania	Badanie nie było finansowane przez żadną firmę farmaceutyczną. W trakcie przeprowadzania przeglądu producent leku miał możliwość zgłoszenia uwag dotyczących publikacji; sugerowane zmiany zostały zastosowane przez autorów w końcowej publikacji.
Metodyka	Przegląd badań klinicznych (nie zaznaczono, że przeszukiwanie było przeglądem systematycznym; podano jednak informacje o przeszukanych bazach danych i o słowach kluczowych zastosowanych w strategii wyszukiwania).
Cel	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej dorosłym chorym ze schizofrenią; oceniano również farmakodynamikę i farmakodynamikę leku.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych medycznych (m.in. MEDLINE i EMBASE); rejestry/bazy danych dotyczące badań klinicznych; przeszukiwano referencje publikacji oraz stronę internetową producenta leków, jak również strony internetowe regionalnych agencji regulujących obrót lekami; kontaktowano się z producentem leku w celu uzyskania dodatkowych, nieopublikowanych danych.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	<b>Typ:</b> badania kliniczne włączające chorych ze schizofrenią, którzy otrzymywali paliperydon w iniekcji domięśniowej; badania kwalifikowano głównie na podstawie oceny opisu ich metodologii przedstawionego w publikacji; w pierwszej kolejności włączano wieloośrodkowe badania z prawidłowo zastosowaną grupą kontrolną i opisem metod statystycznych stosowanych w analizie; włączano także badania prezentujące istotne dane na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki leku. <b>Populacja:</b> chorzy na schizofrenię. <b>Interwencja:</b> palmitynian paliperydonu w iniekcji domięśniowej (w dawce 25, 50, 100 i 150 mg eq.).
Zakres wyszukiwania	Od 1996 roku (aktualizacja wyszukiwania 16 kwietnia 2012 roku).
Punkty końcowe	Nie sprecyzowano kryteriów wyboru punktów końcowych; przedstawiono dane dotyczące tych, które były oceniane w badaniach: zmiany wyników skal PANSS, CGI-S i PSP, bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	Włączono 9 badań RCT, w tym: w 4 próbach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo paliperydonu w porównaniu do placebo w krótszym okresie leczenia: <i>Gopal 2010</i> , <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> i <i>Pandina 2010</i> , a w 1 badaniu w dłuższym okresie leczenia: <i>Hough 2010</i> ; w 1 badaniu porównywano efektywność kliniczną dwóch sposobów podawania paliperydonu (w miesiąc naramienny vs pośladowy): <i>Hough 2009</i> ; w pozostałych 3 badaniach efektywność kliniczną paliperydonu porównywano

z rysperydonem w krótkim (*Pandina 2011*) i długim okresie leczenia (*Fleischhacker 2012*) oraz w populacji pacjentów z Chin (*Li 2011*).

Dodatkowo włączono 6 analiz *post-hoc*, w tym trzy dotyczyły badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Sliwa 2011*), dwie badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*, *Kozma 2011*), a jedna badania *Pandina 2011* (*Gopal 2011a*).

#### Skuteczność:

**Paliperydon vs placebo:** w krótkim okresie czasu paliperydon podawany w iniekcji domięśniowej skuteczniej, w porównaniu do placebo, zmniejszał nasilenie objawów schizofrenii ocenianych według skali PANSS; w większości badań różnice między grupami były istotnie statystycznie dla każdej z ocenianych dawek leku (25, 50, 100, 150 mg eq.) i tylko dla jednego porównania dawki 50 mg eq. vs placebo utraciły znamienność (*Gopal 2010*); w dwóch badaniach (*Kramer 2010*, *Pandina 2010*) znamienność różnic między grupami obserwowano przed 4 dniem (w przypadku podgrupy chorych z wyjściowo ciężkim stopniem schizofrenii) i 8 dniem leczenia; paliperydon w dawce 100 lub 150 mg eq. w porównaniu do placebo wykazywał istotnie większą skuteczność w poprawie wyniku skali PANSS także w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie doustnym rysperydonem,  $p \leq 0,0001$  (w trakcie 2 tygodni przed randomizacją w próbie *Pandina 2010*). W badaniu *Kramer 2010* w grupach 50 i 100 mg eq. paliperydonu w porównaniu do grupy placebo obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych ze znaczącymi, ciężkimi lub bardzo ciężkimi objawami choroby według skali CGI-S,  $p \leq 0,004$ . W trzech badaniach w krótkim okresie leczenia chorzy otrzymujący paliperydon uzyskiwali istotnie większą redukcję wyniku skali CGI-S (*Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Pandina 2010*). W przypadku zmian punktacji skali PSP różnice między analizowanymi grupami obserwowano dla większości dawek paliperydonu (50, 100 i 150 mg eq.), przy czym różnice były istotne statystycznie jedynie w 2 badaniach (*Gopal 2010*, *Pandina 2010*). Ogółem, odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił 33-52% w grupach paliperydonu i 14-31% w grupach placebo, przy czym wyniki dotyczące istotności statystycznej różnic między grupami były różne w zależności od badania i dawki leku. Z kolei w długim okresie leczenia (*Hough 2010*) stosowanie paliperydonu w porównaniu do placebo wiązało się z wydłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu choroby; w analizie wstępnej częstość występowania nawrotu choroby była istotnie większa w grupie placebo w porównaniu do grupy paliperydonu, odpowiednio 34% vs 10%,  $p < 0,05$ , podobne wyniki uzyskano w analizie końcowej, HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28). Większą w porównaniu do placebo skuteczność paliperydonu potwierdzono w ocenie zmian wyniku skal PANSS, CGI-S i PSP. Dalszą poprawę wyników uzyskiwanych przez chorych w skalach PANSS i PSP obserwowano w otwartej fazie badania *Hough 2010* (mediana okresu leczenia = 338 dni; największe zmiany dotyczyły chorych otrzymujących placebo w trakcie fazy wcześniejszej). U pacjentów z grupy placebo, otrzymujących paliperydon w otwartej fazie tego badania, odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości hospitalizacji,  $p = 0,005$ .

**Paliperydon vs rysperydon:** w krótkim okresie leczenia (13 tygodni) terapia paliperydonem była nie mniej skuteczna od terapii rysperydonem we wpływie na zmiany ogólnego wyniku skali PANSS (*Li 2011*, *Pandina 2011*); nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi lekami także w ocenie zmian wyników skal CGI-S i PSP oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (*Pandina 2011*); podobnie, różnica zmian wyniku skali PANSS nie uzyskała progu znamienności statystycznej dla porównania paliperydonu z doustnym rysperydonem w podgrupie chorych z tego badania. Różnice zmiany ogólnego wyniku skali PANSS dla porównania paliperydonu z rysperydonem podawanym w iniekcji domięśniowej nie były znamienne również w długim okresie leczenia (*Fleischhacker 2012*).

#### Bezpieczeństwo

**Paliperydon vs placebo:** terapia paliperydonem charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa; większość odnotowanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ogółem, w krótkim okresie czasu działania niepożądane obserwowano u podobnego odsetka chorych w grupach paliperydonu w porównaniu do grup placebo, przy czym częstość ich występowania zwiększała się wraz z dawką ocenianego leku; z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano odpowiednio u 2-10% i 6-10% chorych z analizowanych grup. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 8-14% chorych w grupach paliperydonu i 7-18% chorych w grupach placebo; najczęstszym poważnym działaniem niepożądanim, jak również najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zaburzenia psychiatryczne. W krótkim okresie leczenia odnotowano 2 zgony (uznane jako prawdopodobnie związane z iniekcjami paliperydonu). Dodatkowo w badaniach klinicznych w krótkim okresie czasu obserwowano działania niepożądane związane z układem pozapiramidowym (u 10-12% chorych z grup paliperydonu i grup placebo), istotnie klinicznie zwiększenie masy ciała (5-13%) oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu (zmiany były większe u kobiet niż u mężczyzn). W badaniach z dłuższym okresem obserwacji (25-52 tygodni lub więcej) rodzaj obserwowanych działań niepożądanych był zbliżony do tego, który odnotowano

Wnioski

podczas terapii krótkookresowej. Istotne klinicznie zwiększenie masy ciała wystąpiło u 13-27% chorych otrzymujących paliperydon. Zarówno w długim, jaki i krótkim okresie obserwacji nie odnotowano przypadków istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych i w ECG.

**Paliperydon vs rysperydon:** w dwóch badaniach z 13 tygodniowym okresem obserwacji profil bezpieczeństwa paliperydonu nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do profilu terapii długo działającym rysperydonem, pod względem rodzaju, częstości występowania działań niepożądanych, a także odsetka chorych przerywających badanie z ich powodu. Poważne działania niepożądane obserwowano z częstością 6,8% w grupie paliperydonu i 4,8% w grupie rysperydonu. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia psychiatryczne, obserwowane z częstością 6,6% i 4,1% odpowiednio w grupie paliperydonu i rysperydonu. Ogółem, odnotowano 3 zgony, w przypadku który podejrzewano związek ze stosowanym leczeniem – 2 wystąpiły w grupie paliperydonu (po jednym przypadku w krótkim i długim okresie), a 1 w grupie rysperydonu w krótkim okresie leczenia; pozostałe odnotowane przypadki zgonów oceniono jako niezwiązane z leczeniem. Obserwowano również działania niepożądane związane z układem pozapiramidowym, które występowały z podobną częstością w grupach paliperydonu i rysperydonu; nie odnotowano różnic między grupami w ocenie zmian masy ciała chorych. W krótkim okresie leczenia częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji leku była około 6-krotnie większa w grupach paliperydonu w porównaniu do grup rysperydonu, odpowiednio 2,6-5,1% vs 0,4-0,8%; mniej niż 2% pacjentów w obu grupach raportowało wystąpienie stwardnienia w miejscu iniekcji. W grupach paliperydonu odnotowano po jednym przypadku zawału serca i prawdopodobnie związanych z iniekcją leku duszniczy bolesnej i przemijającego ataku niedokrwiennego.

Długo działający paliperydon podawany w iniekcji domięśniowej jest lekiem wykazującym istotną, w porównaniu do placebo, skuteczność kliniczną zarówno w krótkim, jak i długim okresie terapii. W krótkim okresie lek znamienne poprawia objawy choroby (ocenianych według skali PANSS), natomiast po dłuższym jego stosowaniu obserwuje się wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby. Jeżeli podawany według rekomendacji klinicznych w dawce inicjującej, w krótkim okresie leczenia paliperydon w porównaniu do długo działającego rysperydonu odznacza się co najmniej taką samą skutecznością w poprawie średniej punktacji skali PANSS. Paliperydon podawany w iniekcji domięśniowej charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który pod względem większości działań niepożądanych jest zbliżony do profilu terapii doustnym odpowiednikiem leku, z wyjątkiem działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu iniekcji.

Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Citrome 2010.

Źródło	Citrome 2010
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania palmitynianu paliperydonu u chorych ze schizofrenią.
Przeszukane bazy danych	Zaznaczono że wyszukiwanie przeprowadzono stosując kwerendę „paliperidone palmitate”, przeszukując zasoby internetowe pod adresami: <a href="http://www.pubmed.gov">http://www.pubmed.gov</a> , <a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a> , <a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda</a> oraz <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> .
Język	W procesie wyszukiwania nie stosowano ograniczeń ze względu na język.
Rodzaj badań	<b>Typ:</b> badania pierwotne dotyczące paliperydonu (nie sprecyzowano kryteriów), a także trwające badania dotyczące tego leku, protokoły badań dostarczone przez producenta leku, informacje na podstawie dokumentów dotyczących paliperydonu. <b>Populacja:</b> chorzy na schizofrenię. <b>Interwencja:</b> palmitynian paliperydonu (nie sprecyzowano dawki oraz sposobu podawania).
Zakres wyszukiwania	Do 20 września 2009 roku (w procesie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych).
Punkty końcowe	Nie założono z góry ocenianych punktów końcowych, zaprezentowano te oceniane we włączonych badaniach: zmiany wyniku skali PANSS, PSP oraz CGI-S, bezpieczeństwo. Dla każdego z punktów, gdzie było to możliwe, obliczano wskaźnik NNT lub NNH.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.

<b>Badania włączone</b>	<p>W badaniu włączono cztery badania RCT porównujące paliperydon z placebo (opisane na podstawie opisów dostarczonych przez producenta leku lub dostępnych przez <i>clinicaltrials.gov</i>) – NCT00590577*, NCT00210548*, NCT00101634* oraz NCT00074477*, dotyczące oceny efektywności leku w stosunkowo krótkim okresie czasu; trzy badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo tego leku w długim okresie leczenia (NCT00119756*, NCT00111189* oraz NCT00210717); dodatkowo włączono 2 badania porównujące paliperydon z rysperydonem podawanym w iniekcji długo działającej (NCT00589914**, NCT00604279), a także jedno badanie, dla którego dane nie były w dostępne w chwili wykonania przeglądu (NCT00073320).</p>
<b>Wyniki</b>	<p><b>Skuteczność:</b> po wstrzyknięciu leku w miesiąc poślądkowy lub naramienny lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 13 dniach, a efekt utrzymuje się przez około 126 dni. Maksymalne stężenie leku jest około 28% wyższe w przypadku iniekcji w miesiąc naramienny. Wskaźnik NNT (paliperydon vs placebo) dotyczący zmniejszenia całkowitego wyniku skali PANSS o 30% lub więcej był konsekwentnie niższy dla wyższych dawek (156 oraz 234 mg palmitynianu paliperydonu), co wskazuje na zależną od dawki odpowiedź na lek. Wskaźnik NNT dla prawdopodobieństwa uniknięcia nawrotu choroby (vs placebo) wynosił 5 (95% CI: 4; 7).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> ogólnie, paliperydon był dobrze tolerowany, częstość występowania objawów pozapiramidowych, jak również częstość zwiększenia masy ciała była niska, jednak może rosnąć wraz ze zwiększeniem dawki. Reakcje w miejscu podania występowały u około 4-10% chorych otrzymujących paliperydon (zależnie od dawki), natomiast w grupie placebo – u około 2% chorych.</p>
<b>Wnioski</b>	<p>Paliperydon jest skutecznym lekiem zarówno w krótkim okresie leczenia, jak również w przypadku długoterminowej terapii, przy czym jest dobrze tolerowany (w racjonalnym ujęciu). Lek posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji: jest dostarczany we wstępnie napełnionych strzykawkach w szerokim zakresie dawek, nie wymaga przechowywania w lodówce, przy terapii tym lekiem nie trzeba stosować dodatkowych leków doustnych, paliperydon może być podawany co miesiąc, za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku. Ponadto, lek może być podawany zarówno w miesiąc poślądkowy, jak również naramienny i pacjent nie wymaga dodatkowej obserwacji tuż po podaniu.</p>

\* badania te w chwili wykonania niniejszego raportu zostały oficjalnie opublikowane, i są to odpowiednio (kolejność jak w tabeli powyżej) badania *Pandina 2010*, *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010*, *Kramer 2010*, *Hough 2009* i *Hough 2010*; wszystkie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie;

\*\* badanie w chwili wykonania niniejszego raportu zostało oficjalnie opublikowane i uwzględnione w niniejszym raporcie jako *Pandina 2011*; pozostałe wymienione badania w dalszym ciągu nie posiadają opublikowanych wyników.

Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego *Fleischhacker 2009*.

<b>Źródło</b>	<b>Fleischhacker 2009</b>
<b>Źródło finansowania</b>	Autor publikacji otrzymał dostaje i honoraria od firm Janssen-Cilag, Servier, Eli Lilly, BMS/Otsuka, Pfizer, Wyeth i AstraZeneca.
<b>Metodyka</b>	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
<b>Cel</b>	Przegląd dostępnych danych dotyczących efektywności neuroleptyków drugiej generacji, podawanych w formie iniekcji.
<b>Przeszukane bazy danych</b>	Pubmed, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, kontakt z producentami leków w celu uzyskania dalszych informacji.
<b>Język</b>	Nie sprecyzowano.
<b>Rodzaj badań</b>	<p><b>Typ: badania</b> kliniczne z randomizacją przeprowadzone przed rejestracją leków, opracowania wtórne oraz analizy <i>post-hoc</i> tych badań, badania dotyczące pacjentów ze schizofrenią przeprowadzone po rejestracji danego leku, a także badania oceniające farmakokinetykę leków lub zmiany w obrazie mózgu.</p> <p><b>Populacja:</b> nie sprecyzowano.</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji podawane w postaci iniekcji.</p>
<b>Zakres wyszukiwania</b>	Nie sprecyzowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Nie sprecyzowano (przedstawiono dane dotyczące wszystkich punktów końcowych ocenianych



Ocena wiarygodności	w odnalezionych badaniach dotyczących danego leku).
Badania włączone	Brak danych.
Wyniki	<p>Opisano cztery badania dotyczące oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa paliperydonu – trzy z nich oceniały ten lek w porównaniu do placebo (<i>Kramer 2009*</i>, <i>Hough 2008*</i>, <i>Nasrallah 2008*</i>), natomiast ostatnie porównywało dwa miejsca iniekcji, mięsień pośladkowy lub naramienny (<i>Gopal 2008*</i>).</p> <p>W pierwszym badaniu (<i>Kramer 2009</i>), po 9 tygodniach leczenia obie dawki leku (50 oraz 100 mg eq.) istotnie zmniejszały wynik ogólny skali PANSS oraz CGI-S, co oznacza znamiennej poprawę objawów choroby (szczegółowych wyników nie przedstawiono). Bezsensowność oraz objawy pozapiramidowe występowały częściej w grupie aktywnej interwencji, niż w grupie placebo.</p> <p>W przypadku drugiego badania (<i>Hough 2008</i>) chorzy otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę (25, 50 lub 100 mg eq.) w ciągu 24 tygodni fazy z randomizacją. Analiza wstępna, którą przeprowadzono wśród 312 pacjentów wykazała znaczną przewagę paliperydonu nad placebo, więc badanie zostało przedwcześnie zakończone. U pacjentów leczonych paliperydonem odnotowano zwiększenie masy ciała, w porównaniu do tych otrzymujących placebo, jednak tolerancja iniekcji została oceniona jako dobra.</p> <p>W kolejnym badaniu (<i>Nasrallah 2008</i>) pacjenci zostali przydzieleni do grup otrzymujących trzy różne dawki paliperydonu (25, 50 oraz 100 mg eq.). W porównaniu do grupy placebo, wszyscy chorzy otrzymujący paliperydon w którejkolwiek dawce uzyskali poprawę objawów większą niż pacjenci w grupie placebo, co przejawiało się zmniejszeniem ogólnego wyniku skali PANSS. Pobudzenie, senność, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy oraz suchota w ustach występowały częściej w grupie paliperydonu, w porównaniu do placebo.</p> <p>Badanie <i>Gopal 2008</i> przedstawiało porównanie dwóch miejsc iniekcji, w mięsień pośladkowy lub naramienny, w układzie naprzemiennym, przy podawaniu paliperydonu w trzech dawkach: 50, 75 oraz 100 mg eq. Rozpatrywane miejsca iniekcji charakteryzowały się podobną częstością występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem. Ból w miejscu iniekcji obserwowano częściej w przypadku iniekcji w mięsień naramienny.</p>
Wnioski	<p>W odniesieniu do badań dotyczących paliperydonu zaznaczono, że wszystkie odnalezione próby kliniczne były dość krótkie, z okresem obserwacji około 12 tygodni, przy czym mało jest badań oceniających lek podawany w mięsień naramienny. Istnieje konieczność przeprowadzenia badań porównujących ten lek bezpośrednio z innym aktywnym leczeniem, także doustnym, w odpowiednio długim okresie obserwacji.</p>

\* abstrakty te dotyczyły odpowiednio badań *Kramer 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Hough 2009*, które zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego De Hert 2012.

Źródło	De Hert 2012
Źródło finansowania	<p>Badanie nie było finansowane przez żadną firmę farmaceutyczną. Trzech badaczy nie zgłosiło konfliktu interesów. Pozostali trzej badacze otrzymywali wynagrodzenie, byli konsultantami, albo byli w inny sposób powiązani z firmami: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi Aventis, Actelion, Alexza, Biotis, Boehringer-Ingelheim, Cephalon, Desitin, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche, IntraCellular Therapies, MedAvante, Medicure, Merck, Novartis, Otsuka, Ortho-McNeill-Janssen, ProPhase, Schering-Plough, Sunovion, Supernus, Takeda, Teva, Vanda, National Institute of Mental Health, the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, oraz z the National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression.</p>
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	<p>Ocena wpływ u leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGAs, z ang. <i>second-generation antipsychotics</i>) na zmianę masy ciała i zaburzenia metaboliczne u chorych ze schizofrenią lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi.</p>
Przeszukane bazy danych	<p>The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, CINAHL. Przeszukiwano referencje odnalezionych badań pierwotnych i wtórnych. W celu odnalezienia nieopublikowanych lub dodatkowych danych kontaktowano się z producentami poszczególnych leków lub przeszukiwano strony internetowe amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).</p>

<b>Język</b>	Nie sprecyzowano.
<b>Rodzaj badań</b>	<p><b>Typ:</b> badania kliniczne z randomizacją, z kontrolą placebo lub bezpośrednio porównujące oceniane interwencje (<i>head-to-head</i>); badania wtórne (dla większości ocenianych interwencji, z wyjątkiem asenapiny i paliperydonu);</p> <p><b>Populacja:</b> chorzy na schizofrenię lub z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi.</p> <p><b>Interwencja:</b> asenapina, iloperidon, lurasidon, paliperydon podawane w krótkim (12 tygodni) i długim (13-52 tygodni) okresie leczenia.</p>
<b>Zakres wyszukiwania</b>	od 1966 do marca 2012 roku.
<b>Punkty końcowe</b>	zmiana masy ciała, stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, trójglicerydów oraz zmiana stężenia glukozy.
<b>Ocena wiarygodności</b>	Nie sprecyzowano.
<b>Badania włączone</b>	<p>Do przeglądu włączono łącznie 56 publikacji opisujących wyniki badań klinicznych z randomizacją lub jednoramiennych, w tym 28 dotyczyło paliperydonu podawanego doustnie lub w postaci iniekcji domięśniowej. W niniejszym raporcie przedstawiono dane z badań włączających populację chorych ze schizofrenią, w których oceniano efektywność kliniczną paliperydonu podawanego w postaci iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo lub rysperydonu podawanego w postaci długoo działającej iniekcji.</p> <p>Włączono trzy badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliperydonu w porównaniu do placebo w krótkim i długim okresie leczenia, odpowiednio <i>Hough 2010</i> i <i>Nasrallah 2010</i>, <i>Pandina 2010</i>, oraz jedno doniesienie konferencyjne, w którym oceniano paliperydon w porównaniu z rysperydonem <i>Li 2010</i><sup>1</sup>.</p> <p>Dodatkowo włączono publikację prezentującą wyniki z wydłużonej fazy badania <i>Gopal 2011</i> oraz jedną analizę <i>post-hoc</i> do badania <i>Pandina 2010</i> (<i>Alphs 2011</i>).</p>
<b>Wyniki</b>	<p>Autorzy przeglądu przedstawiali wyniki metaanaliz lub dane łącznie z poszczególnych badań. W badaniach tych oceniano populację chorych ze schizofrenią i zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, natomiast ocenianą interwencją stanowił paliperydon podawany doustnie lub w iniekcji domięśniowej. Z tego względu niemożliwe było przedstawienie danych wyłącznie dla interwencji i populacji ocenianych w niniejszym raporcie.</p>
<b>Wnioski</b>	<p>Nowe leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGAs) w porównaniu do większości innych leków tego typu grupy charakteryzują się nieco lepszym profilem działań niepożądanych związanych z metabolizmem. W terapii nowymi SGAs obserwuje się umiarkowane i porównywalne z rysperydonem ryzyko zwiększania masy ciała chorych. Jednakże, z uwagi na niewielką liczbę badań oceniających bezpieczeństwo stosowania nowych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, w szczególności w długim okresie czasu, istnieje konieczność przeprowadzenia kolejnych prób klinicznych z randomizacją. Ponadto, z powodu braku danych, SGAs powinny być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności w populacji dzieci i młodzieży, a także w przypadku pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii.</p>

<sup>1</sup> w niniejszym raporcie włączona publikacja pełnotekstowa *Li 2011*.

Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Koola 2012.

<b>Źródło</b>	<b>Koola 2012</b>
<b>Źródło finansowania</b>	Badanie było finansowane po części przez granty NIMH ( <i>National Institute of Mental Health</i> ) oraz NIDA. Jeden z autorów otrzymał granty firm Janssen Pharmaceuticals i Bristol-Myers Squibb. Pozostali dwaj autorzy nie byli w żadnej sposób powiązani z firmami farmaceutycznymi.
<b>Metodyka</b>	Przegląd badań (nie zaznaczono, że przeszukiwanie było przeglądem systematycznym; podano jedynie informację o przeszukanych bazach danych i o słowach kluczowych zastosowanych w strategii wyszukiwania).
<b>Cel</b>	Ocena efektywności stosowania leków przeciwpsychotycznych podawanych w postaci iniekcji u chorych ze schizofrenią i nadużywających substancji psychoaktywnych.
<b>Przeszukane bazy danych</b>	Baza danych MEDLINE.



Język	Włączano publikacje wyłącznie w języku angielskim.
Rodzaj badań	<b>Typ: badania</b> kliniczne, studium przypadku, studium serii przypadków, przeglądy i metaanalizy badań pierwotnych. <b>Populacja: chorzy</b> ze schizofrenią nadużywający substancji psychoaktywnych. <b>Interwencja:</b> leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci iniekcji długo działającej (nie zastosowano kryteriów odnośnie dawek).
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano (włączono badania opublikowane pomiędzy 1975 a 2011 rokiem).
Punkty końcowe	Nie sprecyzowano (przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących danego leku).
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	Do przeglądu włączono 125 publikacji opisujących wyniki badań pierwotnych i wtórnych dotyczących różnych leków przeciwpsychotycznych. W niniejszym raporcie przedstawiono dane wyłącznie z badań prowadzonych w populacji chorych ze schizofrenią, w których oceniano efektywność kliniczną paliperydonu podawanego w postaci iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo lub rysperydonu podawanego w iniekcji, w postaci długo działającej. Opisano 2 badania porównującej paliperydon z placebo w krótkim ( <i>Kramer 2010</i> <sup>1</sup> ) i długim okresie leczenia ( <i>Hough 2010</i> ).
Wyniki	Krótkookresowa terapia paliperydonem (w dawce 50 mg lub 100 mg) w porównaniu do placebo powodowała istotnie statystycznie większą redukcję całkowitego wyniku skali PANSS oraz wyniku skali CGI-S. Stosowanie paliperydonu w krótkim okresie czasu odznaczało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, w szczególności niższym (w porównaniu do placebo) odsetkiem chorych przerywających badanie z powodu działań niepożądanych. Paliperydon wykazywał skuteczność kliniczną również w dłuższym okresie terapii, w przypadku której istotnie statystycznie (vs placebo, $p < 0,0001$ ) wydłużał czas do wystąpienia nawrotu objawów schizofrenii.
Wnioski	Leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci iniekcji stanowią rozsądną opcję terapeutyczną u chorych ze schizofrenią nadużywających substancji psychoaktywnych, głównie z uwagi na zmniejszenie ryzyka nawrotu objawów choroby i niższą częstość hospitalizacji.

<sup>1</sup> autorzy przeglądu w opisie wyników podali referencję *Kramer 2009*, natomiast końcowa bibliografia zawiera referencję do badania *Kramer 2010*, które zostało uwzględnione w niniejszym raporcie; z tego względu autorzy niniejszego opracowania jako prawidłową przyjęli referencję do badania *Kramer 2010*.

Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Leucht 2012.

Źródło	<b>Leucht 2012</b>
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania. Poszczególni autorzy badania otrzymywali wynagrodzenie od firm Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Janssen-Cilag, Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson, Medavante, Roche, AstraZeneca, Eli Lilly, Essex Pharma, Lundbeck Institute i Sanofi-Aventis.
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	Ocena efektywności klinicznej leków przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii podtrzymującej u chorych ze schizofrenią.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych EMBASE, MEDLINE i PsycINFO, baza aktualnie trwających badań ClinicalTrials.gov. Przeszukiwano również abstrakty z doniesień konferencyjnych. W celu uzyskania dodatkowych lub brakujących danych kontaktowano się z autorem publikacji lub producentem danego leku.
Język	Nie zastosowano ograniczeń językowych.
Rodzaj badań	<b>Typ: badania</b> kliniczne z randomizacją; w przypadku badań prowadzonych w układzie naprzemiennym włączano jedynie dane z okresu leczenia do momentu pierwszej zmiany ( <i>cross-over</i> ) interwencji podawanych chorym; wykluczano badania z quazi-randomizacją. <b>Populacja: chorzy</b> ze schizofrenią lub zaburzeniami przypominającymi schizofrenię, których stan był kontrolowany za pomocą leków przeciwpsychotycznych. <b>Interwencja:</b> leki przeciwpsychotyczne stosowane w terapii podtrzymującej (nie zastosowano

	kryteriów odnośnie dawek i sposobów podawania).
Zakres wyszukiwania	do 6 czerwca 2011 (bazy EMBASE i MEDLINE).
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy: odsetek chorych, u których wystąpił nawrót choroby lub pogorszenie stanu psychicznego wymagające leczenia. Drugorzędowe: ocena ogólnego stanu zdrowia, jakości zdrowia i korzystania z opieki zdrowotnej; ocena częstości występowania samobójstw, prób lub myśli samobójczych; ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Wiarygodność włączonych badań oceniano według kryteriów <i>The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> .
Badania włączone	Do przeglądu włączono łącznie 65 badań klinicznych z randomizacją. W niniejszym raporcie przedstawiono dane wyłącznie z badań prowadzonych w populacji chorych ze schizofrenią, w których oceniano efektywność kliniczną paliperydonu podawanego w postaci iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo lub rysperydonu podawanego w postaci długo działającej iniekcji. Włączono 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwa paliperydonu w porównaniu do placebo: <i>Hough 2010</i> .
Wyniki	<b>Skuteczność</b> Terapia paliperydonem w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, RR = 0,34 (95% CI: 0,26; 0,45); różnice między analizowanymi grupami pozostawały znamienne statystycznie, niezależnie od długości okresu leczenia uwzględnionego w analizie ( $\leq 3$ , 4-6, 7-12, $> 12$ miesięcy). Nie odnotowano znamiennych różnic między grupami w odsetku chorych hospitalizowanych. <b>Bezpieczeństwo</b> W badaniu <i>Hough 2010</i> działania niepożądane występowały z podobną częstością w trakcie terapii paliperydonem w porównaniu do placebo. Odsetek chorych przedwcześnie przerywających badanie z jakiegokolwiek powodu był znamienne niższy w grupie paliperydonu niż w grupie placebo, RR = 0,52 (95% CI: 0,41; 0,65). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.
Wnioski	Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy danych wykazały istotnie większą skuteczność leków przeciwpsychotycznych w porównaniu do placebo w zapobieganiu wystąpienia nawrotu objawów schizofrenii.

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Newton 2012.

Źródło	<b>Newton 2012</b>
Źródło finansowania	Praca członków grupy roboczej wykonującej przegląd była finansowana przez firmę Janssen Cilag Pty Ltd. Poszczególni autorzy badania uczestniczyli w programie finansowanym przez Janssen Cilag Pty Limited, w ramach którego chorzy otrzymywali bezpłatnie paliperydon. Poszczególni autorzy otrzymywali wynagrodzenie, byli członkami organów doradczych lub pracownikami, albo byli w inny sposób powiązani z firmami Janssen, Janssen Cilag, Eli Lilly, Astra Zeneca, Lundbeck, Johnson & Johnson, Pfizer, Wyeth, Servier i Novartis.
Metodyka	Przegląd badań klinicznych (podano informację na temat przeszukiwanych baz danych medycznych i słów kluczowych zastosowanych w strategii wyszukiwania; jednak nie zaznaczono, że wyszukiwanie było przeglądem systematycznym).
Cel	Opracowanie, na podstawie przeprowadzonego przeglądu dowodów naukowych, rekomendacji dotyczących stosowania palmitynianu paliperydonu w iniekcji długo działającej (LAI, z ang. <i>long-acting injection</i> ) u chorych ze schizofrenią w stopniu ciężkim, w tym u pacjentów z nawrotem choroby z powodu częściowego lub całkowitego niestosowania się do zaleceń lekarskich.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Medline, CTR i PsychoInfo. Przeszukiwano również referencje odnalezionych badań oraz bazę aktualnie trwających badań <i>clinicaltrials.gov</i> .
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	<b>Typ:</b> włączono badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną oraz schematy dawkowania palmitynianu paliperydonu (nie sprecyzowano kryteriów włączenia), jak również analizy <i>post-hoc</i> i dodatkowe fazy tych badań bez zaślepienia (OLE, z ang. <i>open-label extension</i> ).

	<p><b>Populacja: chorzy</b> na schizofrenię.</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci iniekcji długo działającej.</p>
<p>Zakres wyszukiwania</p>	<p>Do grudnia 2010 roku.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Nie sprecyzowano; przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach.</p>
<p>Ocena wiarygodności</p>	<p>Brak danych.</p>
<p>Badania włączone</p>	<p>Włączono 6 badań z randomizacją dotyczących paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej; w 3 badaniach paliperydon porównywano z placebo: w krótkim (<i>Kramer 2010, Pandina 2010</i>) i w długim okresie obserwacji (<i>Hough 2010</i>); w 1 badaniu (<i>Hough 2009</i>) porównywano dwa miejsca podawania paliperydonu (w mięsień naramienny vs pośladkowy); w 2 badaniach (<i>Pandina 2011, Fleischhacker 2011</i>) paliperydon porównywano z rysperydonem stosowanym w iniekcji długo działającej.</p> <p>Dodatkowo włączono dwie analizy <i>post-hoc</i>, jedna dotyczyła badania <i>Pandina 2010</i> (<i>Alphs 2011</i>), a druga badania <i>Hough 2010</i> (<i>Gopal 2010</i><sup>1</sup>).</p> <p><b>Skuteczność</b></p> <p><b>Paliperydon vs placebo:</b> w krótkim okresie czasu terapia paliperydonem skutecznie poprawiała objawy schizofrenii. W badaniu <i>Kramer 2010</i> po 9 tygodniach leczenia odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS w przypadku zastosowania paliperydonu w porównaniu do placebo; różnice obserwowano dla obu ocenianych dawek leku 50 mg i 100 mg eq., odpowiednio, <math>p = 0,001</math> i <math>p &lt; 0,001</math>. Większa w porównaniu do placebo skuteczność kliniczna paliperydonu utrzymywała się dłuższym okresie leczenia (52 tygodnie), w przypadku którego lek istotnie wydłużał czas do wystąpienia nawrotu choroby, jak również zmniejszał częstość występowania nawrotu, odpowiednio 10% vs 34% (<i>Hough 2010</i>); 74% chorych z tego badania stosowało się do zaleceń lekarskich podczas terapii paliperydonem w trakcie fazy OLE (&gt; 52 tygodnie).</p> <p><b>Paliperydon vs rysperydon:</b> w jednym z dwóch badań (<i>Pandina 2011</i>) wykazano, iż terapia paliperydonem jest nie mniej skuteczna od terapii rysperydonem podawanym w postaci iniekcji długo działającej; w badaniu z dłuższym okresem obserwacji <i>Fleischhacker 2011</i> kryterium „non-inferiority” nie zostało spełnione, głównie z powodu niewłaściwego dawkowania paliperydonu w trakcie fazy leczenia wprowadzającego.</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p><b>Paliperydon vs placebo:</b> w badaniu <i>Pandina 2010</i> terapia paliperydonem była dobrze tolerowana, niezależnie od stosowanej dawki. Działania niepożądane występujące w trakcie terapii tym lekiem (TEAEs) miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i występowały z podobną częstością w porównaniu do placebo, odpowiednio 63,2% vs 65,2%. W obu analizowanych grupach TEAEs porównywalnie często prowadziły do zakończenia, odpowiednio 6,7% vs 8,0%. Odnotowano większą częstość występowania poważnych działań niepożądanych u chorych otrzymujących placebo w porównaniu do pacjentów leczonych paliperydonem, niezależnie od stosowanej dawki leku. Działaniami niepożądanymi, występującymi z większą <math>\approx 1\%</math> częstością w grupie paliperydonu w porównaniu do grupy placebo, były: zawroty głowy (2,5% vs 1,2%), ból w miejscu iniekcji (7,6% vs 3,7%), uspokojenie polekowe (2,3% vs 0,6%), ból w kończynach (1,6% vs 0,0%) i ból mięśni (1,0% vs 0,0%). W terapii paliperydonem działania niepożądane potencjalnie związane z prolaktyną obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, który nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u chorych leczonych paliperydonem w długim okresie leczenia (52 tygodnie otwartej fazy badania <i>Hough 2010</i>) były: bezsenność (7%), pogorszenie objawów schizofrenii (6%), zapalenie nosogardzieli (6%), ból głowy (6%), zwiększenie masy ciała (6%), depresja (3%), zawroty głowy (3%) i pobudzenie (3%); żadne z tych działań nie było przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia. W trakcie otwartej fazy badania <i>Hough 2010</i> TEAEs związane z prolaktyną wystąpiły u 3% chorych otrzymujących paliperydon, ale nie powodowały przedwczesnego przerwania terapii; ogółem, częstość występowania działań niepożądanych związanych z prolaktyną u chorych leczonych paliperydonem zwiększała się w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, ale w dłuższym okresie czasu (otwarta faza badania) uległa stabilizacji. W badaniu <i>Hough 2009</i> najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u <math>\geq 5\%</math> chorych otrzymujących paliperydon w iniekcji w mięsień naramienny lub pośladkowy były: bezsenność, lęk, ból głowy i pobudzenie (1 etap leczenia), a także bezsenność, zaburzenia psychiatryczne, zwiększenie masy ciała i tachykardia (2 etap leczenia).</p>
<p>Wyniki</p>	

<b>Wnioski</b>	<p><b>Paliperidon vs rysperydon:</b> profil bezpieczeństwa 13-tygodniowej terapii paliperidonem był porównywalny z terapią rysperydonem. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie związanych z prolaktyną była porównywalna w przypadku stosowania obu leków.</p> <p>Palmitynian paliperidonu podawany w postaci iniekcji długo działającej jest skuteczną klinicznie opcją terapeutyczną u chorych ze schizofrenią, u których istnieje ryzyko częściowego lub całkowitego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Terapia paliperidonem charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i łatwością stosowania, ze względu na długi interwał czasowy pomiędzy jedną a drugą iniekcją leku. Lek wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w terapii inicjującej, jak również w przypadku długoterminowego leczenia podtrzymującego. Z tego względu zaleca się wcześniejsze rozpoczęcie jego podawania w celu zmniejszenia częstości występowania nawrotów choroby, a z drugiej strony zwiększenia odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich.</p>
----------------	--

<sup>1</sup> w momencie publikacji przeglądu *Newton 2012* publikacja *Gopal 2010* miała status "ahead of print"; w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Gopal 2011*.

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego *Nussbaum 2012*.

Źródło	Nussbaum 2012
Źródło finansowania	Badanie nie było finansowane przez żadną firmę farmaceutyczną. Jeden z autorów przeglądu był konsultantem lub był w inny sposób powiązany z firmami AstraZeneca, Janssen, Lilly, Pfizer i Lundbeck.
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliperidonu w porównaniu do innych opcji terapeutycznych (lub placebo) stosowanych u chorych ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii ( <i>schizophrenia-like illness</i> ).
Przeszukane bazy danych	Bazy danych CENTRAL, CINAHL, EMBASE i PsycINFO. Przeszukiwano referencje włączonych badań i abstrakty doniesień konferencyjnych. W celu uzyskania dodatkowych danych i informacji na temat nieopublikowanych badań kontaktowano się z autorami publikacji i z firmą Janssen-Cilag Limited.
Język	Nie zastosowano ograniczeń językowych.
Rodzaj badań	<p><b>Typ:</b> istotne badania z randomizacją i grupą kontrolną; w przypadku badań prowadzonych w układzie naprzemiennym włączano jedynie dane z okresu obserwacji do momentu pierwszej zmiany (<i>cross-over</i>) interwencji podawanych chorym.</p> <p><b>Populacja: chorzy</b> ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii, bez względu na wiek i płeć.</p> <p><b>Interwencja:</b> palmitynian paliperidonu we wstrzyknięciu w mięsień naramienny lub pośladowy (bez ograniczeń odnośnie dawki) podawany monoterapii lub w skojarzeniu, placebo, jakikolwiek inny lek przeciwpsychotyczny (bez ograniczeń odnośnie dawki i sposobu administracji) podawany w monoterapii lub w skojarzeniu, inne metody leczenia.</p>
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano (wyszukiwanie przeprowadzono w listopadzie 2009 roku).
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe: odsetek chorych z nawrotem objawów choroby lub u których nie wystąpiła istotna zmiana ogólnego stanu zdrowia.</p> <p>Drugorzędowe: zmiana wyniku skal oceniających ogólny stan zdrowia, czas do wystąpienia nawrotów choroby,</p>
Ocena wiarygodności	Ocenę wiarygodności włączonych badań przeprowadzono według kryteriów <i>The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> .
Badania włączone	Włączono 7 badań z randomizacją oceniających łącznie 4184 chorych, w tym 2421 i 695 otrzymało odpowiednio paliperidon i placebo (5 badań); pozostałych 983 chorych otrzymywało rysperydon w postaci iniekcji długo działającej (2 badania). W 5 badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo paliperidonu w porównaniu do placebo w krótkim (doniesienie konferencyjne <i>Kramer 2009a</i> <sup>1</sup> ) i umiarkowanie długim okresie leczenia ( <i>Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> ); w 2 badaniach ( <i>Fleischhacker 2010, Pandina 2011</i> ) oceniano paliperidon w porównaniu do rysperydonu podawanego w postaci

iniekcji długo działającej.

### Skuteczność

**Paliperydon vs placebo:** niezależnie od dawki, stosowanie paliperydonu w porównaniu do placebo skutkowało istotnie statystycznie większą częstością występowania klinicznie istotnej poprawy ogólnego stanu zdrowia (zdefiniowanej jako 30% redukcja wyniku skali PANSS), obliczone w wyniku metaanalizy danych z 4 badań ryzyko względne dla powyższego porównania wyniosło 0,79 (95% CI: 0,74; 0,85), NNT = 7 (95% CI: 5; 9); uzyskany wynik utracił istotność statystyczną w przypadku stosowania dawki 234 mg leku. W 4 badaniach całkowity wyniki skali PANSS uległ większej redukcji u chorych w grupach paliperydonu w porównaniu do grup placebo; różnica między grupami była istotna statystycznie, MD = -8,07 (95% CI: -9,75; -6,39). We wszystkich badaniach w grupach paliperydonu w porównaniu do grup placebo obserwowano istotnie większą zmianę wyniku skali CGI-S, MD = -0,42 (95% CI: -0,52; -0,32), podobne obserwacje poczyniono w 4 badaniach w przypadku oceny różnicy zmian wyniku skali PSP, MD = 4,73 (95% CI: 3,29; 6,17). W jednym badaniu (*Hough 2010*) terapia paliperydonem istotnie wydłużała czas do wystąpienia nawrotu choroby; w pozostałych 4 badaniach wykazano istotnie różnice między analizowanymi grupami w częstości występowania nawrotu, na korzyść grupy paliperydonu, RR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,84), NNT = 17 (95% CI: 12; 36); jednakże różnice między grupami utraciły znamienność w przypadku stosowania dawki 78 mg i 234 mg leku.

**Paliperydon vs rysperydon:** odsetek chorych z klinicznie istotną zmianą stanu zdrowia były zbliżony w grupach paliperydonu w porównaniu do grup rysperydonu; różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS między analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie.; podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny zmian wyniku uzyskiwanego przez chorych w skali CGI-S. Na podstawie metaanalizy danych z 2 badań nie odnotowano różnic między paliperydonem a rysperydonem w zmianie ogólnego wyniku skali PSP. Chorzy leczeni paliperydonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon istotnie rzadziej stosowali dodatkowe leczenie w postaci leków antycholinergicznym, RR = 0,67 (95% CI: 0,55; 0,82), NNT = 13 (95% CI: 10; 24).

### Bezpieczeństwo

**Paliperydon vs placebo:** na podstawie wyniku metaanalizy danych z 5 badań wykazano, że terapia paliperydonem w porównaniu do placebo wiązała się z istotnie niższym odsetkiem chorych przedwcześnie przerywających udział w badaniu, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 14); różnice między analizowanymi grupami zachowywały istotność statystyczną dla większości ocenianych dawek paliperydonu (z wyjątkiem dawki 234 mg); w 4 badaniach odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami w częstości występowania przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, RR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), NNT = 9 (95% CI: 7; 12) (pozostałe oceniane zdarzenia skutkowały przerwaniem terapii u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach). Ogółem, w 5 badaniach odnotowano 2 zgony; wszystkie wystąpiły w grupach paliperydonu, jednakże w porównaniu do grup placebo różnice w częstości występowania tego punktu końcowego nie były znamienne statystycznie. Nie odnotowano istotnych różnic między paliperydonem a placebo w częstości występowania poszczególnych poważnych zdarzeń psychiatrycznych, działań niepożądanych związanych z prolaktyną, a także większości pozostałych działań niepożądanych, z wyjątkiem pobudzenia RR = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,91), NNT = 39 (95% CI: 25; 150). Chorzy otrzymujący paliperydon (vs placebo) raportowali istotnie większą zmianę masy ciała, MD = 1,34 (95% CI: 0,97; 1,70), jak również uzyskiwali istotnie większą zmianę wyniku skali BARS, MD = -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01). Terapia paliperydonem w porównaniu do placebo istotnie zmniejszała częstość stosowania leków przeciwlękowych, RR = 0,89 (95% CI: 0,83; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 11; 44).

**Paliperydon vs rysperydon:** w terapii paliperydonem w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji długo działającej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie odsetka chorych przerywających udział w badaniu z jakiegokolwiek powodu, jak również z innych przyczyn (działania niepożądane, decyzja pacjenta, utrata z obserwacji, inne); jedyne brak skuteczności leczenia jako przyczyna przerwania udziału w badaniu występował istotnie częściej w grupach paliperydonu w porównaniu do grup rysperydonu, jednakże z uwagi na heterogeniczność danych różnice między grupami nie uzyskały progu istotności statystycznej w przypadku zastosowania w metaanalizie modelu efektów losowych, RR = 1,27 (95% CI: 0,73; 2,22). Łącznie w 2 badaniach odnotowano 6 zgonów, w tym 5 wystąpiło w grupach paliperydonu a 1 w grupach rysperydonu, przy czym różnice między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu nie były znamienne statystycznie. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych, AEs związanych z prolaktyną oraz większości pozostałych AEs była zbliżona w grupach paliperydonu i grupach rysperydonu. Jedyne istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano w ocenie różnic zmian objawów pozapiramidowych ocenianych według skali BARS, MD = -0,10 (95% CI: -0,18; -0,02) i zmian stężenia



<b>Wnioski</b>	<p>cholesterolu całkowitego, MD = -0,10 (95% CI: -0,17; -0,03); chorzy leczeni paliperydonem w porównaniu do pacjentów leczonych rysperydonem istotnie częściej raportowali reakcje w miejscu iniekcji i zaparcia (jednak obserwowane różnice utraciły znamienność w metaanalizie wykonanej z zastosowaniem modelu efektów losowych, z powodu heterogeniczności danych).</p> <p>W krótkim okresie leczenia palmitynian paliperydonu w porównaniu do placebo wykazuje większą skuteczność kliniczną u chorych na schizofrenię. Profil bezpieczeństwa terapii tym lekiem wskazuje na zwiększoną częstość występowania tachykardii, działań niepożądanych związanych z układem pozapiramidowym i zwiększonej masy ciała, jak również zwiększonego stężenia prolaktyny w osoczu. Paliperydon podawany w stałych dawkach w zakresie 70-110 mg co 4 tygodnie charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną co rysperydon w iniekcji długo działającej, podawany raz na dwa tygodnie w dawce 35 mg.</p>
----------------	--

<sup>1</sup> w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową Kramer 2010.

Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Nussbaum 2012a.

Źródło	Nussbaum 2012a
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliperydonu w porównaniu do innych opcji terapeutycznych (lub placebo) stosowanych u chorych ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii ( <i>schizophrenia-like illness</i> ).
Przeszukane bazy danych	Rejestr <i>Cochrane Schizophrenia Group</i> . Przeszukiwano referencje odnalezionych badań. W celu uzyskania dodatkowych danych kontaktowano się z autorami publikacji, producentem leku, i amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (FDA).
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	<p><b>Typ:</b> wszystkie istotne badania kliniczne z randomizacją.</p> <p><b>Populacja:</b> chorzy ze schizofrenią lub zaburzeniami psychicznymi podobnymi do schizofrenii, bez względu na wiek i płeć.</p> <p><b>Interwencja:</b> palmitynian paliperydonu podawany w postaci iniekcji domięśniowej (nie sprecyzowano dawki).</p>
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.
Punkty końcowe	Nie sprecyzowano (przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących danego leku); gdy było to możliwe, dla każdego punktu końcowego obliczano ryzyko względne wraz z 95% przedziałem ufności i współczynnikami NNT/NNH, a w przypadku zmiennej ciągłej – średnią ważoną różnicę (WMD, z ang. <i>weighted mean difference</i> ).
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	Włączono 5 badań porównujących paliperydon z placebo, do których zakwalifikowano łącznie 2215 chorych, oraz 2 badania porównujące paliperydon z rysperydonem podawanym w długo-działającej iniekcji domięśniowej, włączające łącznie 1969 pacjentów.
Wyniki	<p><b>Skuteczność</b></p> <p><b>Paliperydon vs placebo:</b> w 5 badaniach klinicznych znamienne mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do placebo nie wykazywał żadnej poprawy ogólnego stanu zdrowia, RR = 0,79 (95% CI: 0,74; 0,85), NNT = 7 (95% CI: 5; 9). Terapia paliperydonem (vs placebo) powodowała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, co potwierdzono w jednym badaniu prowadzonym w celu oceny częstości występowania tego punktu końcowego u chorych ze schizofrenią, RR = 0,28 (95% CI: 0,17; 0,48), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), jak również w pozostałych 4 badaniach oceniających częstość występowania nawrotu jako punktu końcowego analizy bezpieczeństwa, RR = 0,55 (95% CI: 0,44; 0,68), NNT = 10 (95% CI: 8; 14). Chorzy leczeni paliperydonem istotnie rzadziej raportowali stany niepokoju i agresji, RR = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,91), NNT = 39 (95% CI: 25; 150), jak również rzadziej stosowali leki przeciwlękowe, RR = 0,89 (95% CI: 0,83; 0,96), NNT = 16 (95% CI: 11; 44). U chorych przyjmujących paliperydon w porównaniu do placebo zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie masy ciała,</p>

Wnioski	<p>WMD = 1,34 (95% CI: 0,97; 1,70).</p> <p><b>Paliperydon vs rysperydon:</b> w 2 badaniach średnia dawka paliperydonu wynosiła 73,3 mg i 104,6 mg co 4 tygodnie, a rysperydonu 35,3 mg i 31,7 mg co 2 tygodnie. Nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych nieuzyskujących istotnej klinicznie poprawy objawów choroby według skali PANSS, jak również w częstości występowania nawrotów choroby. Chorzy otrzymujący paliperydon w porównaniu do chorych przyjmujących rysperydon, rzadziej stosowali leki antycholinergiczne; różnica między grupami była istotna statystycznie, RR = 0,67 (95% CI: 0,55; 0,82), NNT = 13 (95% CI: 10; 24).</p>
	<p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p><b>Paliperydon vs placebo:</b> w 5 badaniach klinicznych chorzy otrzymujący paliperydon w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo istotnie rzadziej przerywali udział w badaniu, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 14). U chorych leczonych paliperydonem nie stwierdzono żadnych zaburzeń seksualnych w krótkim okresie czasu. Zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet otrzymujących ten lek obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, ale duża heterogeniczność danych uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy danych dotyczących tego punktu końcowego.</p> <p><b>Paliperydon vs rysperydon:</b> Na podstawie metaanalizy danych z włączonych badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych przerywających badanie z jakiegokolwiek powodu z grup paliperydonu w porównaniu do grup rysperydonu. Ogółem, odnotowano 6 zgonów, w tym 5 przypadków wystąpiło w grupach paliperydonu, a 1 w grupach rysperydonu. Częstość występowania zgonów w analizowanych grupach nie różniła się istotnie statystycznie, RR = 3,62 (95% CI: 0,60; 21,89).</p> <p>Palmitynian paliperydonu jest lekiem przeciwpsychotycznym wykazującym większą, w porównaniu do placebo, efektywność kliniczną w krótkim okresie leczenia. Terapia paliperydonem wiąże się z ryzykiem wystąpienia pozapiramidowych zaburzeń ruchu, zwiększenia masy ciała i tachykardii. Stosowanie leku u chorych ze schizofrenią powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, jednakże częstość występowania u nich zaburzeń seksualnych jest porównywalna do chorych otrzymujących placebo. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa paliperydonu, podawanego w średniej miesięcznej dawce 70-110 mg są porównywalne do terapii rysperydonem, podawanym w długo działającej iniekcji w dawce wynoszącej średnio 35 mg co 2 tygodnie.</p>

Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Olivares 2011.

Źródło	Olivares 2011
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania. Dwaj autorzy przeglądu otrzymywali wynagrodzenia, uczestniczyli w badaniach lub byli w inny sposób powiązani z firmami Janssen, Lilly, Astra-Zeneca, Pfizer, Lundbeck, GlaxoSmithKline, Novartis i Bristol-Myers Squibb. Autorzy nie byli powiązani z żadnymi innymi firmami farmaceutycznymi.
Metodyka	Przegląd systematyczny.
Cel	Ocena efektywności klinicznej leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji podawanych w iniekcji długo działającej w porównaniu do leków podawanych doustnie.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE i PsycINFO.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	<b>Typ: badania</b> z randomizacją, prospektywne badania kohortowe, próby typu <i>mirror-image</i> (polegające na porównaniu objawów choroby w trakcie danej terapii w porównaniu do okresu przed jej rozpoczęciem), a także badania kliniczno-kontrolne, oceniające efektywność kliniczną lub praktyczną. <b>Populacja:</b> chorzy ze schizofrenią, aktywnymi zaburzeniami schizofrenicznymi lub zaburzeniami schizofrenoidalnymi ( <i>schizophreniform disorders</i> ). <b>Interwencja:</b> leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji, podawane w postaci iniekcji długo działającej lub doustnie.
Zakres wyszukiwania	Nie zastosowano ograniczeń czasowych wyszukiwania.

<b>Punkty końcowe</b>	Nie sprecyzowano (przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych w odnalezionych badaniach dotyczących danego leku).
<b>Ocena wiarygodności</b>	Nie sprecyzowano.
<b>Badania włączone</b>	Do przeglądu włączono łącznie 71 badań obserwacyjnych lub z randomizacją. W niniejszym raporcie przedstawiono dane wyłącznie z badań dotyczących chorych ze schizofrenią, w których oceniano efektywność kliniczną paliperydonu podawanego w postaci iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo lub rysperydonu podawanego w postaci długo działającej iniekcji. Włączono 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo paliperydonu w porównaniu do placebo: <i>Gopal 2010</i> , <i>Hough 2010</i> , <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> , oraz jedno badanie porównujące paliperydon z rysperydonem <i>Pandina 2010</i> <sup>1</sup> . Dodatkowo włączono jedną analizę <i>post-hoc</i> do badania <i>Hough 2010</i> ( <i>Gopal 2011</i> ).
<b>Wyniki</b>	<b>Paliperydon vs placebo:</b> długoterminowa terapia paliperydonem w porównaniu do placebo istotnie statystycznie wydłużała czas do nawrotu objawów schizofrenii. W trakcie otwartej fazy badania <i>Gopal 2010</i> leczenie paliperydonem powodowało istotnie większą (vs placebo) redukcję wyniku skali PANSS, jak również charakteryzowało się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji. <b>Paliperydon vs rysperydon:</b> terapia paliperydonem odznaczała się nie gorszą skutecznością kliniczną w porównaniu do terapii rysperydonem podawanym w iniekcji długo działającej. Oba leki charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.
<b>Wnioski</b>	Wysoki odsetek chorych nieprzestrzegających zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowanego leku jest jednym z najistotniejszych elementów leczenia schizofrenii. Brak przestrzegania zaleceń wpływa na częstość występowania nawrotów choroby, re-hospitalizacji, samobójstw i na koszty leczenia. Z uwagi na ograniczone dane, istnienie konieczność przeprowadzenia badań klinicznych bezpośrednio porównujących leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji.

<sup>1</sup> w momencie publikacji przeglądu *Olivares 2011* publikacja *Pandina 2010* miała status „ahead of print”; w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Pandina 2011*.

Połowa opisanych przeglądów (*Carter 2012*, *Citrome 2010*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2012a*) miała na celu ocenę efektywności klinicznej palmitynianu paliperydonu podawanego w postaci iniekcji długo działającej (LAI) chorym na schizofrenię (w *Nussbaum 2012* i *Nussbaum 2012a* włączono badania prowadzone w populacji chorych z zaburzeniami przypominającymi schizofrenię, ale nie sprecyzowano o jakie zaburzenia chodzi). We wszystkich powyższych przeglądach włączano badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii paliperydonem w porównaniu do placebo lub rysperydonu, podawanych w postaci iniekcji o długim działaniu. Autorzy opracowania *Newton 2012* włączali dodatkowo próby porównujące efektywność kliniczną doustnymi odpowiednikami powyższych leków.

W pięciu pozostałych opracowaniach wtórnych (*De Hert 2012*, *Fleischhacker 2009*, *Koola 2012*, *Leucht 2012*, *Olivares 2011*) wykonano przegląd dostępnej literatury dotyczącej różnych leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji, podawanych w formie iniekcji lub doustnie. Jedynie w przeglądzie *Fleischhacker 2009* znalazły się badania włączające jedynie pacjentów ze schizofrenią, natomiast w przypadku pozostałych wymienionych przeglądów kryteria włączenia obejmowały również próby prowadzone w populacji pacjentów z zaburzeniami schizofrenoidalnymi (*Olivares 2011*), z zaburzeniami przypominającymi schizofrenię (*Leucht 2012*), afektywnymi dwubiegunowymi (*De Hert 2012*) lub w populacji pacjentów ze schizofrenią i nadużywających substancji psychoaktywnych (*Koola 2012*).



Autorzy większości opisywanych przeglądów (*De Hert 2012, Fleischhacker 2009, Koola 2012, Newton 2012, Leucht 2012, Olivares 2011*) przyjęli szersze w porównaniu do tych, które przyjęto w niniejszym opracowaniu, kryteria włączenia dotyczące populacji, interwencji i komparatorów co skutkowało większą liczbą badań opisanych w tych przeglądach. Pomimo tego wyniki wyszukiwania dotyczące paliperydonu przedstawione w odnalezionych przeglądach potwierdzają czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. W każdym z włączonych przeglądów znalazły się poszczególne badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące paliperydon z placebo w krótkim i długim okresie leczenia, opisane przez autorów raportu, odpowiednio *Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010* oraz *Hough 2010*. Ponadto autorzy przeglądów *Carter 2012, Citrome 2010, Newton 2012 i Fleischhacker 2009* włączyli jedno badanie (*Hough 2009*) oceniające dwie różne miejsca iniekcji paliperydonu – w mięsień naramienny i pośladowy, które uwzględniono również w niniejszym opracowaniu (należy zaznaczyć, że badanie *Hough 2009* zostało wykluczone z przeglądu systematycznego *Nussbaum 2012*). Autorzy opracowania włączyli trzy badania RCT oceniające paliperydon w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji długo działającej (*Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011*) i wszystkie te badania znalazły się w przeglądzie *Carter 2012*, z kolei w przeglądach *Newton 2012 i Nussbaum 2012* uwzględniono 2 badania dotyczące powyższego porównania (*Fleischhacker 2012, Pandina 2011*), natomiast autorzy przeglądów *De Hert 2012 i Olivares 2011* włączyli odpowiednio doniesienie konferencyjne *Li 2010* (prezentujące wyniki próby *Li 2011*) i próbę *Pandina 2011*. W niektórych przeglądach włączano publikacje przedstawiające dodatkowe dane do poszczególnych badań z randomizacją, które to publikacje zostały również uwzględnione przez autorów niniejszego raportu. Najwięcej takich publikacji uwzględniono w przeglądzie *Carter 2011*, w którym włączono 5 analiz *post-hoc* – trzy do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011, Bossie 2011, Sliwa 2011*), jedną do badania *Hough 2010* (*Kozma 2011*) i jedną do próby *Pandina 2011* (*Gopal 2011a*). W przeglądzie tym, podobnie jak w opracowaniach *Newton 2011 i Olivares 2011*, uwzględniono także jedną publikację (*Gopal 2011*) przedstawiającą wyniki oceny paliperydonu podawanego chorym w trakcie wydłużonej otwartej fazy (OLE) badania *Hough 2010*. Z kolei wspomniana analiza *post-hoc Alphs 2011* znalazła się również w przeglądach *De Hert 2012 i Newton 2011*. W żadnym z przeglądów nie włączono pozostałych analiz *post-hoc* uwzględnionych w niniejszym raporcie – dotyczących badania *Hough 2010* (opisanych jako publikacja *Sliwa 2012* i doniesienie konferencyjne *Sliwa 2012a*), oraz badania *Pandina 2011* (doniesienie *Sliwa 2011a*). W żadnym z przeglądów nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej chorym na schizofrenię, natomiast autorzy niniejszego raportu odnaleźli jedno takie badanie – *Coppola 2012*.

Należy zaznaczyć, że palmitynian paliperydonu jest stosunkowo nowym lekiem i dlatego w dwóch najstarszych przeglądach (*Citrome 2010* i *Fleischhacker 2009*) włączono jedynie abstrakty doniesień konferencyjnych lub streszczenia dostarczone przez producenta leku dotyczące badań uwzględnionych w niniejszym raporcie. W przeglądzie *Fleischhacker 2009* włączono więc sześć badań porównujących paliperydon z placebo (NCT00590577, NCT00210548, NCT00101634, NCT00074477, NCT00119756, NCT00111189), a także jedno badanie porównujące paliperydon z rysperydonem (NCT00589914), które w momencie tworzenia niniejszego raportu zostały opublikowane jako, odpowiednio *Pandina 2010*, *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010*, *Kramer 2010*, *Hough 2009*, *Hough 2010* oraz *Pandina 2011*. Odnalezione w drugim z wymienionych przeglądów (*Fleischhacker 2009*) abstrakty konferencyjne dotyczyły tych samych badań – abstrakt *Kramer 2009* opisywał badanie *Kramer 2010*, *Hough 2008* – próbę kliniczną *Hough 2010*, *Nasrallah 2008* – badanie *Nasrallah 2010*, natomiast abstrakt *Gopal 2008* prezentował dane z badania *Hough 2009*. Pozostałe badania uwzględnione w powyższych przeglądach systematycznych nie zostały opublikowane w chwili tworzenia niniejszego raportu, jednak odnaleziono je w wyniku wyszukiwania trwających badań (baza danych *clinicaltrials.gov*).

Autorzy większości odnalezionych przeglądów (*Carter 2012*, *Citrome 2010*, *Fleischhacker 2009*, *Koola 2012*, *Newton 2012*, *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2012a*, *Olivares 2011*) wykazali, że paliperydon w porównaniu do placebo w sposób znamieny statystycznie zmniejsza całkowity wynik skali PANSS w krótkim i długim okresie leczenia, co oznacza poprawę zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów schizofrenii. W krótkim okresie leczenia różnice zmian wyniku tej skali między paliperydonem a placebo pozostawały istotne statystycznie niezależnie od ocenianej dawki z zakresu od 25 do 150 mg eq. Chorzy otrzymujący paliperydon znamiennie częściej uzyskiwali także istotną klinicznie poprawę stanu zdrowia, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  poprawa całkowitego wyniku skali PANSS (*Citrome 2010*, *Nussbaum 2012*). W przeglądzie *Citrome 2010* zaznaczono dodatkowo, że efekt leku był zależny od dawki – wskaźnik NNT dotyczący takiego zmniejszenia wyniku wspomnianej skali był konsekwentnie niższy dla wyższych dawek (156 oraz 234 mg palmitynianu paliperydonu, co odpowiada 100 mg eq. i 150 mg eq. paliperydonu). Większą, w porównaniu do placebo, skuteczność kliniczną paliperydonu potwierdzono na podstawie oceny innych punktów końcowych. Terapia paliperydonem w istotny sposób zmniejszała stopień ciężkości choroby oceniany według skali CGI-S (*Carter 2012*, *Fleischhacker 2009*, *Koola 2012*, *Nussbaum 2012*), jak również poprawiała funkcjonowanie chorych przebywających w zakładach opieki zdrowotnej według skali PSP (*Carter 2012*, *Nussbaum 2012*). Skuteczność kliniczna paliperydonu utrzymywała się w dłuższym okresie leczenia. W większości przeglą-

dów (Carter 2012, Koola 2012, Leucht 2012, Newton 2012, Nussbaum 2012, Nussbaum 2012a, Olivares 2011) wykazano, że długookresowe stosowanie paliperydonu w porównaniu do placebo znacząco zmniejsza częstość występowania nawrotów objawów schizofrenii, a także wydłuża czas do wystąpienia tego punktu końcowego. Paliperydon jest stosunkowo bezpiecznym lekiem, z niską częstością występowania działań niepożądanych. W krótkim okresie leczenia u chorych otrzymujących paliperydon obserwowano zwiększenia stężenia prolaktyny w osoczu oraz zwiększenie masy ciała. Dodatkowo pobudzenie, bezsenność, senność, zawroty głowy oraz suchość w ustach występowały częściej w grupie paliperydonu, podobnie jak ból w miejscu iniekcji. W dłuższym okresie leczenia paliperydonem obserwowano podobny profil działań niepożądanych. Porównując dwa miejsca iniekcji stwierdzono, że ból występuje częściej w przypadku podania leku w mięsień naramienny.

Palmitynian paliperydonu podawany domięśniowo w postaci iniekcji długo działającej w krótkim okresie odznaczał się nie mniejszą skutecznością kliniczną we wpływie na zmiany całkowitego wyniku skali PANSS co podawany w taki sam sposób rysperydon (Carter 2012, Newton 2012, Nussbaum 2012, Nussbaum 2012a, Olivares 2011). W przypadku oceny różnic zmian wyników pozostałych skal (PSP i CGI-S) różnice między obydwoma lekami nie były istotne statystycznie zarówno w krótkim, jak i długim okresie czasu. Oba analizowane leki charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Chorzy otrzymujący paliperydon podobnie często przerywali udział w badaniu co chorzy leczeni rysperydonem. Terapie analizowanymi lekami nie różniły się istotnie pod względem częstości i rodzaju większości obserwowanych działań niepożądanych. W krótkim okresie leczenia jedynie reakcje miejscu iniekcji występowały około 6-krotnie częściej w terapii paliperydonem w porównaniu do rysperydonu.

## 2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w bazach informacji medycznych, uzyskano łącznie 816 trafień (Pubmed 164, Embase 592, Cochrane 60), w tym 186 duplikatów. Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia, czyli prób klinicznych z randomizacją oraz badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) opisujących stosowanie paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w iniekcji domięśniowej podawanego u dorosłych chorych ze schizofrenią; w samej strategii i na etapie wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora, zatem odnaleziono wszystkie opublikowane badania RCT dla ocenianej interwencji.

Przegląd tytułów i streszczeń pozwolił na wykluczenie z dalszej oceny 605 publikacji. Powodem wykluczenia 6 pozycji był nieprawidłowy język publikacji (inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski), a 113 prac było abstraktami z doniesień konferencyjnych. Wykluczono 314 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi. Dziewięćdziesiąt publikacji nie było badaniami klinicznymi (nieodpowiedni rodzaj badania), a w 82 nie oceniano poszukiwanej interwencji.

Pozostałe 25 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 7 prac: w 1 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych, 1 opisywało badanie o nieodpowiedniej metodyce (analiza podgrupy chorych z badania RCT otrzymujących placebo), a kolejnych 5 było opracowaniami wtórnymi (analizy farmakoekonomiczne oraz łączna analiza bezpieczeństwa paliperydonu na podstawie kilku badań).

Ostatecznie do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 18 publikacji:

- 3 badania RCT bezpośrednio porównujące domięśniowy paliperydon z domięśniowym rysperydonem: *Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011*;
- 5 badań RCT porównujących domięśniowy paliperydon z placebo: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*;
- 1 publikację opisującą wyniki fazy dodatkowej do badania *Hough 2010* – *Gopal 2011*; 2 przedstawiające analizy *post-hoc* do badania *Hough 2010* – *Kozma 2011* i *Sliwa 2012*, oraz 4 analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2010* – *Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a, Sliwa 2011*; a także publikację *Gopal 2011a* – analizę *post-hoc* do badania *Pandina 2011*;
- 1 badanie RCT porównujące dwa miejsca podawania paliperydonu domięśniowego (mięsień pośladkowy vs naramienny) – *Hough 2009*;

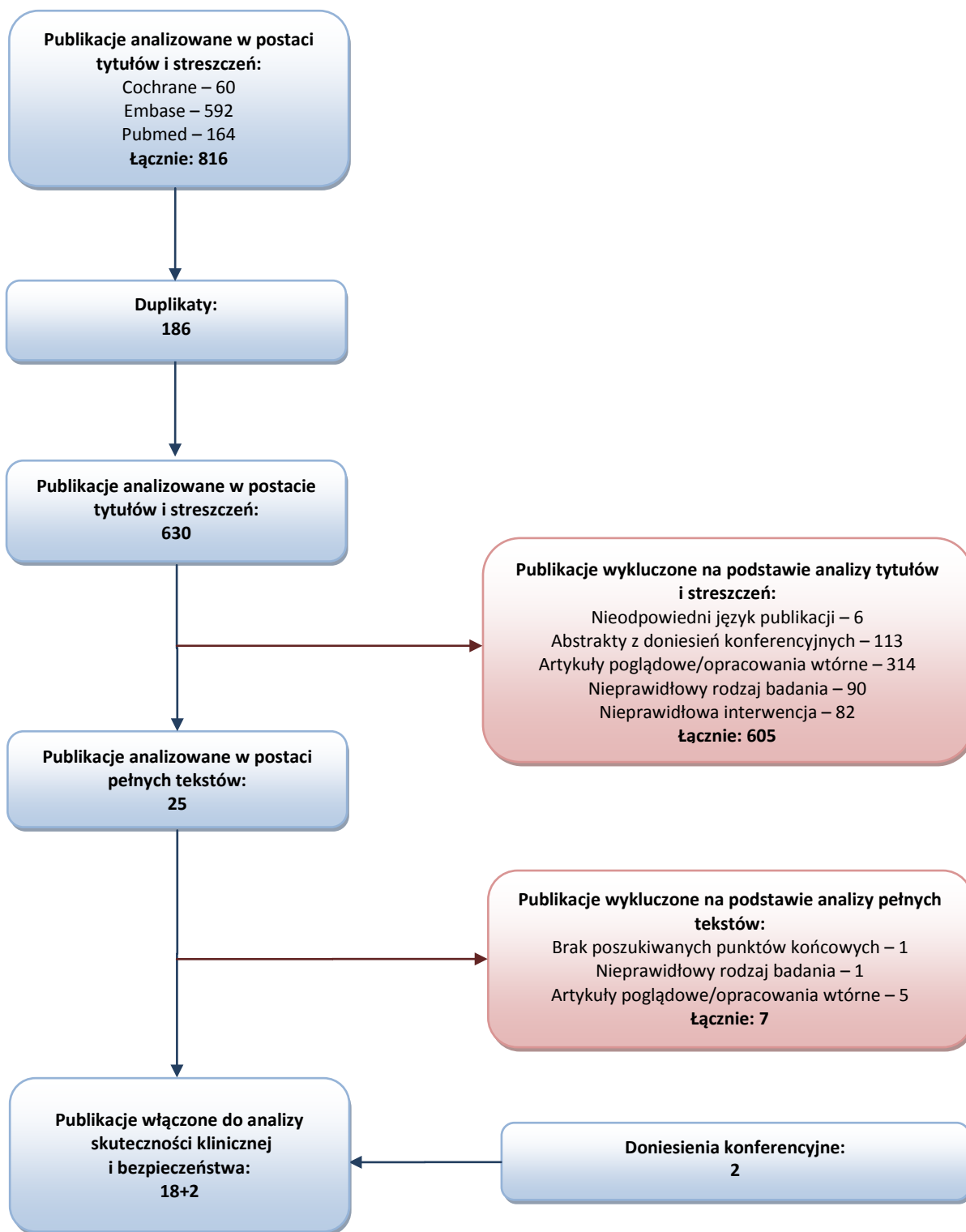
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oceniające paliperydon w maksymalnej dawce, bądź w dawkowaniu dopasowanym indywidualnie: *Coppola 2012*.

W wyniku przeszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono dwa abstrakty – *Sliwa 2011a* i *Sliwa 2012a* prezentujące dodatkowe wyniki do badań *Pandina 2011* i *Hough 2010*.

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,92.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona poniżej, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



## 2.5 Paliperydon vs placebo

### 2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do oceny efektywności klinicznej paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej w porównaniu z placebo włączono 5 prób klinicznych, odpowiadających przyjętym kryteriom włączenia: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Wszystkie włączone badania były prospektywnymi próbami klinicznymi z randomizacją, oceniającymi skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania paliperydonu w iniekcji domięśniowej u pacjentów ze schizofrenią. Badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza „*superiority*”) paliperydonu podawanego domięśniowo nad administracją placebo we wpływie na redukcję objawów choroby. W większości badań głównym punktem końcowym była zmiana punktacji całkowitej w skali PANSS między początkiem a końcem badania, jedynie w publikacji *Hough 2010* punkt ten stanowił czas do nawrotu choroby.

Wszystkie 5 prób klinicznych prowadzono w układzie równoległym, we wszystkich stosowano paliperydon w iniekcji domięśniowej, który porównywano z placebo.

Każde z badań było wieloośrodkową próbą kliniczną. Najmniej ośrodków (30) uczestniczyło w badaniu *Kramer 2010*, nieco więcej ośrodków (36 i 38) ujęto odpowiednio w próbach *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010*, natomiast w badaniach *Hough 2010* i *Pandina 2010* oceniano pacjentów w największej liczbie ośrodków badawczych (odpowiednio 56 i 72). Spośród badań, w których podano dane na temat krajów lub kontynentów na terenie których odbywało się badanie, większość obejmowała ośrodki w Europie, Azji i Ameryce Północnej, jedynie publikacja *Nasrallah 2010* nie włączała ośrodków z Azji, obejmowała natomiast ośrodki badawcze z Afryki.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 4 analizy *post-hoc* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*) do próby *Pandina 2010* oraz 4 publikacje dotyczące badania *Hough 2010* – *Gopal 2011*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i doniesienie *Sliwa 2012a*. W publikacjach *Alphs 2011* i *Sliwa 2011* przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa paliperydonu odpowiednio w podgrupie pacjentów ze znaczącym lub ciężkim stopniem zaawansowania choroby i w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, a w publikacji *Bossie 2011* ocenę czasu do wystąpienia skuteczności leku (definiowanego jako pierwszy punkt czasowy, w którym paliperydon okazał się istotnie skuteczniejszy w poprawie punktacji skali PANSS w porównaniu do placebo) i bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych z 4.,

8., 22. i 36. dnia badania. Publikacje *Gopal 2011* i *Kozma 2011* prezentują odpowiednio dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa paliperydonu w ciągu 52-tygodniowej fazy dodatkowej bez zaślepienia (OLE, z ang. *open-label extension*) oraz analizę *post-hoc* porównującą częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych przed włączeniem do próby i w poszczególnych fazach badania (faza podwójnie zaślepiena i faza OLE). Z kolei w publikacjach *Bossie 2011a* i *Sliwa 2012* przedstawiono analizę *post-hoc* oceniającą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania paliperydonu (w publikacji *Bossie 2011a* przedstawiono również wyniki dla skuteczności) w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno ( $\leq 5$  lat). Ponadto w drugiej z tych publikacji wyróżniono również podgrupę chorych, u których od momentu diagnozy minęło więcej niż 5 lat (choroba przewlekła). W doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2012a* autorzy przedstawili wyniki analizy bezpieczeństwa (TEAE związane z metabolizmem) w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości wskaźnika BMI.

Charakterystykę odnalezionych prób klinicznych z randomizacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu z placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Gopal 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>50 mg eq</sub> 94 PP <sub>100 mg eq</sub> 97 PP <sub>150 mg eq</sub> 30 PBO 136	Ocena skuteczności <sup>1</sup> ; ocena bezpieczeństwa – ITT <sup>2</sup>	36 ośrodków w 5 krajach (Stany Zjednoczone, Malezja, Republika Korei, Tajwan i Ukraina)	Johnson & Johnson
<i>Hough 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	okres obserwacji różny dla poszczególnych chorych <sup>^</sup>	PP <sub>idd</sub> 206 PBO 204	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – ITT <sup>3</sup>	56 ośrodków w 9 krajach	Johnson & Johnson
<i>Kramer 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	9,1 tygodnia*	PP <sub>50 mg eq</sub> 79 PP <sub>100 mg eq</sub> 84 PBO 84	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa – ITT <sup>4</sup>	30 ośrodków w 6 krajach (Stany Zjednoczone, Rosja, Bułgaria, Polska, Ukraina i Indie)	Johnson & Johnson
<i>Nasrallah 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>25 mg eq</sub> 131 PP <sub>50 mg eq</sub> 129 PP <sub>100 mg eq</sub> 131 PBO 127	Ocena skuteczności – ITT <sup>4</sup> , ocena bezpieczeństwa <sup>2</sup>	38 ośrodków w 5 krajach (Stany Zjednoczone, RPA, Bułgaria, Rumunia i Rosja)	Johnson & Johnson



Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Pandina 2010</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP <sub>25 mg eq</sub> 160 PP <sub>100 mg eq</sub> 165 PP <sub>150 mg eq</sub> 163 PBO 164	Ocena skuteczności – ITT <sup>4</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>2</sup>	72 ośrodków w 8 krajach w USA, Europie i Azji	Johnson & Johnson

- \* obliczono na podstawie dostępnych danych;
- <sup>^</sup> mediana czasu ekspozycji na paliperydon wyniosła 171 dni (zakres: 1-407), natomiast placebo 105 dni (zakres: 8-441); chorzy kontynuowali fazę z zaślepieniem do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub zakończenia badania – założono, że końcowa analiza będzie wykonana w momencie wystąpienia 136 przypadków nawrotów choroby;
- <sup>1</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, u których podawana dawka leku nie zmieniła się w trakcie badania, oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) ≥ 1 ocenę skuteczności (PANSS, CGI-S lub PSP);
- <sup>2</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;
- <sup>3</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli dostępne dane w momencie daty odcięcia lub w momencie daty ukończenia całego badania;
- <sup>4</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) ≥ 1 ocenę;
- idd indywidualnie dopasowana dawka.

Wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją. W trzech badaniach randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1 (*Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*), w próbie *Kramer 2010* w stosunku 1:1:1, a w badaniu *Hough 2010* do badanych grup trafiło po 50% chorych włączonych do badania. W większości prób klinicznych randomizację wykonano z użyciem programu komputerowego, a wdrożono ją za pomocą interaktywnego systemu głosowego, jedynie w badaniu *Nasrallah 2010* nie przedstawiono informacji na ten temat. Dodatkowo w publikacjach *Gopal 2010* i *Pandina 2010* podano, że randomizacja była zbalansowana przez wykorzystanie zmiennych bloków leczenia, a czynnikiem stratyfikacyjnym był ośrodek badania. We wszystkich badaniach obowiązywało również podwójne zaślepienie – jedynie w badaniu *Hough 2010* przedstawiono bardziej szczegółowe dane na temat zaślepienia, określając je terminem *event-driven*, czyli terminem oznaczającym proces, w którym wykonanie określonej czynności wymaga zaistnienia określonego zdarzenia. W badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010* i *Pandina 2010* podano informacje, że zaślepienie utrzymywano poprzez dostarczanie interwencji w postaci przygotowanych wcześniej strzykawk zawierających paliperydon lub placebo.

We wszystkich badaniach zastosowano fazę skryningową – w większości badań trwała ona do 7 dni (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*), jedynie w publikacji *Kramer 2010* jej okres wynosił do 5 dni. W badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* faza skryningowa stanowiła jednocześnie etap oceny tolerancji leku – w próbie *Gopal 2010* trwał on 4 dni i polegał na przyjmowaniu paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3 mg dziennie (stosowano go u chorych z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym przyjęciu co najmniej 4 dawek rysperydonu lub paliperydonu albo 1 dawki rysperydonu długo działającego w postaci zastrzyku), w badaniu *Pandina 2010* również podawano paliperydon o przedłużonym uwalnianiu, ale w dawce 6 mg dziennie w ciągu 4-6 dni, natomiast w publikacjach *Hough 2010* i *Nasrallah 2010* nie podano

szczegółowych danych dotyczących stosowanego testu tolerancji. W trzech badaniach (*Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*) faza skryningowa stanowiła jednocześnie okres wymywania niedozwolonych w trakcie trwania badania leków – w badaniu *Kramer 2010* trwał on 3 z 5 dni skryningu.

W trzech badaniach (*Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*) bezpośrednio po fazie skryningu następowała randomizacja i faza badania z randomizacją. Z kolei w badaniu *Hough 2010* po skryningu rozpoczynał się 9-tygodniowy okres przejściowy, w którym następowała zmiana dotychczasowych leków stosowanych przez pacjentów z punktacją skali PANSS < 120 na comiesięczne podania długo działającego paliperydonu poprzedzonego leczeniem paliperydonem doustnym. Następnym krokiem w badaniu był 24-tygodniowy etap otwarty mający na celu wybór i stabilizację właściwej dawki leku (u pacjentów z wynikiem  $\leq 75$  w skali PANSS w 9. tygodniu okresu przejściowego), po którym chorzy z chorobą w stabilnym stadium (całkowita punktacja w skali PANSS  $\leq 75$  oraz punktacja wybranych elementów – urojenia, dezorganizacja koncepcyjnego myślenia, omamy, podejrzliwość, wrogość, brak współpracy oraz osłabienie kontroli impulsów –  $\leq 4$ ) byli włączani do etapu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym otrzymywali różne dawki paliperydonu w iniekcji lub placebo; po jego zakończeniu możliwy był udział w opcjonalnym, 52-tygodniowym okresie dodatkowym, w którym wszystkim chorym podawano paliperydon w iniekcji. Natomiast w próbie *Kramer 2010* pomiędzy skryningiem, a fazą z randomizacją, występowała faza wstępna (z ang. *run-in*) trwająca 7 dni, w czasie której pacjenci spełniający odpowiednie kryteria w poszczególnych ośrodkach włączani byli sekwencyjnie do jednego z czterech możliwych schematów dawkowania doustnego paliperydonu podawanego raz dziennie (paliperydon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg lub 12 mg albo paliperydon o natychmiastowym uwalnianiu 2 mg lub 4 mg).

Większość badań charakteryzowała się podobnym okresem trwania fazy z randomizacją – trzy z nich (*Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*) miały ten sam okres obserwacji, wynoszący 13 tygodni. Nieco krótsze było badanie *Kramer 2010*, w którym pacjentów oceniano przez około 9 tygodni. Natomiast w badaniu *Hough 2010* okres obserwacji był różny dla poszczególnych chorych, autorzy nie podali wartości średniej, przedstawiając jedynie mediany czasu ekspozycji na paliperydon i placebo (odpowiednio 171 i 105 dni). Warto zaznaczyć, że w próbie *Hough 2010* faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem została zakończona przedwcześnie (co uwzględniał protokół badania) z uwagi na istotnie ( $p < 0,0001$ ) większą skuteczność paliperydonu w porównaniu do placebo odnośnie oceny czasu do wystąpienia nawrotu choroby, wykazaną w analizie wstępnej (z ang. *interim*) – w konsekwencji analiza *interim* stała się analizą główną, a analiza końcowa (z ang. *final*; uwzględniająca wszystkie dane od momentu rozpoczęcia badania do momentu zakończenia fazy podwójnie zaślepionej) stanowiła jedynie ocenę dodatkową, mającą na celu zweryfikowanie wyników analizy *interim*.

Wszystkie badania włączone do oceny efektywności paliperydonu charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów według skali Jadad. Szczegóły dotyczące oceny jakości badań według skali Jadad zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wynik oceny jakości badań RCT porównujących paliperydon w iniekcji domięśniowej z placebo według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentek z badania
<i>Gopal 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki	tak
<i>Hough 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS	podwójne	leki dostarczane w postaci napełnionej strzykawki	tak
<i>Kramer 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, z wykorzystaniem stratyfikacji, przydział do grup w stosunku 1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS	podwójne	placebo dopasowane do leku	tak
<i>Nasrallah 2010</i>	tak	przydział do grup w stosunku 1:1:1:1	podwójne	placebo dopasowane do leku	tak
<i>Pandina 2010</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki	tak

We wszystkich próbach klinicznych przedstawiono informację o utracie chorych podczas trwania okresu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W większości badań odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania był zbliżony do 50%, jedynie w próbie *Hough 2010* autorzy odnotowali odmienny wynik, bowiem badania przedwcześnie zakończyło tylko 14,1% pacjentów – podobne obserwacje poczyniono w fazie dodatkowej próby, gdzie odsetek chorych kończących przedwcześnie stosowane leczenie wynosił 26%. Przyczynami wcześniejszego zakończenia leczenia w poszczególnych próbach (z wyjątkiem badania *Pandina 2010*, w którym nie podano odsetków pacjentów przerywających leczenie z powodu danej przyczyny) był brak skuteczności (24,7%-29,6%), działania niepożądane (1,2%-8,9%), wycofanie zgody przez pacjenta (6,8%-9,3%), utrata chorego z obserwacji (2,8%-6,8%), zgon (0,3%) oraz inny powód (3,7%). Z kolei w fazie OLE badania *Hough 2010* pacjenci kończyli terapię najczęściej na skutek wycofania zgody (13,4%), braku skuteczności (5,7%) oraz działań niepożądanych (5,2%).

Tabela 19. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperydon w iniekcji domięśniowej z placebo.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Gopal 2010</i>	PP <sub>50 mg eq</sub> (N = 94)	47 (50%)	8 (8,5%)	25 (26,6%)	4 (4,3%)	7 (7,4%)	bd.	3 (3,2%)
	PP <sub>100 mg eq</sub> (N = 97)	44 (45%)*	2 (2,1%)*	26 (26,8%)	4 (4,1%)	9 (9,3%)	bd.	3 (3,1%)
	PP <sub>150 mg eq</sub> (N = 30)	18 (60%)	2 (6,7%)	13 (43,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	bd.	0
	PBO (N = 136)	85 (63%)	13 (9,6%)	48 (35,3%)	4 (2,9%)	12 (8,8%)	bd.	8 (5,9%)
<i>Hough 2010</i>	PP (N = 206)	30 (14,6%)	3 (1,5%)	bd.	bd.	13 (6,3%)	bd.	14 (6,8%)
	PBO (N = 204)	28 (13,7%)	2 (1,0%)	bd.	bd.	15 (7,4%)	bd.	11 (5,4%)
<i>Kramer 2010</i>	PP <sub>50 mg eq</sub> (N = 79)	32 (40,5%)*	3 (3,8%)	23 (29,1%)	1 (1,3%)	4 (5,1%)	bd.	1 (1,3%)
	PP <sub>100 mg eq</sub> (N = 84)	33 (39,3%)*	2 (2,4%)	14 (16,7%)*	4 (4,8%)	11 (13,1%)	bd.	2 (2,4%)
	PBO (N = 84)	57 (67,9%)	8 (9,5%)	36 (42,9%)	2 (2,4%)	8 (9,5%)	bd.	3 (3,6%)
<i>Nasrallah 2010<sup>1</sup></i>	PP <sub>25 mg eq</sub> (N = 130)	60 (45,8%)*	8 (6,1%)	31 (23,7%)*	8 (6,1%)	9 (6,9%)	0	4 (3,1%)
	PP <sub>50 mg eq</sub> (N = 129)	59 (45,7%)*	2 (1,6%)*	31 (24,0%)*	4 (3,1%)	14 (10,9%)	0	8 (6,2%)
	PP <sub>100 mg eq</sub> (N = 131)	56 (42,7%)*	6 (4,6%)	21 (16,0%)*	13 (9,9%)	11 (8,4%)	1 (0,8%)	4 (3,1%)
	PBO (N = 127)	79 (62,2%)	8 (6,3%)	45 (35,4%)	10 (7,9%)	12 (9,4%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)
<i>Pandina 2010</i>	grupy PP (N = 488)	226 (46%)*	nie podano dokładnych danych; najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia był brak skuteczności, wycofanie zgody na udział w badaniu i wystąpienie działań niepożądanych					
	PBO (N = 164)	93 (57%)						

\* różnica względem placebo istotna statystycznie;

<sup>1</sup> dla chorych, którzy otrzymali interwencję.

Warto zaznaczyć, że w badaniu *Gopal 2010* nastąpił błąd w schemacie podawania leku – 88 osobom podano niewłaściwą dla danej grupy interwencję: dotyczyło to 11 osób z grupy placebo (6-ciu otrzymywało paliperydon w dawce 150 mg eq. w trakcie całego badania, a 5-ciu otrzymywało zarówno paliperydon w dawce 150 mg eq. oraz placebo) oraz 77 osób z grupy paliperydonu 150 mg eq. (51 osób otrzymywało tylko placebo w trakcie całego badania, a 26 otrzymywało zarówno paliperydon w dawce 150 mg eq. jak i placebo). Wyniki od pacjentów otrzymujących samo placebo włączono do wyników dla grupy placebo, od pacjentów otrzymujących placebo i paliperydon wyniki stanowiły

oddzielną grupę – jednak nie zostały one zaprezentowane w publikacji. W pozostałych grupach (paliperydon 50 lub 100 mg eq.) wszyscy chorzy otrzymywali właściwy lek w odpowiedniej dawce. Z kolei w próbie klinicznej *Kramer 2010* w 6 ośrodkach badawczych wystąpił błąd interaktywnego systemu głosowego, w wyniku którego 49 pacjentów nie otrzymało interwencji zgodnej z zastosowaną randomizacją – pacjenci ci zostali wykluczeni prospektywnie z pierwotnej analizy ITT, ale część z nich (46 chorych) została losowo przydzielona do grup leczenia i wzięta pod uwagę w analizie wrażliwości.

Sponsorem wszystkich analizowanych badań była firma Johnson & Johnson.

## 2.5.2 Charakterystyka ocenianej populacji

### 2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań z randomizacją włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa paliperydonu w postaci iniekcji domięśniowej kwalifikowano chorych na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) przynajmniej rok przed okresem skryningowym badań; dodatkowo w próbie klinicznej *Pandina 2010* pacjenci musieli wykazywać ciężkie zaostrzenia choroby. W czterech badaniach zdefiniowano ograniczenia wiekowe dotyczące chorych: w dwóch badaniach (*Gopal 2010* i *Pandina 2010*) wiek pacjentów musiał wynosić  $\geq 18$  lat, w dwóch pozostałych (*Hough 2010* i *Kramer 2010*) mieścić się w zakresie od 18 do 65 lat; w badaniu *Nasrallah 2010* nie określono tego kryterium. We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono również wymogi odnośnie punktacji skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) – w większości publikacji podano informację, że musiał się on zawierać w przedziale od 70 do 120 punktów (włącznie) uzyskany podczas skryningu i na początku badania (w *Kramer 2010* i *Pandina 2010* przedział ten różnił dla okresu początku badania i wynosił od 60-120 punktów), jedynie w badaniu *Hough 2010* podano tylko górną granicę dopuszczalnego wyniku ( $< 120$  punktów). Kolejnym parametrem stanowiącym kryterium włączenia był wskaźnik BMI (z ang. *Body Mass Index*): w badaniu *Nasrallah 2010* jego wartość musiała być  $> 15,0$  kg/m<sup>2</sup>, w badaniu *Gopal 2010* powyżej 17,0 kg/m<sup>2</sup>, a w próbie *Kramer 2010* mieścić się w przedziale od 15 do 35 mg/m<sup>2</sup>. Ponadto do poszczególnych badań włączono chorych z ogólnie dobrym stanem zdrowia (z wyłączeniem schizofrenii, *Gopal 2010*), stabilnych oraz wykazujących objawy choroby (*Hough 2010*), zdolnych do potwierdzenia zgody na udział w badaniu (*Kramer 2010* i *Pandina 2010*) oraz do potwierdzenia zgody na hospitalizację trwającą 14 dni w próbie *Kramer 2010*.

We wszystkich ocenianych badaniach wykluczano pacjentów:

- z głównym zdiagnozowanym schorzeniem według osi I DSM-IV innym niż schizofrenia (w badaniu *Hough 2010* podano jedynie, że według DSM-IV);
- ze zdiagnozowanym (wg DSM-IV) uzależnieniem od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning – w publikacji *Kramer 2010* z wyłączeniem uzależnienia od nikotyny i kofeiny;
- z istotnym ryzykiem popełnienia samobójstwa i agresywnego zachowania, a w badaniach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* także agresywnego toku myślenia oraz zabójstwa – w tych trzech badaniach podano, że ocena ryzyka oparta była na opinii badacza;
- a także kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę.

Kolejnym kryterium wykluczenia była oporność na leczenie. W badaniu *Nasrallah 2010* zdefiniowano ją jako brak odpowiedzi na dwa właściwe schematy terapii różnymi lekami przeciwpsychotycznymi. W badaniu *Hough 2010* podano dodatkowo okres stosowania dwóch schematów terapii preparatami psychotropowymi (minimum 4 tygodnie), od którego zależało potwierdzenie oporności. W pozostałych próbach określono zarówno wielkość dawki, jak i czas przyjmowania leków psychotropowych, co było podstawą stwierdzenia oporności chorego na leczenie. Autorzy badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010* uznawali pacjenta za opornego na terapię w przypadku braku odpowiedzi na leczenie przez minimum 4 tygodnie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi – w dwóch pierwszych próbach klinicznych leki stosowane były w dawkach terapeutycznych, natomiast w przypadku badania *Pandina 2010* w maksymalnych dawkach tolerowanych przez pacjentów.

Ponadto w poszczególnych badaniach określono rodzaje leków, których przyjmowanie dyskwalifikowało pacjentów z udziału w badaniu – poszczególne ograniczenia obejmowały:

- preparaty medyczne zabronione w protokole (*Gopal 2010* i *Pandina 2010*);
- wcześniejsze stosowanie paliperydonu w iniekcji domięśniowej (*Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Kramer 2010*), w badaniu *Kramer 2010* określono czas stosowania tego leku (10 miesięcy poprzedzających skryning);
- stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwpsychotycznego długo działającego w ciągu 28 dni lub 60 dni przed skryningiem lub bez określenia okresu przyjmowania leku (odpowiednio: *Hough 2010* – określono również, że leki te miały działanie 4-tygodniowe; *Nasrallah 2010* i *Kramer 2010*) lub rysperydonu długo działającego w iniekcji domięśniowej w ciągu 5 tygodni lub 100 dni poprzedzających skryning (odpowiednio: *Hough 2010* i *Kramer 2010*);
- przyjmowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych (*Hough 2010* i *Nasrallah 2010*);



- stosowanie fluoksantyny lub inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOIs, z ang. *monoamine oxidase inhibitors*) w ciągu 1 miesiąca lub klozapiny w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (Kramer 2010), w badaniu Nasrallah 2010 szczegółowo określono niedozwolone we wcześniejszej terapii inhibitorów monoaminoooksydazy – były to preparaty nieselektywne i nieodwracalne przyjmowane w ciągu 4 tygodni przed skryningiem;
- leczenie innymi preparatami antydepresyjnymi, z wyłączeniem antydepresantów przyjmowanych w stabilnej dawce w ciągu 30 dni przed skryningiem oraz  $\beta$ -blokerami, poza stosowaniem ich do kontroli ciśnienia, które zostało ustabilizowane przed skryningiem (Nasrallah 2010);
- substancje, które mogły wpłynąć na absorpcję, metabolizm lub wydzielanie leków stosowanych w badaniu (Kramer 2010);
- przyjmowanie leków stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie (Hough 2010 i Nasrallah 2010), w badaniu Nasrallah 2010 dodatkowo leków ziołowych oraz następujących wymienionych stabilizatorów nastroju: związki litu, kwasu walproinowego, karbamazepiny, lamotryginy i topiramatu;
- ekspozycja na terapię eksperymentalną (Kramer 2010 i Nasrallah 2010) lub środek biologiczny lub stosowanie urządzenia medycznego, będącego w fazie badań (Nasrallah 2010);
- lub elektrowstrząsy w ciągu 60 dni przed skryningiem (Nasrallah 2010).

Czynnikiem wykluczającym chorych z badań były również brak tolerancji rysperydonu, paliperydonu, Intralipidu lub któregośkolwiek z ich składników (Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010).

W niektórych badaniach określono również warunki zdrowotne ograniczające włączenie chorych do poszczególnych badań, do których należały: istotne przeciwwskazania medyczne (Hough 2010), niedawne przypadki poważnej lub niestabilizowanej choroby innej niż schizofrenia lub alergia na rysperydon lub paliperydon (Kramer 2010); niedawne przypadki lub aktualna choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, neurologicznego (włącznie z napadami lub chorobą naczyniową mózgu), nerkowego, wątrobowego, hematologicznego, endokrynnego, immunologicznego lub inna choroba systemowa; odbiegające od normy i uznane przez badacza za istotne wyniki testów laboratoryjnych (biochemia, hematologia, mocznik); klinicznie istotna choroba wątroby podczas skryningu (włącznie z wartościami aminotransferazy asparaginianu lub aminotransferazy alaniny  $> 2$  razy większymi od górnej normy) – Nasrallah 2010; złośliwy zespół neuroleptyczny (Nasrallah 2010 i Pandina 2010) oraz niedawne przypadki poważnej lub niestabilizowanej choroby systemowej, chorobliwa otyłość ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), okoliczności, które mogłyby doprowadzić do wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* lub nagłej śmierci (Pandina 2010).

Ponadto kryteriami, które wykluczały udział chorych w badaniu były: spadek punktacji wg skali PANSS o  $\geq 25\%$  w okresie pomiędzy skryningiem i początkiem badania (*Gopal 2010* i *Nasrallah 2010*) lub przymusowe skierowanie do szpitala psychiatrycznego (*Hough 2010*).

Dodatkowe kryteria włączenia zastosowano w dwóch analizach *post-hoc* do badania *Pandina 2010*, *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*. W pierwszej z nich uwzględniono chorych z populacji ogólnej próby, których ocena w skali *Clinical Global Impressions-Severity* była  $\geq 5$ , a w drugiej pacjentów, którzy przyjmowali doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (bez względu na długość tego leczenia).

Z kolei do fazy dodatkowej badania *Hough 2010* włączono chorych, u których stwierdzono nawrót choroby (definiowany jako hospitalizację z powodu objawów schizofrenii, zdefiniowany w protokole wzrost punktacji całkowitego wyniku skali PANSS lub poszczególnych podskal PANSS dla dwóch kolejnych pomiarów, myśli samobójcze i chęć popełnienia morderstwa lub klinicznie istotne zachowanie agresywne), chorych bez nawrotu choroby do momentu przedwczesnego zakończenia fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oraz chorych, którzy ukończyli tę fazę badania. Ponadto w długoterminowej obserwacji uwzględniono również pacjentów, którzy w momencie przedwczesnego zakończenia badania znajdowali się w fazie przejściowej, fazie otwartej ze stabilizacją dawki paliperydonu lub fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Z fazy OLE wykluczono natomiast chorych, którzy przedwcześnie zakończyli fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem z innych powodów niż nawrót choroby lub nie ukończyli fazy przejściowej albo fazy otwartej ze stabilizacją dawki leku. Natomiast w analizie *post-hoc* *Kozma 2011* do próby *Hough 2010* uwzględniono pacjentów uczestniczących zarówno w fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, jak i fazie dodatkowej, dla których posiadano dane dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem.

#### 2.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W żadnym z badań oceniających efektywność paliperydonu w postaci iniekcji domięśniowej nie zaobserwowano różnic między wydzielonymi grupami badawczymi w wyjściowych charakterystykach demograficznych: w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* zaznaczono, że spostrzeżenia te dotyczyły populacji ITT, z kolei w próbie *Gopal 2010* informacje te obejmowały populację pierwotnej analizy efektywności.

W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań z randomizacją oraz dodatkowej fazy otwartej do próby *Hough 2010* (*Gopal 2011*).



Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań z randomizacją oceniających efektywność kliniczną paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.

Badanie	Grupa	Liczba pacjentów	Średni wiek w latach (SD)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Liczba pacjentów z poszczególnym wynikiem wyjściowej skali CGI-S – stopień ciężkości choroby (%)**	Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje	
Gopal 2010 <sup>^</sup>	50 mg eq.	93	39 (10,6)	65 (70%)	29 (8,3)	90 (10,8)	<i>bardzo łagodny/łagodny:</i> 6 (6%) <i>umiarkowany:</i> 39 (42%) <i>znaczący:</i> 45 (48%) <i>ciężki/bardzo ciężki:</i> 3 (3%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 258 (74%)	
	paliperydon 100 mg eq.	94	39 (10,7)	61 (65%)	29 (8,1)	90 (11,7)	<i>bardzo łagodny/łagodny:</i> 8 (9%) <i>umiarkowany:</i> 38 (40%) <i>znaczący:</i> 41 (44%) <i>ciężki/bardzo ciężki:</i> 7 (7%)		
	150 mg eq.	30 <sup>§</sup>	41 (11,1)	22 (73%)	29 (6,5)	92 (11,7)	<i>bardzo łagodny/łagodny:</i> 1 (3%) <i>umiarkowany:</i> 13 (43%) <i>znaczący:</i> 14 (47%) <i>ciężki/bardzo ciężki:</i> 2 (7%)		
	placebo	132	41 (11,0)	94 (71%)	28 (7,9)	92 (12,6)	<i>bardzo łagodny/łagodny:</i> 6 (5%) <i>umiarkowany:</i> 59 (45%) <i>znaczący:</i> 52 (39%) <i>ciężki/bardzo ciężki:</i> 15 (11%)		
Hough 2010 <sup>^^</sup> / <sup>&amp;</sup>	Faza z randomizacją	paliperydon analiza interim	156	39,7 (11,50)	86 (55%)	26,9 (5,61)	52,1 (11,81)**	<i>brak choroby:</i> 9 (6%) <i>bardzo łagodny:</i> 49 (31%) <i>łagodny:</i> 76 (49%) <i>umiarkowany:</i> 21 (13%) <i>znaczący:</i> 1 (1%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,5 (SD: 1,22)
		paliperydon analiza końcowa	205	38,8 (11,35)	109 (53%)	27,3 (5,64)	52,1 (11,81)**	<i>brak choroby:</i> 11 (5%) <i>bardzo łagodny:</i> 69 (34%) <i>łagodny:</i> 96 (47%) <i>umiarkowany:</i> 27 (13%) <i>znaczący:</i> 2 (1%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,6 (SD: 1,19)
	placebo	analiza interim	156	39,6 (10,78)	86 (55%)	27,5 (5,92)	53,8 (12,21)**	<i>brak choroby:</i> 8 (5%) <i>bardzo łagodny:</i> 61 (39%) <i>łagodny:</i> 59 (38%) <i>umiarkowany:</i> 28 (18%) <i>znaczący:</i> 0 (0%)	średnia liczba hospitalizacji: 2,6 (SD: 1,19)
		analiza	203	39,4	111 (55%)	27,2	53,1	<i>brak choroby:</i> 11 (5%) <i>bardzo łagodny:</i>	średnia liczba hospitalizacji: 2,7 (SD: 1,19)

Badanie	Grupa	Liczba pacjentów	Średni wiek w latach (SD)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Liczba pacjentów z poszczególnym wynikiem wyjściowej skali CGI-S – stopień ciężkości choroby (%)**	Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje
Faza OLE (Gopal 2011)	końcowa		(10,77)		(5,98)	(11,86)**	łagodny: 77 (38%) umiarkowany: 85 (42%) znaczący: 30 (15%) 0 (0%)	≥ 4 hosp.: 125 (32%) 3 hosp.: 65 (17%) 2 hosp.: 75 (19%) 1 hosp.: 79 (20%) 0 hosp.: 44 (11%)
	paliperydon (łącznie)	388	37,3 (10,77)	209 (54%)	27,2 (5,63)	bd.	bd.	≥ 4 hosp.: 51 (32%) 3 hosp.: 25 (16%) 2 hosp.: 33 (20%) 1 hosp.: 36 (22%) 0 hosp.: 16 (10%)
	PP/PP	161	37,4 (11,42)	84 (52%)	27,6 (6,00)	bd.	bd.	≥ 4 hosp.: 49 (32%) 3 hosp.: 29 (19%) 2 hosp.: 32 (21%) 1 hosp.: 30 (20%) 0 hosp.: 13 (8%)
	Pbo/PP	153	38,5 (10,55)	78 (51%)	27,3 (5,99)	bd.	bd.	≥ 4 hosp.: 25 (34%) 3 hosp.: 11 (15%) 2 hosp.: 10 (14%) 1 hosp.: 13 (18%) 0 hosp.: 15 (20%)
	TM/PP	74	34,6 (9,33)	47 (64%)	25,8 (3,51)	bd.	bd.	
Kramer 2010^^	50 mg eq.	63	40 (9,8)	41 (65%)	26 (4,9)	88,0 (12,39)	łagodny: 3 (5%) umiarkowany: 27 (43%) znaczący: 27 (43%) ciężki: 6 (10%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 47 (75%)
	100 mg eq.	68	37 (10,4)	42 (62%)	25 (4,6)	85,2 (11,09)	łagodny: 6 (9%) umiarkowany: 32 (47%) znaczący: 26 (38%) ciężki: 4 (6%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 51 (75%)
	placebo	66	40 (10,5)	39 (59%)	26 (4,9)	87,8 (13,90)	łagodny: 6 (9%) umiarkowany: 26 (39%) znaczący: 28 (42%) ciężki: 6 (9%)	wcześniejsze użycie leków przeciwpsychotycznych: 49 (74%)

Badanie	Grupa	Liczba pacjentów	Średni wiek w latach (SD)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Punktacja wyjściowa skali PANSS (SD)	Liczba pacjentów z poszczególnym wynikiem wyjściowej skali CGI-S – stopień ciężkości choroby (%)**	Wcześniejsze leczenie lub hospitalizacje
<i>Nasrallah 2010<sup>^^</sup></i>	25 mg eq.	130	40,8 (10,6)	85* (65%)	27,6 (7,6)	90,6 (12,2)	<i>bardzo łagodny:</i> 0 (0%) <i>łagodny:</i> 3* (2%) <i>umiarkowany:</i> 59* (45%) <i>znaczący:</i> 61* (47%) <i>ciężki:</i> 8* (6%)	≥ 4 hosp.: 231* (45%) 3 hosp.: 77 (15%) 2 hosp.: 72 (14%) 1 hosp.: 108 (21%) 0 hosp.: 26 (5%)
	paliperydon 50 mg eq.	128	39,0 (11,9)	93* (73%)	27,3 (7,2)	91,2 (12,0)	<i>bardzo łagodny:</i> 0 (0%) <i>łagodny:</i> 3* (2%) <i>umiarkowany:</i> 58* (45%) <i>znaczący:</i> 56* (44%) <i>ciężki:</i> 12* (9%)	
	100 mg eq.	131	42,3 (10,7)	85* (65%)	27,7 (6,4)	90,8 (11,7)	<i>bardzo łagodny:</i> 0 (0%) <i>łagodny:</i> 4* (3%) <i>umiarkowany:</i> 67* (51%) <i>znaczący:</i> 48* (37%) <i>ciężki:</i> 12* (9%)	
	placebo	125	41,1 (11,8)	78* (62%)	27,5 (6,6)	90,7 (12,2)	<i>bardzo łagodny:</i> 1* (1%) <i>łagodny:</i> 1* (1%) <i>umiarkowany:</i> 68* (54%) <i>znaczący:</i> 49* (39%) <i>ciężki:</i> 8* (6%)	
<i>Pandina 2010<sup>^^</sup></i>	paliperydon	476 <sup>^^^</sup>	39 (bd.)	437* (67%)	bd.	bd.	bd.	<i>najczęściej stosowano atypowe leki przeciwpsychotyczne:</i> 456 (70%)
	placebo	160						

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dla badania *Hough 2010* na początku fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;

<sup>^</sup> dane dla populacji pierwotnej analizy efektywności;

<sup>^^</sup> dane dla populacji ITT badania;

<sup>^^^</sup> w poszczególnych dawkach paliperydonu liczebność wynosiła: 155 (25 mg eq.), 161 (100 mg eq.) i 160 chorych (150 mg eq.);

<sup>s</sup> mniejsza liczba chorych w porównaniu do pozostałych grup związana jest z błędem w schemacie podawania leku (uwzględniono w opisie metodyki badań);

<sup>&</sup> randomizacji poddano 410 pacjentów, jednakże 2 chorych (po jednym z każdej badanej grupy) nie przyjęło żadnej dawki leku podczas fazy podwójnie zaślepionej badania, ponieważ w momencie zakończenia próby klinicznej byli w fazie przejściowej lub stabilizacji dawki leku;

PP/PP chorzy włączeni do fazy OLE z grupy paliperydonu z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;

Pbo/PP chorzy włączeni do fazy OLE z grupy placebo z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;

TM/PP chorzy włączeni do fazy OLE bezpośrednio z fazy podtrzymującej oraz fazy otwartej ze stabilizacją dawki leku;

hosp. hospitalizacje.

Największym badaniem, pod względem liczby pacjentów, była próba kliniczna *Pandina 2010*, w której ocenie poddano 652 chorych na schizofrenię, nieco mniej pacjentów analizowano w publikacji *Nasrallah 2010* – 514 chorych. Zbliżonymi pod kątem liczebności chorych próbami były badania *Gopal 2010* i *Hough 2010*, w których populację ITT stanowiło odpowiednio 349 i 312 lub 408 chorych (odpowiednio analiza *interim* i końcowa). Badaniem z najmniejszą liczbą chorych była próba *Kramer 2010*, w której efektywność paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo oceniono u 197 pacjentów.

Łącznie wszystkie badania oceniały 2120 chorych – 290 z nich przyjmowało paliperydon w dawce 25 mg eq., 284 paliperydon w dawce 50 mg eq., 458 chorych otrzymywało paliperydon w dawce 100 mg eq., 193 stosowało paliperydon w dawce 150 mg eq., 205 chorych przyjmowało paliperydon w dawce dopasowanej indywidualnie, a 690 pacjentów otrzymywało placebo.

Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach był podobny i wynosił około 40 lat (zakres od 39 do 41 lat).

W większości badań większy odsetek populacji stanowili mężczyźni (wahał się on w przedziale od 62% do 67%), jedynie w publikacji *Hough 2010*, gdzie odsetek mężczyzn wynosił 54%, stosunek obu płci był bliski 1:1.

We wszystkich badaniach przedstawiających dane na temat współczynnika BMI, wartość tego parametru mieściła się w zakresie od około 25 do 30 kg/m<sup>2</sup>, wyjątkiem było badanie *Pandina 2010*, w którym nie zaprezentowano danych wyjściowych określających powyższy parametr.

W większości badań określających wyjściową punktację skali PANSS dane były zbliżone i wahały się w granicach od około 85 do około 95 punktów – odstępstwem od tej grupy badań jest próba *Hough 2010*, gdzie średnia wartość punktacji skali PANSS wynosi 52,6 punktów, co wskazuje, że chorzy włączeni do tego badania wykazywali stabilizację objawów choroby. Z kolei w badaniach przedstawiających wyjściowe dane skali CGI-S (*Gopal 2010*, *Hough 2010* – dla populacji ITT analizy końcowej, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*), najczęściej obserwowanym wynikiem tej skali (w celach obliczeniowych autorzy niniejszej analizy zebrali łącznie dane dla kategorii brak choroby, stopień bardzo łagodny i łagodny) była kategoria określana mianem umiarkowanego i znaczącego stopnia ciężkości choroby (odpowiednio średnie ważone odsetki z badań wyniosły: 37% i 31%).

W badaniu *Hough 2010* podano informację, że dla populacji ITT analizy końcowej średnia liczba wcześniejszych hospitalizacji w grupie paliperydonu wynosiła 2,6 i nie była znacząco różna od tej ob-

serwowanej w grupie placebo (2,7). Z kolei w publikacji *Nasrallah 2010* odnotowano, że największy odsetek chorych (45%) miał więcej niż 4 wcześniejsze hospitalizacje. Dane odnośnie leczenia farmakologicznego przedstawione w publikacjach *Gopal 2010* i *Kramer 2010* wskazują, że wcześniejszą terapię lekami przeciwpsychotycznymi otrzymywało około 75% pacjentów ze schizofrenią, a informacje z badania *Pandina 2010* wskazują, że najczęściej stosowaną grupą leków przeciwpsychotycznych były preparaty atypowe (70% chorych).

W fazie OLE badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*) uwzględniono 388 chorych, których średni wiek wynosił 37,3 lata. Stosunek płci był bliski 1:1 – odsetek mężczyzn wynosił 54%. Średnia wartość wskaźnika BMI na poziomie 27,2 kg/m<sup>2</sup> wskazywała na nadwagę pacjentów. Powyższe charakterystyki były podobne do charakterystyk populacji ogólnej próby. Ponadto w publikacji *Gopal 2011* podano, że największy odsetek chorych (32%) miał więcej niż 4 wcześniejsze hospitalizacje. Stwierdzono także, że podgrupy chorych wyróżnione ze względu na formę przejścia do fazy dodatkowej (z grup paliperydonu lub placebo fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem albo z fazy przejściowej lub fazy otwartej ze stabilizacją dawki paliperydonu) były podobne pod względem charakterystyk wyjściowych.

### 2.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa paliperydonu interwencją stanowił paliperydon długo działający w formie iniekcji domięśniowej, podawany raz w miesiącu. W poszczególnych badaniach zastosowano różne dawki ocenianego preparatu: w badaniu *Gopal 2010* paliperydon stosowano w dawce 50, 100 lub 150 mg eq., w *Hough 2010* i *Nasrallah 2010* 25, 50 lub 100 mg eq., w próbie *Kramer 2010* występowały dawki 50 lub 100 mg eq., a w badaniu *Pandina 2010* paliperydon podawano w dawce 25, 100 lub 150 mg eq. W większości badań chorzy poddani byli randomizacji do grupy z konkretną dawką paliperydonu, jedynie w próbie klinicznej *Hough 2010* chorzy włączeni do jednej grupy paliperydonu otrzymywali ten lek w indywidualnie dopasowanej dawce (25, 50 lub 100 mg eq.) – średnia dawka paliperydonu w iniekcji domięśniowej w fazie podwójnie zaślepionej tego badania wyniosła 82,8 (SD: 24,5) mg eq.

We wszystkich badaniach paliperydon podawano w postaci zastrzyku domięśniowego – w badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* iniekcji dokonywano naprzemiennie w prawy lub lewy mięsień pośladkowy, natomiast w badaniu *Pandina 2010* w mięsień pośladkowy lub naramienny.

W czterech badaniach przedstawiono informacje na temat poszczególnych dni, w których dokonywano iniekcji – w badaniu *Kramer 2010* pacjentom poszczególne interwencje aplikowano w 1., 8. i 36. dniu badania, natomiast w badaniach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* w 1., 8., 36. i 64. dniu badania.

Placebo było komparatorem we wszystkich badaniach włączonych do niniejszej oceny efektywności paliperydonu długo działającego w iniekcji domięśniowej. W badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010* i *Pandina 2010* placebo stanowił 20% Intralipid, w publikacji *Nasrallah* nie podano stężenia stosowanego Intralipidu, natomiast w próbie *Kramer 2010* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju wykorzystanego placebo.

W poniższej tabeli zestawiono zbiorczo informacje odnośnie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach z randomizacją.

*Tabela 21. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach z randomizacją włączonych do analizy efektywności klinicznej paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.*

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<i>Gopal 2010</i>	<b>Paliperydon długo działający</b> , w iniekcji domięśniowej, w dawkach 50, 100 lub 150 mg eq.	<b>Intralipid</b> , w iniekcji domięśniowej, 20%, 200 mg/ml.	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem);</li> <li>• doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych;</li> <li>• doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych.</li> </ul> <p><b>Leki zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszystkie leki przeciwpsychotyczne doustne lub w iniekcji (z wyjątkiem analizowanych leków);</li> <li>• lit;</li> <li>• leki przeciwdrgawkowe;</li> <li>• nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO.</li> </ul>
<i>Hough 2010</i>	<b>Paliperydon długo działający</b> , w iniekcji domięśniowej, w indywidualnie dopasowanej dawce (25, 50 lub 100 mg eq).	<b>Intralipid</b> , w iniekcji domięśniowej, 20%.	bd.
<i>Kramer 2010</i>	<b>Paliperydon długo działający</b> , w iniekcji domięśniowej, w dawkach 50 lub 100 mg eq.	<b>Placebo</b> , w iniekcji domięśniowej.	bd.
<i>Nasrallah 2010</i>	<b>Paliperydon długo działający</b> , w iniekcji domięśniowej, w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq.	<b>Intralipid</b> , w iniekcji domięśniowej.	bd.

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<i>Pandina 2010</i>	<b>Paliperydon długo działający</b> , w iniekcji domięśniowej, w dawkach 25, 100 lub 150 mg eq.	<b>Intralipid</b> , w iniekcji domięśniowej, 20%, 200 mg/ml.	<b>Leki dozwolone:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem);</li> <li>• doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych;</li> <li>• doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych;</li> <li>• triheksyfenidol;</li> <li>• antyhistaminowe leki o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w trakcie badania).</li> </ul> <b>Leki zabronione:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO.</li> </ul>

Wszystkie wymienione wyżej badania posiadały fazę skryningową, trwającą w większości przypadków 7 dni, jedynie w badaniu *Kramer 2010* jej okres był krótszy i wynosił 5 dni. W badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* faza skryningowa stanowiła jednocześnie fazę testu tolerancji leku – w próbie *Gopal 2010* trwał on 4 dni i polegał na przyjmowaniu paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3 mg dziennie (stosowano go u chorych z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym przyjęciu co najmniej 4 dawek rysperydonu lub paliperydonu albo 1 dawki rysperydonu długo działającego w postaci zastrzyku), w badaniu *Pandina 2010* również podawano w nim paliperydon o przedłużonym uwalnianiu, ale w dawce 6 mg dziennie w ciągu 4-6 dni, natomiast w publikacjach *Hough 2010* i *Nasrallah 2010* nie podano szczegółowych danych dotyczących stosowanego testu tolerancji. W badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010* faza skryningowa była okresem wymywania niedozwolonych w trakcie trwania badania leków – w badaniu *Kramer 2010* trwał on 3 z 5 dni skryningu.

W dwóch badaniach (*Hough 2010* i *Kramer 2010*) poza skryningiem oraz fazą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem występowały również inne okresy badania, w których stosowano odmienne interwencje. W próbie *Hough 2010* po fazie skryningowej rozpoczynał się 9-tygodniowy okres przejściowy, w którym następowała zmiana dotychczasowych leków stosowanych przez pacjentów z punktacją skali PANSS < 120 na comiesięczne podania długo działającego paliperydonu poprzedzonego leczeniem paliperydonem doustnym. Następnym krokiem w tym badaniu był 24-tygodniowy etap otwarty mający na celu wybór i stabilizację właściwej dawki leku (u pacjentów z wynikiem ≤ 75 w skali PANSS w 9. tygodniu okresu przejściowego), po którym pacjenci ze stabilnym statusem choroby (całkowita punktacja w skali PANSS ≤ 75 oraz punktacja wybranych elementów – urojenia, dez-



organizacja koncepcyjnego myślenia, omamy, podejrzliwość, wrogość, brak współpracy oraz osłabienie kontroli impulsów –  $\leq 4$ ) byli włączani do etapu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Po zakończeniu właściwej fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem następowała opcjonalna, 52-tygodniowa faza dodatkowa. Wszyscy chorzy otrzymywali co miesiąc paliperydon w iniekcji w miesiąc pośladowy – dawka początkowa wynosiła 50 mg eq., a każda kolejna począwszy od drugiego podania (25, 50, 75 i 100 mg eq.) była zwiększana lub zmniejszana o 25 mg eq. w zależności od decyzji badacza, raz na 4 tygodnie, przez 12 okresów dawkowania. Ponieważ w momencie rozpoczęcia fazy OLE próby, faza z randomizacją była dalej zaślepiona, pierwsze podanie paliperydonu następowało po 4 tygodniach od momentu włączenia do fazy dodatkowej, co miało zapewnić uniknięcie podwójnego podania leku w ciągu 4 tygodni. Natomiast w próbie *Kramer 2010* pomiędzy skryningiem, a fazą z randomizacją, występowała faza wstępna (z ang. *run-in*). Trwała ona 7 dni, podczas których chorzy spełniający odpowiednie kryteria w poszczególnych ośrodkach włączani byli sekwencyjnie do jednego z czterech możliwych schematów dawkowania doustnego paliperydonu podawanego raz dziennie (paliperydon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 lub 12 mg eq. albo paliperydon o natychmiastowym uwalnianiu 2 lub 4 mg eq.).

We wszystkich analizowanych badaniach interwencje stosowane były równolegle.

Informacje na temat stosowanych dawek początkowych paliperydonu zaprezentowano we wszystkich badaniach. Jedynie w próbach *Pandina 2010* i *Hough 2010* dawka ta różniła się od dawek właściwych dla poszczególnych grup powstałych w wyniku przeprowadzonej randomizacji. W publikacji *Pandina 2010* podano informację, że dawka początkowa wynosiła 150 mg eq. i była aplikowana chorym w miesiąc naramienny w pierwszym dniu badania, natomiast w próbie *Hough 2010* dawkę początkową stanowiło 50 mg eq. paliperydonu podawane pacjentom w pierwszym i ósmym dniu 9-tygodniowej fazy przejściowej badania. Z kolei w próbach klinicznych *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* inicjujący schemat terapii oparty był na podaniu dwóch pierwszych dawek paliperydonu (właściwych dla poszczególnych grup wyróżnionych w badaniach) w odstępie jednego tygodnia (w pierwszym i ósmym dniu badania).

W badaniu *Gopal 2010* średni okres ekspozycji na paliperydon w iniekcji domięśniowej w dawkach 50, 100 lub 150 mg eq. mieścił się w zakresie od 52,8 do 64,8 dni. Podobny okres ekspozycji występował również w próbie *Pandina 2010*, gdzie w poszczególnych grupach paliperydonu wynosiły one od 65 do 67 dni – w badaniu tym przedstawiono również dane z grupy placebo, gdzie ekspozycja wynosiła 58 dni. Znacznie dłuższy czas stosowania interwencji odnotowano w badaniu *Hough 2010*, w którym średni czas ekspozycji na paliperydon wynosił 171 dni, natomiast na placebo 105 dni (dane dla etapu z podwójnym zaślepieniem) – dodatkowo zaobserwowano, że prawie dwukrotnie więcej

chorych z grup paliperydonu w porównaniu do placebo przyjmowało analizowane interwencje przez okres 6 lub więcej miesięcy (52% vs 28%). W fazie dodatkowej tej próby (*Gopal 2011*) mediana czasu leczenia wyniosła 338 dni.

Według danych z publikacji *Gopal 2010* wszystkie cztery zastrzyki z interwencją otrzymało więcej pacjentów w grupach paliperydonu w poszczególnych dawkach w porównaniu do placebo (47-55% vs 41%). Podobną zależność zaobserwowano w badaniu *Kramer 2010*, w którym odsetki pacjentów, którzy przyjęli wszystkie zastrzyki wynosiły odpowiednio w grupie paliperydonu i placebo: 66% vs 42%.

W dwóch badaniach (*Gopal 2010* i *Pandina 2010*) określono rodzaje leków, które można było stosować podczas trwania badania. Zarówno w publikacji *Gopal 2010*, jak i *Pandina 2010* autorzy podali, że lekami tymi były preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem), doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych oraz doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych. Ponadto w badaniu *Pandina 2010* pacjenci mogli również stosować triheksyfenidol oraz antyhistaminowe leki o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w trakcie badania). W obu badaniach zabronione było przyjmowanie nioselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów MAO, ponadto w próbie *Gopal 2010* pacjenci nie mogli stosować wszystkich leków przeciwpsychotycznych doustnych lub w iniekcji (z wyjątkiem badanych leków) oraz litu i leków przeciwdrgawkowych.

W żadnym z badań nie podano informacji na temat stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*).

#### 2.5.4 Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności paliperydonu w iniekcji domięśniowej przeprowadzono we wszystkich analizowanych badaniach z randomizacją, porównujących tę interwencję z placebo: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. W większości badań głównym punktem końcowym była zmiana punktacji całkowitej w skali PANSS między początkiem a końcem badania, jedynie w publikacji *Hough 2010* punktem tym był czas do nawrotu choroby.

W większości analizowanych badań w ocenie skuteczności uwzględniono populację ITT badania, tylko w publikacji *Gopal 2010* oceniano chorych wchodzących w skład pierwotnej analizy skuteczności, co było spowodowane podaniem części chorym interwencji innej, niż wynikałoby to z przeprowadzonej randomizacji i zaburzeniem liczby pacjentów w populacji ITT. Populacja podstawowej analizy sku-

teczności badania *Gopal 2010* obejmowała chorych poddanych randomizacji do poszczególnych grup leczenia, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej, posiadali początkową i co najmniej jedną ocenę skali PANSS, PSP lub CGI-Sz okresu badania, oraz których schemat dawkowania nie uległ zmianie podczas obserwacji. W pozostałych badaniach populację ITT stanowili pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji w okresie podwójnie zaślepionym, oraz u których wykonano ocenę początkową analizowanych punktów końcowych i co najmniej jedną w okresie trwania badania (w próbie *Hough 2010* musiała to być ocena przeprowadzona do momentu odcięcia danych w analizie wstępnej lub momentu zakończenia badania). Warto podkreślić, że w próbie klinicznej *Kramer 2010* w 6 ośrodkach badawczych na skutek błędu interaktywnego systemu głosowego 49 pacjentów nie otrzymało interwencji zgodnej z zastosowaną randomizacją – pacjenci ci zostali wykluczeni prospektywnie z pierwotnej analizy ITT, ale część z nich (46 chorych) została losowo przydzielona do grup leczenia i wzięta pod uwagę w analizie wrażliwości.

W większości badań do oceny różnic pomiędzy grupami w przypadku skali PANSS wykorzystano model ANCOVA, uwzględniający czynniki w postaci leczenia i kraju pochodzenia chorego oraz wyjściowe wartości wybranych charakterystyk jako zmienne ciągłe (jedynie w próbie *Kramer 2010* dodatkowym czynnikiem był rodzaj wstępnego leczenia doustnego). W przypadku badania *Hough 2010*, w którym główny punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia nawrotu stosowano metodę Kaplan-Meier'a i dwustronny test log-rank.

W analizie pozostałych punktów końcowych (podskale i domeny PANSS, skala PSP i CGI-S, skala oceniająca jakość snu) wykorzystywano modele analizy kowariancji adekwatne do tych zastosowanych w poszczególnych badaniach do porównania ocenianych interwencji w odniesieniu do całkowitej punktacji skali PANSS. Natomiast w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie zastosowano test Cochran-Mantel-Haenszel'a, kontrolowany ze względu na kraj pochodzenia pacjenta.

We wszystkich analizach w sytuacji wystąpienia brakujących informacji stosowano metodę ostatniej obserwacji przeniesionej naprzód (LOCF – z ang. *last observation carried forward*).

W czterech badaniach (*Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*) dla głównego punktu końcowego wykonano ponadto analizę wrażliwości korzystając z modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów. Z kolei w próbie klinicznej *Hough 2010* zaplanowano dwie analizy – analizę wstępną (z ang. *interim*) oraz analizę końcową (z ang. *final*). Ponieważ w analizie wstępnej wykazano istotnie ( $p < 0,0001$ ) większą skuteczność paliperydonu w porównaniu do placebo odnośnie oceny czasu do wystąpienia nawrotu choroby, faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem została zakończona

przedwcześnie (co uwzględniał protokół badania), a analiza ta stała się analizą główną, podczas gdy analiza końcowa (uwzględniająca wszystkie dane od momentu rozpoczęcia badania do momentu zakończenia fazy podwójnie zaślepionej) stanowiła jedynie ocenę dodatkową, mającą na celu weryfikację wyników analizy *interim*.

W badaniach *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* przeprowadzone porównania wielokrotne dla głównego punktu końcowego (ogólnej punktacji skali PANSS) korygowano z wykorzystaniem odpowiednio testu Dunnett'a (dla dwóch pierwszych badań) i Dunnett-Bonferroni'ego. W badaniu *Kramer 2010* nie wykonywano korekty poziomów istotności dla tego punktu końcowego. Natomiast w próbie *Hough 2010*, w którym głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia nawrotu, z uwagi na przeprowadzenie analizy wstępnej zastosowano korekcję poziomu istotności.

W przypadku dodatkowych punktów końcowych wykorzystywano następujące korekcje poziomów istotności dla porównań wielokrotnych:

- w próbie *Nasrallah 2010* dla analizy zmian skali PSP i CGI-S – test Bonferroni-Holm'a;
- w badaniu *Pandina 2010* test Dunnett-Bonferroni'ego dla oceny skali PSP.

Poza powyższymi adiustacjami poziomów istotności dla porównań pozostałych punktów końcowych w badaniach nie wykonywano innych korekcji.

W większości badań założoną istotność statystyczną zdefiniowano na poziomie 0,05 (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*), jedynie w publikacji *Kramer 2010* określona znamienność statystyczna wynosiła  $p = 0,1$ .

Ponieważ w niniejszej ocenie skuteczności paliperydonu zastosowano prostą różnicę średnich jako miarę efektu pomiędzy lekiem a placebo, w poniższych analizach pojawia się czasem niezgodność istotności otrzymywanych wyników z danymi pochodzącym z badania – sytuacje takie wyróżniono i skomentowano w przypisach pod tabelami.

W celu ujednolicenia sposobu przedstawienia wielkości efektu, wartości ES zaczerpnięte z publikowanych badań przedstawiono z takim samym znakiem jak odpowiadające im niestandardyzowane różnice zmian, obliczone przez autorów raportu na podstawie pierwotnych danych.

Poza rezultatami z głównych publikacji do włączonych badań poniżej przedstawiono również informacje z czterech analiz *post-hoc* do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*), które porównywano z wynikami dla populacji ogólnej próby oraz dane z otwartej fazy dodatkowej badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*).

### 2.5.4.1 Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

W czterech badaniach włączonych do analizy zmiana całkowitego wyniku skali PANSS stanowiła główny punkt końcowy (Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010), natomiast w badaniu Hough 2010 był on dodatkowym punktem końcowym. Skala PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów choroby, nadając im wartości od 1 do 7, gdzie 1 oznacza brak objawu, a 7 jego ekstremalne nasilenie. Oznacza to, że zwiększenie wyniku w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane z badań, a istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 22. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	90,7 (12,25)	77,1 (24,32)	-13,6 (21,45)	125	90,7 (12,22)	83,7 (23,28)	-7,0 (20,07)	<b>-6,60</b> <b>(-11,71; -1,49);</b> <b>p = 0,015</b>
Pandina 2010	155	86,9 (11,99)	78,8 (19,88)	-8,0 (20,22**)	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)	-2,9 (19,77**)	<b>-5,1<sup>^</sup></b> <b>(-9,42; -0,78)<sup>§</sup>;</b> <b>p ≤ 0,034</b> <b>ES = -0,28</b> <b>(-0,50; -0,06);</b> <b>p &lt; 0,05<sup>^^^</sup></b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	89,9 (10,78)	82,0 (24,17)	-7,9* (bd.)	132	92,4 (12,55)	88,2 (22,48)	-4,1 (21,03*)	-3,5 <sup>^</sup> (-8,73; 1,73) <sup>^^</sup> ; p = 0,19
Kramer 2010	63	88,0 (12,39)	82,8 (24,48)	-5,2 (21,52)	66	87,8 (13,90)	94,0 (24,84)	6,2 (18,25)	<b>-11,40</b> <b>(-18,27; -4,53);</b> <b>p = 0,001</b>
Nasrallah 2010	128	91,2 (12,02)	78,0 (21,93)	-13,2 (21,14)	125	90,7 (12,22)	83,7 (23,28)	-7,0 (20,07)	<b>-6,20</b> <b>(-11,28; -1,12);</b> <b>p = 0,017</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	90,1 (11,66)	79,1 (21,69)	-11,0* (bd.)	132	92,4 (12,55)	88,2 (22,48)	-4,1 (21,03*)	-6,9 <sup>^</sup> <b>(-12,09; -1,71)<sup>^^</sup>;</b> <b>p = 0,019</b>
Kramer	68	85,2 (11,09)	77,5 (21,42)	-7,8 (19,40)	66	87,8 (13,90)	94,0 (24,84)	6,2 (18,25)	<b>-14,00</b> <b>(-20,38; -7,62);</b>

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>2010</b>									<b>p &lt; 0,001</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	90,8 (11,70)	74,7 (20,64)	-16,1 (20,36)	125	90,7 (12,22)	83,7 (23,28)	-7,0 (20,07)	<b>-9,10</b> <b>(-14,05; -4,15);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	86,2 (10,77)	74,6 (18,06)	-11,6 (17,50**)	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)	-2,9 (19,77**)	<b>-8,7<sup>^</sup></b> <b>(-12,74; -4,66)<sup>5</sup>;</b> <b>p ≤ 0,034</b> <b>ES = -0,49</b> <b>(-0,71; -0,27);</b> <b>p ≤ 0,001<sup>^^^</sup></b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	30	bd.	bd.	-5,5 (19,77*)	132	92,4 (12,55)	88,2 (22,48)	-4,1 (21,03*)	-1,40 (-9,65; 6,85); p = bd.
<i>Pandina 2010</i>	160	88,4 (11,70)	75,2 (18,59)	-13,2 (19,00**)	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)	-2,9 (19,77**)	<b>-9,8<sup>^</sup></b> <b>(-13,94; -5,66)<sup>5,®</sup>;</b> <b>p ≤ 0,034</b> <b>ES = -0,55</b> <b>(-0,77; -0,33);</b> <b>p &lt; 0,05<sup>^^^</sup></b>
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
<i>Hough 2010</i>	205	52,0 (11,78)	54,5* (bd.)	2,5 (12,16)	203	53,0 (11,88)	64,1* (bd.)	11,1 (16,60)	<b>-8,60</b> <b>(-11,42; -5,78);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane odczytane z wykresu umieszczonego w publikacji *Pandina 2010* (potwierdzone przez dane z przeglądu systematycznego *Citrome 2010*);

<sup>^</sup> dane pochodzące z badania;

<sup>^^</sup> przedział obliczony na podstawie dostępnych danych;

<sup>^^^</sup> dane z publikacji *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*;

<sup>5</sup> do obliczeń wykorzystano dane z przeglądu systematycznego *Citrome 2010* – SD dla zmian od wartości wyjściowych w poszczególnych grupach (25, 100 i 150 mg eq. paliperydonu oraz placebo) wynosiło odpowiednio: 19,90; 17,63; 18,48 i 19,26;

<sup>®</sup> przedział ufności obliczony na podstawie SD zmian od wartości wyjściowej w poszczególnych grupach badania;

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

W większości badań włączonych do analizy skuteczności paliperydonu w porównaniu z placebo odnotowano, że paliperydon we wszystkich ocenianych dawkach jest efektywniejszy w obniżaniu wyniku całkowitej skali PANSS względem kontroli (zmiana od wartości wyjściowej była większa o co najmniej 5 punktów niż w grupie placebo), co oznacza istotną poprawę objawów schizofrenii. Wyjątek stanowi badanie *Gopal 2010*, w którym w przypadku dawki 50 i 150 mg eq. paliperydonu różnica w redukcji ogólnej punktacji tej skali między badanymi grupami nie była istotna (dla dawki 50 mg eq. p = 0,19; a w przypadku dawki 150 mg eq. na brak istotności różnicy wskazuje obliczony przez autorów raportu 95% przedział ufności).

Rezultaty otrzymane w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*, uzyskały potwierdzenie w analizie wrażliwości z użyciem modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów (w próbie *Gopal 2010* nie podano dokładnych informacji na ten temat, w badaniu *Kramer 2010* wykazano, że dawki paliperydonu 50 i 100 mg eq. różniły się od placebo [ $p \leq 0,002$ ], także w *Nasrallah 2010* wszystkie analizowane dawki znacznie lepiej wpływały na poprawę skali PANSS [ $p \leq 0,019$ ], a w badaniu *Pandina 2010* istotności zmian dla dawek 25, 100 i 150 mg eq. vs placebo wynosiły odpowiednio  $p = 0,02$  i  $p < 0,001$  dla dwóch ostatnich dawek). Ponadto w badaniu *Pandina 2010* przedstawiono standaryzowane różnice zmian wartości skali PANSS między grupami, które wyniosły: 0,28 (95% CI: 0,06; 0,50) dla dawki 25 mg eq., 0,49 (95% CI: 0,27; 0,71) dla dawki 100 mg eq. oraz 0,55 (95% CI: 0,33; 0,77) dla dawki 150 mg eq. paliperydonu i były znamienne statystycznie (dla dawki 25 i 150 mg eq.  $p < 0,05$ , dla dawki 100 mg eq.  $p \leq 0,001$ ). Z kolei w próbie klinicznej *Nasrallah 2010* podano, że w przypadku porównania w parach grup aktywnego leczenia nie odnotowano istotnych różnic pod względem ocenianego punktu końcowego.

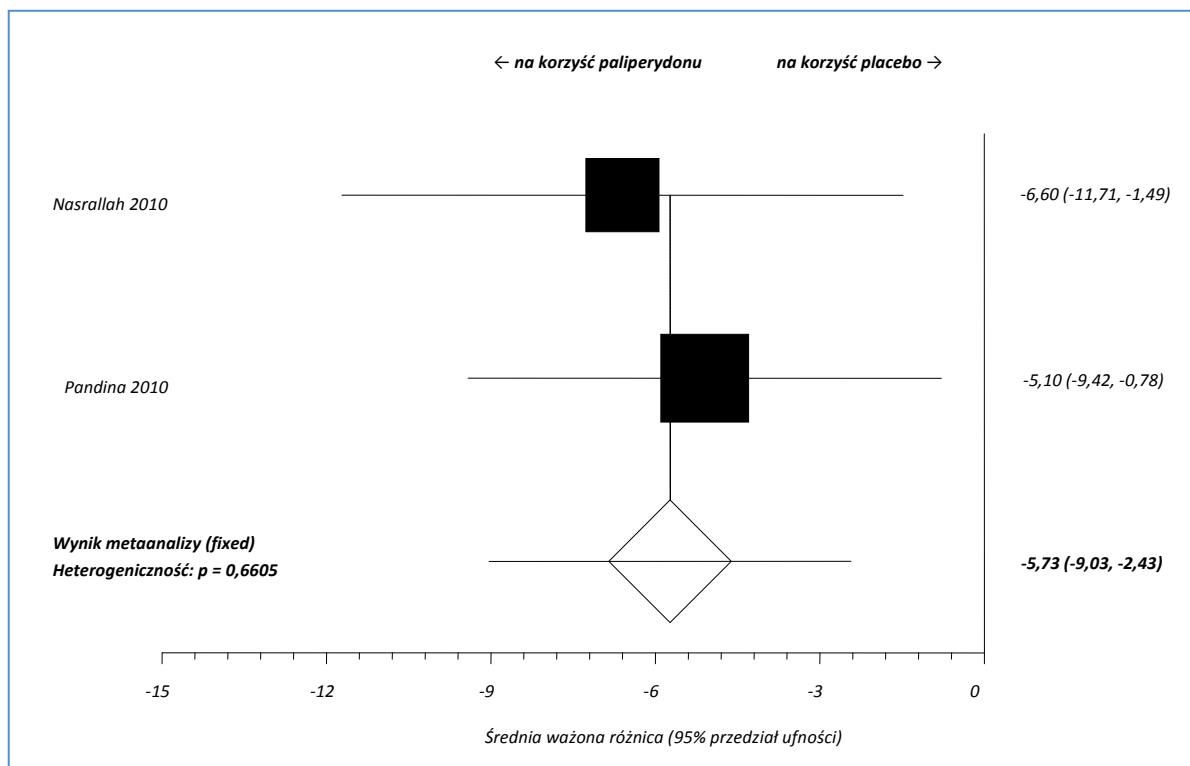
Ponadto w czterech publikacjach (*Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*) przedstawiono informacje na temat konkretnego dnia badania, w którym obserwowana różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS w grupach paliperydonu względem placebo osiągnęła istotność statystyczną: w badaniach *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010* podano, że dla wszystkich analizowanych dawek  $p < 0,05$  obserwowano od 36. dnia badania, w próbie *Kramer 2010* znamienność różnic na poziomie  $p \leq 0,011$  występowała dla każdej z grup paliperydonu od 8. dnia badania aż do jego zakończenia, a w publikacji *Pandina 2010* odnotowano, że różnica zmian w odniesieniu do placebo osiągnęła istotność na poziomie  $p < 0,05$  w 22. dniu badania dla wszystkich grup paliperydonu i utrzymywała się aż do końca badania. W próbie klinicznej *Pandina 2010* podano także, że istotną różnicę zmian ogólnej punktacji skali PANSS w grupie 25 i 150 mg eq. paliperydonu względem placebo obserwowano już w 8. dniu badania – odzwierciedlała ona efekt dawki początkowej 150 mg eq. paliperydonu podanej w 1. dniu badania.

Dane uzyskane z badań pozwoliły na przeprowadzenie trzech metaanaliz uwzględniających porównanie paliperydonu w dawce 25, 50 lub 100 mg eq. z placebo.

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik pierwszej metaanalizy porównującej zmiany całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupą leczoną paliperydonem w dawce 25 mg eq., a grupą przyjmującą placebo.



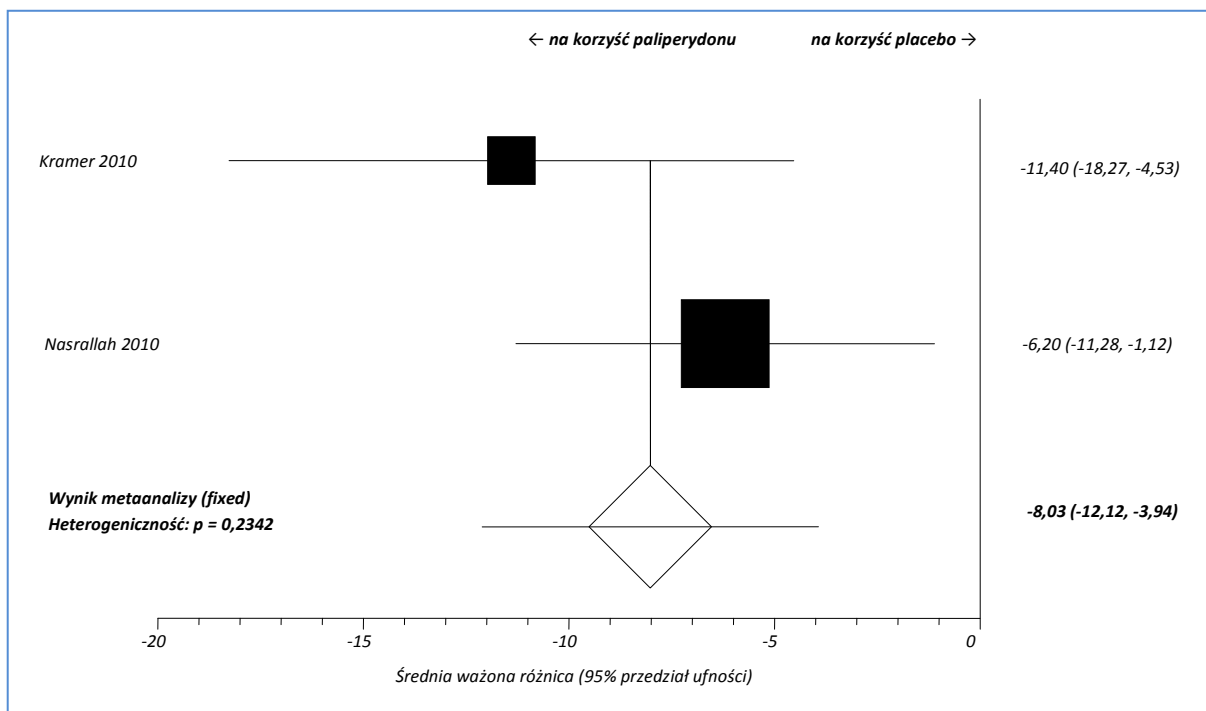
Wykres 2. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



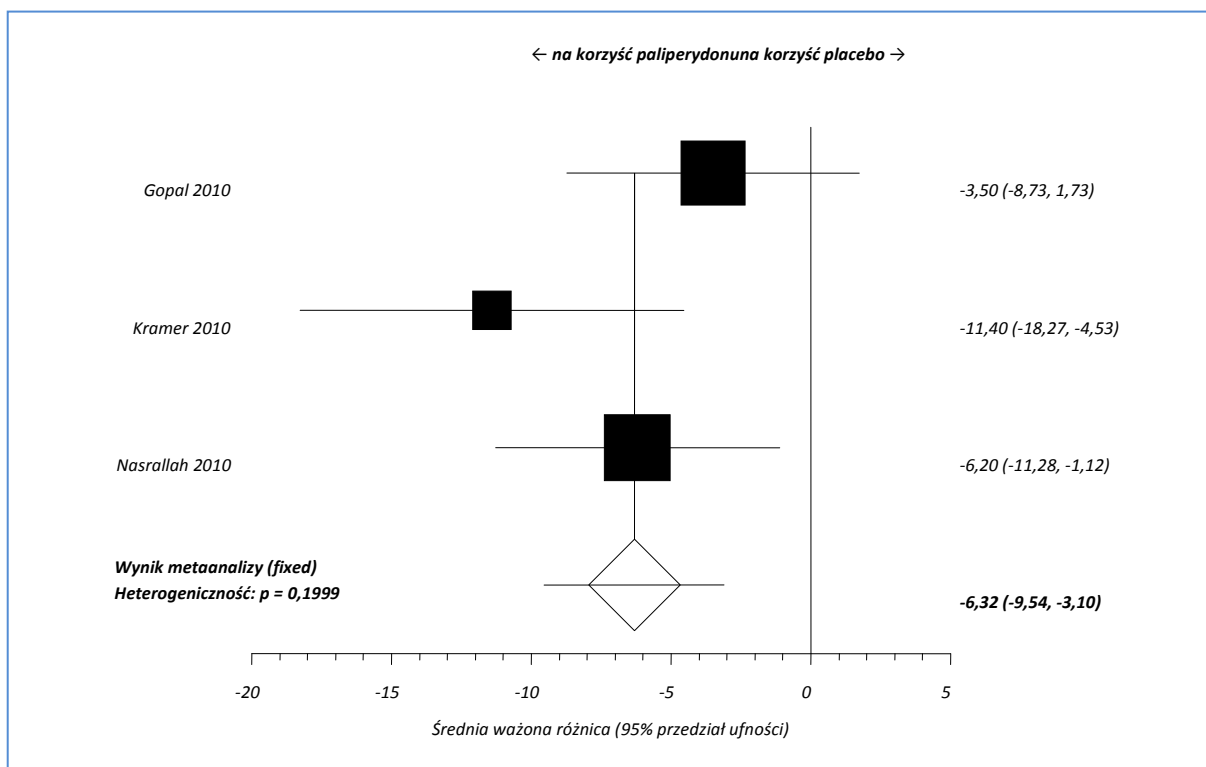
Otrzymana w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS wskazuje, że lek w dawce 25 mg eq. powodował znamienne większą poprawę objawów (zmniejszenie wyniku ogólnego skali PANSS) niż brak leczenia; średnia ważona zmiana od wartości początkowej była o 5,73 punktu większa w grupie chorych leczonych paliperydonem niż w grupie placebo: WMD = -5,73 (95% CI: -9,03; -2,43);  $p = 0,0007$ . Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych ( $p = 0,6605$ ), metaanalizę wykonano w oparciu o model efektów stałych.

Następną wykonaną metaanalizą było porównanie zmian w omawianym punkcie końcowym pomiędzy paliperydonem w dawce 50 mg eq. a placebo. Z uwagi na fakt, że w badaniu *Gopal 2010* nie przedstawiono odchylenia standardowego zmian wyniku całkowitego skali PANSS w poszczególnych grupach, badania tego nie uwzględniono w obliczeniach podstawowych. Dane końcowe z tego badania ujęto w dodatkowej analizie wrażliwości, w której metaanalizę średnich ważonych różnic zmian skali PANSS między paliperydonem w dawce 50 mg eq. a placebo wykonano metodą odwrotnych wariancji. Na wykresach poniżej zamieszczono rezultaty przeprowadzonych porównań.

Wykres 3. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 4. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.

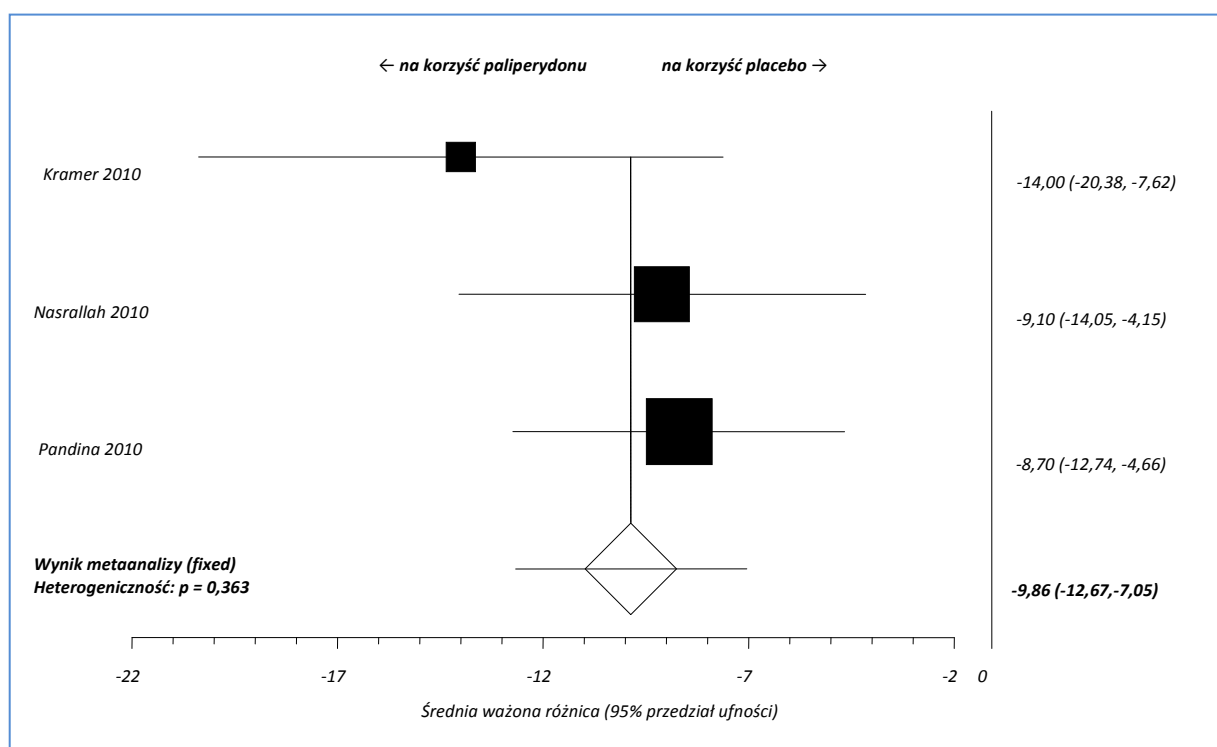


Średnia ważona różnica zmian w skali PANSS uzyskana na podstawie metaanalizy podstawowej wyniosła -8,03 (95% CI: -12,12; -3,94), co oznacza, że interwencja aktywna w dawce 50 mg eq. istotnie

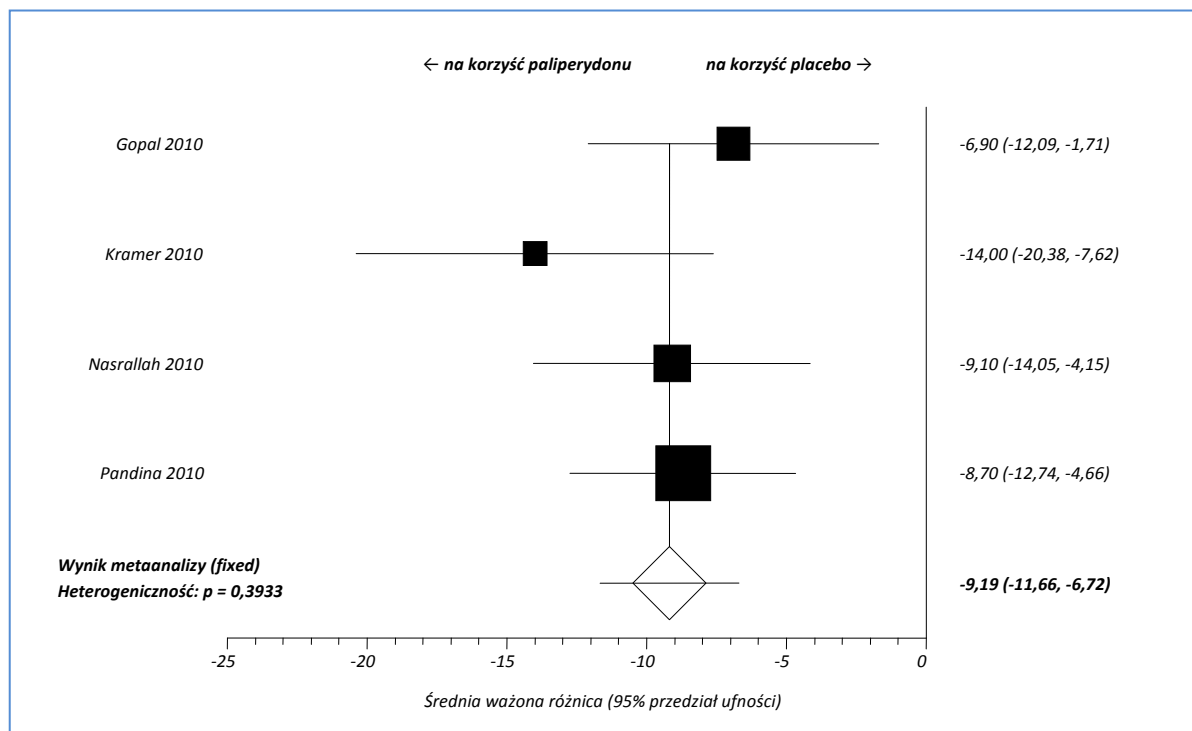
skuteczniej redukuje nasilenie objawów schizofrenii w porównaniu do placebo ( $p = 0,0001$ ). Analiza wrażliwości z uwzględnieniem danych z badania *Gopal 2010* potwierdza powyższe wnioski, choć jej wynik zmienił się ilościowo – w obliczeniach dodatkowych średnia ważona zmiana od wartości wyjściowej dla paliperydonu w dawce 50 mg eq. była mniejsza w porównaniu do analizy podstawowej, ale w dalszym ciągu znamienne większa ( $p = 0,0001$ ) niż w grupie placebo: WMD = -6,32 (95% CI: -9,54; -3,10). Ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych wykorzystanych w obydwu metaanalizach (odpowiednio:  $p=0,2342$  i  $p = 0,1999$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

Kolejne dwa wykresy przedstawiają wyniki metaanalizy danych obejmujących zestawienie paliperydonu w dawce 100 mg eq. i placebo. Podobnie jak w przypadku dawki 50 mg eq., informacje z badania *Gopal 2010* nie zostały uwzględnione w metaanalizie podstawowej, lecz dopiero w obliczeniach dodatkowych metodą odwrotnych wariancji.

Wykres 5. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 6. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

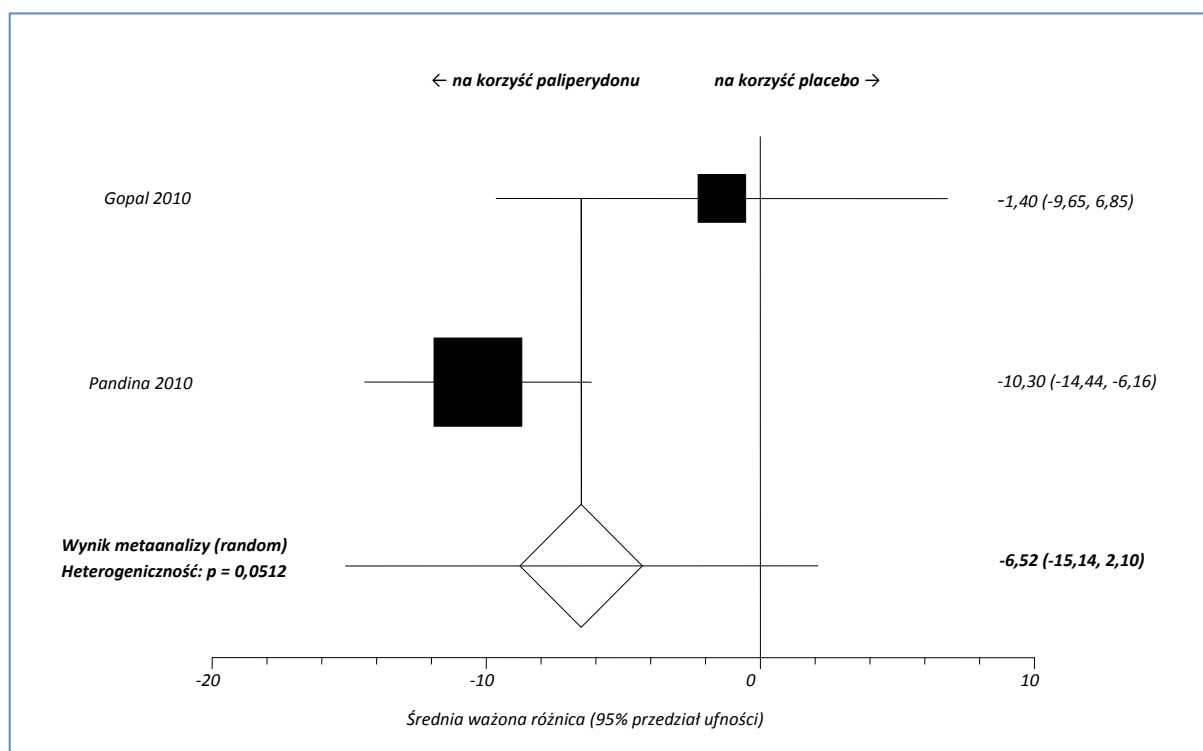


W obydwu przeprowadzonych analizach wykazano, że paliperydon w dawce 100 mg eq. skutecznie poprawia stan chorych – średnia ważona zmiana od wartości początkowej była odpowiednio o 9,86 i 9,19 punktu większa niż w grupie placebo (dla analizy podstawowej WMD = -9,86 [95% CI: -12,67; -7,05], dla analizy wrażliwości WMD = -9,19 [95% CI: -11,66; -6,72]), a obserwowane rezultaty były znamienne statystycznie (dla obydwu wyników  $p < 0,0001$ ). Metaanalizę przeprowadzono modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność wyjściowych danych (odpowiednio:  $p = 0,363$  i  $p = 0,3933$ ).

Również dawka 150 mg eq. paliperydonu w lepszy sposób wpływała na obraz objawów choroby ocenianych według skali PANSS w porównaniu do placebo – mniejszą poprawę stanu pacjenta obserwowano w grupie kontrolnej. Różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS przedstawiona w badaniu Pandina 2010 wyniosła -9,8 punktu i była znamieną  $p \leq 0,034$ . Na podstawie informacji z tego badania oraz przeglądu systematycznego Citrome 2010 obliczono 95% przedział ufności dla podanej w publikacji różnicy zmian, który wyniósł (-13,94; -5,66). Wartości te przyjęto jako rezultaty podstawowe różnicy zmian całkowitej punktacji skali PANSS dla dawki paliperydonu 150 mg eq. w odniesieniu do placebo: MD = -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66). Dane dla tej dawki paliperydonu podano także w próbie Gopal 2010, w którym odnotowano, że zmiana od wartości wyjściowej ogólnej punktacji skali PANSS u chorych przyjmujących paliperydon w dawce 150 mg eq. wyniosła -5,5 (SE: 3,61) punk-

tu – autorzy nie przeprowadzili jednak statystycznego porównania z placebo z uwagi na protokół badania, który zakładał wykonanie takiego porównania jedynie w przypadku odnotowania znamien-nych różnic względem placebo w obu mniejszych analizowanych w badaniu dawkach paliperydonu (różnica okazała się istotna jedynie w przypadku dawki 100 mg eq.). Z uwagi na błąd w schemacie podawania leku w dawce 150 mg eq. popełniony w tym badaniu (opisany w metodyce badań włączonych do niniejszego raportu), który spowodował znaczne zmniejszenie liczebności tej grupy (o około 70%) metaanalizę danych z próby *Gopal 2010* z informacjami z badania *Pandina 2010* wykonano w formie analizy wrażliwości, której wynik przedstawiono graficznie poniżej.

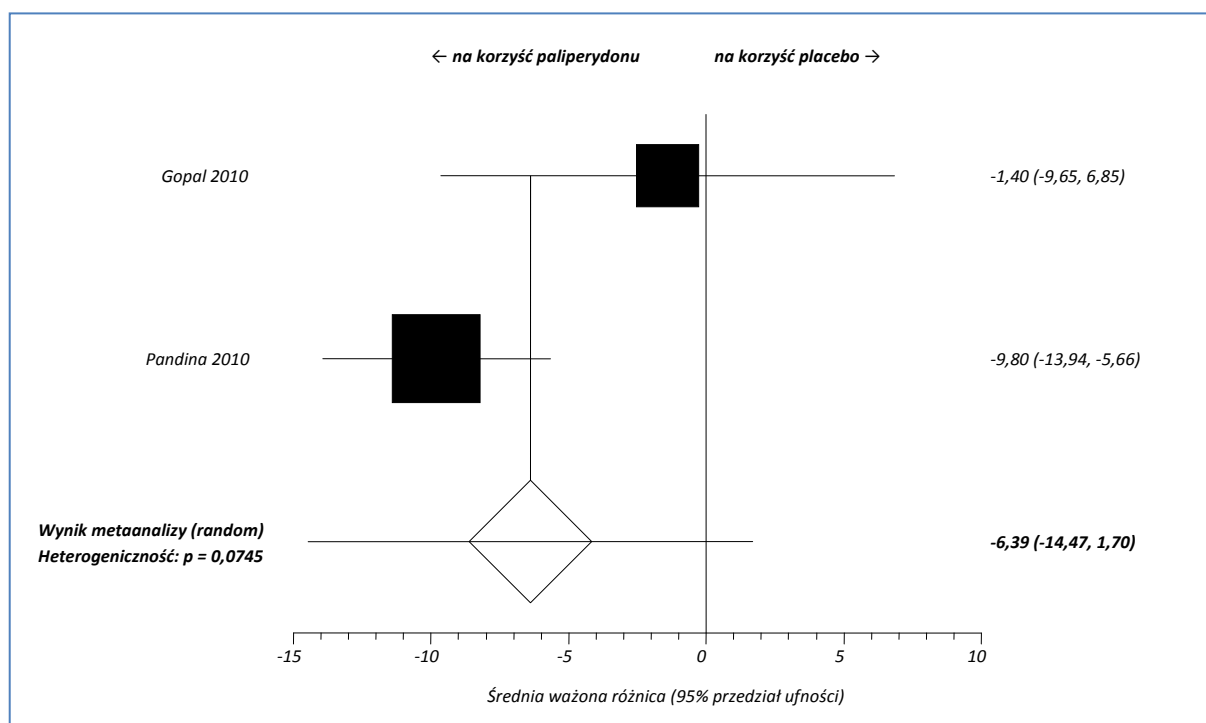
Wykres 7. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażli-wości – dane surowe); paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Pandina 2010*.



Z uwagi na znamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,0512$ ), spowodowaną dużą różnicą liczebności pomiędzy grupami w poszczególnych badaniach, przeprowadzenie obliczeń wymagało zastosowania metody efektów losowych. Średnia ważona różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS, obliczona w wyniku metaanalizy wyniosła -6,52 (95% CI: -15,44; 2,10) i wynik ten nie był istotny statystycznie ( $p = 0,1383$ ), co świadczy o braku różnic między badanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego. Jest to obserwacja odmienna niż poczyniona w przypadku analizy podstawowej dotyczącej jedynie danych z badania *Pandina 2010*.

Ponieważ wynik różnicy zmian dla badania *Pandina 2010* pochodzący z powyższej metaanalizy był różny od tego uzyskanego na podstawie danych z badania (-10,30 [95% CI: -14,44; -6,16] vs -9,8 [95% CI: -13,94; -5,66]) – przeprowadzono dodatkową metaanalizę metodą odwrotnych wariacji wykorzystując wartości różnicy zmian otrzymane na podstawie danych z badań (w przypadku próby *Gopal 2010* wartość różnicy i 95% przedział ufności obliczono na podstawie dostępnych danych, natomiast w badaniu *Pandina 2010* podano wartość różnicy, a 95% przedział ufności obliczony został przez autorów raportu na podstawie wyjściowych danych z badania). Wyniki tej dodatkowej analizy wrażliwości zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – metoda odwrotnych wariacji); paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Pandina 2010*.



Uzyskana na podstawie powyższej metaanalizy średnia ważona różnica zmian ogólnej punktacji skali PANSS wyniosła -6,39 (95% CI: -14,47; 1,70) i jest ona niezamiennie statystycznie ( $p = 0,1214$ ), co potwierdza wnioski płynące z pierwszej analizy wrażliwości, wskazujące na brak różnic między badanymi grupami w efektywności redukcji. Metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów losowych, z uwagi na istotną statystycznie ( $p = 0,0745$ ) heterogeniczność danych.

W przypadku badania *Hough 2010*, w którym każdy z pacjentów przyjmował paliperidone w dawce dopasowanej indywidualnie, a wyniki przedstawiono łącznie dla jednej grupy chorych leczonych paliperidone vs placebo, w obydwu analizowanych grupach obserwowano pogorszenie objawów schizofrenii, jednakże zmiana od wartości wyjściowej była o 8,60 punktu mniejsza w grupie paliperidone

niż w grupie placebo [-8,60 (95% CI: -11,42; -5,78)] – wynik ten był znamieny statystycznie;  $p < 0,0001$ .

### Analizy *post-hoc* badania *Pandina 2010*

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, w podgrupie pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (≤ 5 lat) i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

Tabela 23. Zmiany wyniku ogólnej skali PANSS w określonych podgrupach; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Paliperydon				Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p	
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Alphs 2011</i>	72	95,8 (8,9)	bd.	-15,4 (22,9*)	83	92,6 (9,2)	bd.	-9,8 (25,5*)	-5,60 (-13,28; 2,08); <b>p = 0,046<sup>^^</sup></b> <b>ES = -0,33 (-0,66; -0,01);</b> <b>p &lt; 0,05<sup>^</sup></b>
<i>Sliwa 2011</i>	53	89,6 (12,4)	bd.	-8,7 (21,8*)	57	88,1 (9,8)	bd.	-1,5 (21,9*)	-7,20 (-15,37; 0,97); p = 0,0567 ES = -0,37 (-0,75; 0,01)
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Alphs 2011</i>	72	94,5 (7,9)	bd.	-18,7 (23,76*)	83	92,6 (9,2)	bd.	-9,8 (25,5*)	<b>-8,90 (-16,70; -1,10);</b> <b>p = 0,001</b> <b>ES = -0,53 (-0,85; -0,21);</b> <b>p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>
<i>Bossie 2011a</i>	39	88,1 (10,89)	bd.	-16,5 (20,43)	37	85,2 (10,39)	bd.	-2,2 (20,91)	<b>-14,30 (-23,60; -5,00);</b> <b>p = 0,0031</b> <b>ES = -0,7 (-1,16; -0,23)</b> <b>p = 0,0031</b>
<i>Sliwa 2011</i>	58	85,1 (11,4)	bd.	-15,8 (22,85*)	57	88,1 (9,8)	bd.	-1,5 (21,9*)	<b>-14,3 (-22,48; -6,12);</b> <b>p = 0,0001</b> <b>ES = -0,73</b>



Badanie <i>Pandina</i> 2011	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyj- ściowy (SD)	Wynik końco- wy (SD)	Zmiana od warto- ści wyj- ściowej (SD)	N	Wynik wyj- ściowy (SD)	Wynik końco- wy (SD)	Zmiana od warto- ści wyj- ściowej (SD)	
									<b>(-1,11; -0,36); p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Alphs</i> 2011	85	96,0 (9,2)	bd.	-20,7 (25,81*)	83	92,6 (9,2)	bd.	-9,8 (25,5*)	<b>-10,90 (-18,77; -3,14); p &lt; 0,001 ES = -0,64 (-0,95; -0,33); p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>
<i>Sliwa</i> 2011	48	91,4 (13,2)	bd.	-17,6 (22,17*)	57	88,1 (9,8)	bd.	-1,5 (21,9*)	<b>-16,10 (-24,57; -7,64); p &lt; 0,0001 ES = -0,82 (-1,21; -0,43); p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane pochodzące z badania;

<sup>^^</sup> obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w publikacji *Alphs 2011*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą;

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

W analizie subpopulacji pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (*Alphs 2011*) w grupach każdej analizowanej dawki paliperydonu obserwowano znamiennej różnicę zmian w odniesieniu do placebo na korzyść na analizowanego leku (odpowiednio dla dawek 25, 100 i 150 mg eq.  $p = 0,046$ ,  $p = 0,001$  i  $p < 0,001$ ). Również wyniki z przeprowadzonej analizy wrażliwości z użyciem modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów potwierdzają te obserwacje – odpowiednio różnica zmian wynosiła -4 (SE: 1,9),  $p = 0,034$ ; -6,5 (SE: 1,9),  $p < 0,001$  i -6,4 (SE: 1,8),  $p < 0,001$ . Wielkość efektu dla zmiany od wartości początkowej do wartości końcowej punktacji skali PANSS była istotna dla każdej z analizowanych grup paliperydonu w odniesieniu do placebo (dla dawki 25 mg eq.  $p < 0,05$ , a dla pozostałych dawek  $p \leq 0,001$ ), co było zgodne z obserwacjami poczynionymi w populacji ogólnej badania. Ponadto stwierdzono także, że jedynie różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS dla dawki paliperydonu względem placebo w dniu 4. i 8. badania była istotna statystycznie (odpowiednio  $p = 0,012$  i  $p = 0,007$ ) – dla tej dawki poprawa względem placebo była znamiennej również we wszystkich kolejnych punktach czasowych próby ( $p < 0,05$ ). W przypadku dawek 25 i 100 mg eq. istotnie większą poprawę objawów choroby w porównaniu do placebo obserwowano odpowiednio w końcowym punkcie czasowym badania ( $p < 0,05$ ) i od dnia 36. badania ( $p < 0,05$ ).

W publikacji *Sliwa 2011* podano, że w podgrupie pacjentów przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją istotnie statystyczną poprawę objawów w odniesieniu do placebo zaobserwowano dla dawki 100 i 150 mg eq. (odpowiednio p dla różnicy zmian wyniosło 0,0001 i  $< 0,0001$ ). Rezultaty te potwierdziła analiza wrażliwości z wykorzystaniem modelu mieszanego dla powtórzonych pomiarów – dla dawki 100 mg eq.  $p = 0,003$ , a dla dawki 150 mg eq.  $p < 0,001$ . W publikacji podano także, że wielkość efektu, która dla dawek 25, 100 i 150 mg eq. paliperydonu wynosiła odpowiednio  $ES = -0,37$  (95% CI: -0,75; 0,01),  $ES = -0,73$  (95% CI: -1,11; -0,36) i  $ES = -0,82$  (95% CI: -1,21; -0,43) (pierwsza wartość nie była znamienne statystycznie, dla dwóch pozostałych  $p \leq 0,001$ ), była podobna do obserwowanej w populacji ogólnej badania, choć dla dawki 25 mg eq. w populacji ogólnej była ona istotna statystycznie ( $ES_{25\text{ mg eq.}} = -0,28$  [95% CI: -0,50; -0,06];  $p < 0,05$ ).

W podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno ( $\leq 5$  lat) schizofrenią włączonych do badania (*Bossie 2011a*) odnotowano, że podobnie, jak w populacji ogólnej badania, paliperydon w dawce 100 mg eq. istotnie poprawia objawy w porównaniu do placebo ( $p = 0,0031$ ) – wielkość efektu również była znamienne statystycznie i wyniosła  $ES = -0,7$  (95% CI: -1,16; -0,23).

Dodatkowo w analizie *post-hoc* *Bossie 2011* podano, że paliperydon w dawce 150 mg eq. podawany w 1. dniu badania znamienne skuteczniej niż placebo poprawiał objawy choroby oceniane w 8. dniu badania ( $p = 0,037$ ), a wielkość efektu dla zmiany od wartości początkowej punktacji skali PANSS wynosiła 0,19 (95% CI: 0,01; 0,37). Po podaniu w dniu 8. badania właściwych dawek leku (25, 100 i 150 mg eq.) również w dniu 22. i 36. badania obserwowano znamienne większą redukcją całkowitej punktacji skali PANSS w poszczególnych dawkach leku w porównaniu do placebo – odpowiednio  $p = 0,015$ ,  $p \leq 0,007$  i  $p < 0,001$  oraz  $p = 0,013$ ,  $p < 0,007$  i  $p < 0,001$ . Rezultaty te potwierdza wielkość efektu dla zmiany od wartości wyjściowej punktacji skali PANSS, która w powyższych punktach czasowych badania była istotna statystycznie dla wszystkich analizowanych dawek – odpowiednio  $ES = -0,27$  (95% CI: -0,50; -0,05),  $ES = -0,30$  (95% CI: -0,52; -0,08) i  $ES = -0,41$  (95% CI: -0,63; -0,19) oraz  $ES = -0,28$  (95% CI: -0,50; -0,06),  $ES = -0,43$  (95% CI: -0,64; -0,21) i  $ES = -0,40$  (95% CI: -0,62; -0,18).

#### **Faza dodatkowa badania Hough 2010**

W fazie dodatkowej badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*) odnotowano poprawę stanu chorych we wszystkich analizowanych grupach (PP/PP, Pbo/PP i TM/PP). Największą redukcję całkowitego wyniku skali PANSS obserwowano u chorych z grupy Pbo/PP i wynosiła ona -8,4 (SD: 19,43). Podobne rezultaty obserwowano we wszystkich podskalach PANSS.

### 2.5.4.1.1 Procentowa zmiana całkowitego wyniku skali PANSS

Zmianę całkowitego wyniku skali PANSS w postaci procentowej przedstawiono jedynie w próbie klinicznej *Kramer 2010*. Dane dotyczące zmian powyższego punktu końcowego w trakcie badania przedstawiono w tabeli poniżej – znamienne wyniki zaprezentowano pogrubioną czcionką.

Tabela 24. Procentowe zmiany wyniku skali PANSS; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Paliperydon			Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*, p
N	Wynik wyjściowy (SD)	Procentowa zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Procentowa zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>						
63	82,8 (24,48)	-9,4 (35,99)	66	94,0 (24,84)	10,1 (31,34)	<b>-19,50 (-31,13; -7,87); p = 0,001**</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>						
68	77,5 (21,42)	-13,9 (36,47)	66	94,0 (24,84)	10,1 (31,34)	<b>-24,00 (-35,53; -12,47); p &lt; 0,001**</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wartości p pochodzące z analizy *post-hoc* z wykorzystaniem ANCOVA.

W przypadku obydwu analizowanych dawek leku odnotowano procentowe zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS – średnio o 9,4% (SD: 35,99) dla dawki 50 mg eq. i o 13,9% (SD: 36,47) dla dawki 100 mg eq. paliperydonu, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano procentowy wzrost punktacji tej skali (o 10,1% [SD: 31,34]). Różnice wobec placebo dowodzą, że lek w każdej przedstawionej dawce powoduje istotnie większą ( $p < 0,001$ ) poprawę objawów schizofrenii (zmniejszenie procentowe wyniku ogólnego PANSS) niż w przypadku braku leczenia, a efekt ten zależny jest od stosowanej dawki aktywnej interwencji: dla dawki 50 mg eq. MD = -19,50 (95% CI: -31,13; -7,87), a dla dawki 100 mg eq. MD = -24,00 (95% CI: -35,53; -12,47).

### 2.5.4.1.2 Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

Powyższy punkt końcowy analizowano w dwóch badaniach włączonych do oceny skuteczności paliperydonu w porównaniu do placebo – *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Podskala ta ocenia tzw. objawy wytwórcze, które nie występują w prawidłowym stanie zdrowia psychicznego. W skład podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne wchodzi: urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, podniecenie, wielkościowość, podejrzliwość oraz wrogość. Podobnie jak w przypadku całkowitego wyniku skali PANSS zmniejszenie punktacji analizowanej podskali oznacza polepszenie stanu zdrowotnego chorego. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące opisywanego punktu końcowego – w przypadku znamienych różnic pomiędzy grupami, wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 25. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydonu vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	23,2 (4,7)	19,2* (bd.)	-4,0 (7,5)	125	22,4 (4,8)	20,8* (bd.)	-1,6 (7,0)	<b>-2,40</b> <b>(-4,19; -0,61);</b> <b>p = 0,010</b>
Pandina 2010	155	21,9 (4,7)	19,7* (bd.)	-2,2 (6,6)	160	22,4 (5,4)	21,3* (bd.)	-1,1 (6,4)	-1,10 (-2,54; 0,34); p = 0,06
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	128	23,0 (4,4)	19,2* (bd.)	-3,8 (6,9)	125	22,4 (4,8)	20,8* (bd.)	-1,6 (7,0)	<b>-2,20</b> <b>(-3,91; -0,49);</b> <b>p = 0,017</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	131	22,7 (4,4)	17,9* (bd.)	-4,8 (6,2)	125	22,4 (4,8)	20,8* (bd.)	-1,6 (7,0)	<b>-3,20</b> <b>(-4,82; -1,58);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Pandina 2010	161	22,3 (4,5)	18,2* (bd.)	-4,1 (5,8)	160	22,4 (5,4)	21,3* (bd.)	-1,1 (6,4)	<b>-3,00</b> <b>(-4,34; -1,66);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	22,5 (5,1)	18,1* (bd.)	-4,4 (6,3)	160	22,4 (5,4)	21,3* (bd.)	-1,1 (6,4)	<b>-3,30</b> <b>(-4,69; -1,91);</b> <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obydwu analizowanych badaniach obserwowano, że leczenie paliperydonem istotnie skuteczniej obniża punktację podskali PANSS oceniającej objawy wytwórcze w porównaniu do kontroli – zmiana od wartości początkowej była większa o co najmniej 2 punkty w porównaniu do grupy placebo. Jedynie w publikacji *Pandina 2010* odnotowano, że większa redukcja wyniku analizowanej podskali PANSS w grupie paliperydonu 25 mg eq. w porównaniu do placebo nie jest znamieną statystycznie ( $p = 0,06$ ).

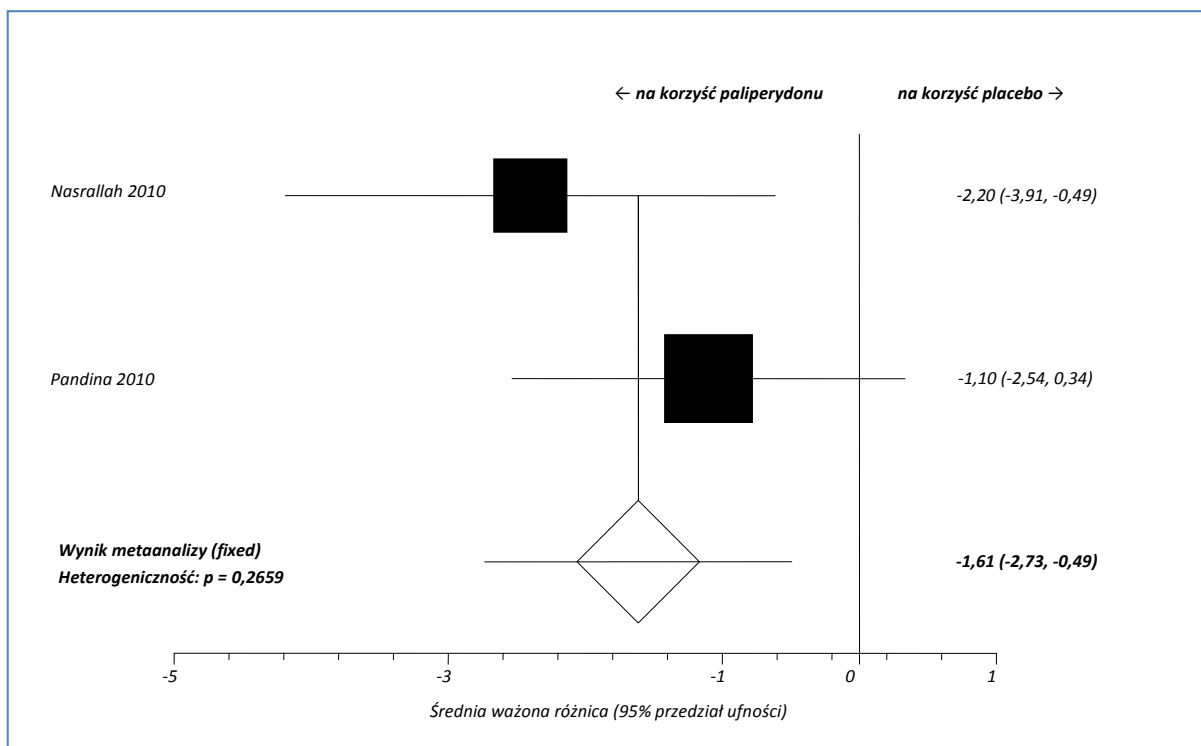
W przypadku dwóch dawek interwencji aktywnej (50 i 150 mg eq.) dane pochodziły z pojedynczych badań, a więc niemożliwe było wykonanie metaanalizy. Na podstawie danych z badań uzyskano następujące wartości różnicy zmian pomiędzy grupami: dla dawki 50 mg eq. wyniosła ona -2,20 (95% CI: -3,91; -0,49), a dla dawki 150 mg eq. -3,30 (95% CI: -4,69; -1,91), co w obydwu przypadkach wskazuje na to, że paliperydon jest efektywniejszy w obniżaniu wyniku skali PANSS oceniającej objawy pozy-

tywne względem placebo. Obserwowane różnice były istotne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,017$  i  $p < 0,001$ ).

Informacje pozyskane z badań pozwoliły na obliczenie średnich ważonych różnic zmian od wartości wyjściowej w dwóch dawkach paliperydonu (25 i 100 mg eq.) w porównaniu do placebo.

Na poniższym wykresie zestawiono dane dotyczące porównania zmian w omawianej podskali PANSS pomiędzy paliperydonem w dawce 25 mg eq. a placebo.

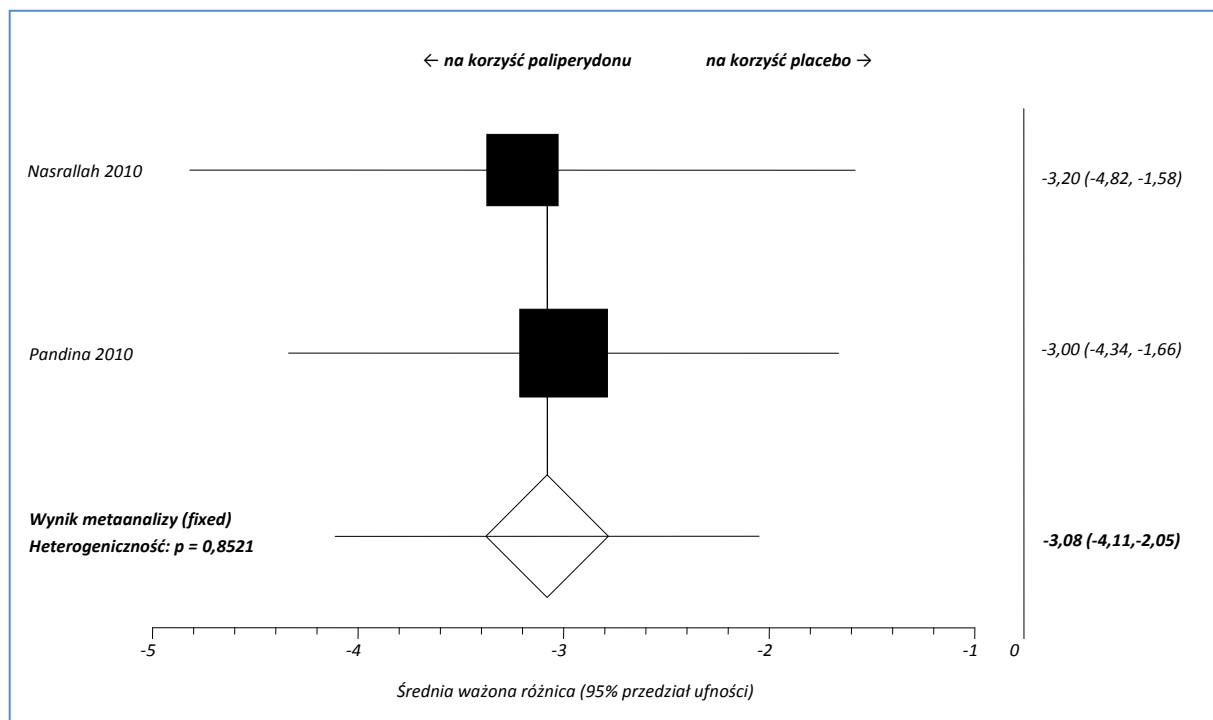
Wykres 9. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wynik metaanalizy dowodzi, że zastosowanie paliperydonu w dawce 25 mg eq. skutkuje redukcją punktacji podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne, która była o około 1,5 punktu większa niż w grupie placebo – średnia ważona różnica zmian od wartości wyjściowej osiągnęła wartość -1,61 (95%: -2,73; -0,49), co było wynikiem zmiennym statystycznie ( $p = 0,0048$ ). W metaanalizie posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ test heterogeniczności okazał się nieistotny statystycznie ( $p = 0,2659$ ).

Druga przeprowadzona metaanaliza umożliwiła określenie średniej ważonej różnicy zmian od wartości wyjściowej podskali PANSS dotyczącej objawów pozytywnych między paliperydonem w dawce 100 mg eq. a placebo – jej rezultat przedstawiono na wykresie zamieszczonym poniżej.

Wykres 10. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Metaanaliza danych z dwóch badań wykazała, że paliperydon w dawce 100 mg eq. zmniejsza nasilenie objawów pozytywnych ocenianych według skali PANSS istotnie skuteczniej niż placebo – WMD = -3,08 (95% CI: -4,11; -2,05);  $p < 0,0001$ . Z uwagi na fakt, że heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie okazała się nieznamienna ( $p = 0,8521$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### 2.5.4.1.3 Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

Objawy negatywne określają takie przejawy schorzenia, które są związane z ograniczeniem różnych czynności psychicznych – należą do nich m.in. wycofanie emocjonalne i społeczne, stępienie afektywne czy zubożenie kontaktu. Zmniejszenie wyniku ocenianej podskali wskazuje na poprawę stanu pacjenta. Pozyskane dane pochodzą z prób klinicznych *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Wszelkie informacje opisujące ten punkt końcowy przedstawiono w tabeli poniżej – wyniki znamienne wyeksponowano pogrubionym drukiem.

Tabela 26. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca negatywne objawy; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	23,6 (4,9)	20,1* (bd.)	-3,5 (5,1)	125	24,4 (4,5)	22,1* (bd.)	-2,3 (5,1)	-1,20 (-2,45; 0,05); <b>p = 0,019<sup>^</sup></b>
<i>Pandina 2010</i>	155	21,5 (4,8)	20,3* (bd.)	-1,2 (5,3)	160	21,5 (4,8)	20,9* (bd.)	-0,6 (5,5)	-0,60 (-1,79; 0,59); p = 0,25
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	128	24,0 (5,0)	20,5* (bd.)	-3,5 (5,9)	125	24,4 (4,5)	22,1* (bd.)	-2,3 (5,1)	-1,20 (-2,56; 0,16); p = 0,053
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	131	23,9 (4,5)	20,0* (bd.)	-3,9 (5,6)	125	24,4 (4,5)	22,1* (bd.)	-2,3 (5,1)	-1,60 (-2,91; -0,29); <b>p = 0,005</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	21,4 (4,9)	19,5* (bd.)	-1,9 (4,9)	160	21,5 (4,8)	20,9* (bd.)	-0,6 (5,5)	-1,30 (-2,44; -0,16); <b>p = 0,02</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	22,4 (5,2)	19,9* (bd.)	-2,5 (5,6)	160	21,5 (4,8)	20,9* (bd.)	-0,6 (5,5)	-1,90 (-3,12; -0,68); <b>p = 0,003</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w badaniu *Nasrallah 2010*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą.

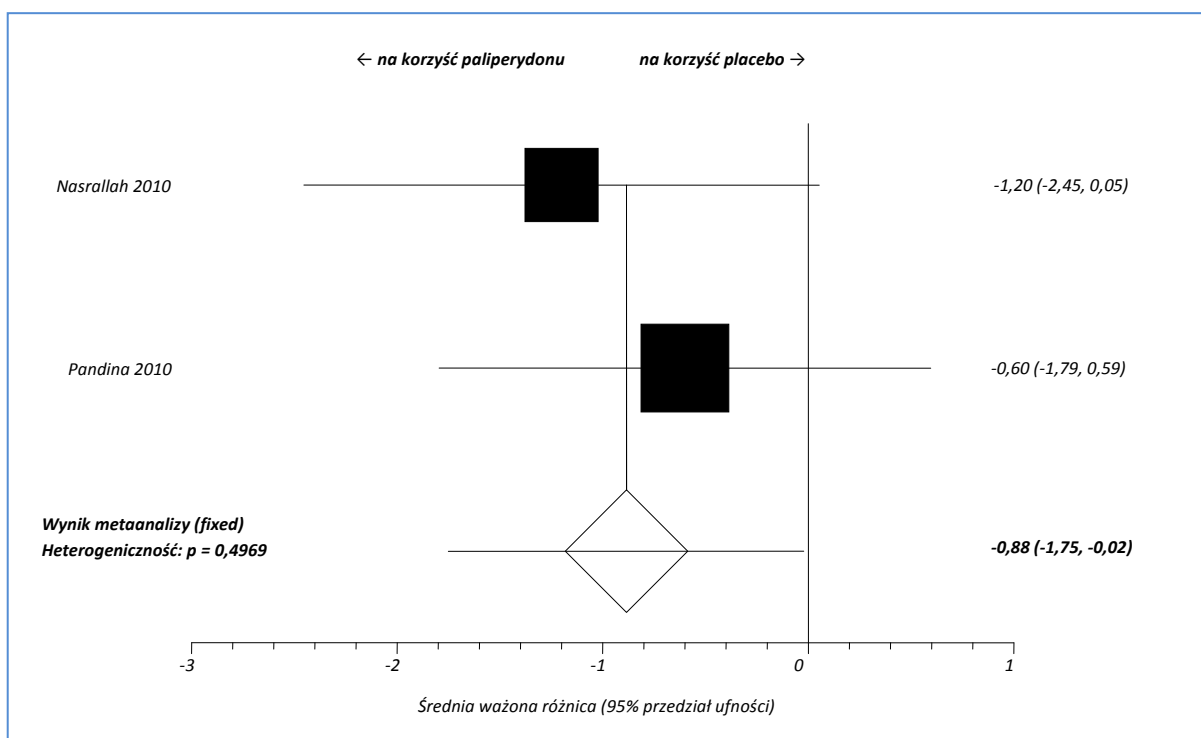
Przyjmując wartość  $p = 0,019$  dla dawki 25 mg eq., podaną przez autorów badania *Nasrallah 2010*, za prawidłową (obliczona była w oparciu o analizę kowariancji [ANCOVA], z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością początkową jako zmienną ciągłą) oraz fakt, że górny przedział ufności średniej ważonej różnicy obliczonej przez autorów raportu dla tej dawki w badaniu *Nasrallah 2010* jest zbliżony do granicy istotności statystycznej, stwierdzono, że paliperydon w dawce 25 i 100 mg eq. znamienne efektywniej niż placebo redukuje objawy negatywne schizofrenii według podskali PANSS. Podobny efekt dla dawek 100 i 150 mg eq. paliperydonu obserwowano w badaniu *Pandina 2010*, jednakże badanie to, w przypadku dawki 25 mg eq. ( $p = 0,25$ ), nie potwierdziło znamienności różnicy obserwowanej w publikacji *Nasrallah 2010* między badanymi grupami. Także w przypadku



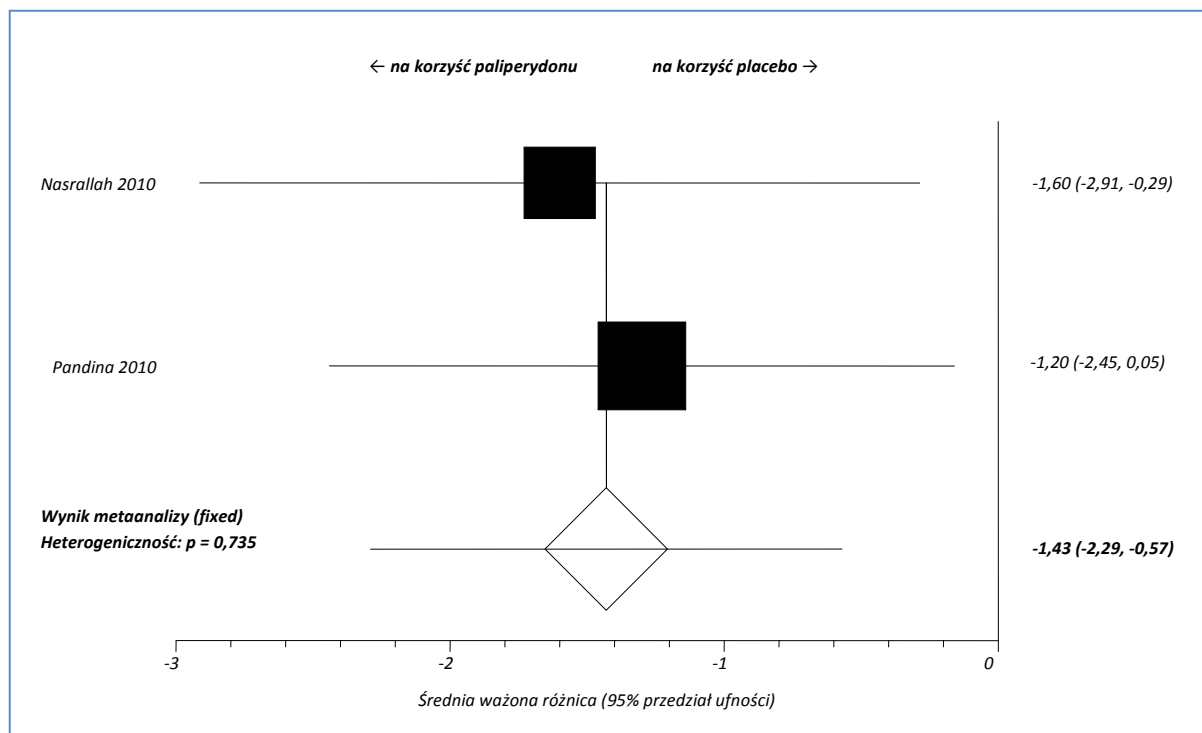
dawki 50 mg eq. dane z badania *Nasrallah 2010* dowodzą, że obserwowana większa redukcja wartości podskali PANSS oceniającej objawy negatywne nie była znamienne statystycznie, choć była zbliżona do progu istotności –  $p = 0,053$ .

Wykorzystując dane z obydwu badań dla dawki 25 i 100 mg eq. w odniesieniu do placebo, przeprowadzono metaanalizę różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS określającej objawy negatywne. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach zamieszczonych poniżej.

Wykres 11. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.



Wykres 12. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzone w oparciu o wyjściowe dane metaanalizy wykazały, że zarówno w przypadku dawki mniejszej (25 mg eq.), jak i większej (100 mg eq.), średnia zmiana od wartości wyjściowej podskali PANSS związanej z objawami negatywnymi jest większa w grupie poszczególnych dawek paliperydonu i w porównaniu do placebo wskazuje na większą efektywność leku: różnice pomiędzy grupami wyniosły odpowiednio  $WMD_{25 \text{ mg eq.}} = -0,88$  (95% CI: -1,75; -0,02) i  $WMD_{100 \text{ mg eq.}} = -1,43$  (95% CI: -2,29; -0,57), wyniki te były istotne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,0448$  i  $p = 0,0011$ ). Zaznaczyć należy jednak, że wartość  $p$  dla porównania paliperydonu w dawce 25 mg eq. vs placebo była bardzo blisko granicy istotności statystycznej. W obu wykonanych obliczeniach test heterogeniczności nie był znamienny (odpowiednio  $p = 0,4969$  i  $p = 0,735$ ), wobec czego metaanalizy wykonano w oparciu o model efektów stałych.

#### 2.5.4.1.4 Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne

Trzecią podskalą *Positive and Negative Syndrome Scale* jest podskala określająca ogólną symptomatologię schizofrenii. Obejmuje ona następujące punkty: troska o zdrowie, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i pozy, depresyjność, spowolnienie ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia oraz dezorientację. Redukcja wartości tej podskali informuje o zmniejszeniu natężenia ogólnych objawów psychopatologicznych. Dane związane z analizą powyższego punktu końcowego pochodzące z badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* zestawiono w tabeli poniżej. W przypadku znamiennych różnic oznaczono je pogrubioną czcionką.

Tabela 27. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	43,9 (6,8)	37,8* (bd.)	-6,1 (10,9)	125	43,9 (6,5)	40,8* (bd.)	-3,1 (10,2)	<b>-3,00</b> <b>(-5,60; -0,40);</b> <b>p = 0,019</b>
Pandina 2010	155	43,4 (6,6)	38,8* (bd.)	-4,6 (10,6)	160	42,9 (6,1)	41,6* (bd.)	-1,3 (10,2)	<b>-3,30</b> <b>(-5,60; -1,00);</b> <b>p = 0,003</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	128	44,2 (7,0)	38,2* (bd.)	-6,0 (10,2)	125	43,9 (6,5)	40,8* (bd.)	-3,1 (10,2)	<b>-2,90</b> <b>(-5,41; -0,39);</b> <b>p = 0,034</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	131	44,1 (6,7)	36,7* (bd.)	-7,4 (10,4)	125	43,9 (6,5)	40,8* (bd.)	-3,1 (10,2)	<b>-4,30</b> <b>(-6,82; -1,78);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Pandina 2010	161	42,5 (6,0)	36,9* (bd.)	-5,6 (9,5)	160	42,9 (6,1)	41,6* (bd.)	-1,3 (10,2)	<b>-4,30</b> <b>(-6,46; -2,14);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	43,6 (5,9)	19,9* (bd.)	-6,4 (9,3)	160	42,9 (6,1)	41,6* (bd.)	-1,3 (10,2)	<b>-5,10</b> <b>(-7,24; -2,96);</b> <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

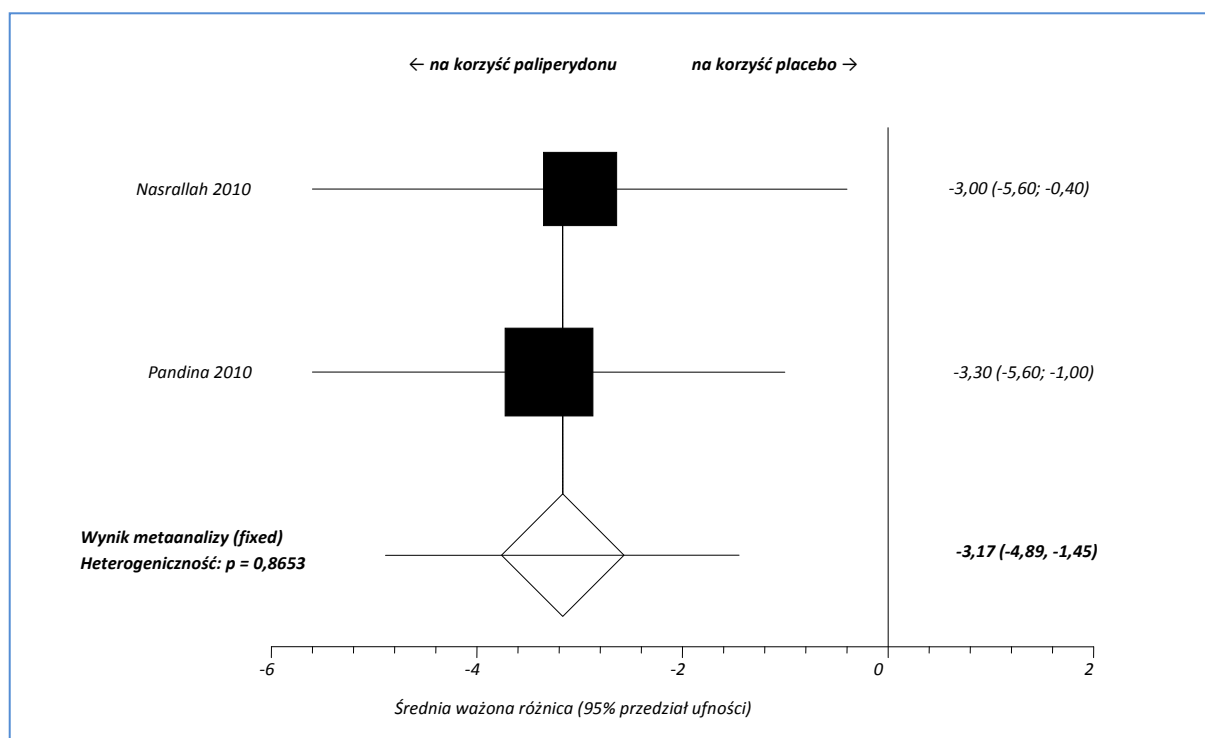
W obydwu badaniach uwzględnionych w analizie zaobserwowano, że paliperydon (we wszystkich ocenianych w badaniach dawkach)znamiennie skutecznej łagodzi ogólne objawy psychopatologiczne w porównaniu do kontroli (zmiana od wartości wyjściowej w tej podskali PANSS była większa u chorych leczonych paliperydonem o co najmniej 2,9 punktu niż w grupie placebo).

W przypadku dwóch dawek paliperydonu (50 i 150 mg eq.) dane pochodziły z pojedynczych badań (odpowiednio: Nasrallah 2010 i Pandina 2010), a więc nie było możliwe wykonanie metaanalizy. Dane z badań wykazały, że zmiana od wartości wyjściowej wyniku skali PANSS oceniającej objawy pozytywne jest o około 3 i około 5 punktów większa dla paliperydonu niż grupy kontrolnej. Obserwowane różnice zmian dla paliperydonu w dawce 50 oraz 150 mg eq. były istotne statystycznie (odpowiednio: p = 0,034 i p < 0,001).

Przedstawione w cytowanych badaniach informacje umożliwiły wykonanie dwóch metaanaliz danych dotyczących skuteczności paliperidonu w dawce 25 lub 100 mg eq. oraz placebo w redukcji punktacji podskali PANSS oceniające ogólne objawy psychopatologiczne.

Na poniższym wykresie zaprezentowano rezultaty wykonanych obliczeń zestawiających paliperidon w dawce 25 mg eq. i placebo.

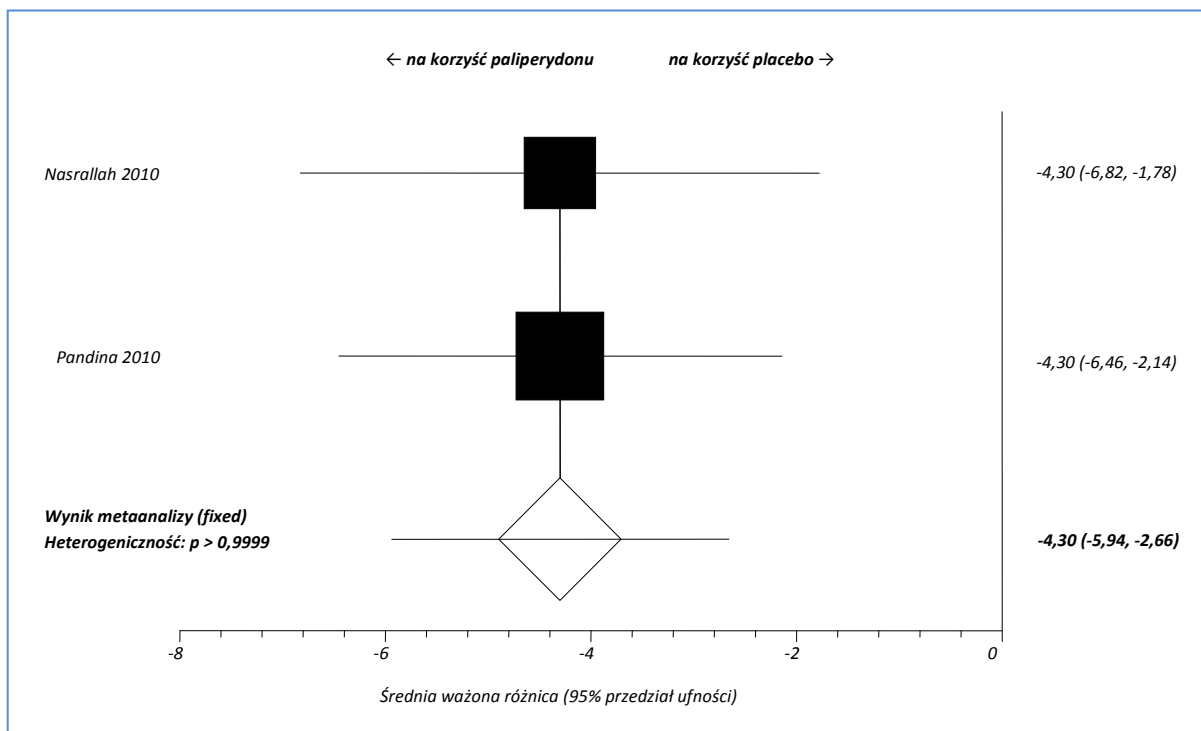
Wykres 13. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperidon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Uzyskana na podstawie metaanalizy średnia ważona różnica zmian wyniku ocenianej podskali PANSS dowodzi, że zastosowanie paliperidonu w dawce 25 mg eq. skutkowało znamienne większą poprawą ogólnych objawów psychopatologicznych niż placebo: średnia ważona zmiana od wartości początkowej była o około 3 punkty większa niż w grupie placebo: WMD = -3,17 (95% CI: -4,89; -1,45);  $p = 0,0003$ . Ze względu na nieistotną heterogeniczność danych ( $p = 0,8653$ ), metaanalizę wykonano stosując model efektów stałych.

Drugą przeprowadzoną metaanalizą było zestawienie danych wyjściowych przedstawiających zmiany wyniku od wartości wyjściowej w podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne dla paliperidonu w dawce 100 mg eq. i placebo. Wyniki obliczeń ukazuje poniższy wykres.

Wykres 14. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Metaanaliza danych przedstawionych w badaniach *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010* wykazała statystycznie (p < 0,0001) różnicę w redukcji ogólnych objawów psychopatologicznych przez paliperydon w dawce 100 mg eq. (WMD = -4,30 [95% CI: -5,94; -2,66]), porównując z grupą kontrolną. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych wyjściowych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (p > 0,9999).

#### 2.5.4.1.5 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne

Powyzsza domena skali PANSS stanowiła punkt końcowy we wszystkich badaniach włączonych do oceny skuteczności paliperydonu, z wyjątkiem badania *Hough 2010*. Domena ta jest jedną z pięciu domen i stanowi rezultat modyfikacji podstawowego, trójdzielnego schematu skali PANSS w celu lepszego sprecyzowania charakterystyki pacjenta, uwzględniając następujące czynniki: urojenia, omamy, wielkościowość, podejrzliwość, stereotypowe myślenie, troskę o zdrowie, niezwykle treści myślenia oraz brak oceny i wglądu – zmniejszenie punktacji tej domeny wskazuje na złagodzenie wymienionych objawów. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli, wartości istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 28. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	27,2 (5,0)	22,2* (bd.)	-5,0 (7,6)	125	26,1 (4,9)	24,1* (bd.)	-2,0 (6,7)	<b>-3,00</b> (-4,76; -1,24); p < 0,001
Pandina 2010	155	26,1 (5,1)	23,1* (bd.)	-3,0 (6,4)	160	26,5 (5,5)	24,5* (bd.)	-2,0 (6,1)	-1,00 (-2,38; 0,38); p = 0,11
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	26,5 (4,6)	24,1* (bd.)	-2,4 (5,7)	132	27,7 (5,1)	26,3* (bd.)	-1,4 (6,8)	-1,00 (-2,69; 0,69); p = 0,27
Kramer 2010	63	24,3 (4,98)	22,3* (bd.)	-2,0 (6,81)	66	24,1 (5,64)	25,8* (bd.)	1,7 (5,32)	<b>-3,70</b> (-5,80; -1,60); p = 0,001
Nasrallah 2010	128	27,0 (4,8)	22,6* (bd.)	-4,4 (6,4)	125	26,1 (4,9)	24,1* (bd.)	-2,0 (6,7)	<b>-2,40</b> (-4,01; -0,79); p = 0,010
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	26,5 (4,9)	23,0* (bd.)	-3,5 (5,9)	132	27,7 (5,1)	26,3* (bd.)	-1,4 (6,8)	<b>-2,10</b> (-3,80; -0,40); p = 0,01
Kramer 2010	68	23,9 (5,06)	21,0* (bd.)	-2,9 (6,86)	66	24,1 (5,64)	25,8* (bd.)	1,7 (5,32)	<b>-4,60</b> (-6,68; -2,52); p < 0,001
Nasrallah 2010	131	27,0 (4,8)	21,5* (bd.)	-5,5 (6,5)	125	26,1 (4,9)	24,1* (bd.)	-2,0 (6,7)	<b>-3,50</b> (-5,12; -1,88); p < 0,001
Pandina 2010	161	26,4 (5,1)	22,1* (bd.)	-4,3 (6,2)	160	26,5 (5,5)	24,5* (bd.)	-2,0 (6,1)	<b>-2,30</b> (-3,65; -0,95); p < 0,001
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	26,4 (4,9)	21,9* (bd.)	-4,5 (6,3)	160	26,5 (5,5)	24,5* (bd.)	-2,0 (6,1)	<b>-2,50</b> (-3,86; -1,14); p < 0,001

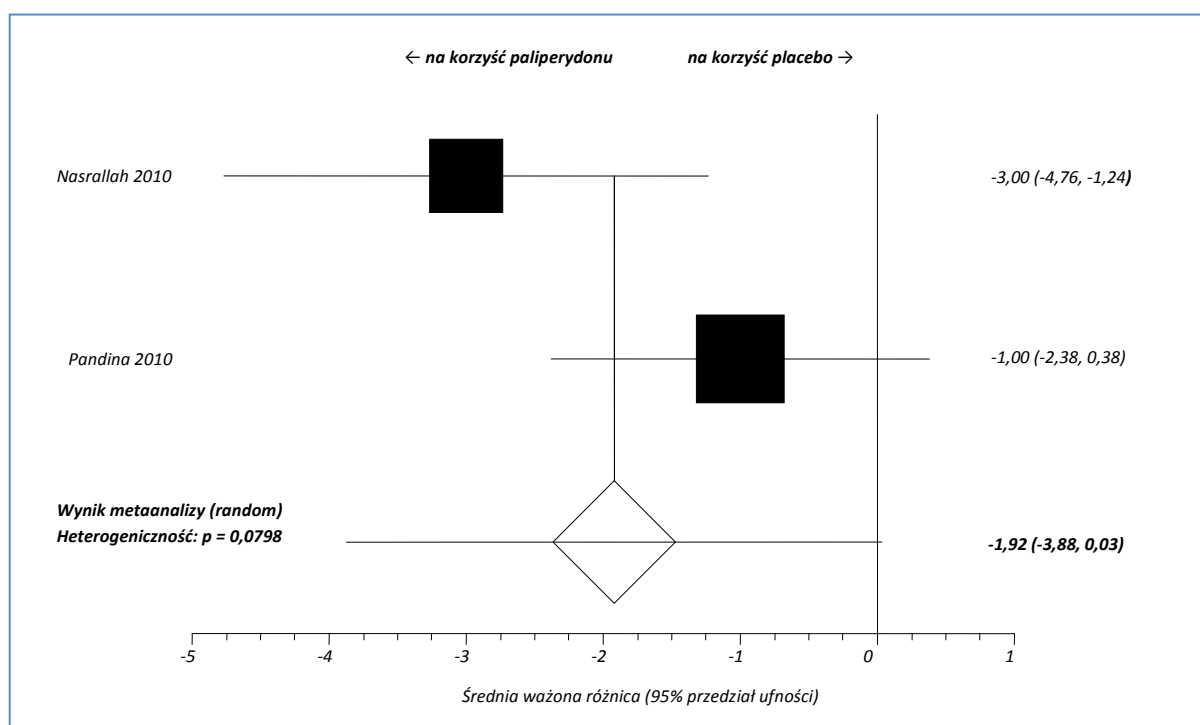
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku prawie wszystkich analizowanych dawek paliperydonu w badaniach obserwowano, że lek ten wpływa na łagodzenie objawów pozytywnych schizofrenii istotnie lepiej niż placebo – obserwowane zmiany od wartości wyjściowej analizowanej domeny były przynajmniej o 2 punkty większe

dla interwencji aktywnej niż w grupie kontrolnej. Wyjątek od poprzednich obserwacji stanowi grupa chorych stosujących paliperydon w dawce 25 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* i paliperydon w dawce 50 mg eq. w badaniu *Gopal 2010*, gdzie redukcja punktacji domeny objawów pozytywnych skali PANSS była co prawda większa niż w grupie placebo, ale różnice między grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (odpowiednio:  $p = 0,11$  i  $p = 0,27$ ).

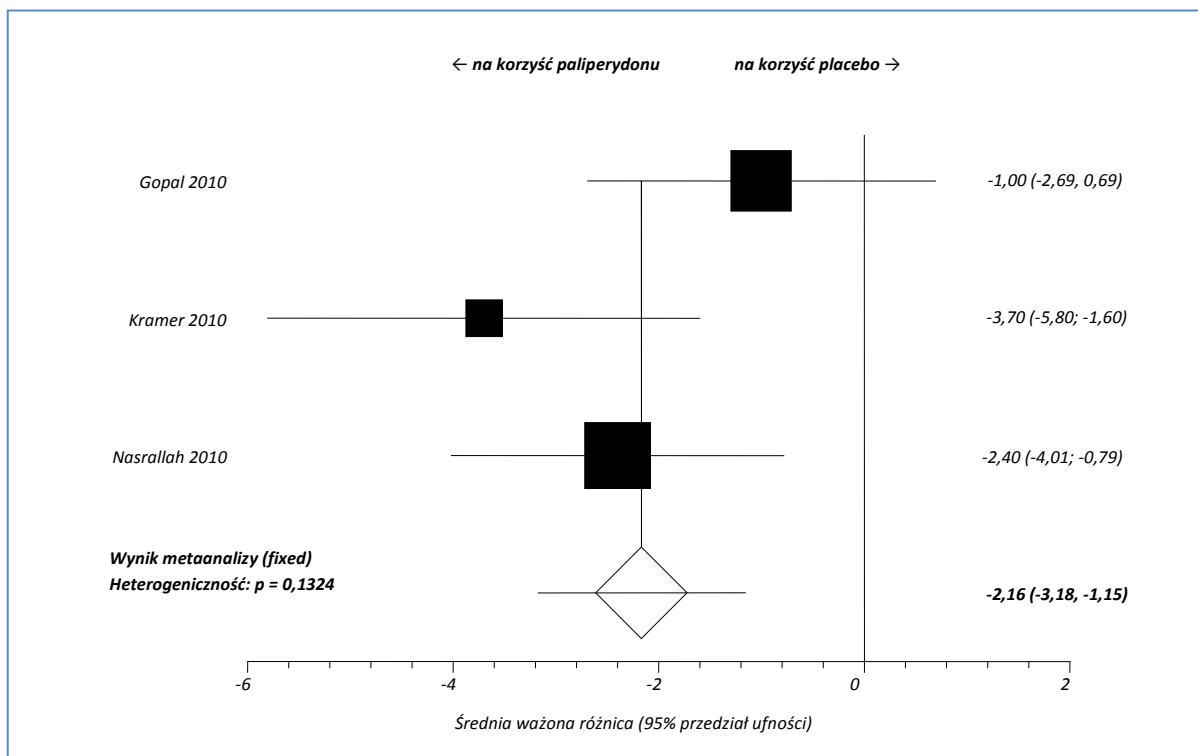
Przeprowadzenie metaanaliz na podstawie wyjściowych wartości możliwe było dla paliperydonu w dawce 25, 50 i 100 mg eq. W przypadku dawki 150 mg eq. dane pochodzące z jednego badania (*Pandina 2010*) dowodzą, że paliperydon efektywniej wpływa na wynik ocenianej domeny poprzez łagodzenie objawów pozytywnych niż placebo – różnica zmian od wartości wyjściowych między grupami wyniosła -2,50 (95% CI: -3,86;-1,14) i była ona znamienna statystycznie  $p < 0,001$ . Natomiast rezultaty statystycznych zestawień danych wyjściowych z poszczególnych badań dla pozostałych dawek przedstawiono na wykresach zamieszczonych poniżej.

Wykres 15. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

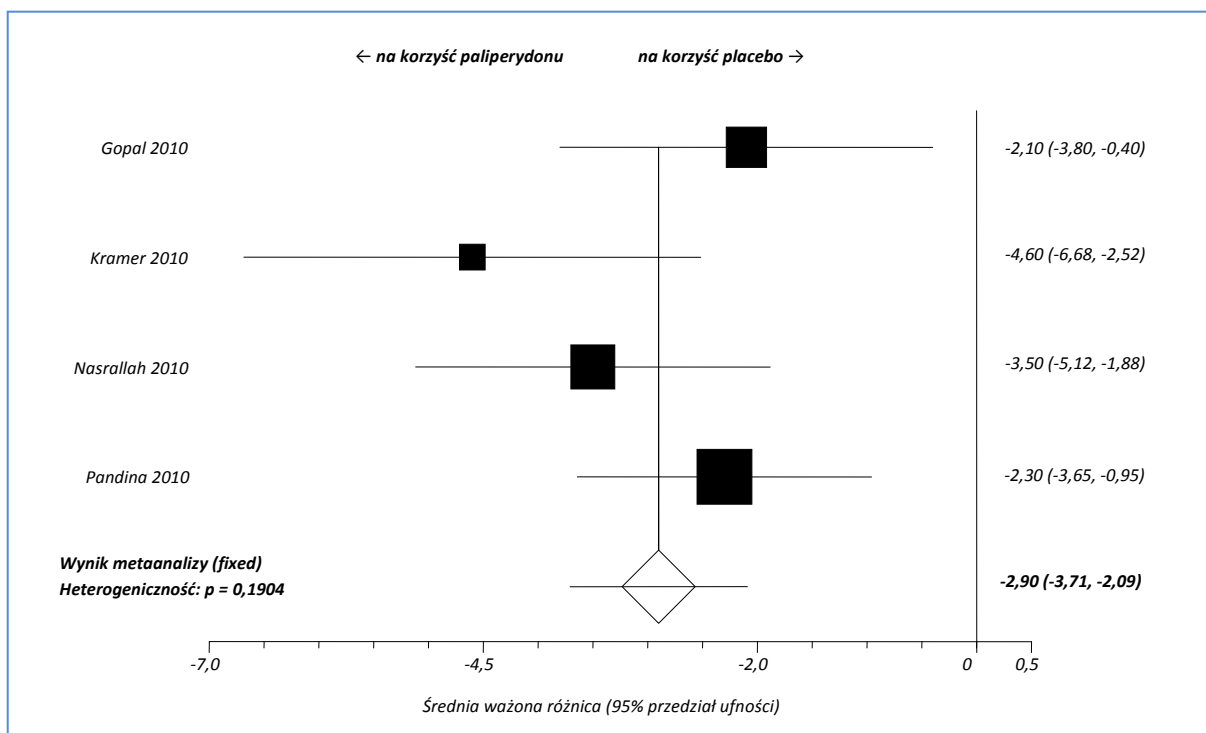




Wykres 16. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 17. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można stwierdzić, że paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. znacząco efektywniej redukuje występowanie objawów pozytywnych wchodzących w skład domeny skali PANSS w porównaniu do placebo: odpowiednio średnia ważona różnica między ocenianymi grupami wyniosła  $WMD_{50 \text{ mg eq.}} = -2,16$  (95% CI: -3,18; -1,15) i  $WMD_{100 \text{ mg eq.}} = -2,90$  (95% CI: -3,71; -2,09). Obydwa rezultaty uzyskane w wyniku metaanaliz przeprowadzonych metodą efektów stałych (test heterogeniczności był nieznamienny; odpowiednio  $p = 0,1324$  i  $p = 0,1904$ ) były istotne statystycznie –  $p < 0,0001$ . Z kolei statystyczna synteza wyników wyjściowych z poszczególnych badań dla paliperydonu w dawce 25 mg eq. wskazuje, że średnia różnica zmian między grupami nie była znamienna:  $WMD = -1,92$  (95% CI: -3,88; 0,03); choć wartość  $p = 0,0538$  zbliżała się do progu istotności statystycznej. Z uwagi na istotną heterogeniczność surowych danych ( $p = 0,0798$ ), obliczenia dla tej dawki przeprowadzono w oparciu o model efektów losowych.

### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010*

W tabeli zamieszczonej poniżej zaprezentowano informacje z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

Tabela 29. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie *Pandina 2010* (*Sliwa 2011*).

Badanie	Paliperydon				Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p	
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
<i>Pandina 2010</i> ( <i>Sliwa 2011</i> )	<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
	53	28,1 (5,1)	bd.	-3,9 (7,28*)	57	27,5 (5,6)	bd.	-2,5 (6,79*)	-1,40 (-4,03; 1,23); p = 0,2483
	<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
	58	26,5 (4,8)	bd.	-5,7 (7,62*)	57	27,5 (5,6)	bd.	-2,5 (6,79*)	<b>-3,20 (-5,84; -0,56); p = 0,0086</b>
	<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
	48	27,3 (5,0)	bd.	-6,3 (6,93*)	57	27,5 (5,6)	bd.	-2,5 (6,79*)	<b>-3,80 (-6,43; -1,17); p = 0,0027</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych, u których obserwowano objawy choroby pomimo doustnego leczenia rysperydonem, istotnie skuteczniejszy w redukcji objawów pozytywnych w porównaniu do placebo okazał się paliperydon w dawce 100 i 150 mg eq., odpowiednio  $p = 0,0086$  i  $p = 0,0027$ . Większa redukcja wyniku analizowanej podskali PANSS w grupie paliperydonu 25 mg eq. w porównaniu do placebo nie była znamienne statystycznie ( $p=0,2483$ ). Rezultaty były zgodne z obserwacjami poczynionymi dla populacji ogólnej badania.

#### 2.5.4.1.6 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne

Ten punkt końcowy przedstawiono w czterech analizowanych badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Jest to kolejna z 5 domen powstałych poprzez transformację podstawowej skali PANSS z uwagi na złożony obraz psychopatologiczny schizofrenii. Domena to ocenia następujące punkty: stopień afektywne, zubożenie kontaktu, wycofanie emocjonalne, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, brak spontaniczności i płynności konwersacji, aktywne unikanie kontaktów społecznych oraz spowolnienie ruchowe. Obniżenie punktacji powyższej skali jest równoznaczne z redukcją nasilenia wymienionych objawów. Dane z poszczególnych badań zamieszczono w tabeli wraz z obliczoną przez autorów raportu średnią ważoną różnicą tych zmian – rezultaty istotne statystycznie wyeksponowano pogrubionym drukiem.

Tabela 30. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	22,2 (5,3)	18,4* (bd.)	-3,8 (5,2)	125	23,2 (4,7)	20,8* (bd.)	-2,4 (5,2)	<b>-1,40 (-2,68; -0,12); p = 0,003</b>
<i>Pandina 2010</i>	155	20,7 (5,2)	19,0* (bd.)	-1,7 (5,7)	160	20,4 (5,1)	20,1* (bd.)	-0,3 (6,0)	<b>-1,40 (-2,69; -0,11); p = 0,03</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	21,5 (4,6)	19,6* (bd.)	-1,9 (6,7)	132	22,2 (4,5)	20,5* (bd.)	-1,7 (6,0)	-0,20 (-1,87; 1,47); p = 0,63
<i>Kramer 2010</i>	63	23,3 (4,88)	21,4* (bd.)	-1,9 (5,12)	66	23,6 (4,70)	23,9* (bd.)	0,3 (5,03)	<b>-2,20 (-3,95; -0,45); p = 0,010</b>

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<i>Nasrallah 2010</i>	128	22,7 (5,8)	19,2* (bd.)	-3,5 (6,4)	125	23,2 (4,7)	20,8* (bd.)	-2,4 (5,2)	-1,10 (-2,54; 0,34); <b>p = 0,041**</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	22,0 (4,9)	18,5* (bd.)	-3,5 (4,9)	132	22,2 (4,5)	20,5* (bd.)	-1,7 (6,0)	<b>-1,80 (-3,27; -0,33); p = 0,02</b>
<i>Kramer 2010</i>	68	22,3 (4,42)	19,7* (bd.)	-2,6 (4,47)	66	23,6 (4,70)	23,9* (bd.)	0,3 (5,03)	<b>-2,90 (-4,51; -1,29); p &lt; 0,001</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	22,9 (5,1)	19,0* (bd.)	-3,9 (5,8)	125	23,2 (4,7)	20,8* (bd.)	-2,4 (5,2)	<b>-1,50 (-2,85; -0,15); p = 0,007</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	20,6 (5,1)	18,6* (bd.)	-2,0 (4,9)	160	20,4 (5,1)	20,1* (bd.)	-0,3 (6,0)	<b>-1,70 (-2,90; -0,50); p = 0,006</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	21,4 (5,4)	18,6* (bd.)	-2,8 (5,9)	160	20,4 (5,1)	20,1* (bd.)	-0,3 (6,0)	<b>-2,50 (-3,80; -1,20); p &lt; 0,001</b>

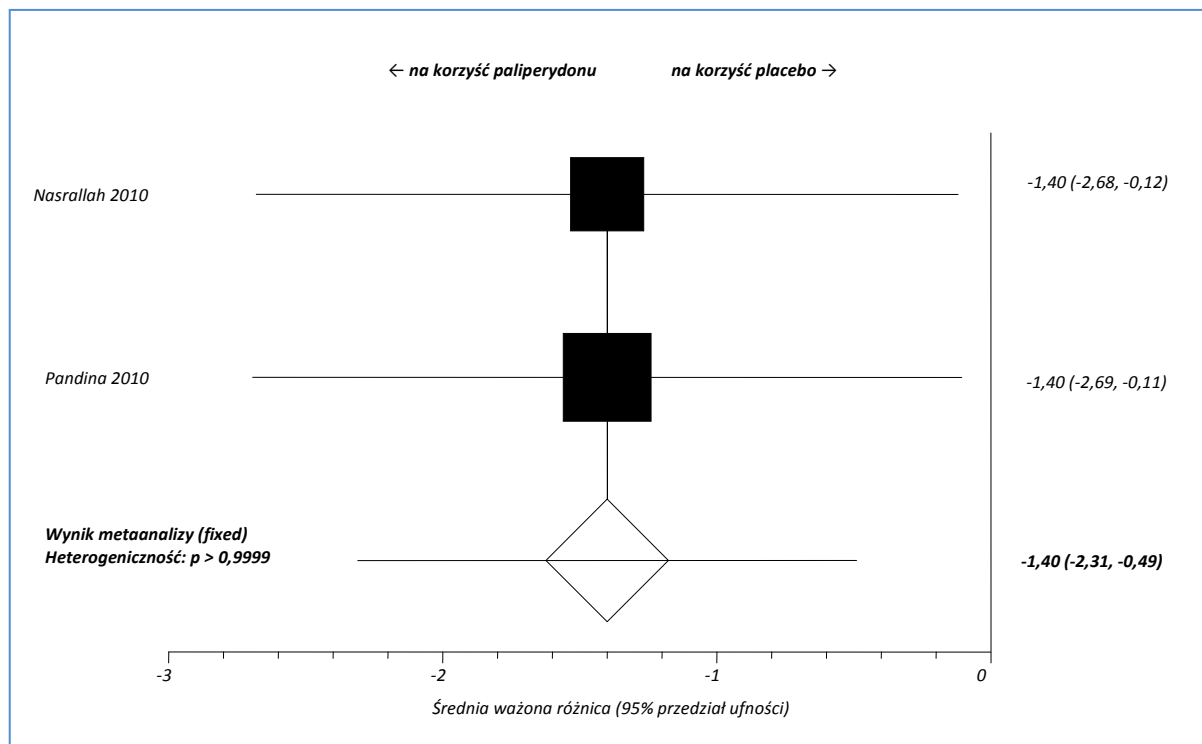
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w badaniu *Nasrallah 2010*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą.

Uwzględniając, że wartość p różnicy zmian między paliperydonem w dawce 50 mg eq. a placebo odnotowana w badaniu *Nasrallah 2010* jest prawidłowa (rozbieżności między wynikami autorów niniejszego raportu, a rezultatami z badania przedyskutowano w przypisie pod powyższą tabelą), można stwierdzić, że w większości badań uwzględnionych w ocenie skuteczności paliperydonu, lek ten (we wszystkich ocenianych w badaniach dawkach) istotnie skutecznie obniża punktację domeny PANSS oceniającej objawy negatywne w porównaniu do placebo (zmiana od wartości wyjściowej była większa u chorych leczonych paliperydonem niż w grupie kontrolnej, różnica tych zmian pomiędzy analizowanymi grupami wahała się w przedziale od -1,1 do -2,9 punktu), co wiąże się z poprawą stanu chorego. Tylko w jednym przypadku obserwowana różnica zmian od wartości wyjściowych domeny PANSS nie była znamienna statystycznie – dla dawki 50 mg eq. w badaniu *Gopal 2010* wyniosła ona -0,20 (95% CI: -1,87; 1,47); p = 0,63.

Korzystając z danych otrzymanych z badań, przeprowadzono metaanalizę średnich zmian wartości domeny PANSS określającej objawy negatywne dla dawki 25, 50 i 100 mg eq. względem placebo. Rezultat pierwszego porównania przedstawiono na poniższym wykresie.

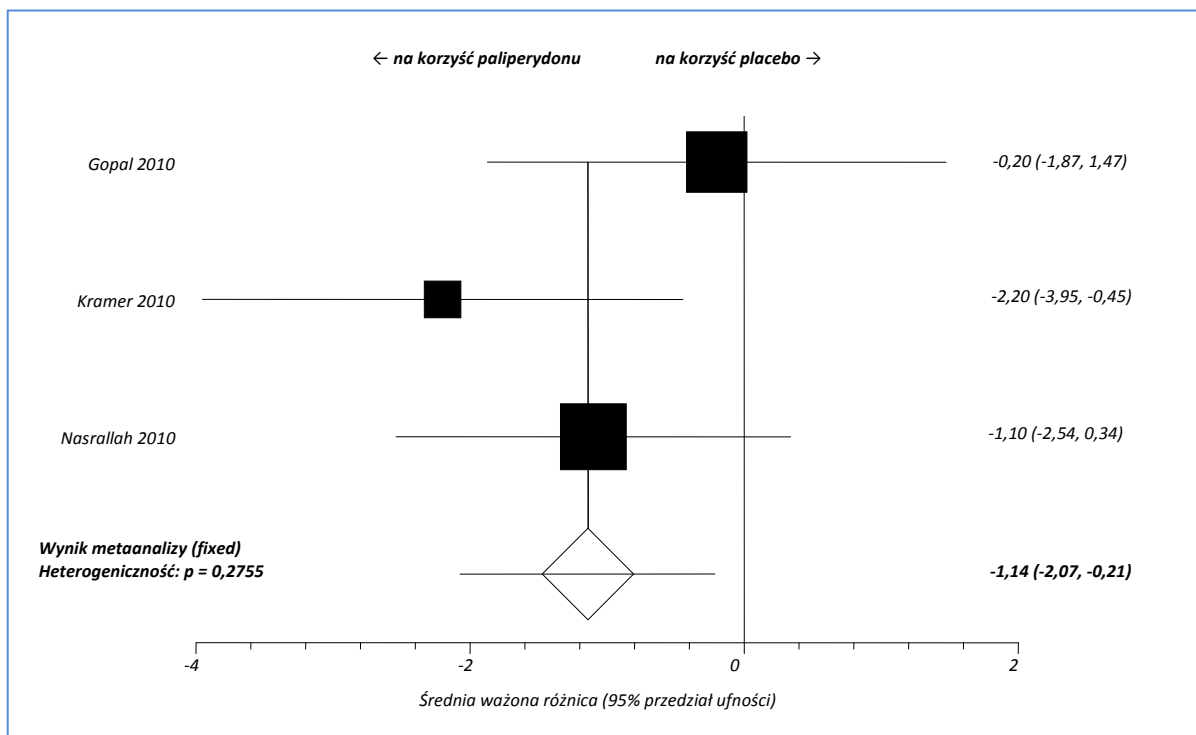
Wykres 18. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Metaanaliza danych przedstawionych przez autorów badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* wykazała znamienne statystyczną różnicę w obniżeniu punktacji domeny PANSS związanej z objawami negatywnymi na korzyść paliperydonu w dawce 25 mg eq. w porównaniu do placebo – średnia ważona różnicy zmian od wartości początkowej była o prawie 1,5 punktu większa w grupie interwencji aktywnej niż w kontroli: WMD = -1,40 (95% CI: -2,31; -0,49); wynik ten był istotny statystycznie ( $p = 0,0025$ ). W związku z nieistotną heterogenicznością danych wyjściowych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych ( $p > 0,9999$ ).

Kolejnym statystycznym zestawieniem danych wyjściowych dotyczących domeny objawów negatywnych skali PANSS było porównanie paliperydonu w dawce 50 mg eq. z placebo – wynik tej metaanalizy zaprezentowano na wykresie zamieszczonym poniżej.

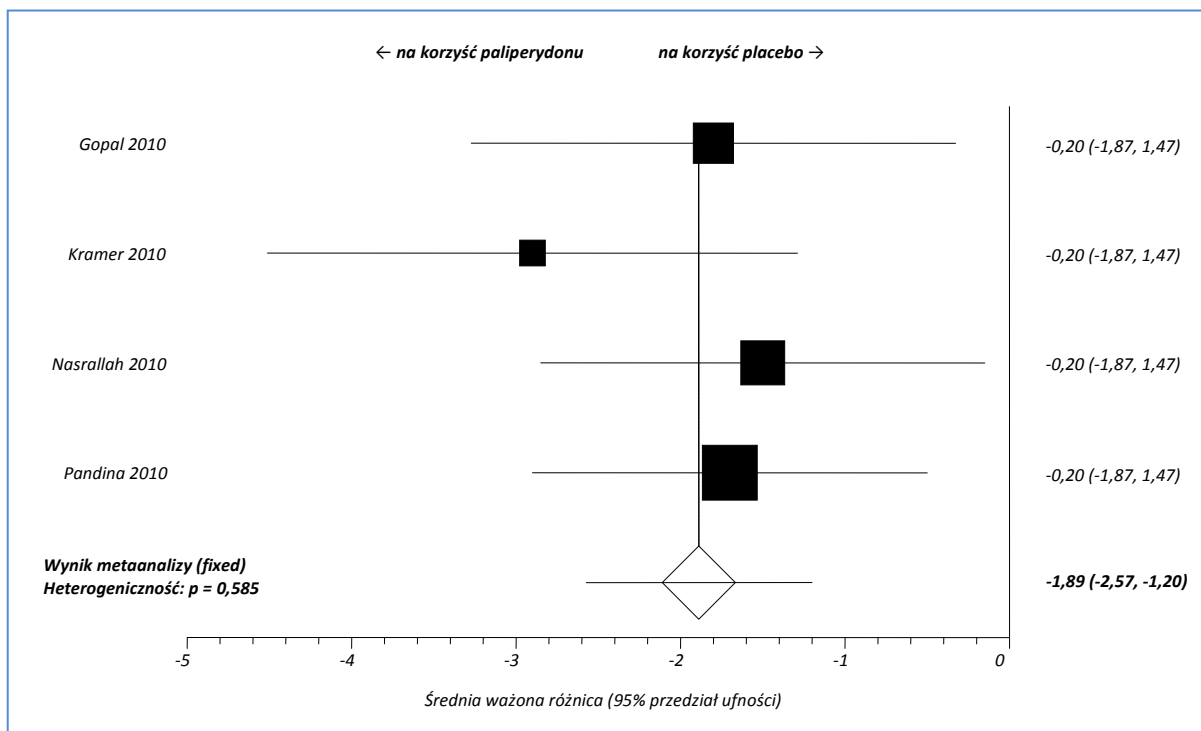
Wykres 19. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Przeprowadzona metaanaliza informacji dostępnych w publikacjach Gopal 2010, Kramer 2010 oraz Nasrallah 2010 wykazała, że średnia ważona różnica zmian punktacji domeny PANSS oceniającej objawy negatywne wyniosła -1,14 (95% CI: -2,07; -0,21); co oznacza, że zastosowanie paliperydonu w dawce 50 mg eq. prowadzi do istotniej większej poprawy objawów uwzględnionych w domenie negatywnej skali PANSS niż brak leczenia. Wartość ta była znamienna statystycznie:  $p = 0,0162$ . W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ponieważ test heterogeniczności okazał się nieistotny statystycznie ( $p=0,2755$ ).

Ostatnia przeprowadzona metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne dotyczyła porównania paliperydonu w dawce 100 mg eq. i placebo. Rezultaty obliczeń przedstawiono graficznie poniżej.

Wykres 20. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Uzyskana na podstawie statystycznej syntezy wyników średnia ważona różnica zmian punktacji ocenianej domeny PANSS pozwala sądzić, że zastosowanie paliperydonu w dawce 100 mg eq. skutkowało znacząco większą poprawą objawów negatywnych niż brak leczenia: średnia ważona zmiana od wartości początkowej była o około 2 punkty większa w grupie chorych przyjmujących paliperydon niż w grupie placebo: WMD = -1,89 (95% CI: -2,57; -1,20);  $p < 0,0001$ . Ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,585$ ), metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu efektów stałych.

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2010

W tabeli zamieszczonej poniżej zaprezentowano informacje z badania Pandina 2010 dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS dotyczącej objawów negatywnych w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (Sliwa 2011).



Tabela 31. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).

Badanie	Paliperydon				Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p	
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Pandina 2010 (Sliwa 2011)	<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
	53	20,5 (5,1)	bd.	-1,8 (5,82*)	57	27,5 (5,6)	bd.	-0,1 (6,04*)	-1,70 (-3,92; 0,52); p = 0,1078
	<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
	58	19,8 (4,6)	bd.	-3,1 (6,09*)	57	27,5 (5,6)	bd.	-0,1 (6,04*)	<b>-3,00 (-5,22; -0,78); p = 0,0036</b>
	<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
	48	22,8 (5,8)	bd.	-3,3 (6,24*)	57	27,5 (5,6)	bd.	-0,1 (6,04*)	<b>-3,20 (-5,55; -0,85); p = 0,0042</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie *post-hoc* z publikacji *Sliwa 2011* istotnie skuteczniejszy w redukcji objawów negatywnych w porównaniu do placebo okazał się paliperydon w dawce 100 i 150 mg eq. (odpowiednio p = 0,0036 i p = 0,0042), podczas gdy różnice między paliperydonem 25 mg eq. i placebo nie były znamienne.

#### 2.5.4.1.7 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia

Kolejna oceniana w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* domena skali PANSS składa się z następujących punktów: dezorganizacji koncepcyjnego myślenia, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, manieryzmu i póż, zubożenia uwagi, zaburzenia woli, zaabsorbowania wewnętrznego oraz dezorientacji. Zmniejszenie punktacji tej domeny wskazuje na polepszenie stanu chorego. Wszystkie dane uzyskane odnośnie powyższego punktu końcowego zebrano w poniższej tabeli – znamienne rezultaty oznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 32. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	21,3 (4,5)	18,6* (bd.)	-2,7 (5,3)	125	21,2 (4,5)	19,1* (bd.)	-2,1 (5,0)	-0,60 (-1,87; 0,67); p = 0,343
Pandina 2010	155	20,1 (4,4)	17,9* (bd.)	-2,2 (4,8)	160	19,8 (4,3)	19,4* (bd.)	-0,4 (5,1)	<b>-1,80 (-2,89; -0,71); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	21,7 (3,6)	19,5* (bd.)	-2,2 (4,5)	132	21,0 (5,0)	20,2* (bd.)	-0,8 (4,9)	<b>-1,40 (-2,66; -0,14); p = 0,03</b>
Kramer 2010	63	22,6 (4,52)	21,1* (bd.)	-1,5 (5,64)	66	22,3 (4,24)	23,1* (bd.)	0,8 (4,89)	<b>-2,30 (-4,12; -0,48); p = 0,012</b>
Nasrallah 2010	128	21,4 (4,9)	18,4* (bd.)	-3,0 (5,1)	125	21,2 (4,5)	19,1* (bd.)	-2,1 (5,0)	-0,90 (-2,14; 0,34); p = 0,198
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	21,2 (4,3)	19,0* (bd.)	-2,2 (4,8)	132	21,0 (5,0)	20,2* (bd.)	-0,8 (4,9)	<b>-1,40 (-2,69; -0,11); p = 0,03</b>
Kramer 2010	68	21,5 (3,16)	19,4* (bd.)	-2,1 (4,64)	66	22,3 (4,24)	23,1* (bd.)	0,8 (4,89)	<b>-2,90 (-4,51; -1,29); p &lt; 0,001</b>
Nasrallah 2010	131	20,9 (4,3)	17,8* (bd.)	-3,1 (5,3)	125	21,2 (4,5)	19,1* (bd.)	-2,1 (5,0)	-1,00 (-2,26; 0,26); p = 0,067
Pandina 2010	161	19,7 (4,6)	17,1* (bd.)	-2,6 (4,6)	160	19,8 (4,3)	19,4* (bd.)	-0,4 (5,1)	<b>-2,20 (-3,26; -1,14); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	20,5 (5,0)	17,7* (bd.)	-2,8 (4,8)	160	19,8 (4,3)	19,4* (bd.)	-0,4 (5,1)	<b>-2,40 (-3,49; -1,31); p &lt; 0,001</b>

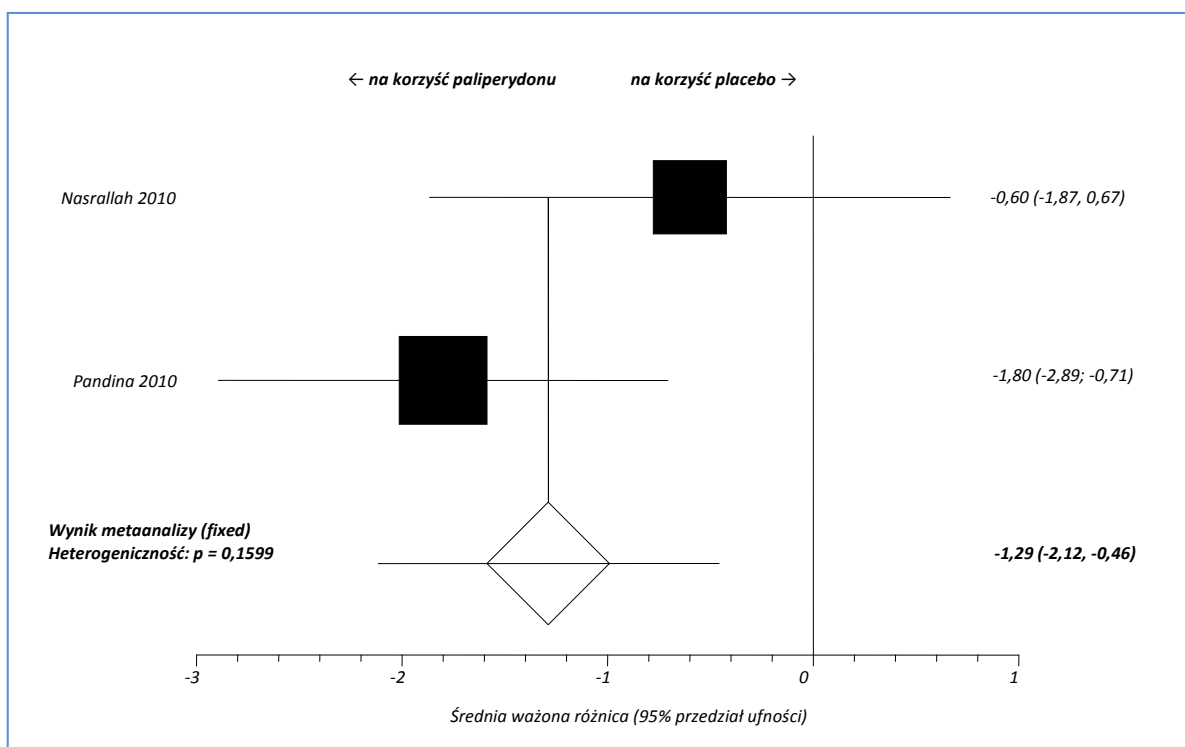
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotnie większy wpływ paliperydonu (we wszystkich ocenianych dawkach) na obniżenie punktacji domeny PANSS określającej dezorganizację myślenia, w porównaniu do grupy kontrolnej, zaobserwowano w trzech analizowanych badaniach – Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. Jedynie

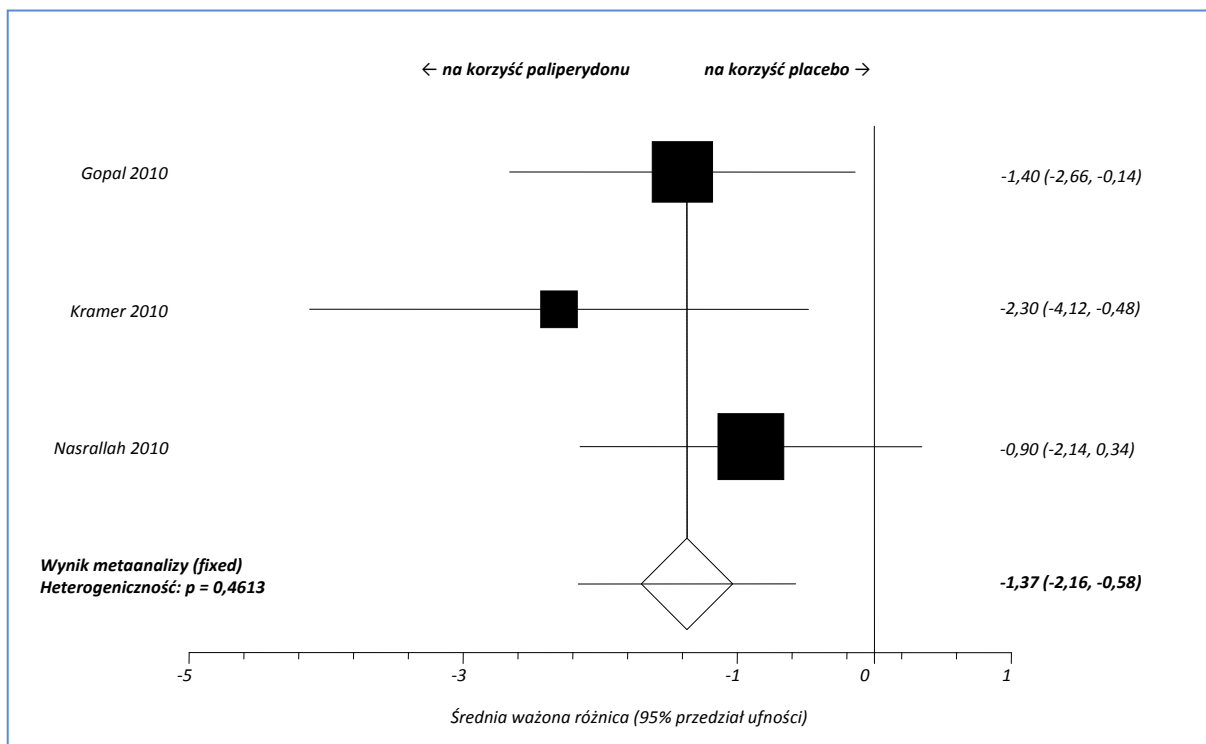
w publikacji *Nasrallah 2010* odnotowana przez autorów badania większa redukcja objawów dezorganizacji myślenia w grupach paliperydonu (25, 50 lub 100 mg eq.) w odniesieniu do placebo nie była znamienne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,343$ ,  $p = 0,198$  i  $p = 0,067$ ).

Na podstawie danych z badań przeprowadzono metaanalizę różnicy zmian (od wartości wyjściowej) w wyniku domeny skali PANSS oceniającej dezorganizację myślenia. Obliczenia przeprowadzono dla trzech dawek paliperydonu (25, 50 i 100 mg eq.) w odniesieniu do placebo, a wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

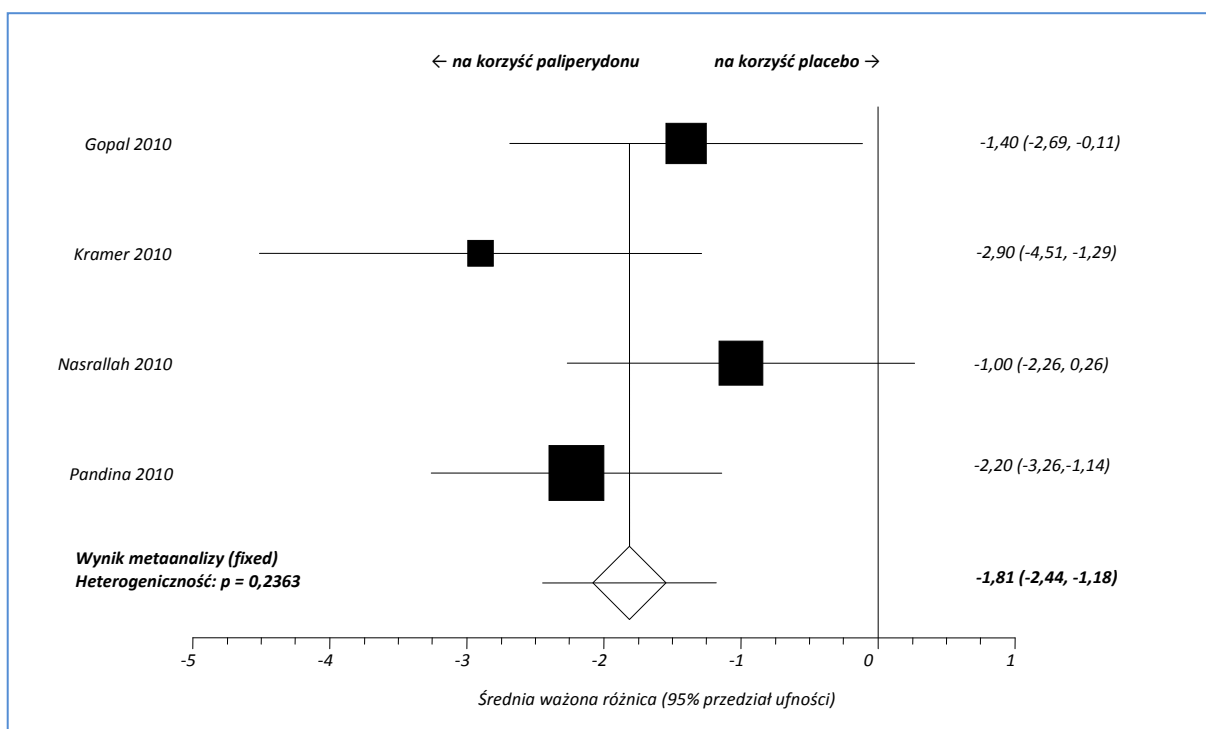
Wykres 21. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.



Wykres 22. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 23. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



We wszystkich przeprowadzonych analizach wykazano, że paliperydon (w dawkach 25, 50 i 100 mg eq.) efektywniej poprawia stan chorych niż placebo – średnia ważona zmiana od wartości wyjściowej analizowanej domeny PANSS była odpowiednio w dwóch pierwszych analizach o około 1,5 punktu, a w ostatniej o około 2 punkty większa w grupie chorych stosujących paliperydon niż w grupie placebo (odpowiednio:  $WMD_{25\text{ mg eq.}} = -1,29$  [95% CI: -2,12; -0,46],  $WMD_{50\text{ mg eq.}} = -1,37$  [95% CI: -2,16; -0,58] i  $WMD_{100\text{ mg eq.}} = -1,81$  [95% CI: -2,44; -1,18]). Odnotowane wyniki były znamienne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,0023$ ,  $p = 0,0007$  i  $p < 0,0001$ ). Obliczenia przeprowadzono z użyciem modelu efektów stałych ze względu na nieistotną heterogeniczność wyjściowych danych (dla wszystkich porównań  $p \geq 0,1599$ ).

W przypadku oceny wpływu dawki 150 mg eq. paliperydonu na redukcję punktacji omawianej domeny nie wykonano metaanalizy, gdyż dane dotyczące takiego dawkowania interwencji aktywnej pochodzą jedynie z jednego badania. W oparciu o informacje z badania *Pandina 2010* wykazano, że zmiana od wartości wyjściowej domeny określającej dezorganizację myślenia dla tej dawki jest o około 2,5 punktu większa niż w grupie kontrolnej, a obserwowane różnice między grupami są istotne ( $p < 0,001$ ).

#### **Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010***

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS dotyczącej objawów negatywnych w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*).

*Tabela 33. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie *Pandina 2010* (*Sliwa 2011*).*

Badanie	Paliperydon				Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p	
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
<i>Pandina 2010</i> ( <i>Sliwa 2011</i> )	<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
	53	20,4 (4,9)	bd.	-2,1 (5,82*)	57	20,4 (4,3)	bd.	-0,2 (5,28*)	-1,90 (-3,97; 0,17); <b>p = 0,0497<sup>^</sup></b>
	<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
	58	19,7 (4,5)	bd.	-3,9 (5,33*)	57	20,4 (4,3)	bd.	-0,2 (5,28*)	<b>-3,70 (-5,64; -1,76); p &lt; 0,0001</b>

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
	48	21,8 (5,4)	bd.	-3,1 (5,54*)	57	20,4 (4,3)	bd.	-0,2 (5,28*)	<b>-2,90 (-4,97; -0,83); p = 0,0007</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w publikacji *Alphs 2011*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą.

Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w analizie *post-hoc* z publikacji *Sliwa 2011* wszystkie analizowane dawki paliperydonu okazały się istotnie efektywniejsze w łagodzenie dezorientacji myślenia w porównaniu do placebo – dla 25 mg eq.  $p = 0,0497$ , dla 100 mg eq.  $p < 0,0001$ , dla 150 mg eq.  $p = 0,0007$ .

#### 2.5.4.1.8 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie

Domena skali PANSS definiująca niekontrolowaną wrogość i pobudzenia dotyczy objawów schizofrenii pozostających w relacji z podnieceniem, wrogością, osłabieniem kontroli impulsów i brakiem współpracy. Podobnie jak w przypadku pozostałych czterech domen skali PANSS, zmniejszenie punktacji odczytuje się jako polepszenie stanu zdrowotnego pacjenta. Dane związane z oceną tego punktu końcowego z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* umieszczono w tabeli poniżej. W przypadku znamiennych różnic zaznaczono je pogrubioną czcionką.

Tabela 34. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	9,4 (3,2)	9,1* (bd.)	-0,3 (4,2)	125	9,0 (3,0)	9,7* (bd.)	0,7 (4,3)	-1,00 (-2,05; 0,05); p = 0,096
<i>Pandina</i>	155	9,2 (3,1)	19,0* (bd.)	0,0 (4,6)	160	9,3 (3,4)	10,0* (bd.)	0,7 (4,7)	-0,70 (-1,73; 0,33);

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>2010</b>									p = 0,10
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	9,1 (2,9)	9,0* (bd.)	-0,1 (3,4)	132	9,8 (3,4)	10,6* (bd.)	0,8 (4,8)	-0,90 (-2,04; 0,24); <b>p = 0,02**</b>
<i>Kramer 2010</i>	63	8,1 (2,35)	8,9* (bd.)	0,8 (4,26)	66	8,7 (3,26)	23,9* (bd.)	2,1 (4,37)	-1,30 (-2,79; 0,19); <b>p = 0,080^^</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	128	9,6 (3,4)	8,8* (bd.)	-0,8 (4,5)	125	9,0 (3,0)	9,7* (bd.)	0,7 (4,3)	<b>-1,50 (-2,59; -0,41); p = 0,013</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	9,4 (3,0)	9,3* (bd.)	-0,1 (4,2)	132	9,8 (3,4)	10,6* (bd.)	0,8 (4,8)	-0,90 (-2,11; 0,31); <b>p = 0,03**</b>
<i>Kramer 2010</i>	68	8,1^ (2,74)	8,5* (bd.)	0,4 (3,95)	66	8,7 (3,26)	23,9* (bd.)	2,1 (4,37)	<b>-1,70 (-3,11; -0,29); p = 0,006</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	9,1 (3,3)	8,0* (bd.)	-1,1 (4,0)	125	9,0 (3,0)	9,7* (bd.)	0,7 (4,3)	<b>-1,80 (-2,82; -0,78); p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	9,1 (3,2)	8,2* (bd.)	-0,9 (4,0)	160	9,3 (3,4)	10,0* (bd.)	0,7 (4,7)	<b>-1,60 (-2,55; -0,65); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	9,6 (3,4)	18,6* (bd.)	-1,4 (3,9)	160	9,3 (3,4)	10,0* (bd.)	0,7 (4,7)	<b>-2,10 (-3,05; -1,15); p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w badaniu *Gopal 2010*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą;

^ w publikacji podano liczbę 81, jednak według konwencji wyników z grupy 50 mg eq. założono, że jest to błąd w publikacji i powinna być to liczba 8,1;

^^ znamienne statystycznie zgodnie z poziomem istotności p = 0,1 założonym w badaniu *Kramer 2010* – w przypadku obliczeń wykonanych przez autorów niniejszego raportu różnica między grupami była nieistotna z uwagi na to, że poziom istotności wynosił 0,05.

Przyjmując za dokładniejsze wartości p różnicy zmian obserwowanych w badaniu *Gopal 2010* niż te uzyskane przez autorów raportu (uzasadnienie różnic między obliczeniami autorów niniejszego raportu, a wnioskami autorów publikacji przedstawiono w przypisie pod powyższą tabelą), można stwierdzić, że we wszystkich badaniach istotny wpływ na niwelowanie objawów niekontrolowanej wrogości i pobudzenia niż placebo wykazały większe dawki paliperydonu (100 i 150 mg eq.) –

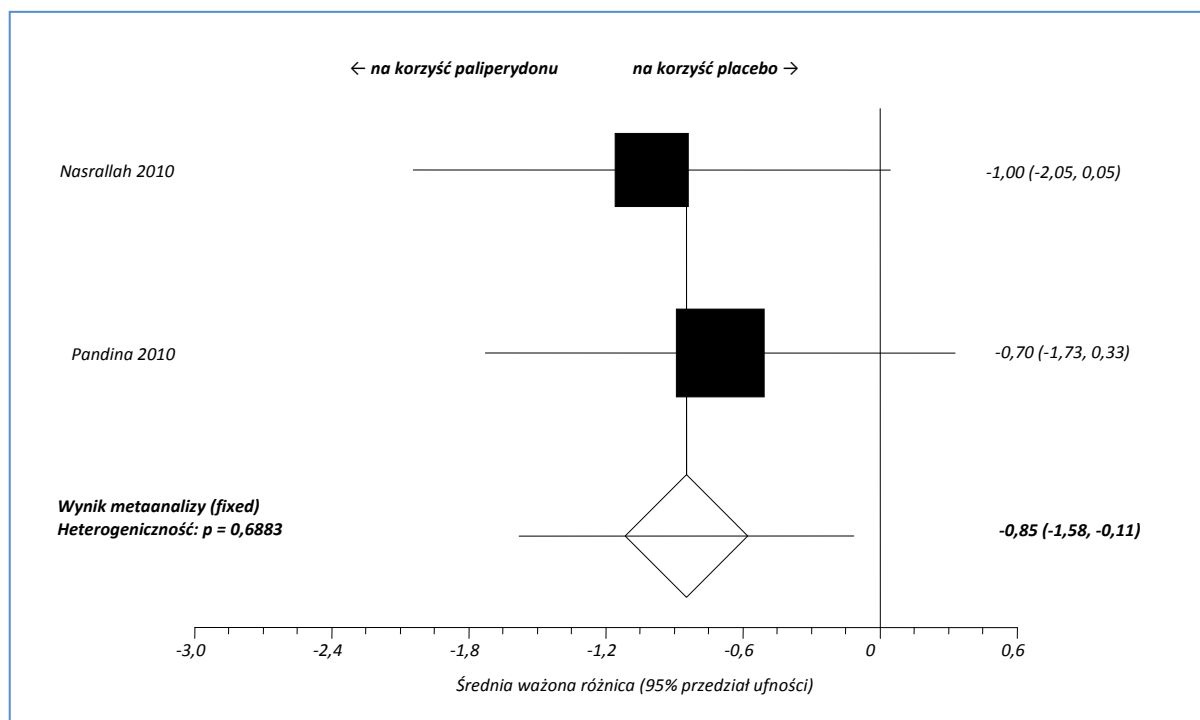


$p \leq 0,03$ . Podobne wnioski odnośnie dawki 50 mg eq. paliperydonu podkreślono w badaniach *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010* (odpowiednio  $p = 0,02$  i  $p = 0,013$ ). W pozostałych włączonych badaniach, choć zmiana od wartości wyjściowej analizowanej domeny była co najmniej o 0,7 punktu większa na korzyść paliperydonu, różnice w odniesieniu do placebo nie były znamienne statystycznie ( $p \geq 0,096$ ).

Tylko dla dawki paliperydonu 150 mg eq. informacje o zmianach domeny skali PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie pochodziły z jednego badania. Dane z publikacji *Pandina 2010* pozwoliły określić, że różnica zmian dla największej dopuszczalnej dawki interwencji aktywnej wynosi  $-2,10$  (95% CI:  $-3,05$ ;  $-1,15$ ), co dowodzi, że paliperydon wpływa korzystniej na manifestację objawów wyniku domeny skali PANSS oceniającej agresję i pobudzenie niż placebo. Obserwowana różnica osiągnęła znamienność statystyczną –  $p < 0,001$ .

Dla pozostałych dawek możliwe było wykonanie statystycznej syntezy wyników. Poniższy wykres przedstawia średnią ważoną różnicę zmian od wartości wyjściowej domeny PANSS dotyczącej objawów związanych z wrogością i pobudzeniem, dla porównania paliperydonu w dawce 25 mg eq. z placebo.

Wykres 24. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

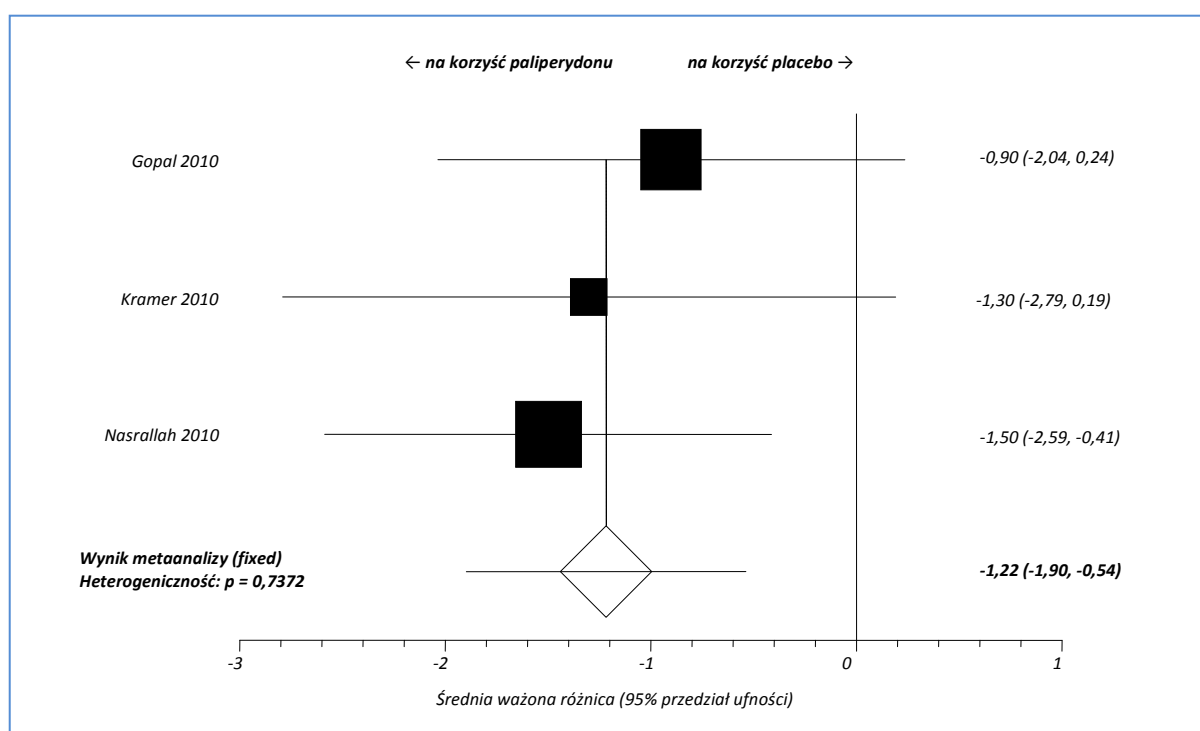


W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że średnia ważona różnica zmian od wartości wyjściowej wynosi  $-0,85$  (95% CI:  $-1,58$ ;  $-0,11$ ), co jest znamienym statystycznie wynikiem

( $p = 0,0234$ ) i wskazuje, że paliperydon w dawce 25 mg eq. ma działanie bardziej pożądane w odniesieniu do zmiany wartości domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie niż interwencja z grupy kontrolnej. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,6883$ ), obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

Kolejnym przeprowadzonym statystycznym zestawieniem surowych danych była ocena średniej różnicy zmian w wyniku domeny PANSS definiującej agresję i pobudzenie chorego między grupami paliperydonu w dawce 50 mg eq. i placebo. Jego rezultat przedstawiono na poniższym wykresie.

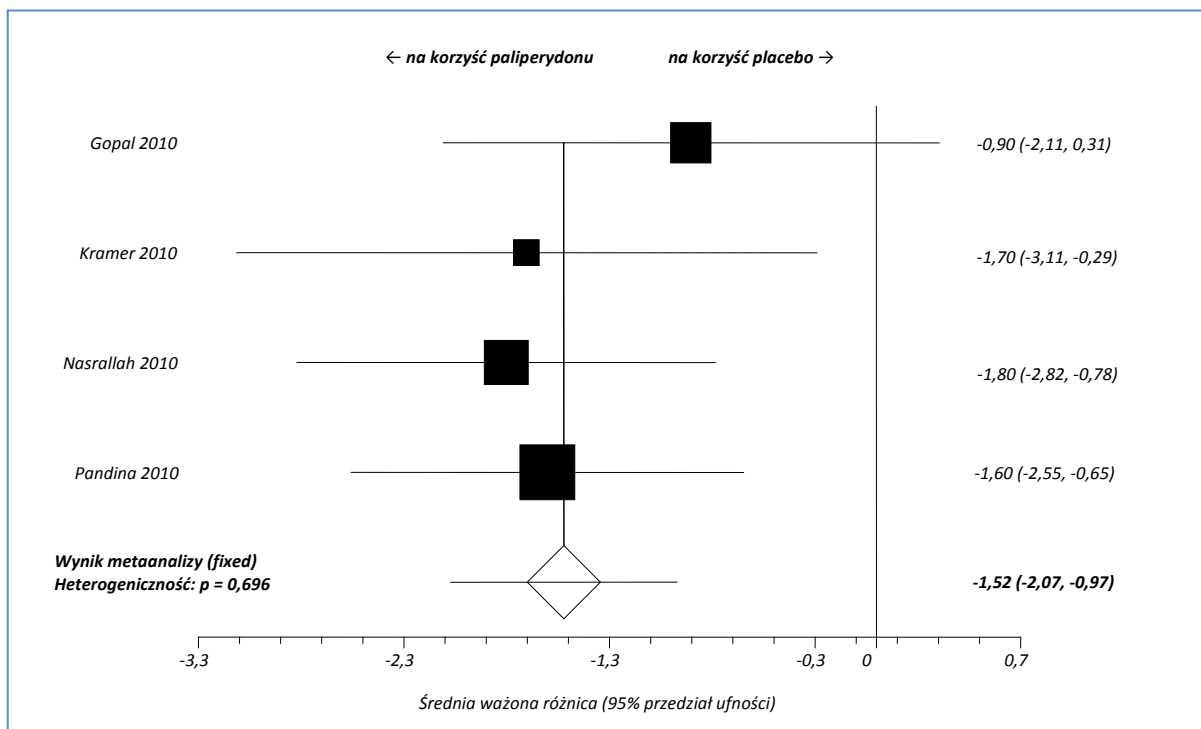
Wykres 25. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Metaanaliza danych z trzech badań wskazuje, że paliperydon w dawce 50 mg eq. wpływa korzystniej niż placebo na przejaw objawów niekontrolowanej wrogości i pobudzenia ocenianych według skali PANSS – WMD = -1,22 (95% CI: -1,90; -0,54);  $p = 0,0004$ . Z uwagi na fakt, że test heterogeniczności danych wykorzystanych w metaanalizie okazał się nieistotny ( $p = 0,7372$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

Ostatnia metaanaliza dotycząca zmian wyniku domeny PANSS opisującej niekontrolowaną agresję i pobudzenie pacjenta, mająca na celu oszacowanie średniej ważonej różnicy zmian (od wartości wyjściowej), została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących grupy paliperydonu w dawce 100 mg eq. oraz placebo. Wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 26. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzona metaanaliza danych dostępnych w publikacjach Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010 dowiodła, że średnia ważona różnica zmian punktacji domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie wyniosła -1,52 (95% CI: -2,07; -0,97); co oznacza, że zastosowanie paliperydonu w dawce 100 mg eq. prowadzi do osiągnięcia korzystniejszego wyniku dla tej domeny niż brak leczenia tym lekiem. Wartość ta była znamienna statystycznie:  $p < 0,0001$ . W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ponieważ test heterogeniczności okazał się nieistotny statystycznie ( $p = 0,696$ ).

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2010

Poniżej zamieszczono informacje z badania Pandina 2010 dotyczące zmiany wyniku domeny PANSS oceniającą niekontrolowaną wrogość i pobudzenie w podgrupie chorych przyjmujących doustny ryperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (Sliwa 2011).

Tabela 35. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
Pandina 2010 (Sliwa 2011)	<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
	53	10,0 (3,5)	bd.	0,4 (5,10*)	57	9,4 (3,2)	bd.	1,4 (5,28*)	-1,00 (-2,94; 0,94); p = 0,2284
	<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
	58	9,0 (3,3)	bd.	-1,9 (5,33*)	57	9,4 (3,2)	bd.	1,4 (5,28*)	<b>-3,30 (-5,24; -1,36); p = 0,0001</b>
	<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
	48	9,5 (3,6)	bd.	-2,0 (4,85*)	57	9,4 (3,2)	bd.	1,4 (5,28*)	<b>-3,40 (-5,35; -1,45); p = 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki uzyskane w analizie podgrupy chorych leczonych doustnie rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją są podobne do tych uzyskanych dla populacji ogólnej badania – istotnie korzystniej niż placebo punktację ocenianej domeny skali PANSS redukuje paliperydon w dawce 100 i 150 mg eq. (dla obu p = 0,0001).

#### 2.5.4.1.9 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję

Zmiana nasilenia objawów schizofrenii w postaci lęku, napięcia, depresji oraz poczucia winy stanowiła jeden z punktów końcowych badań Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010 – niższa wartość wyniku domeny skali PANSS dotyczącej takich objawów dowodzi o lepszym stanie psychicznym chorego. Tabela poniżej zawiera dane związane z tym punktem końcowym. W przypadku istotnej różnicy pomiędzy grupami, jej wynik wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 36. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	129	10,6 (3,3)	8,9* (bd.)	-1,7 (3,5)	125	11,2 (3,3)	10,0* (bd.)	-1,2 (3,2)	-0,50 (-1,33; 0,33); <b>p = 0,041**</b>
<i>Pandina 2010</i>	155	10,7 (3,4)	9,5* (bd.)	-1,2 (3,8)	160	10,8 (3,3)	9,9* (bd.)	-0,9 (4,0)	-0,30 (-1,16; 0,56); p = 0,45
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	93	11,1 (2,8)	9,9* (bd.)	-1,2 (3,5)	132	11,6 (3,2)	10,6* (bd.)	-1,0 (3,7)	-0,20 (-1,16; 0,76); p = 0,20
<i>Kramer 2010</i>	63	9,7 (2,72)	9,1* (bd.)	-0,6 (3,52)	66	9,3 (2,58)	10,4* (bd.)	1,1 (2,98)	<b>-1,70 (-2,82; -0,58); p = 0,002</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	128	10,5 (2,8)	8,8* (bd.)	-1,5 (3,4)	125	11,2 (3,3)	10,0* (bd.)	-1,2 (3,2)	-0,30 (-1,11; 0,51); p = 0,127
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010</i>	94	11,1 (2,9)	9,4* (bd.)	-1,7 (3,6)	132	11,6 (3,2)	10,6* (bd.)	-1,0 (3,7)	-0,70 (-1,67; 0,27); <b>p = 0,009**</b>
<i>Kramer 2010</i>	68	9,4 (2,54)	8,9* (bd.)	-0,5 (2,90)	66	9,3 (2,58)	10,4* (bd.)	1,1 (2,98)	<b>-1,60 (-2,60; -0,60); p &lt; 0,001</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	11,0 (3,3)	8,7* (bd.)	-2,3 (3,1)	125	11,2 (3,3)	10,0* (bd.)	-1,2 (3,2)	<b>-1,10 (-1,87; -0,33); p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	10,4 (3,4)	8,2* (bd.)	-1,8 (3,8)	160	10,8 (3,3)	9,9* (bd.)	-0,9 (4,0)	<b>-0,90 (-1,75; -0,05); p = 0,004</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	10,6 (3,2)	8,8* (bd.)	-1,8 (3,8)	160	10,8 (3,3)	9,9* (bd.)	-0,9 (4,0)	<b>-0,90 (-1,75; -0,05); p = 0,01</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

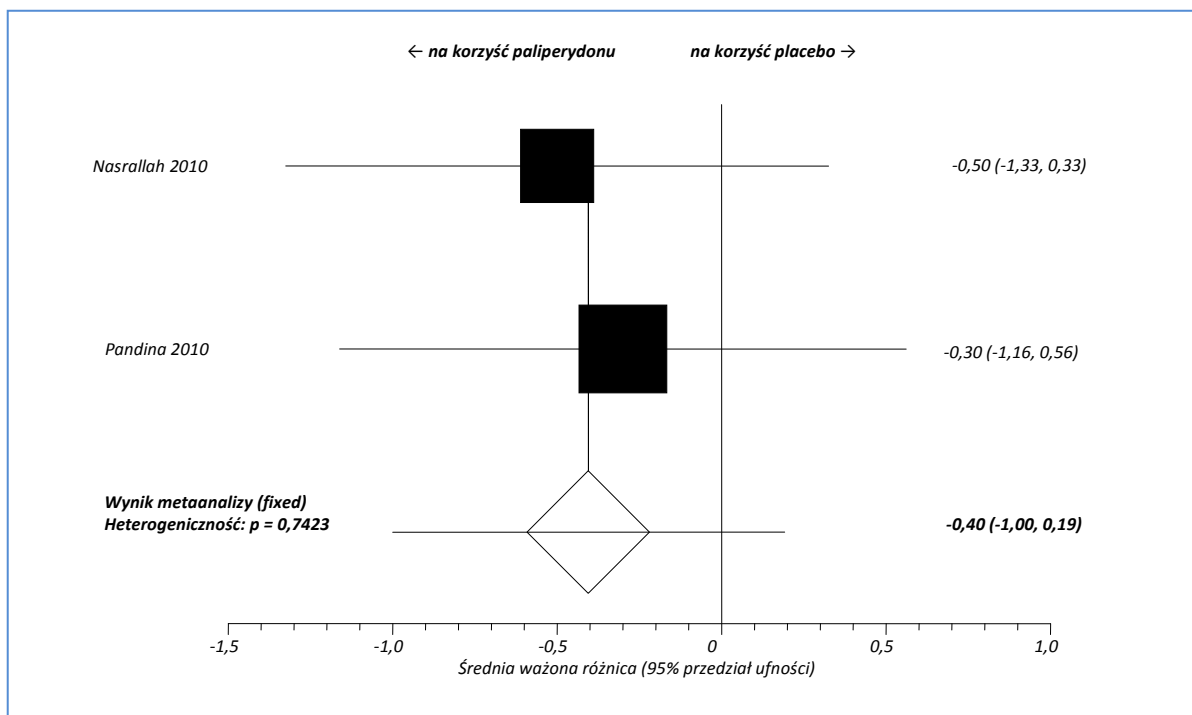
 \*\* obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w badaniach *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą.

Przyjmując poprawność wartości  $p$  wykazanych w badaniach *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010* (uzasadnienie różnic zamieszczono w przypisie pod niniejszą tabelą) można stwierdzić, że najbardziej jednoznaczny efekt na zmianę wartości ocenianej domeny skali PANSS wykazują największe dawki paliperydonu: 100 i 150 mg eq. We wszystkich badaniach, w których stosowano ten schemat dawkowania paliperydon istotnie skuteczniej redukował występowanie lęku i depresji niż placebo ( $p < 0,01$ ). Dla dawek mniejszych, choć również wykazano ich korzystniejszy wpływ względem placebo na ocenę domeny PANSS określającej stan lękowy i depresyjny chorego, informacje o istotności tychże obserwacji są odmienne w poszczególnych badaniach: w przypadku dawki 25 mg eq. różnice obserwowane między grupami są istotne w badaniu *Nasrallah 2010* ( $p = 0,041$ ), nie są natomiast w próbie *Pandina 2010* ( $p = 0,45$ ); podobnie jest ze znamiennością efektu dla dawki 50 mg eq. paliperydonu – badania *Gopal 2010* i *Nasrallah 2010* jej nie potwierdzają (odpowiednio:  $p = 0,20$  i  $p = 0,127$ ), z kolei publikacja *Kramer 2010* podkreśla istotność obserwowanych zmian ( $p = 0,002$ ).

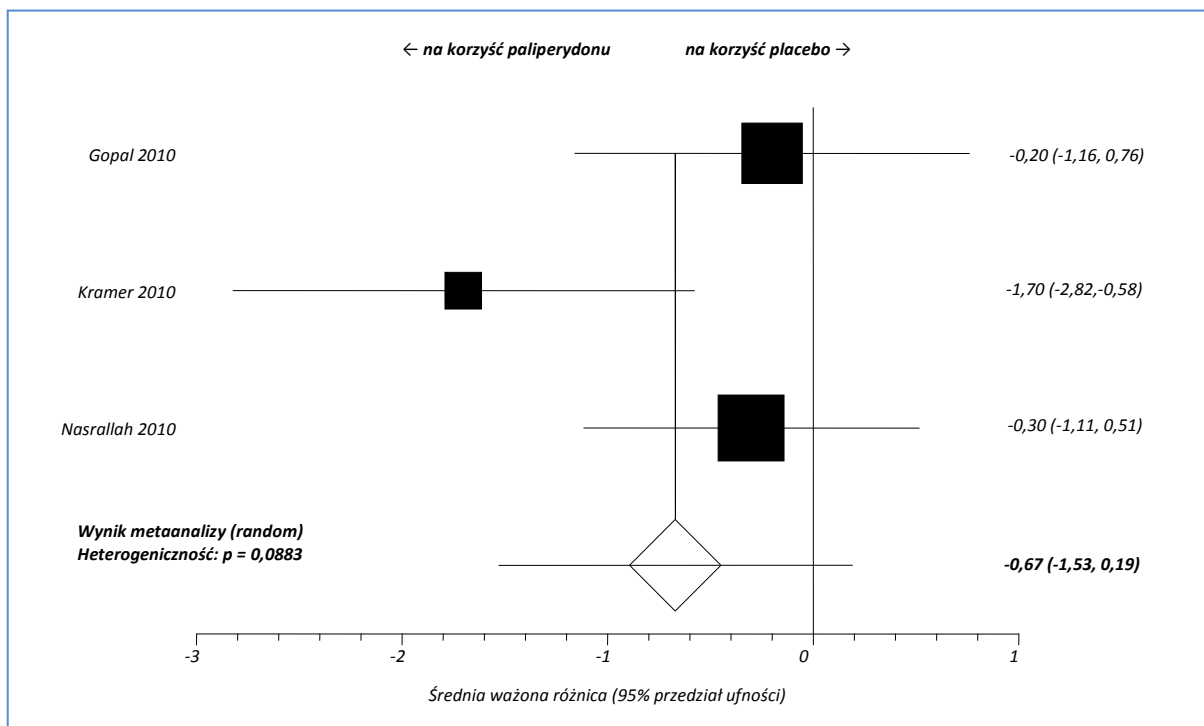
Ponieważ dane dotyczące największej dopuszczalnej dawki paliperydonu pochodzą tylko z jednego badania nie była możliwa ich metaanaliza. Na podstawie danych z próby *Pandina 2010* oszacowano jednak, że pozytywna zmiana od wartości wyjściowej wyniku skali PANSS oceniającej objawy lękowe i depresyjne jest o 0,9 punktu większa w przypadku przyjmowania paliperydonu niż interwencji w grupie kontrolnej. Obserwowana różnica zmian była znamienna statystycznie ( $p = 0,01$ ).

Przedstawione w cytowanych próbach klinicznych dane pozwoliły na wykonanie trzech metaanaliz informacji dotyczących działania paliperydonu w dawce 25, 50 lub 100 mg eq. oraz placebo na manifestację objawów lękowych i depresyjnych schizofrenii. Rezultaty tych obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

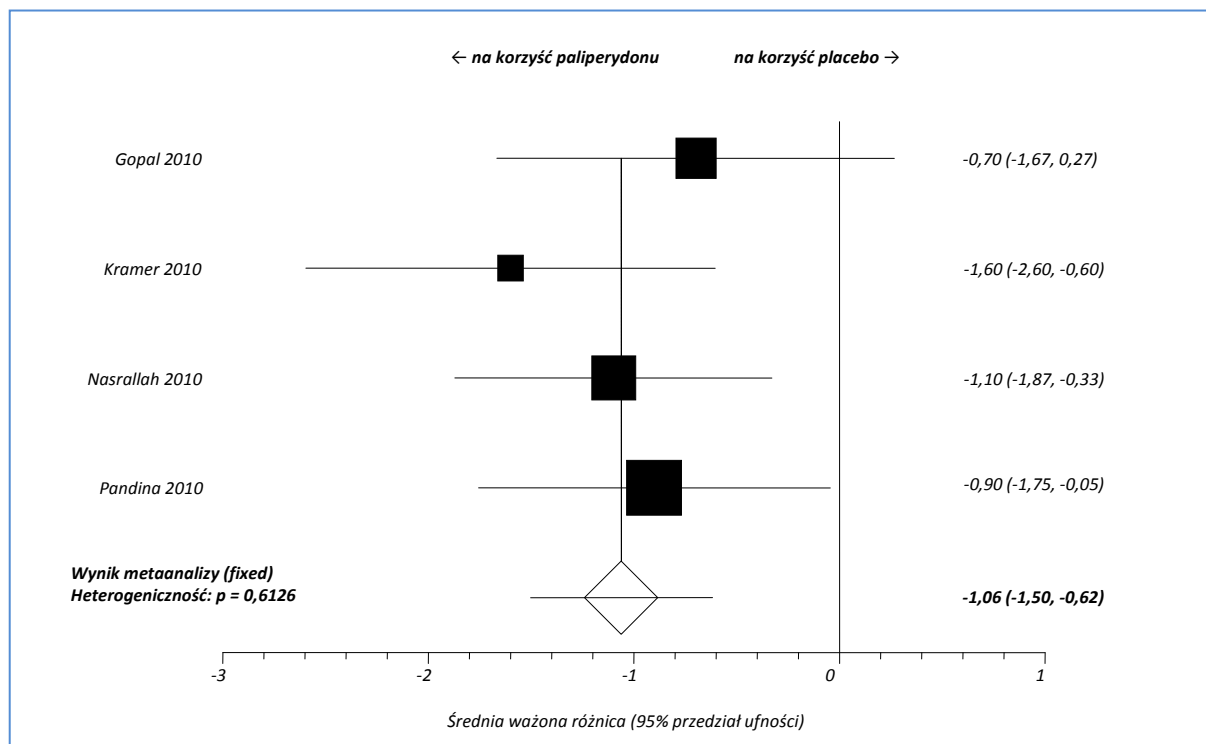
Wykres 27. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 28. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 29. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



W dwóch przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano, że paliperydon (w dawce 25 i 50 mg eq.) skuteczniej niż placebo łagodzi objawy lękowe i depresyjne schizofrenii. Średnie ważone różnice zmian ocenianej domeny skali PANSS wyniosły odpowiednio -0,40 (95% CI: -1,00; 0,19) i -0,67 (95% CI: -1,53; 0,19), a wyniki nie były znamienne statystycznie: odpowiednio  $p = 0,1832$  i  $p = 0,1276$ . Natomiast w przypadku dawki 100 mg eq. paliperydonu, średnia ważona zmiana od wartości początkowej domeny określającej lęk i depresję była o około 1 punkt większa niż w grupie placebo (WMD = -1,06 [95% CI: -1,50; -0,62]), a obserwowane różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Znamienne heterogeniczność wyjściowych danych ( $p = 0,0883$ ) dla dawki 50 mg eq. paliperydonu, była powodem wykonania statystycznej syntezy wyników metodą efektów losowych; w pozostałych schematach dawkowania metaanalizy przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (wartość  $p$  heterogeniczności  $\geq 0,6126$ ).

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2010

Dane na temat zmiany wyniku domeny PANSS dotyczącej lęku i depresji w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją uzyskane z badania Pandina 2010 (Sliwa 2011) przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 37. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
Pandina 2010 (Sliwa 2011)	<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
	53	10,7 (3,2)	bd.	-1,2 (3,64*)	57	11,3 (3,5)	bd.	-0,2 (3,77*)	-1,00 (-2,39; 0,39); p = 0,1071
	<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
	58	10,2 (3,0)	bd.	-1,9 (3,81*)	57	11,3 (3,5)	bd.	-0,2 (3,77*)	<b>-1,70 (-3,09; -0,31); p = 0,0091</b>
	<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
	48	10,1 (2,8)	bd.	-2,1 (4,16*)	57	11,3 (3,5)	bd.	-0,2 (3,77*)	<b>-1,90 (-3,42; -0,38); p = 0,0058</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy podgrupy chorych leczonych doustnie rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją są zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania – znamienne efektywniej niż placebo punktację domeny skali PANSS dotyczącej lęku i depresji zmniejsza paliperydon w dawce 100 i 150 mg eq. (odpowiednio p = 0,0091 i p = 0,0058).

#### 2.5.4.2 Zmiana wyniku skali PSP (Personal and Social Performance Scale).

Zmiana wyniku skali PSP stanowiła jeden z dodatkowych punktów końcowych w prawie wszystkich analizowanych badaniach, jedynie w próbie klinicznej *Kramer 2010* nie przedstawiono informacji charakteryzujących wpływ paliperydonu na punkty powyższej skali, oceniającej problemy oraz wyniki leczenia pacjentów przebywających w zakładach opieki dziennej. Wyższa uzyskana punktacja jest równoznaczna z lepszym funkcjonowaniem chorego. Dane związane z tą skalą zamieszczono w poniższej tabeli. W przypadku istotnych różnic pomiędzy grupami, wynik przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 38. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	119	47,7 (12,2)	54,2* (bd.)	6,5 (15,6)	118	48,0 (12,6)	51,6* (bd.)	3,6 (17,1)	2,90 (-1,27; 7,07); p = 0,154
Pandina 2010	155	49,6 (12,5)	52,5* (bd.)	2,9 (15,3)	160	49,7 (12,3)	51,4* (bd.)	1,7 (15,6)	1,20 (-2,21; 4,61); p = 0,51 ES = 0,08 (-0,15; 0,30)^
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010	93	51,0 (13,79)	55,2* (bd.)	4,2 (13,21)	132	49,0 (14,04)	47,8 (bd.)	-1,2 (16,26)	<b>5,40</b> <b>(1,40; 9,40);</b> <b>p = 0,004</b>
Nasrallah 2010	121	46,3 (12,6)	53,1 (bd.)	6,8 (15,4)	118	48,0 (12,6)	51,6* (bd.)	3,6 (17,1)	3,20 (-0,92; 7,32); p = 0,189
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Gopal 2010	94	51,4 (13,36)	56,2* (bd.)	4,8 (15,35)	132	49,0 (14,04)	47,8 (bd.)	-1,2 (16,26)	<b>6,00</b> <b>(1,80; 10,20);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Nasrallah 2010	119	45,9 (12,0)	53,3* (bd.)	7,4 (14,6)	118	48,0 (12,6)	51,6* (bd.)	3,6 (17,1)	3,80 (-0,25; 7,85); p = 0,110
Pandina 2010	161	50,2 (12,8)	56,3* (bd.)	6,1 (13,6)	160	49,7 (12,3)	51,4* (bd.)	1,7 (15,6)	<b>4,40</b> <b>(1,20; 7,60);</b> <b>p = 0,007</b> ES = 0,33 <b>(0,11; 0,55);</b> <b>p &lt; 0,05^</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
Pandina 2010	160	48,8 (13,0)	57,1* (bd.)	8,3 (14,7)	160	49,7 (12,3)	51,4* (bd.)	1,7 (15,6)	<b>6,60</b> <b>(3,28; 9,92);</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
Hough 2010	205	72,0 (10,65)	70,5* (bd.)	-1,5 (11,53)	203	72,9 (10,74)	65,7* (bd.)	-7,2 (13,30)	<b>5,70</b> <b>(3,29; 8,11);</b> <b>p &lt; 0,0001</b> ES = 0,47 <b>(0,25; 0,69);</b> <b>p ≤ 0,001^</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

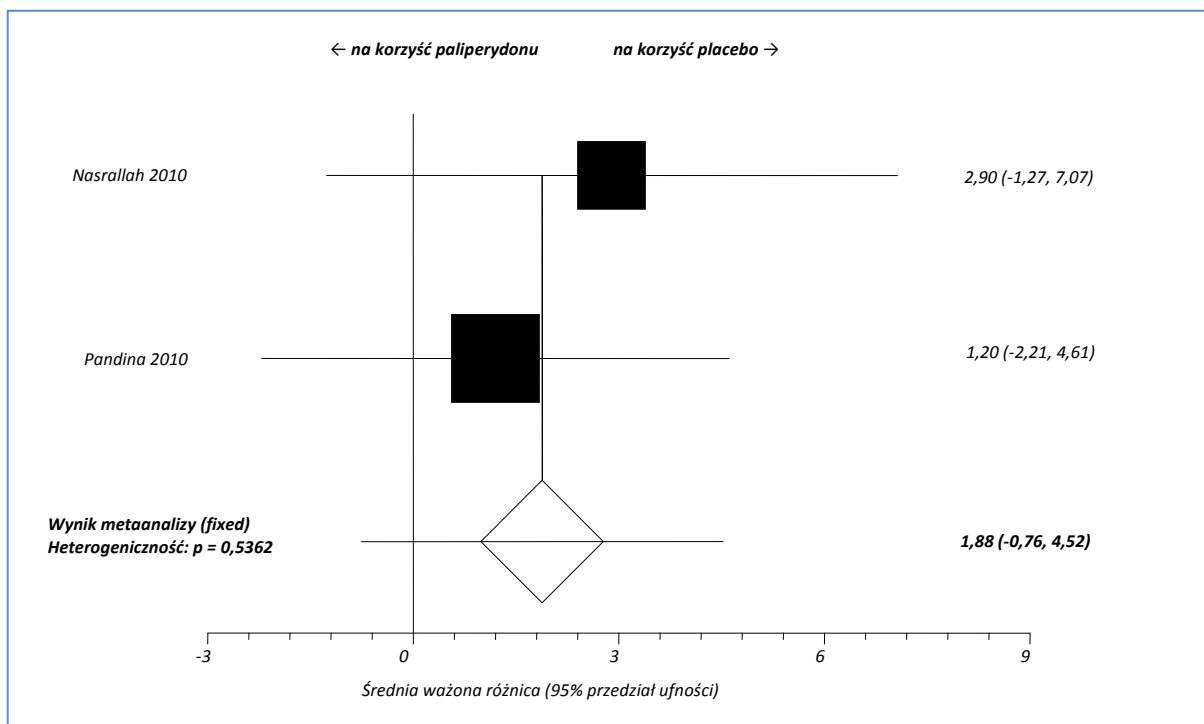
<sup>^</sup> dane z publikacji *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*;  
ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

Tylko dla obserwacji pacjentów stosujących dawkę 25, 150 mg eq. oraz dawkę dopasowaną indywidualnie różnice zmian w poszczególnych badaniach jednoznacznie wskazują czy paliperydon istotnie lepiej wpływa na ocenę stanu pacjenta według skali PSP niż interwencja z grupy kontrolnej – w przypadku dawki dopasowanej indywidualnie i dawki 150 mg eq. przedstawione wartości p przemawiają na korzyść paliperydonu ( $p < 0,0001$  i  $p < 0,001$ ), natomiast w ocenie dawki 25 mg eq. oba włączone badania dowodzą o braku różnic między badanymi grupami (w badaniu *Nasrallah 2010* wartość  $p = 0,154$ , natomiast w badaniu *Pandina 2010*  $p = 0,51$ ). Dla dawek pozostałych również wykazano korzystniejszy wpływ paliperydonu względem placebo na ocenę skali PSP, jednakże informacje o istotności tego działania ocenianego leku są różne dla poszczególnych badań. W przypadku dawki 50 mg eq. różnice odnotowane między grupami są istotne w próbie klinicznej *Gopal 2010* ( $p = 0,004$ ), z kolei publikacja *Pandina 2010* tego nie potwierdza ( $p = 0,189$ ); podobnie jest ze znamiennością efektu dla dawki 100 mg eq. paliperydonu – badania *Gopal 2010* i *Pandina 2010* wskazują na wyraźne korzystniejsze działanie paliperydonu na funkcjonowanie pacjenta w porównaniu do placebo (odpowiednio:  $p < 0,001$  i  $p = 0,007$ ), z kolei informacje z próby klinicznej *Nasrallah 2010* świadczą o braku różnic między analizowanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego ( $p = 0,110$ ).

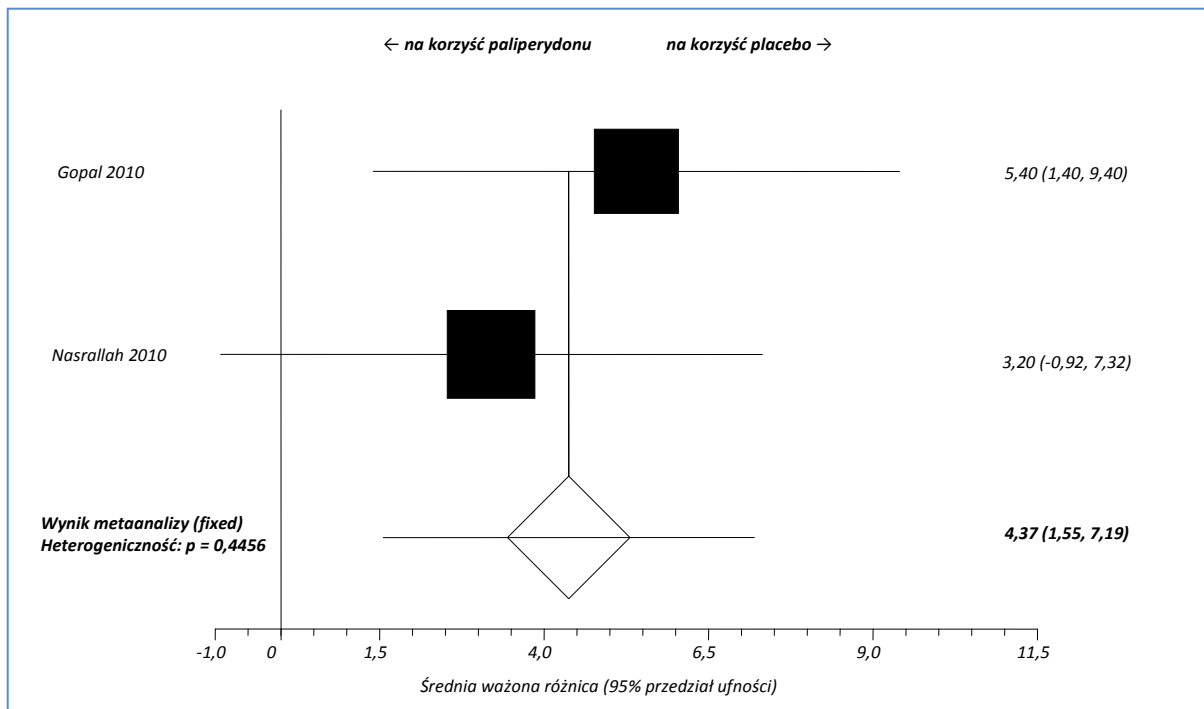
Dodatkowo w badaniu *Pandina 2010* przedstawiono standaryzowane różnice zmian wartości skali PSP między grupami aktywnej interwencji a placebo, które wyniosły: -0,08 (95% CI: -0,30; 0,15) dla dawki 25 mg eq., -0,33 (95% CI: -0,55; -0,11) dla dawki 100 mg eq. oraz -0,47 (95% CI: -0,69; -0,25) dla dawki 150 mg eq. paliperydonu – wartości te były znamienne jedynie dla dawek 100 i 150 mg eq., odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ .

Dane z badań oceniających zmiany funkcjonowania chorych na schizofrenię według skali PSP umożliwiły przeprowadzenie trzech metaanaliz pomiędzy grupami pacjentów leczonych paliperydonem (dawka 25, 50 lub 100 mg eq.), a grupą kontrolną. Rezultaty statystycznej syntezy wyjściowych danych zaprezentowane zostały na wykresach poniżej.

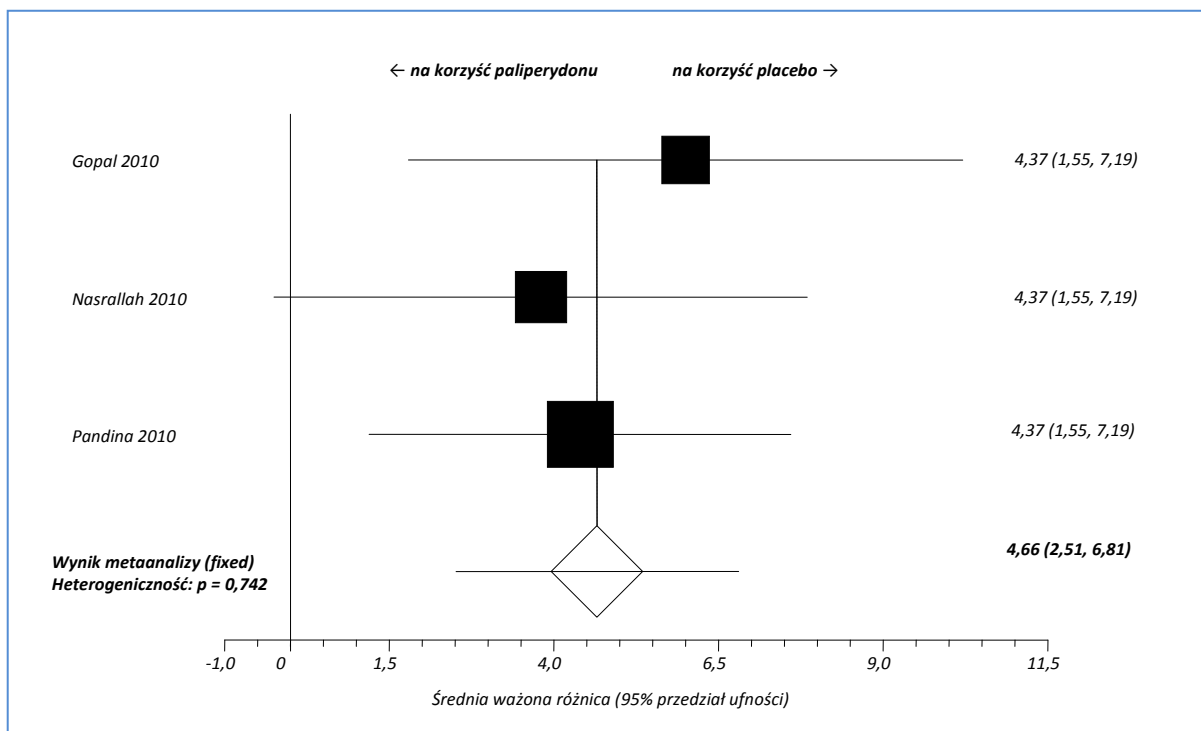
Wykres 30. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 31. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 32. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



W oparciu o wykonane metaanalizy można stwierdzić, że paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. poprawia wynik skali PSP średnio o około 4,5 punktu skuteczniej niż placebo: odpowiednio średnia ważona różnica między grupami wyniosła  $WMD_{50 \text{ mg eq.}} = 4,37$  (95% CI: 1,55; 7,19) i  $WMD_{100 \text{ mg eq.}} = 4,66$  (95% CI: 2,51; 6,81). Obydwa rezultaty uzyskano w wyniku obliczeń wykonanych metodą efektów stałych (heterogeniczność wyjściowych danych była nieistotna; odpowiednio  $p = 0,4456$  i  $p = 742$ ) i były one istotne statystycznie – odpowiednio  $p = 0,0024$  i  $p < 0,0001$ . Z kolei statystyczna synteza wyników wyjściowych z poszczególnych badań dla paliperydonu w dawce 25 mg eq. dowodzi, że średnia różnica zmian między grupami nie była znamienna:  $WMD = 1,88$  (95% CI: -0,76; 4,52); wartość  $p$  wynosiła 0,1624. Ze względu na nieistotną heterogeniczność surowych danych ( $p = 0,5362$ ), obliczenia dla tej dawki przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych.

Podobnie jak w przypadku dawki 50 i 100 mg eq. większą efektywność paliperydonu w poprawie stanu funkcjonalnego pacjenta w porównaniu do placebo odnotowano także dla dawki 150 mg eq. z badania Pandina 2010 i dawki dopasowanej indywidualnie z publikacji Hough 2010. Dla paliperydonu 150 mg eq. zmiana od wartości wyjściowej była o 6,60 (95% CI: 3,28; 9,92) punktu większa niż w grupie placebo ( $p < 0,001$ ), a w grupie chorych z indywidualnie dopasowaną dawką o 5,70 (95% CI: 3,29; 8,11) punktu ( $p < 0,0001$ ).

**Analizy post-hoc badania Pandina 2010**

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany całkowitego wyniku skali PSP w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, w podgrupie pacjentów ze schizofrenią niedawno zdiagnozowaną (5 lat) i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

*Tabela 39. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).*

Badanie Pandina 2011	Paliperydon				Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p	
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Alphs 2011</i>	72	41,3 (10,4)	bd.	11,5 (17,82*)	83	42,9 (10,1)	bd.	10,3 (20,04*)	1,20 (-4,81; 7,21); p = 0,597 ES = 0,09 (-0,24; 0,42)^
<i>Sliwa 2011</i>	53	47,5 (13,0)	bd.	5,9 (16,74*)	56	51,6 (11,3)	bd.	2,9 (16,46*)	-3,00 (-3,23; 9,23); p = 0,2962 ES = 0,20 (-0,18; 0,59)^
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Alphs 2011</i>	72	44,7 (11,5)	bd.	15,1 (18,67*)	83	42,9 (10,1)	bd.	10,3 (20,04*)	4,80 (-1,33; 10,93); <b>p = 0,028^^</b> <b>ES = 0,36 (0,04; 0,69);</b> <b>p &lt; 0,05^</b>
<i>Bossie 2011a</i>	39	49,9 (12,40)	bd.	9,2 (13,68)	37	51,4 (11,84)	bd.	2,9 (17,46)	6,3 (-0,73; 13,33); p = 0,835 ES = 0,4 (-0,05; 0,86)
<i>Sliwa 2011</i>	57	53,3 (11,7)	bd.	10,7 (17,36*)	56	51,6 (11,3)	bd.	2,9 (16,46*)	7,8 (1,56; 14,04); <b>p = 0,0061</b> <b>ES = 0,53 (0,15; 0,90);</b> <b>p &lt; 0,05^</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Alphs</i>	85	41,0	bd.	17,7	83	42,9	bd.	10,3	<b>7,40 (1,30; 13,50);</b>

Badanie <i>Pandina</i> 2011	Paliperydon			Placebo			Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p		
	N	Wynik wyj- ściowy (SD)	Wynik końco- wy (SD)	Zmiana od warto- ści wyj- ściowej (SD)	N	Wynik wyj- ściowy (SD)		Wynik końco- wy (SD)	Zmiana od warto- ści wyj- ściowej (SD)
2011		(10,1)		(20,28*)		(10,1)		(20,04*)	<b>p = 0,0005</b> <b>ES = 0,56</b> <b>(0,25; 0,87);</b> <b>p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>
<i>Sliwa</i> 2011	48	47,7 (12,7)	bd.	12,9 (16,63*)	56	51,6 (11,3)	bd.	2,9 (16,46*)	<b>10,00</b> <b>(3,62; 16,38);</b> <b>p = 0,0009</b> <b>ES = 0,67</b> <b>(0,28; 1,07);</b> <b>p ≤ 0,001<sup>^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane pochodzące z badania;

<sup>^^</sup> obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w publikacji *Alphs 2011*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą;

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

Biorąc pod uwagę wartość p podaną dla porównania paliperydonu w dawce 100 mg eq. i placebo w publikacji *Alphs 2011*, zarówno w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, jak i podgrupie z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, istotnie lepszą poprawę wyniku skali PSP w odniesieniu do grupy kontrolnej obserwowano u pacjentów leczonych paliperydonem w dawce 100 i 150 mg eq. (odpowiednio p = 0,0061 i p = 0,0009 oraz p = 0,028 i p = 0,0005). Również wielkość efektu dla zmiany od wartości początkowej do wartości końcowej punktacji skali PSP była znamienna dla wyżej wymienionych dawek (dla obu analizowanych podgrup odpowiednio p < 0,05 i p ≤ 0,001). Obserwowane wyniki były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania. Z kolei dla podgrupy chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (≤ 5 lat, publikacja *Bossie 2011a*), którzy przyjmowali paliperydon w dawce 100 mg eq. różnice w poprawie wyniku skali PSP w porównaniu do placebo nie były znamienne statystycznie (p = 0,835), co było odmiennym rezultatem niż ten obserwowany w populacji ogólnej próby (p = 0,007).

W publikacji *Alphs 2011* podano także, że znamienne poprawę w skali PSP w odniesieniu do placebo dla paliperydonu w dawce 150 mg eq. obserwowano od 36. dnia badania (14,4 [SE: 1,9], p < 0,05), a dla paliperydonu w dawce 100 mg eq. w punkcie końcowym badania (p < 0,05). Poprawa funkcjonowania chorego obserwowana dla dawki 25 mg eq. nie była istotnie różna w porównaniu do placebo w żadnym z punktów czasowych badania.

### Faza dodatkowa badania Hough 2010

W fazie dodatkowej próby Hough 2010 (Gopal 2011) odnotowano poprawę funkcjonowania psychicznego i fizycznego chorych we wszystkich analizowanych grupach – największy wzrost wyniku skali PSP obserwowano u pacjentów z grupy Pbo/PP. Średnia wartość punktacji skali PSP wzrosła z 69,3 do 73, odpowiednio na początku i na końcu fazy OLE. Średnia zmiana punktacji skali PSP w poszczególnych grupach wyniosła: 7,0 (SD: 15,21) dla grupy Pbo/PP, 7,6 (SD: 11,86) dla grupy PP/PP oraz 8,6 (SD: 11,03) dla grupy TM/PP.

#### 2.5.4.3 Zmiana wyniku skali CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)

CGI-S jest jedną z 3 podskal tzw. Ogólnego Wrażenia Klinicznego (z ang. *Clinical Global Impression*). Ocena polega na określeniu stopnia ciężkości choroby pacjenta w danym momencie. Dopuszczalne odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie najniższa wartość oznacza brak choroby. Dane związane z oceną tego punktu końcowego z badań Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010 umieszczono w tabeli poniżej (z uwagi na sposób prezentacji wyników – w postaci mediany – nie było możliwe obliczenie średniej ważonej różnicy między poszczególnymi badaniami oceniającymi skuteczność tych samych dawek paliperydonu; dlatego jedyne informacje na temat różnic między grupami pochodzą z włączonych badań). W przypadku znamiennych różnic wyeksponowano je pogrubioną czcionką.

Tabela 40. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI) <sup>^^</sup> ; p
	N	Wynik wyjściowy <sup>^</sup> (zakres)	Wynik końcowy <sup>^</sup> (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej (zakres)	N	Wynik wyjściowy <sup>^</sup> (zakres)	Wynik końcowy <sup>^</sup> (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej (zakres)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	129	5,0 (3; 6)	4,0* (bd.)	-1,0 (-5; 2)	125	4,0 (2; 6)	4,0* (bd.)	0,0 (-3; 2)	<b>-1,0 (bd.); p = 0,003</b>
Pandina 2010	155	4,0 (3; 6)	3,0* (bd.)	-1,0 (-3; 2)	160	5,0 (3; 6)	5,0* (bd.)	0,0 (-3; 2)	-1,0 (bd.); p = 0,14 ES = -0,14 (-0,37; 0,08) <sup>^^^</sup>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Gopal 2010**	93	5,0 (2; 6)	4,0* (bd.)	-1,0 (-3; 2)	132	5,0 (2; 7)	5,0* (bd.)	0,0 (-4; 3)	-1,0 (bd.); p = 0,07



Badanie	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI) <sup>^^</sup> ; p
	N	Wynik wyjściowy <sup>^</sup> (zakres)	Wynik końcowy <sup>^</sup> (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej (zakres)	N	Wynik wyjściowy <sup>^</sup> (zakres)	Wynik końcowy <sup>^</sup> (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej (zakres)	
<i>Nasrallah 2010</i>	128	5,0 (3; 6)	4,0* (bd.)	-1,0 (-3; 2)	125	4,0 (2; 6)	4,0* (bd.)	0,0 (3; 2)	<b>-1,0 (bd.); p = 0,006</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Gopal 2010**</i>	94	5,0 (2; 6)	4,0* (bd.)	-1,0 (-3; 3)	132	5,0 (2; 7)	5,0* (bd.)	0,0 (-4; 3)	<b>-1,0 (bd.); p = 0,01</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	131	4,0 (3; 6)	3,0* (bd.)	-1,0 (-4; 2)	125	4,0 (2; 6)	4,0* (bd.)	0,0 (3; 2)	<b>-1,0 (bd.); p = 0,002</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	4,0 (3; 6)	3,0* (bd.)	-1,0 (-4; 2)	160	5,0 (3; 6)	5,0* (bd.)	0,0 (-3; 2)	<b>-1,0 (bd.); p = 0,005</b> <b>ES = -0,35 (-0,57; -0,13); p &lt; 0,05<sup>^^^</sup></b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Pandina 2010</i>	160	5,0 (3; 6)	4,0* (bd.)	-1,0 (-4; 3)	160	5,0 (3; 6)	5,0* (bd.)	0,0 (-3; 2)	<b>-1,0 (bd.); p &lt; 0,001</b> <b>ES = -0,50 (-0,72; -0,29); p ≤ 0,001<sup>^^^</sup></b>
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>									
<i>Hough 2010</i>	205	3,0 (1; 5)	3,0* (bd.)	0,0 (-1; 3)	203	3,0 (1; 4)	3,0* (bd.)	0,0 (-1; 4)	<b>0,0 (bd.); p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przyjęto, że w badaniu *Gopal 2010* informacje dotyczące zakresu zaprezentowano błędnie, umieszczając kropkę pomiędzy poszczególnymi liczbami; zamiast kropki wstawiono średnik jak w większości badań;

<sup>^</sup> mediana;

<sup>^^</sup> dane zaprezentowane w badaniach nie pozwoliły na obliczenie 95% CI, obliczono jedynie różnice zmian między grupami;

<sup>^^^</sup> dane z publikacji *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*;

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

W prawie wszystkich ocenionych badaniach w grupach poszczególnych dawek zmiana od wartości wyjściowej w postaci mediany wynosiła -1,0 punktu, natomiast w grupie placebo nie odnotowano żadnych zmian – obserwowana zmiana median wynosiła 0,0 punktu. Tylko w publikacji *Hough 2010* mediana zmiany przyjęła w grupie paliperydonu tę samą wartość, co w grupie kontrolnej (0,0). W przypadku większości ocenionych dawek paliperydonu wykazano, że wywiera on znamienne korzystniejszy efekt na ciężkość stanu chorobowego pacjenta w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,01$ ) – jedynie dla grupy chorych leczonych dawką 25 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* oraz przyjmujących paliperydon 50 mg eq. z próby *Gopal 2010* obserwowane różnice względem placebo nie były istotne (odpowiednio:  $p = 0,14$  i  $p = 0,07$ ).

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono również standaryzowane różnice zmian wartości skali CGI-S w grupach paliperydonu w odniesieniu do placebo, które wyniosły: -0,14 (95% CI: -0,37; 0,08) dla dawki 25 mg eq., -0,35 (95% CI: -0,57; -0,13) dla dawki 100 mg eq. oraz -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29) dla dawki 150 mg eq. paliperydonu – wartości te były istotne statystycznie tylko dla dwóch ostatnich dawek, odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ .

### Analizy *post-hoc* badania *Pandina 2010*

Poniższa tabela przedstawia informacje z badania *Pandina 2010* dotyczące zmiany wyniku ogólnego skali PSP w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno ( $\leq 5$  lat) i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

Tabela 41. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010* publikacje *Alphs 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Wynik końcowy (SD)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Alphs 2011</i>	72	5,2 (0,4)	bd.	-1,1 (1,70*)	83	5,1 (0,3)	bd.	-0,9 (1,82*)	-0,20 (-0,76; 0,36); p = 0,387 ES = -0,14 (-0,47; 0,18)^
<i>Sliwa 2011</i>	53	4,6 (0,7)	bd.	-0,5 (1,46*)	57	4,5 (0,7)	bd.	-0,3 (1,51*)	-0,20 (-0,76; 0,36); p = 0,3728 ES = -0,17 (-0,55; 0,21)^
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
<i>Alphs 2011</i>	72	5,1 (0,2)	bd.	-1,3 (1,70*)	83	5,1 (0,3)	bd.	-0,9 (1,82*)	-0,40 (-0,96; 0,16); <b>p = 0,023^^</b> ES = -0,37 (-0,69; -0,05); <b>p &lt; 0,05^</b>
<i>Bossie 2011a</i>	39	4,4 (0,60)	bd.	-0,8 (1,21)	37	4,4 (0,65)	bd.	-0,3 (1,29)	-0,5 (-1,06; 0,06) p = 0,0675 ES = -0,4 (-0,88; 0,03)

Badanie <i>Pandina</i> 2011	Paliperydon				Placebo				Różnica zmian paliperydon vs placebo (95% CI)*; p
	N	Wynik wyj- ściowy (SD)	Wynik końco- wy (SD)	Zmiana od warto- ści wyj- ściowej (SD)	N	Wynik wyj- ściowy (SD)	Wynik końco- wy (SD)	Zmiana od warto- ści wyj- ściowej (SD)	
<i>Sliwa</i> 2011	58	4,4 (0,7)	bd.	-0,9 (1,52*)	57	4,5 (0,7)	bd.	-0,3 (1,51*)	-0,6 (-1,15; -0,05); p = 0,0068 ES = -0,52 (-0,89; -0,14); p < 0,05^
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>									
<i>Alphs</i> 2011	85	5,1 (0,3)	bd.	-1,5 (1,70*)	83	5,1 (0,3)	bd.	-0,9 (1,82*)	-0,60 (-1,13; -0,07); p = 0,003 ES = -0,57 (-0,88; -0,27); p ≤ 0,001^
<i>Sliwa</i> 2011	48	4,8 (0,7)	bd.	-1,1 (1,39*)	57	4,5 (0,7)	bd.	-0,3 (1,51*)	-0,80 (-1,36; -0,24); p = 0,0003 ES = -0,72 (-1,11; -0,33); p ≤ 0,001^

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane pochodzące z badania;

^^ obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w publikacji *Alphs 2011*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu średniej ważonej różnicy wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy między zmianami podskali PANSS oceniającej objawy negatywne w badaniu użyto modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z czynnikami w postaci rodzaju terapii i kraju oraz wartością wyjściową jako zmienną ciągłą;

ES wielkość efektu (z ang. *effect size*), będącą standaryzowaną różnicą średnich.

Uwzględniając wartość p podaną dla porównania paliperydonu w dawce 100 mg eq. i placebo w publikacji *Alphs 2011*, korzystniejszy wpływ na ciężkość stanu chorobowego pacjenta w porównaniu do placebo obserwowano dla paliperydonu w dawce 100 i 150 mg eq. u pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim p = 0,023 i p = 0,003 i dla chorych z objawami choroby pomimo doustnego leczenia rysperydonem p = 0,0068 i p = 0,0003. Rezultaty te potwierdza obliczona przez autorów publikacji wielkość efektu dla zmiany od wartości początkowej do wartości końcowej punktacji skali CGI-S (dla obu analizowanych podgrup odpowiednio p < 0,05 i p ≤ 0,001), są one również zgodne z wynikami dla populacji ogólnej badania. Odmiennie w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (≤ 5 lat) nie odnotowano z namiennych różnic w redukcji ciężkości stanu pacjenta między paliperydonem w dawce 100 mg eq. a placebo (p = 0,0675; ES = -0,4 [95% CI: -0,88; 0,03]). W pozostałych podgrupach, dla odpowiednich dawek, uzyskane wyniki były zgodne z wynikami dla całej populacji.

W publikacji *Alphs 2011* podano także, że istotną poprawę w skali CGI-S w odniesieniu do placebo dla paliperydonu w dawce 150 mg eq. obserwowano po 36. dnia badania (-1,4 [SE: 0,2],  $p < 0,05$ ), a dla paliperydonu w dawce 100 mg eq. w 36. dniu i w punkcie końcowym badania (dla obu  $p < 0,05$ ). Poprawa stopnia ciężkości choroby pacjenta obserwowana dla dawki 25 mg eq. nie była znamienne różna w porównaniu do placebo w żadnym z punktów czasowych badania.

#### Faza dodatkowa badania *Hough 2010*

Na początku fazy dodatkowej badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*) mediana punktacji skali CGI-S we wszystkich grupach wynosiła 3,0 (zakres: 1-6). Po zakończeniu fazy OLE mediana wyniku skali CGI-S nie zmieniła się w grupie Pbo/PP (3,0 [zakres: 1-7]) i w grupie PP/PP (3,0 [zakres: 1-5]), z kolei w grupie chorych TM/PP wskazywała na poprawę ciężkości stanu pacjentów: 2,0 (zakres 1-5).

#### 2.5.4.3.1 Kategorie wyników skali CGI-S

Jedynie w badaniu *Kramer 2010* nie podano wartości początkowych, końcowych, ani zmian wyników skali CGI-S w badanych grupach. Dane dotyczące skali CGI-S zaprezentowano w badaniu jako liczby i odsetki pacjentów osiągających poszczególne stopnie ciężkości objawów (brak choroby, bardzo łagodny i łagodny łącznie oraz umiarkowany, znaczący i ciężki wraz z bardzo ciężkim). Uzyskane dane umieszczono w poniższej tabeli; w przypadku odnotowania istotnego wyniku ryzyka/korzyści względnej zaznaczono je pogrubionym drukiem.

Tabela 42. Kategorie wyników skali CGI-S w 64. dniu badania; paliperydon vs placebo; badanie *Kramer 2010*.

Kategoria skali CGI-S	Paliperydon			Placebo			RB/RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>							
brak choroby, bardzo łagodny, łagodny	63	19	30%	66	7	11%	<b>2,84 (1,33, 6,25); NNT = 5 (4; 17)</b>
umiarkowany	63	21	33%	66	26	39%	0,85 (0,53; 1,33); NS
znaczący	63	12	19%	66	15	23%	0,84 (0,43; 1,62), NS
ciężki, bardzo ciężki	63	11	17%	66	18	27%	0,64 (0,33; 1,22); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>							
brak choroby, bardzo łagodny, łagodny	68	27	40%	66	7	11%	<b>3,74 (1,82, 7,98); NNT = 4 (3; 7)</b>
umiarkowany	68	19	28%	66	26	39%	0,71 (0,44; 1,14); NS

Kategoria skali CGI-S	Paliperydon			Placebo			RB/RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
znaczący	68	19	28%	66	15	23%	1,23 (0,69; 2,21); NS
ciężki, bardzo ciężki	68	3	4%	66	18	27%	<b>0,16 (0,05; 0,48); NNT = 5 (3; 10)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu podano informację, że obie dawki paliperydonu wykazały wyższą skuteczność w redukcji punktacji skali CGI-S w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,004$ ). Po 64 dniach terapii w grupie paliperydonu w dawce 50 mg eq. najwięcej chorych osiągnęło umiarkowany stopień objawów w skali CGI-S (33%), podobne obserwacje poczyniono w grupie placebo (39%), podczas gdy najwięcej pacjentów z grupy paliperydonu stosowanego w dawce 100 mg (40%) wykazywało stopień łagodny, bardzo łagodny objawów lub brak choroby według skali CGI-S. W grupach obydwu badanych dawek paliperydonu istotną różnicę w porównaniu do placebo odnotowano w przypadku kategorii określającej łagodny, bardzo łagodny stopień objawów lub ich brak. Prawdopodobieństwo uzyskania tego stanu zdrowia było w grupie dawki 50 mg eq. paliperydonu prawie 3-krotnie, a w grupie dawki 100 mg eq. paliperydonu prawie 4-krotnie wyższe niż w placebo (odpowiednio:  $RB_{50 \text{ mg eq.}} = 2,84$  [95% CI: 1,33; 6,25] i  $RB_{100 \text{ mg eq.}} = 3,74$  [95% CI: 1,82; 7,98]). Obliczony wskaźnik NNT wyniósł odpowiednio 5 (95% CI: 4; 17) i 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza, że lecząc 5 pacjentów paliperydonem w dawce 50 mg eq. lub 4 chorych w dawce 100 mg eq. zamiast placebo, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek chorego z objawami w stopniu łagodnym lub bardzo łagodnym lub z brakiem objawów choroby. Znamienne różnice między paliperydonem w dawce 100 mg eq. a placebo odnotowano także w przypadku stwierdzenia u chorych objawów ciężkich lub bardzo ciężkich. Ryzyko występowania tej kategorii skali CGI-S było o 84% niższe w grupie paliperydonu w porównaniu do placebo:  $RR = 0,16$  (95% CI: 0,05; 0,48). Parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 3; 10), więc zastosowanie paliperydonu w dawce 100 mg eq. zamiast placebo u 5 chorych, będzie skutkowało uniknięciem jednego dodatkowego przypadku chorego z objawami ciężkimi lub bardzo ciężkimi. W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano istotnych różnic między badanymi grupami.

#### 2.5.4.4 Odpowiedź na leczenie

Powyższy punkt końcowy oceniono w badaniach *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. We wszystkich badaniach odpowiedź na leczenie definiowano jako przynajmniej 30% redukcję całkowitego końcowego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej. W poniższej tabeli zebrano liczby i odsetki pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w poszczególnych badaniach. Znamienne różnice między badanymi grupami przedstawiono za pomocą pogrubionego druku.

Tabela 43. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Paliperydon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>							
<i>Nasrallah 2010</i>	129	59*	45,7%	125	39*	31,2%	<b>1,47 (1,07; 2,03); p = 0,015</b>
<i>Pandina 2010</i>	155	52*	33,5%	160	32*	20,0%	<b>1,68 (1,15; 2,46); p = 0,007</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>							
<i>Gopal 2010</i>	93	32*	34%	132	32*	24%	1,42 (0,94; 2,14); NS
<i>Kramer 2010</i>	63	21	33%	66	9	14%	<b>2,44 (1,25; 4,92); p = 0,007</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	128	48*	37,5%	125	39*	31,2%	1,20 (0,86; 1,70); p = 0,27
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>							
<i>Gopal 2010</i>	93	37*	39%	132	32*	24%	<b>1,64 (1,11; 2,43); p &lt; 0,02</b>
<i>Kramer 2010</i>	68	25	37%	66	9	14%	<b>2,70 (1,40; 5,34); p = 0,002</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	129	67*	51,9%	125	39*	31,2%	<b>1,66 (1,23; 2,28); p &lt; 0,001</b>
<i>Pandina 2010</i>	161	52*	41,0%	160	32*	20,0%	<b>1,61 (1,11; 2,37); p &lt; 0,001</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>							
<i>Pandina 2010</i>	160	64*	40,0%	160	32*	20,0%	<b>2,00 (1,40; 2,89); p &lt; 0,001; NNT = 5 (4; 10)</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

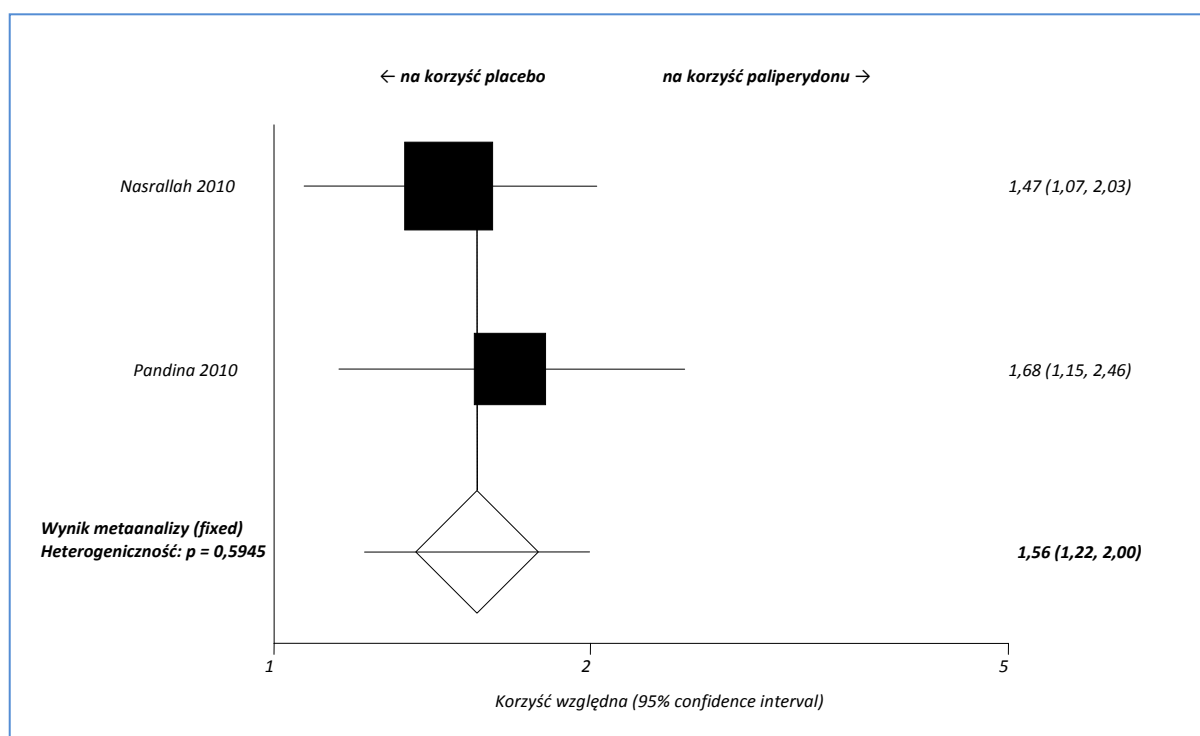
We wszystkich ocenianych dawkach paliperydonu odpowiedź na leczenie zaobserwowano u większego odsetka pacjentów w porównaniu do grupy placebo. Dla dawki 25 mg eq. paliperydonu odsetki te wynosiły 33,5% i 45,7%, dla 50 mg eq. obejmowały przedział od 33 do 37,5%, w dawce 100 mg eq. paliperydonu mieściły się w zakresie od 37 do 51,9%, dla dawki 150 mg eq. osiągnęły wartość 40,0%, podczas gdy w grupie placebo wahały się między 14 a 31,2%.

Informacje o odsetkach pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie definiowaną jako przynajmniej 30% redukcję całkowitego końcowego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej dla dawki paliperydonu 150 mg eq. przedstawiono jedynie w publikacji *Pandina 2010*. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 40,0% chorych leczonych paliperydonem oraz 20,0% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Korzyść względna uzyskania odpowiedzi na leczenie była 2-krotnie wyższa

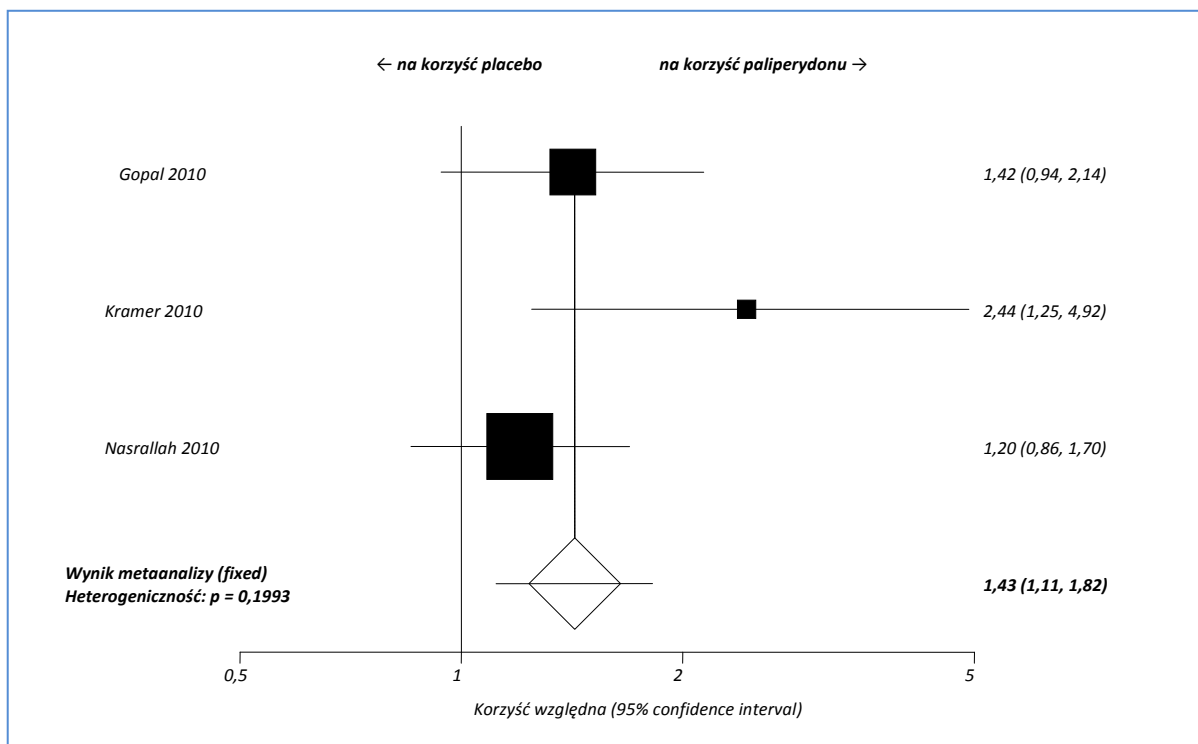
wśród pacjentów leczonych paliperydonem niż u chorych przyjmujących placebo: RB = 2,00 (95% CI: 1,40; 2,89) – obserwowana różnica między grupami była znamienna statystycznie  $p < 0,001$ . Uzyskana wartość NNT wynosząca 5 (95% CI: 4; 10) pozwala sądzić, że podanie 5 pacjentom paliperydonu w dawce 150 mg eq. zamiast placebo będzie skutkowało jednym dodatkowym przypadkiem uzyskania przynajmniej 30% redukcji całkowitego końcowego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej.

Dla pozostałych dawek paliperydonu (25, 50 i 100 mg eq.) możliwe było wykonanie statystycznej syntezy wyników. Poniższe wykresy przedstawiają rezultaty określenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupach paliperydonu względem placebo.

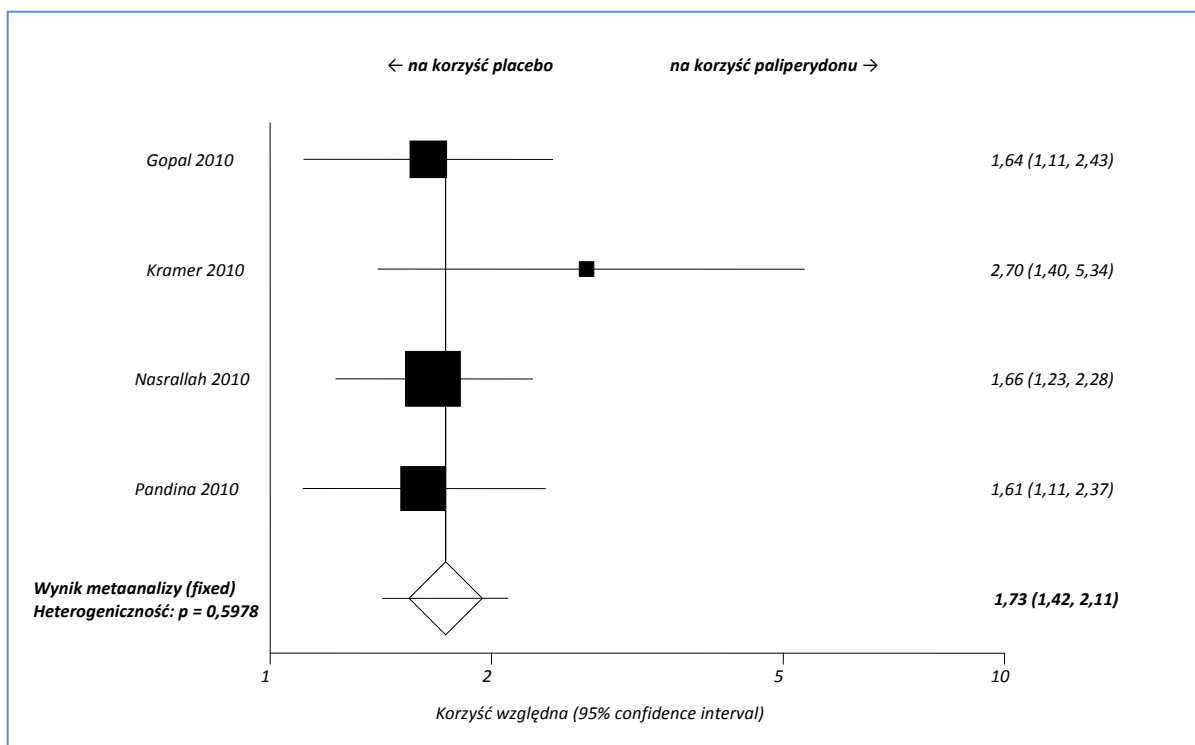
Wykres 33. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 34. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 35. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Metaanalizy danych wyjściowych dla wszystkich trzech dawek paliperydonu (25, 50 i 100 mg eq.) wykazały, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako przynajmniej



30% redukcja całkowitego końcowego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej jest większe odpowiednio o 56%, 43% i 73% w grupie chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy kontrolnej: odpowiednio  $RB_{25 \text{ mg eq.}} = 1,56$  (95% CI: 1,22; 2,00),  $RB_{50 \text{ mg eq.}} = 1,43$  (95% CI: 1,11; 1,82) i  $RB_{100 \text{ mg eq.}} = 1,73$  (95% CI: 1,42; 2,11). Wszystkie rezultaty były istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0004$ ;  $p = 0,0048$  i  $p < 0,0001$ ). Obliczony parametr NNT dla paliperydonu 25 mg eq. wyniósł 8 (95% CI: 5; 17), co oznacza, że zastosowanie paliperydonu w tej dawce zamiast placebo u 8 chorych będzie skutkowało jednym dodatkowym przypadkiem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Zbliżone wartości współczynnika NNT występują również dla dawek 50 i 100 mg eq. paliperydonu (parametry wyniosły 10 [95% CI: 6; 34] i 6 [95% CI: 5; 10]) i dowodzą, że lecząc odpowiednio 10 i 6 chorych paliperydonem zamiast placebo należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku uzyskania przynajmniej 30% redukcji całkowitego końcowego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej. Wszystkie powyższe obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ponieważ surowe dane nie wykazywały znamiennej heterogeniczności (poczynając od dawki najmniejszej paliperydonu  $p = 0,5945$ ,  $p = 0,1993$  i  $p = 0,5978$ ).

#### **Analizy post-hoc badania Pandina 2010**

Poniższa tabela przedstawia informacje z badania *Pandina 2010* dotyczące liczby i odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

*Tabela 44. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w określonych podgrupach; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).*

Badanie <i>Pandina 2010</i>	Paliperydon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>							
<i>Alphs 2011</i>	72	26*	36,1%	83	13*	15,7%	<b>2,31 (1,30; 4,15); p = 0,014</b>
<i>Sliwa 2011</i>	53	14*	26,4%	57	11*	19,3%	1,37 (0,69; 2,72); p = 0,149
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>							
<i>Alphs 2011</i>	72	25*	34,7%	83	13*	15,7%	<b>2,22 (1,25; 4,00); p = 0,026</b>
<i>Sliwa 2011</i>	58	25*	43,1%	57	11*	19,3%	<b>2,23 (1,25; 4,13); p = 0,09^</b>

Badanie <i>Pandina 2010</i>	Paliperydon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>							
<i>Alphs 2011</i>	85	35*	41,2%	83	13*	15,7%	<b>2,63 (1,53; 4,62); p &lt; 0,001</b>
<i>Sliwa 2011</i>	48	23*	47,9%	57	11*	19,3%	<b>2,48 (1,38; 4,58); p = 0,002</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^^ obserwowane różnice w istotności między wartością p podaną w publikacji *Sliwa 2011*, a znamiennością obliczonej przez autorów raportu korzyści względnej wynikają z faktu, że do obliczenia różnicy w odsetkach odpowiedzi w badaniu użyto modelu Cochran-Mantel-Haenszela z krajem jako czynnikiem kontrolującym.

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest około 2,3, 2,2 i 2,6 razy większe niż w grupie placebo – odpowiednio dla dawek 25, 100 i 150 mg eq. korzyść względna wyniosła 2,31 (95% CI: 1,30; 4,15),  $p = 0,014$ ; 2,22 (95% CI: 1,25; 4,00),  $p = 0,026$  i 2,63 (95% CI: 1,53; 4,62),  $p < 0,001$ . Były to wyniki zgodne z tymi dla populacji ogólnej badania, w przeciwieństwie do rezultatów obserwowanych w podgrupie chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, gdzie istotne różnice na korzyść paliperydonu (uwzględniając wartości p podane w publikacji *Sliwa 2011*) odnotowano jedynie dla dawki 150 mg eq. – RB = 2,48 (95% CI: 1,38; 4,58),  $p = 0,002$ .

Ponadto w analizie *post-hoc Bossie 2011* przedstawiono liczby i odsetki chorych wykazujących odpowiedź na leczenie po pierwszej (150 mg eq.) i drugiej dawce paliperydonu (25, 100 lub 150 mg eq.). Uzyskane informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 45. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperydon vs placebo; ocena po 1. i 2. dawce leczenia; badanie Pandina 2010 (Bossie 2011).*

Dawka	Paliperydon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
<b>4. dzień badania</b>							
150 mg eq.	476	40*	8,3%	160	8*	5,2%	1,68 (0,83; 3,48); p = 0,180
<b>8. dzień badania</b>							
150 mg eq.	476	89*	18,7%	160	22*	13,8%	1,36 (0,90; 2,10); p = 0,143
<b>22. dzień badania</b>							
25 mg eq.	155	48*	31,0%	160	32*	20,0%	<b>1,55 (1,05; 2,29); p = 0,022</b>
100 mg eq.	161	44*	27,3%				1,37 (0,92; 2,04); p = 0,133

Dawka	Paliperydon			Placebo			RB (95% CI)*; p
	N	n	%	N	n	%	
150 mg eq.	160	44*	27,6%				1,38 (0,93; 2,05); p = 0,121
<b>36. dzień badania</b>							
25 mg eq.	155	48*	31,0%				<b>1,50 (1,03; 2,21); p = 0,036</b>
100 mg eq.	161	59*	36,6%	160	33*	20,6%	<b>1,78 (1,24; 2,57); p = 0,002</b>
150 mg eq.	160	51*	31,9%				<b>1,55 (1,06; 2,26); p = 0,019</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie była istotnie wyższa dla wszystkich dawek paliperydonu w porównaniu do placebo jedynie w 36. dniu badania – odpowiednio korzyść względna wyniosła 1,50 (95% CI: 1,03; 2,21),  $p = 0,036$ ; 1,78 (95% CI: 1,24; 2,57),  $p = 0,002$  i 1,55 (95% CI: 1,06; 2,26),  $p = 0,019$ . W 22. dniu badania istotne różnice na korzyść aktywnej interwencji odnotowano jedynie dla najmniejszej stosowanej w badaniu dawki paliperydonu ( $p = 0,022$ ). W przypadku pozostałych porównań nie zaobserwowano znamienych różnic w ocenie powyższego punktu końcowego.

#### 2.5.4.5 Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono jedynie w publikacji *Hough 2010*, gdzie stanowił on główny punkt końcowy. Nawrót choroby zdefiniowano jako spełnienie przynajmniej jednego warunku:

- hospitalizacja (przymusowa lub dobrowolna) z powodu objawów schizofrenii;
- 25% wzrost całkowitej punktacji skali PANSS w czasie dwóch następujących po sobie ocen u pacjentów z wynikiem  $> 40$  uzyskany podczas randomizacji lub wzrost o 10 punktów u chorych z wynikiem  $\leq 40$  uzyskany podczas randomizacji;
- rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie, myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka i klinicznie istotne agresywne zachowanie;
- wzrost ustalonych wcześniej poszczególnych punktów danych podskali w skali PANSS (urojeń, dezorganizacji myślenia koncepcyjnego, omamów, podejrzliwości, wrogości oraz braku współpracy) w czasie dwóch następujących po sobie ocenach o  $\geq 5$  u chorych, którzy podczas randomizacji uzyskali wynik  $\leq 3$ , lub o  $\geq 6$  u pacjentów z wynikiem 4 podczas randomizacji.

W analizie końcowej zaobserwowano, że podczas okresu podwójnie zaślepionego badania *Hough 2010* u pacjentów z grupy paliperydonu nawrót choroby występował znamienne później niż w przy-

padku chorych z grupy placebo ( $p < 0,0001$ ) – dane te są zgodne z rezultatami analizy wstępnej (z ang. *interim* – zaplanowanej w momencie wystąpienia 68 przypadków nawrotów), gdzie różnice między grupami także były istotne statystycznie na korzyść aktywnego leczenia:  $p < 0,0001$ ;  $\chi^2 = 29,41$ .

Hazard względny uzyskany na podstawie analizy końcowej wyniósł 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28) i był znamieny statystycznie, co oznacza, że w grupie placebo ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było około 3,5-krotnie wyższe niż w grupie paliperydonu w każdym punkcie czasowym.

Dodatkowo analiza wstępna wykazała, że mediana czasu do wystąpienia nawrotu wyniosła 163 dni w grupie placebo, natomiast w grupie interwencji aktywnej nie udało się oszacować tej wartości.

Głównymi przyczynami wystąpienia nawrotu według analizy wstępnej przeprowadzonej przez autorów badania były: wzrost całkowitego wyniku skali PANSS oraz wzrost punktacji poszczególnych punktów końcowych tej skali.

#### 2.5.4.6 Nawrót choroby

Częstość występowania nawrotów choroby określono jedynie w badaniu *Hough 2010*. W badaniu wykonano dwie analizy: wstępną oraz końcową (zaplanowane w momencie wystąpienia odpowiednio 68 i 136 przypadków nawrotów). Rezultaty z obu analiz przedstawiono w poniższej tabeli, a w przypadku wystąpienia znamiennego ryzyka względnego wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 46. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, paliperydon vs placebo, Hough 2010.

Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
<b>Analiza wstępna</b>						
156	15	10%	156	53	34%	<b>0,28 (0,17; 0,47); NNT = 5 (4; 7)</b>
<b>Analiza końcowa</b>						
205	36	18%	203	97	48%	<b>0,37 (0,26; 0,51); NNT = 4 (3; 5)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, jak i końcowej w grupie paliperydonu obserwowano istotnie mniejszy odsetek chorych z nawrotem choroby w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: 10% vs 34% i 18% vs 48%). Ryzyko względne wystąpienia nawrotu choroby było o 72% i 63% niższe odpowiednio według analizy wstępnej i końcowej w grupie pacjentów przyjmujących

paliperydon w porównaniu do placebo (RR = 0,28 [95% CI: 0,17; 0,47] i RR = 0,37 [95% CI: 0,26; 0,51], oba wyniki były znamienne statystycznie). Parametr NNT oszacowany na podstawie danych z analizy końcowej wyniósł 4 (95% CI: 3; 5) oraz 5 (95% CI: 4; 7) w przypadku analizy wstępnej, co wskazuje, że podanie 4 oraz 5 chorym paliperydonu zamiast placebo spowoduje uniknięcie jednego dodatkowego przypadku nawrotu choroby.

#### 2.5.4.7 Jakość snu

Powyższy punkt końcowy analizowano w badaniu *Pandina 2010* wykorzystując analogową skalę wizualną (z ang. *Visual Analogue Scale*), w której większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia pacjenta. W badaniu odnotowano, iż zarówno w przypadku dawki 100, jak i 150 mg eq. zaobserwowano istotną poprawę od wartości początkowej w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,03$ ).

#### 2.5.4.8 Senność w ciągu dnia

Dodatkowym punktem końcowym w badaniu *Pandina 2010* była ocena senności chorych w ciągu dnia z wykorzystaniem analogowej skali wizualnej (z ang. *Visual Analogue Scale*). W żadnej z grup paliperydonu nie odnotowano znamiennej poprawy od wartości początkowej w porównaniu do placebo ( $p \geq 0,26$ ).

### 2.5.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa stosowania paliperydonu w porównaniu do placebo oparto o pięć badań z randomizacją: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Uwzględniono wszystkie działania niepożądane oceniane w tych badaniach, obliczając ryzyko względne w przypadku oceny danych dychotomicznych, oraz różnicę średnich w przypadku danych ciągłych. Tam gdzie było to możliwe, obliczono współczynnik NNT/NNH. W przypadku zgodnych punktów końcowych, kiedy dostępne były dane z więcej niż jednego badania, wykonano metaanalizę. Włączone próby kliniczne pozwoliły na analizę bezpieczeństwa paliperydonu w zakresie dawek 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. oraz dawki dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta.

We wszystkich badaniach, oprócz danych przedstawionych w tekście publikacji, odsetki pacjentów u których odnotowano poszczególne działania niepożądane przedstawiono w formie wykresu, konieczne więc było ich odczytanie za pomocą programu komputerowego.

W przypadku, gdy w badaniu podano informację na temat częstości danego działania niepożądanego w poszczególnych grupach paliperydonu, w poniższej analizie nie przedstawiano informacji na temat częstości tego działania niepożądanego w grupie chorych stosujących paliperydon ogółem.

Poza rezultatami z głównych publikacji do włączonych badań poniżej przedstawiono również informacje z czterech analiz *post-hoc* do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*) i dwóch dodatkowych publikacji pełnotekstowych i jednego doniesienia konferencyjnego do badania *Hough 2010* (odpowiednio *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* oraz *Sliwa 2012a*), a także dane z otwartej fazy dodatkowej badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*).

We wszystkich analizowanych badaniach opisywane działania niepożądane definiowano jako TEAEs (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*), a więc działania niepożądane, które nie występowały przed rozpoczęciem terapii lub występowały przed rozpoczęciem leczenia, ale w jego trakcie nastąpiło zwiększenie ich intensywności.

### 2.5.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

Łączną ocenę jakiegokolwiek działań niepożądanych przedstawili autorzy wszystkich włączonych do niniejszej analizy bezpieczeństwa badań (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*). Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon (łącznie wszystkie dawki)</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	252	199*	79%	135	103*	76%	1,04 (0,93; 1,17); NS
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	91	44%	203	91	45%	0,99 (0,80; 1,23); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	bd.	66-75%	127	91*	72%	bd.
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	488	bd.	60,0-63,2%	164	107*	65,2%	bd.
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	51*	65%	84	54*	64%	1,00 (0,80; 1,27); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	50*	60%	84	54*	64%	0,93 (0,73; 1,18); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

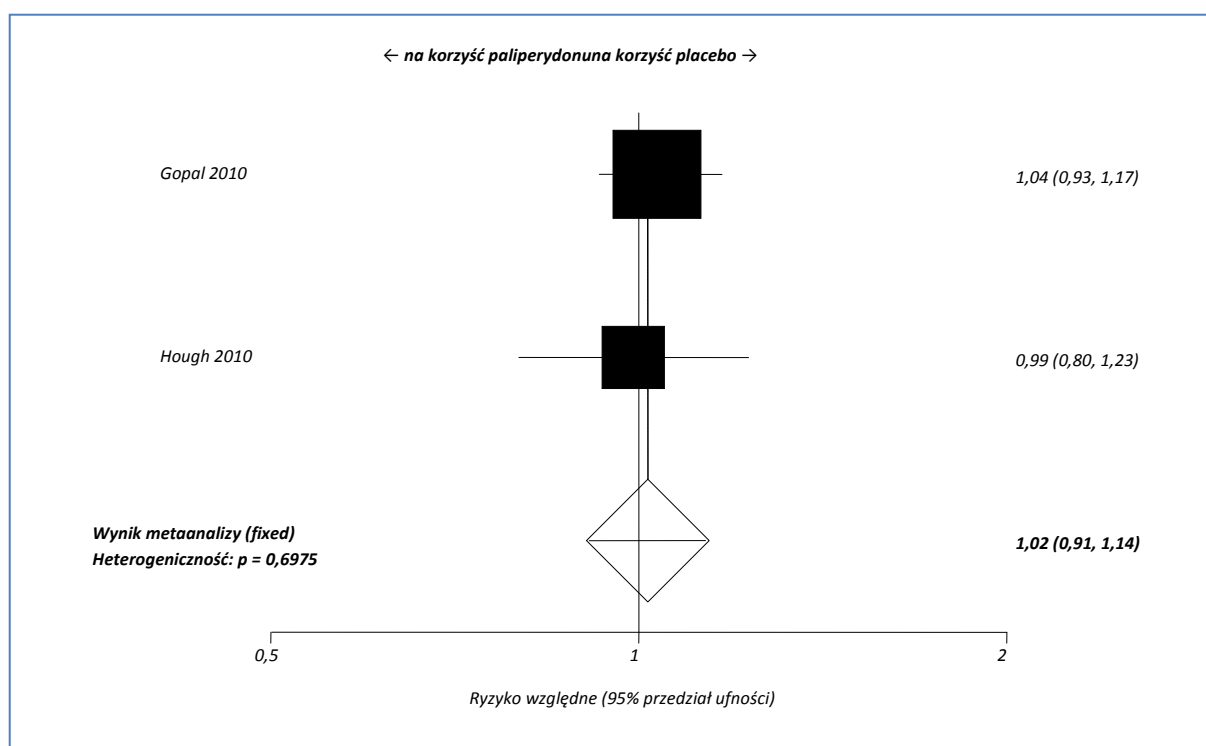
Niezależnie od dawki paliperydonu oraz długości okresu obserwacji, badacze nie wykazali znamienych różnic w częstościach występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych rozpatrywanych łącz-

nie w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Odsetki pacjentów odnotowujących jakiegokolwiek działania niepożądane wahały się w szerokich granicach, między 44% a 79%.

W dwóch przypadkach (badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*) autorzy ograniczyli się do stwierdzenia, że częstości omawianego punktu końcowego były podobne we wszystkich ocenianych grupach.

Wyniki przedstawione w publikacjach *Gopal 2010* oraz *Hough 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Rezultaty obliczeń zilustrowane zostały na poniższym wykresie.

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego; paliperydon (łącznie dla wszystkich dawek) vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Hough 2010*.



Wynik przeprowadzonej metaanalizy danych pochodzących z publikacji *Gopal 2010* oraz *Hough 2010* uniemożliwia wnioskowanie o ryzyku występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego ocenianego łącznie wśród pacjentów leczonych przy pomocy paliperydonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, jej wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,7659$ ). Wykorzystane badania cechowały się nieistotną heterogenicznością, stąd w obliczeniach zastosowany został model efektów stałych ( $p = 0,6975$ ).

### Analizy *post-hoc* badania *Pandina 2010*

Poniższa tabela przedstawia informacje o liczbie i odsetku chorych z podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i z podgrupy chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 48. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	49	68,1%	83	57	68,7%	0,99 (0,79; 1,23); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	39	73,6%	57	37	64,9%	1,13 (0,88; 1,47); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	53	73,6%	83	57	68,7%	1,07 (0,87; 1,32); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	36	62,1%	57	37	64,9%	0,96 (0,72; 1,27); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	55	64,7%	83	57	68,7%	0,94 (0,76; 1,17); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	32	66,7%	57	37	64,9%	1,03 (0,77; 1,36); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych podgrupach chorych z badania *Pandina 2010* nie odnotowano znamienych różnic między aktywną interwencją a placebo w ocenie powyższego punktu końcowego – obserwowane wartości ryzyka względnego nie osiągnęły znamienności statystycznej w żadnym z przeprowadzonych porównań, co jest zgodne z wnioskami dla populacji ogólnej próby przedstawionymi przez autorów badania.

W trzeciej analizie *post-hoc* *Bossie 2011* do badania *Pandina 2010* podano, że odsetki chorych z co najmniej jednym działaniem w ciągu pierwszego tygodnia badania były podobne w grupie chorych, którzy otrzymali paliperydon w dawce 150 mg eq. w 1. dniu badania i grupie placebo – 38,0% (181/476) vs 43,1% (69/160); RR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,10) (obliczenia autorów raportu). Częstość występowania omawianego działania niepożądanego w okresie miesiąca od podania właściwych dawek leku w 8. dniu badania również nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami palipe-



rydonu (25, 100 lub 150 mg eq.) a placebo (odpowiednio 36,8% [57/155], 38,5% [62/161], 41,3% [66/160] vs 41,3% [66/160]) – wartości obliczonego przez autorów raportu ryzyka względnego wyniosły odpowiednio 0,88 (95% CI: 0,67; 1,17), 0,93 (95% CI: 0,71; 1,22) i 1,00 (95% CI: 0,77; 1,30).

Ponadto w analizie *post-hoc* do badania *Pandina 2010 (Bossie 2011a)* przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania paliperydonu w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią  $\leq$  5 lat). W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat odsetka chorych z tej podgrupy z jakimkolwiek działaniem niepożądanym zaobserwowanym w dniach 1.-7. oraz 8.-36. wraz z zestawieniem ich z wynikami dla populacji ogólnej.

*Tabela 49. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq$  5 lat); badanie Pandina 2010 (Bossie 2011a).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Populacja	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>1.-7. dzień badania (dawka inicjująca paliperydonu – 150 mg eq.)</b>								
<i>Bossie 2011a</i>	analizowana podgrupa	109	41**	37,6%	37	11**	29,7%	1,27 (0,76; 2,25); NS
	populacja ogólna	476	181	38,0%	160	69	43,1%	0,88 (0,72; 1,10); NS
<b>8.-36. dzień badania (1. podanie przepisanej dawki paliperydonu – 100 mg eq.)</b>								
<i>Bossie 2011a</i>	analizowana podgrupa	39	16	41,0%	37	14	37,8%	1,08 (0,62; 1,91); NS
	populacja ogólna	161	62	38,5%	160	66	41,3%	0,93 (0,71; 1,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w publikacji podano, że szereg obserwowanych działań niepożądanych stwierdzano jedynie u jednego lub dwóch chorych – n = 2: ból zęba, wymioty, ból mięśni; n = 1: agresja, schizofrenia, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, nudności, zawroty głowy, wysiłkowe zawroty głowy, senność, parkinsonizm, sedacja, osłabienie, zmęczenie, bóle pleców, napięcie mięśniowe, sztywność mięśniowa, bóle kończyn, nadmierna potliwość, czyrak, zapalenie ślinianki, zakażenie wirusowe, przewracanie oczami, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie wagi, bradykardia zatokowa, mlekotok, niedrożność nosa.

NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno  $\leq$  5 lat) zarówno w tygodniu po podaniu dawki inicjującej, jak i w ciągu miesiąca po drugim podaniu badanych leków częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych była większa wśród chorych otrzymujących aktywną interwencję w porównaniu do placebo (odpowiednio: 37,6% vs 29,7% i 41,0% vs 37,8%). Odmienne dla populacji ogólnej częstość ta była większa w grupie placebo w porównaniu do paliperydonu – odpowiednio 41,3% vs 38,0% i 41,3% vs 38,5%. W żadnej z analizowanych populacji różnice te nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej.

### 2.5.5.2 Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące oceny częstości poważnych działań niepożądanych opisane w publikacjach *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* zestawione zostały w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 50. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; paliperydon vs placebo; badania *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon łącznie dla wszystkich dawek</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	11	5%	203	26	13%	<b>0,42 (0,21; 0,81); NNT = 14 (8; 52)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	163	13	8%	84	6	7%	1,12 (0,46; 2,77); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	bd.	8-14%	127	23*	18%	bd.
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	15*	9,4%	164	23*	14%	0,67 (0,36; 1,22); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	22*	13,3%	164	23*	14%	0,95 (0,56; 1,63); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	13*	8,0%	164	23*	14%	0,57 (0,30; 1,07); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

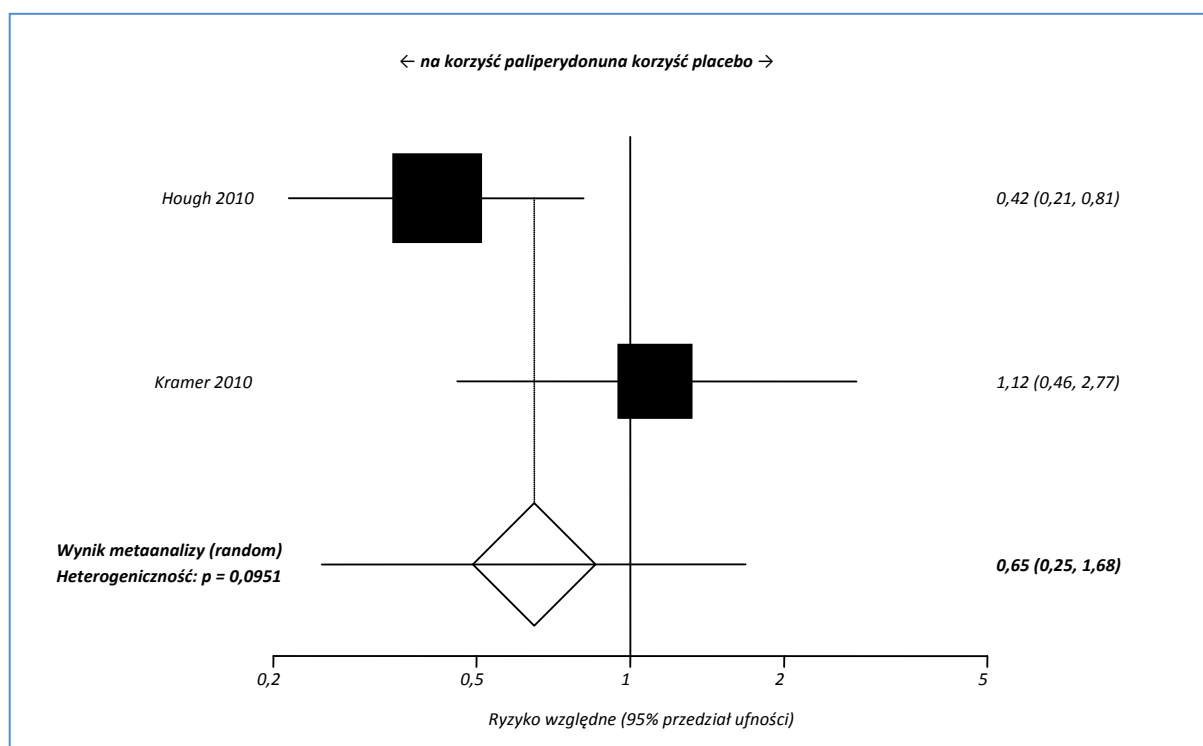
Autorzy publikacji *Hough 2010* oraz *Nasrallah 2010* opisali niższą częstość występowania poważnych działań niepożądanych w grupie chorych otrzymujących paliperydon w porównaniu do grupy placebo. W pierwszym przypadku ryzyko względne wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób przyjmujących paliperydon wyniosło 0,42 (95% CI: 0,21; 0,81) i wynik ten był istotny statystycznie (NNT = 14 [95% CI: 8; 52]), natomiast w badaniu *Nasrallah 2010* przedstawiona została jedynie informacja, że pacjenci otrzymujący placebo notowali wyższy od pozostałych grup odsetek występowania poważnych działań niepożądanych, bez szczegółów dotyczących wnioskowania. Wyniki pozostałych porównań nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

W publikacjach *Kramer 2010* i *Pandina 2010* podano także, że najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych stosujących paliperydon było pogorszenie objawów schizofrenii oraz zaburzenia psychotyczne – w pierwszym badaniu były one najczęstsze również w grupie kontrolnej. Ponadto w badaniu *Kramer 2010* jako poważne oceniono także: wzrost aktywności enzymów

wątrobowych, depresję oraz myśli samobójcze, pobudzenie psychomotoryczne oraz omdlenie (każde wystąpiło u jednego chorego). W publikacji *Gopal 2010* nie odnaleziono danych na temat częstości poważnych działań niepożądanych w poszczególnych grupach badania – autorzy badania zamieścili jedynie informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi z tej grupy były schizofrenia i zaburzenia psychotyczne, co było zgodne z obserwacjami z badania *Pandina 2010*. Podobnie autorzy badania *Hough 2010* podali, że najczęstsze poważne działania niepożądane były związane z zaburzeniami psychicznymi.

Dane dostępne w publikacjach *Hough 2010* oraz *Kramer 2010* umożliwiły wykonanie metaanalizy ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych wśród chorych leczonych przy pomocy paliperydonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki zaprezentowane zostały na poniższym wykresie.

Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; paliperydon (łącznie wszystkie dawki) vs placebo; badania *Hough 2010* i *Kramer 2010*.



Przeprowadzone obliczenia uniemożliwiają wnioskowanie o ryzyku występowania poważnych działań niepożądanych wśród chorych przyjmujących paliperydon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Ryzyko względne wyniosło w tym przypadku 0,65 (95% CI: 0,25; 1,68), jednak wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,3733$ ). Z uwagi na istotną heterogeniczność danych wyjściowych, do obliczeń zastosowano model efektów losowych ( $p = 0,0951$ ).

### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010*

W publikacji *Bossie 2011* podano, że w pierwszym tygodniu badania *Pandina 2010* zaobserwowano tylko jedno poważne działanie niepożądane – był to przypadek pogorszenia objawów schizofrenii, który stwierdzono u chorego z grupy placebo. W kolejnym okresie wziętym pod uwagę w analizie (od 8. do 36. dnia badania) częstość poważnych działań niepożądanych była większa i wyniosła w grupie chorych otrzymujących poszczególne dawki paliperydonu 6,1% (29/476), a w grupie placebo 6,3% (10/160). Obserwowane różnice między paliperydonem (bez względu na dawkę) a placebo nie osiągnęły istotności statystycznej – RR = 0,97 (95% CI: 0,50; 1,94) (obliczenia autorów raportu). Poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w grupie placebo były: ciężka psychoza (1 chory), zmiana wyniku elektrokardiogramu (1), ból w klatce piersiowej niezwiązany z chorobą serca (1), zaburzenia urojeniowe o charakterze prześladowczym (1), zaburzenia psychotyczne (2) i pogorszenie objawów schizofrenii (5). Z kolei w grupie paliperydonu w dawce 100 mg eq. odnotowano poważne przypadki lęku (1 chory), schizofrenii o typie paranoidalnym (1), zaburzenia psychotyczne (4) oraz pogorszenia objawów schizofrenii (4). W pozostałych grupach paliperydonu obserwowano następujące poważne działania niepożądane: dla dawki 25 mg eq. pobudzenie (1 chory), depresję (1), omamy słuchowe (1), bezsenność (1), omdlenie (1), zapalenie uchyłków (1), zaburzenia psychotyczne (2), myśli samobójcze (3) i pogorszenie objawów schizofrenii (5), a dla dawki 150 mg eq. lęk (1), depresję (1), udar naczyniowy mózgu (1) oraz pogorszenie objawów schizofrenii (4). U żadnego z chorych nie odnotowano więcej niż 1 poważnego działania niepożądanego.

#### 2.5.5.3 Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Wpływ działań niepożądanych na przerwanie leczenia oceniano we wszystkich włączonych do niniejszej analizy bezpieczeństwa paliperydonu (w porównaniu do placebo) badaniach (*Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010*). Szczegółowe wyniki zestawione zostały w poniższej tabeli. Wartości znamienne statystycznie wyróżnione zostały pogrubioną czcionką.

Tabela 51. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon łącznie dla wszystkich dawek</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	488	bd.	6,1-8,0%	164	11*	6,7%	bd.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	3	1%	203	1	<1%	2,97 (0,43; 20,65); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	8	6,1%*	127	8	6,3%*	0,98 (0,39; 2,44); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8	8,5%*	135	13	9,6%*	0,88 (0,39; 1,99); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	2	3%	84	8	10%	0,27 (0,07; 1,06); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	2*	2%	127	8	6,3%*	0,25 (0,06; 1,00); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	2,1%*	135	13	9,6%*	<b>0,21 (0,05; 0,82); NNT = 14 (8; 71)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2	2%	84	8	10%	0,25 (0,06; 1,00); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	6	4,6%*	127	8	6,3%*	0,73 (0,27; 1,95); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	2	6,7%*	135	13	9,6%*	0,69 (0,18; 2,48); NS

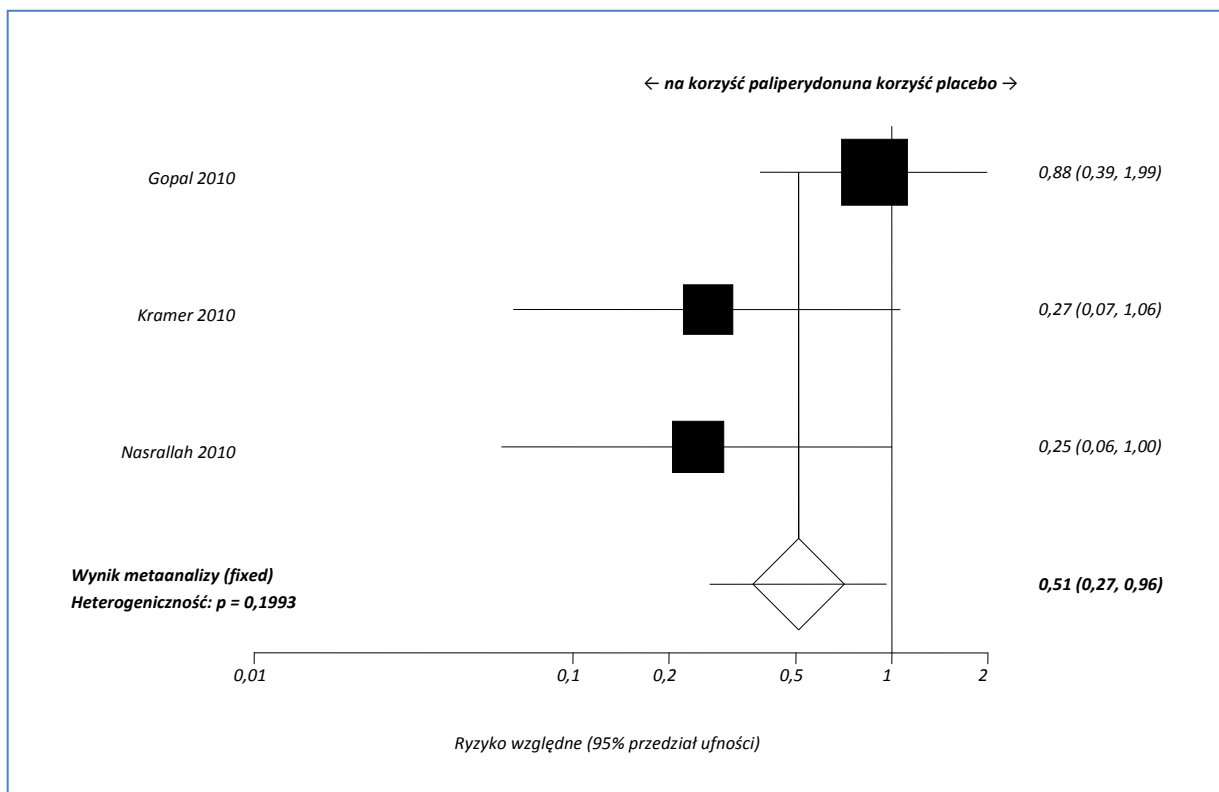
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Z wyjątkiem porównania dawki 100 mg eq. paliperydonu, dla której autorzy publikacji *Gopal 2010* wykazali istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do placebo (RR wyniosło 0,21 [95% CI: 0,05; 0,82]), odsetki chorych przerywających terapię nie różniły się istotnie między obserwowanymi grupami, jednak we wszystkich przypadkach wyższe były wśród chorych otrzymujących placebo.

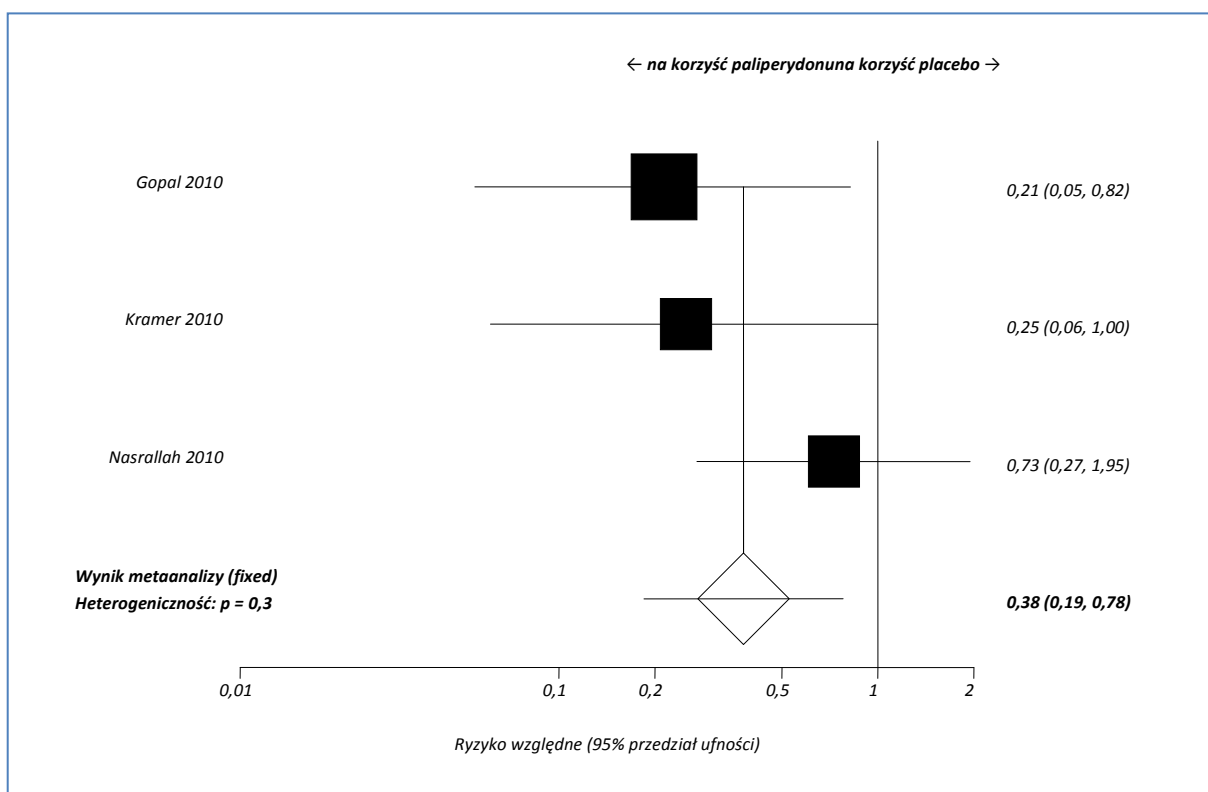
W publikacji *Nasrallah 2010* podano także, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były pogorszenie objawów schizofrenii i pobudzenie, z kolei w badaniu *Kramer 2010* były to zaburzenia psychiatryczne, do których należały trzy przypadki schizofrenii oraz zapalenie miedniczek nerkowych i pęcherza moczowego.

Wyniki pochodzące z publikacji *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla dwóch dawek paliperydonu (50 oraz 100 mg eq. dawek) w porównaniu do chorych przyjmujących placebo. Obliczenia zilustrowane zostały na poniższych wykresach.

Wykres 38. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 39. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Metaanalizy ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych pozwalają wnioskować, że stosowanie paliperydonu zarówno w dawce 50 mg eq., jak i 100 mg eq., wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka przerwania terapii w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Ryzyko względne przerwania leczenia wśród chorych przyjmujących paliperydon w dawce 50 mg eq. wyniosło 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96;), wynik był istotny statystycznie ( $p = 0,038$ ). Współczynnik NNT dla tego porównania wyniósł 25 (95% CI: 13; 278), co oznacza, że lecząc 25 chorych ze schizofrenią paliperydonem w tej dawce zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Stosowanie paliperydonu w dawce 100 mg eq. wiązało się z ryzykiem wystąpienia omawianego punktu końcowego na poziomie 0,38 (95% CI: 0,19; 0,78), w porównaniu do placebo, a wynik był istotny statystycznie ( $p = 0,0081$ ). Współczynnik NNT wyniósł w tym przypadku 20 (95% CI: 12; 60), co należy interpretować jako informację, że zastosowanie paliperydonu w dawce 100 mg eq. zamiast placebo u 20 chorych umożliwi uniknięcie jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Metaanalizy zostały wykonane metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność uwzględnionych danych (odpowiednio  $p = 0,1993$  i  $p = 0,3$ ).

#### **Analizy post-hoc badania Pandina 2010**

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oceniano także w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i z podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*) z badania *Pandina 2010*. Wyniki uzyskane z tych analiz zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 52. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	6	8,3%	83	7	8,4%	0,99 (0,36; 2,68); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	3	5,7%	57	3	5,3%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	7	9,7%	83	7	8,4%	1,15 (0,44; 3,01); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	3	5,2%	57	3	5,3%	
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	5	5,9%	83	7	8,4%	0,70 (0,24; 2,00); NS

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011</i>		48	5	10,4%	57	3	5,3%	1,98 (0,55; 7,21); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych podgrupach dla wszystkich dawek paliperydonu nie zaobserwowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu do placebo.

Dodatkowo w publikacji *Bossie 2011* podano, że odsetki chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszego tygodnia próby wynosiły 0,8% (4/476) w grupie chorych, którzy otrzymali początkową dawkę paliperydonu (150 mg eq.) i 1,3% (2/160) w grupie placebo – różnice między grupami nie były znamienne, RR = 0,67 (95% CI: 0,15; 3,12) (obliczenia autorów raportu). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: refluks żołądkowo-przełykowy, ból kończyn, myśli samobójcze i ból zęba (1 chory), bezsenność, pogorszenie objawów schizofrenii i drżenie (1), zaburzenia psychotyczne (1) oraz ból w miejscu iniekcji (1). Z kolei w grupie placebo jeden chory zakończył przedwcześnie udział w badaniu z powodu pogorszenia objawów schizofrenii, a drugi na skutek pogorszenia objawów schizofrenii oraz wzrostu stężenia aminotransferazy asparaginianowej i stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi. W ciągu kolejnego okresu obserwacji (od 8. do 36. dnia próby) częstość przerwania leczenia w poszczególnych grupach paliperydonu (100 lub 150 mg eq.) i placebo taka sama, odpowiednio 3,1% (5/161), 3,1% (5/160) i 3,1% (5/160). Ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla żadnej z analizowanych dawek paliperydonu nie było istotnie różne w odniesieniu do placebo –  $RR_{100 \text{ mg eq.}} = 0,99$  (95% CI: 0,31; 3,15) i  $RR_{150 \text{ mg eq.}} = 1,00$  (95% CI: 0,32; 3,17) (obliczenia autorów raportu). W grupie paliperydonu w dawce 100 mg eq. do przerwania leczenia u jednego chorego doprowadziło pogorszenie objawów schizofrenii, u kolejnego schizofrenia typu paranoidalnego, u następnego bezsenność, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zaburzenia psychotyczne i ból zęba, a u ostatniego obrzęk w miejscu iniekcji. W grupie paliperydonu w dawce 150 mg eq. działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii u 5 chorych były: zaburzenia psychiczne, ból zęba, lęk, pobudzenie, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, spadek liczby białych krwinek, bezsenność, pogorszenie objawów schizofrenii, udar mózgu oraz wzrost stężenia amylazy we krwi. Z kolei wśród chorych otrzymujących placebo 5 pacjentów przerwało leczenie na skutek następujących działań niepożądanych: wzrostu stężenia aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej (1 chory), nudności i wymiotów (1), zaburzeń urojeniowych typu prześladowczego, sztywności mięśniowo-szkieletowej i drżenia (1), lęku i pogorszenia objawów schizofrenii (1) oraz bezsenności i pogorszenia objawów schizofrenii (1).



W przypadku danych dla grupy chorych leczonych paliperydonem w dawce 25 mg eq. w analizowanej publikacji autorzy raportu stwierdzili niezgodność – w treści publikacji podano, że żaden chorych z tej grupy nie zakończył leczenia z powodu działań niepożądanych w okresie od 8. do 36. dnia badania, z kolei tabela z publikacji wskazuje, że takich pacjentów było 8 (5,2%) – z uwagi na rozbieżność danych w niniejszej analizie nie przedstawiono porównania tej grupy chorych z grupą kontrolną.

W publikacji *Bossie 2010a*, gdzie prezentowano wyniki dla podgrupy chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat), również przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, wyniki podano dla chorych otrzymujących paliperydon w dawce 150/100 mg eq w całym okresie obserwacji. W grupie tej częstość występowania takich działań niepożądanych wyniosła 10,3% (4/39), w porównaniu do 2,7% (1/37) w grupie placebo. Różnice te nie były znamienne statystycznie: RR = 3,79 (95% CI: 0,60; 24,72). Wyniki te były zgodne z obserwacjami w populacji ogólnej, gdzie częstości te wyniosły odpowiednio 6,2% (10/161) oraz 6,9% (11/160), RR = 0,90 (95% CI: 0,40; 2,02).

#### 2.5.5.4 Przerwanie leczenie z powodu braku skuteczności

Informacje na temat częstości przerwania leczenia z powodu braku skuteczności przedstawiono w trzech badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa (*Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*) oraz dodatkowej analizie *Bossie 2011* do badania *Pandina 2010*. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli, a istotne wyniki zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 53. Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu braku skuteczności; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	31	23,8%*	127	45	35,4%*	<b>0,67 (0,46; 0,99); NNT = 9 (5; 246)</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	25	26,6%*	135	48	35,6%*	0,75 (0,50; 1,11); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	23	29,1%*	84	36	42,9%*	0,68 (0,44; 1,03); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	31	24,0%*	127	45	35,4%*	<b>0,68 (0,46; 0,99); NNT = 9 (5; 534)</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	26	26,8%*	135	48	35,6%*	0,75 (0,50; 1,11); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	14	16,7%*	84	36	42,9%*	<b>0,39 (0,23; 0,65);</b>

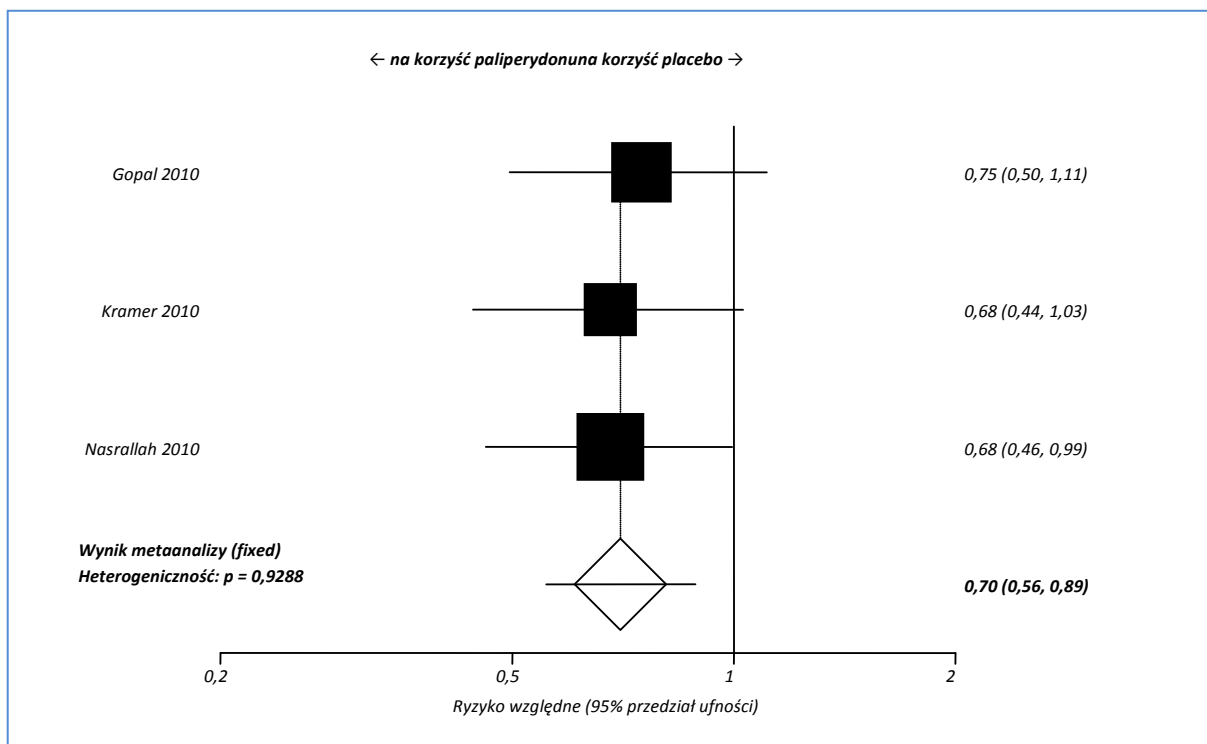
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
								<b>NNT = 4 (3; 8)</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	21	16,0%*	127	45	35,4%*	<b>0,45 (0,29; 0,71); NNT = 5 (3; 11)</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	13	43,3%*	135	48	35,6%*	1,22 (0,73; 1,86); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

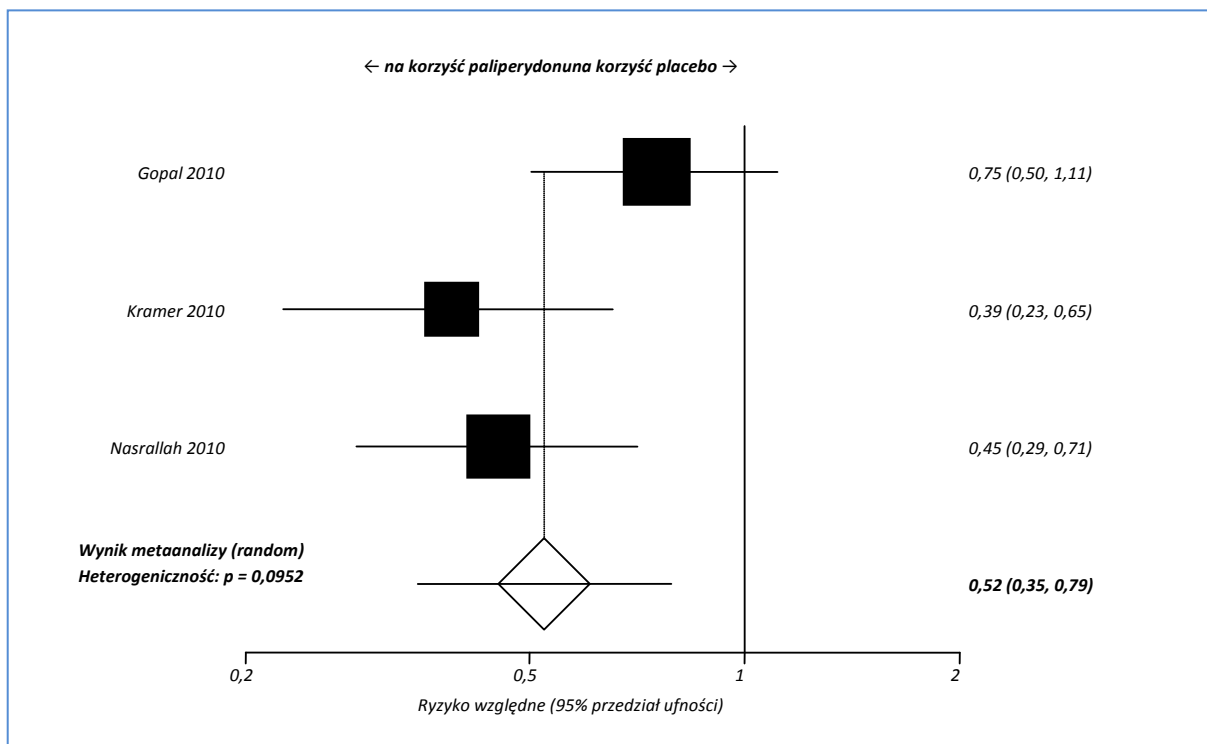
W większości przedstawionych porównań częstość występowania przerwania leczenia z powodu braku skuteczności była niższa w poszczególnych grupach paliperydonu w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku paliperydonu w dawce 25 mg eq. ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności było o 33% niższe niż w grupie placebo, RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99). Wartość NNT wskazuje, że lecząc 9 chorych paliperydonem w tej dawce unikniemy jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności niż w przypadku braku tej terapii. Z kolei porównanie paliperydonu w dawce 150 mg eq. i placebo nie wykazało znamienych różnic między nimi, RR = 1,22 (95% CI: 0,73; 1,86), choć częstość omawianego działania niepożądanego była większa w grupie aktywnej interwencji.

Dane z powyższych badań pozwoliły na przeprowadzenia metaanalizy ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności w grupach paliperydonu 50 i 100 mg eq. wobec placebo. Rezultaty obliczeń przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 40. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 41. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Zarówno zastosowanie paliperydonu w dawce 50, jak i 100 mg eq. skutkuje mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności w porównaniu do placebo; ryzyko względne wyniosło

odpowiednio 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89) i 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79), oba wyniki były istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0029$  i  $p = 0,002$ ). Uzyskane wartości NNT wyniosły 9 (95% CI: 6; 25) i 6 (95% CI: 4; 12), co oznacza, że lecząc 9 i 6 chorych odpowiednio paliperydonem w dawce 50 lub 100 mg eq. zamiast placebo unikniemy jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. W przypadku metaanalizy danych dla dawki 50 mg eq. paliperydonu z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych ( $p = 0,9288$ ) obliczenia wykonano modelem efektów stałych, odmiennie w przypadku obliczeń dla dawki 100 mg eq. wykorzystano model efektów losowych ( $p$  dla testu heterogeniczności wyniosło 0,0952).

### **Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010***

Dane na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono także w publikacji *Bossie 2011* do badania *Pandina 2010*. Dla okresu obserwacji uwzględniającego pierwszy tydzień leczenia odsetki chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w grupach pacjentów, którzy otrzymali początkową dawkę paliperydonu (150 mg eq.) lub placebo były podobne i wynosiły odpowiednio 1,1% (5/476) i 1,9% (3/160),  $RR = 0,56$  (95% CI: 0,15; 2,11) (obliczone przez autorów raportu). Z kolei między 8. a 36. dniem badania przerwanie terapii z powodu braku skuteczności było częstsze w grupie placebo w porównaniu do grup poszczególnych dawek paliperydonu (25, 100 lub 150 mg eq. podanych w 8. dniu próby), odpowiednio 18,1% (29/160), 9,0% (14/155), 8,7% (14/161) i 10,0% (16/160). Obliczone przez autorów raportu ryzyko względne wskazuje, że ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności po drugim podaniu leku jest około 50% niższe w poszczególnych grupach paliperydonu w odniesieniu do placebo, odpowiednio  $RR_{25 \text{ mg eq.}} = 0,50$  (95% CI: 0,28; 0,89),  $RR_{100 \text{ mg eq.}} = 0,48$  (95% CI: 0,26; 0,86) i  $RR_{150 \text{ mg eq.}} = 0,55$  (95% CI: 0,31; 0,96).

#### **2.5.5.5 Astenia**

W badaniu *Kramer 2010* analiza bezpieczeństwa uwzględniła działanie niepożądane, którym było wystąpienie astenii u chorych otrzymujących paliperydon w dawce 50 lub 100 mg eq., bądź placebo. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których odnotowano to działanie niepożądane w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli poniżej, obliczając ryzyko względne jego wystąpienia dla obydwu dawek leku wobec placebo.

Tabela 54. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	79	3	3,79%	84	3	3,79%	1,06 (0,25; 4,50); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	84	0	0,00%	84	3	3,79%	0,14 (0,01; 1,49); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej paliperydon w dawce 50 mg eq. odnotowano identyczny odsetek pacjentów z astenią do tego obserwowanego w grupie placebo – 3,79%, podczas gdy w grupie otrzymującej lek w dawce 100 mg eq. nie odnotowano żadnych przypadków tego działania niepożądanego. Ryzyko wystąpienia astenii było podobne w przypadku leku oraz placebo – ryzyko względne dla przeprowadzonych porównań okazało się nieistotne statystycznie.

#### 2.5.5.6 Akatyza

Akatyzja to działanie niepożądane, które oceniano w badaniu *Pandina 2010*, gdzie chorzy otrzymywali paliperydon w ramach trzech grup o stałej dawce 25, 100 oraz 150 mg eq. oraz placebo w jednej grupie. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyza, obliczono również ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie otrzymującej lek, wobec grupy placebo.

Tabela 55. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyza; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	160	2	1,32%	164	8	4,90%	0,26 (0,06; 1,05); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	165	8	4,79%	164	8	4,90%	0,99 (0,39; 2,50); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	163	9	5,50%	164	8	4,90%	1,13 (0,46; 2,78); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku paliperydonu w najniższej dawce, 25 mg eq., obserwowano mniejszy odsetek pacjentów z akatyzią niż w grupie placebo – 1,32% vs 4,90%. W grupie otrzymującej wyższą dawkę leku, 100 mg eq., obserwowano zbliżone odsetki chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane, do grupy placebo: 4,79% vs 4,90%, natomiast w grupie otrzymującej najwyższą dawkę leku (150 mg eq.) odsetek chorych z akatyzią był wyższy niż w grupie placebo: 5,50% vs 4,90%. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego było podobne w przypadku leku oraz placebo – obliczone ryzyko względne dla każdego z porównań nie przyniosło istotnych statystycznie rezultatów.

### **Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010***

W poniższej tabeli zaprezentowano dane na temat liczby i odsetka chorych z akatyzią w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim z badania *Pandina 2010 (Alphas 2011)*.

*Tabela 56. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyzią; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie *Pandina 2010 (Alphas 2011)*.*

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	72	1	1,4%	83	5	6,0%	0,23 (0,04; 1,44); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	72	5	6,9%	83	5	6,0%	1,15 (0,37; 3,59); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	85	5	5,9%	83	5	6,0%	0,98 (0,31; 3,05); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania akatyzi między poszczególnymi z analizowanych dawek paliperydonu a placebo.

### **2.5.5.7 Bezsenność**

To działanie niepożądane rozpatrywano we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa, mianowicie w próbach klinicznych *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Umożliwiły one porównanie z placebo zarówno paliperydonu w dopasowanej dawce, jak i określonej (25, 50, 100 lub 150 mg eq.). Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła

bezsenność zebrano w tabeli poniżej, dla każdej grupy paliperydonu obliczono ryzyko względne jej wystąpienia wobec grupy placebo.

Tabela 57. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	9	4,41%	203	14	6,91%	0,64 (0,29; 1,41); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	20	15,36%	127	21	16,50%	0,93 (0,53; 1,62); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	19	11,91%	164	27	16,48%	0,72 (0,42; 1,23); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	9	10,00%	135	14	10,00%	0,92 (0,42; 1,99); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	17	21,50%	84	14	16,67%	1,29 (0,69; 2,42); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	18	13,92%	127	21	16,50%	0,84 (0,48; 1,49); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	13	13,35%	135	14	10,00%	1,29 (0,64; 2,58); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	12	14,29%	84	14	16,67%	0,86 (0,43; 1,72); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	16	12,20%	127	21	16,50%	0,74 (0,41; 1,34); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	16	9,69%	164	27	16,48%	0,59 (0,33; 1,04); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	9,97%	135	14	10,00%	0,96 (0,31; 2,82); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	21	12,88%	164	27	16,48%	0,78 (0,46; 1,32); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

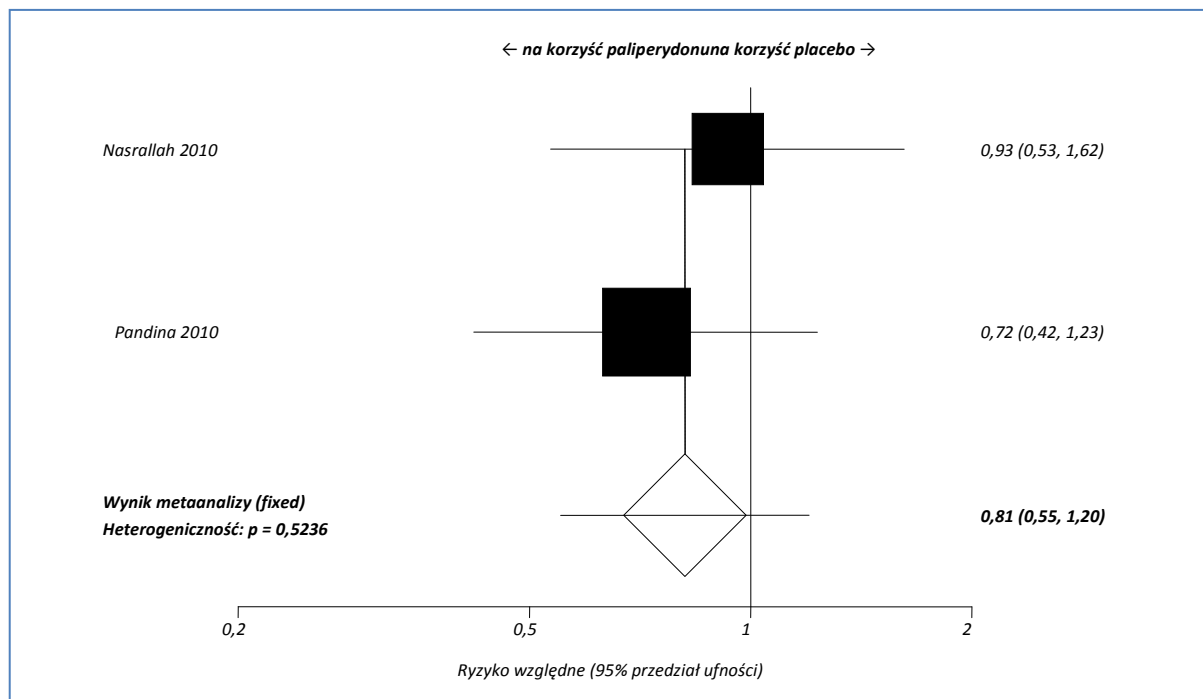
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których odnotowano bezsenność wynosiły od kilku do kilkunastu procent, zarówno w przypadku aktywnego leczenia, jak również podawania placebo. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było podobne w przypadku leku oraz placebo, gdyż nie stwierdzono by obliczone ryzyko względne osiągnęło znamienność statystyczną dla któregośkolwiek z porównań.

Wykorzystując dane uzyskane z poszczególnych badań, przeprowadzono metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia bezsenności w grupach otrzymujących odpowiednio 25, 50, 100 lub 150 mg eq. paliperydonu, wobec grupy placebo, których wyniki umieszczono na wykresach poniżej.

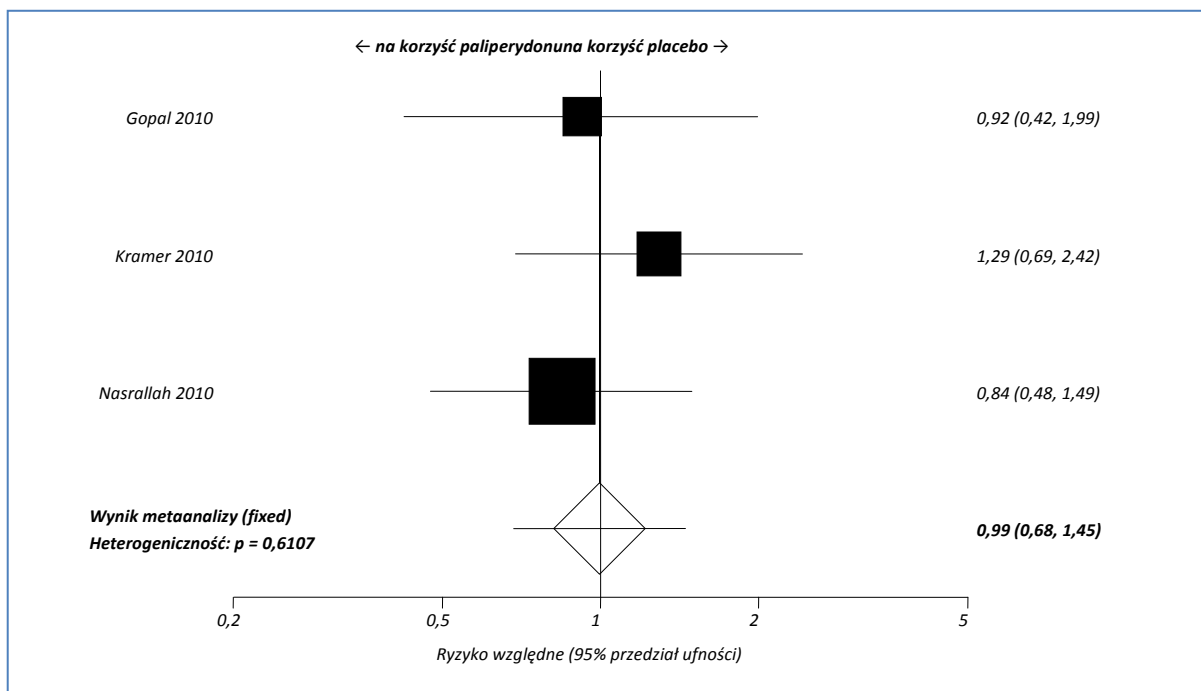
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Ryzyko wystąpienia bezsenności wśród pacjentów otrzymujących paliperydon 25 mg eq. było podobne do tego obserwowanego w grupie placebo, RR = 0,81 (95% CI: 0,55; 1,20), co nie było znaczącym statystycznie wynikiem ( $p = 0,3015$ ). Analizowane dane pochodzące z poszczególnych badań były zgodne i nie zaobserwowano ich istotnej heterogeniczności ( $p = 0,5236$ ), więc w obliczeniach przyjęto model efektów stałych.

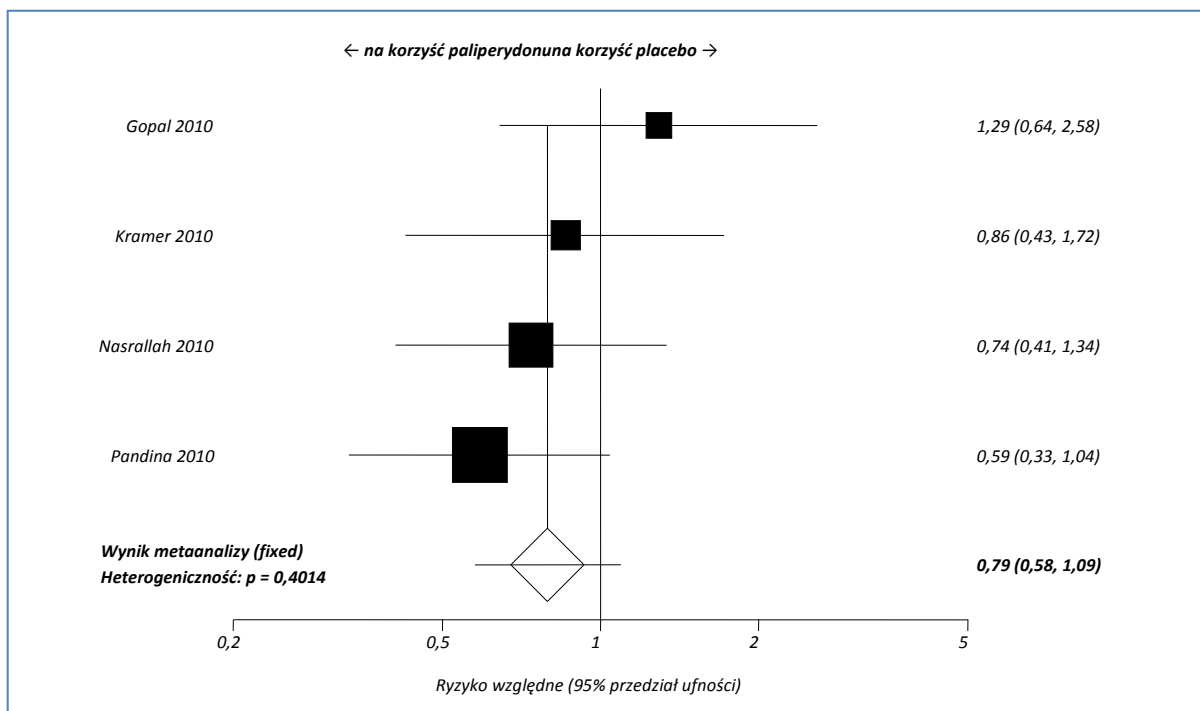


Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



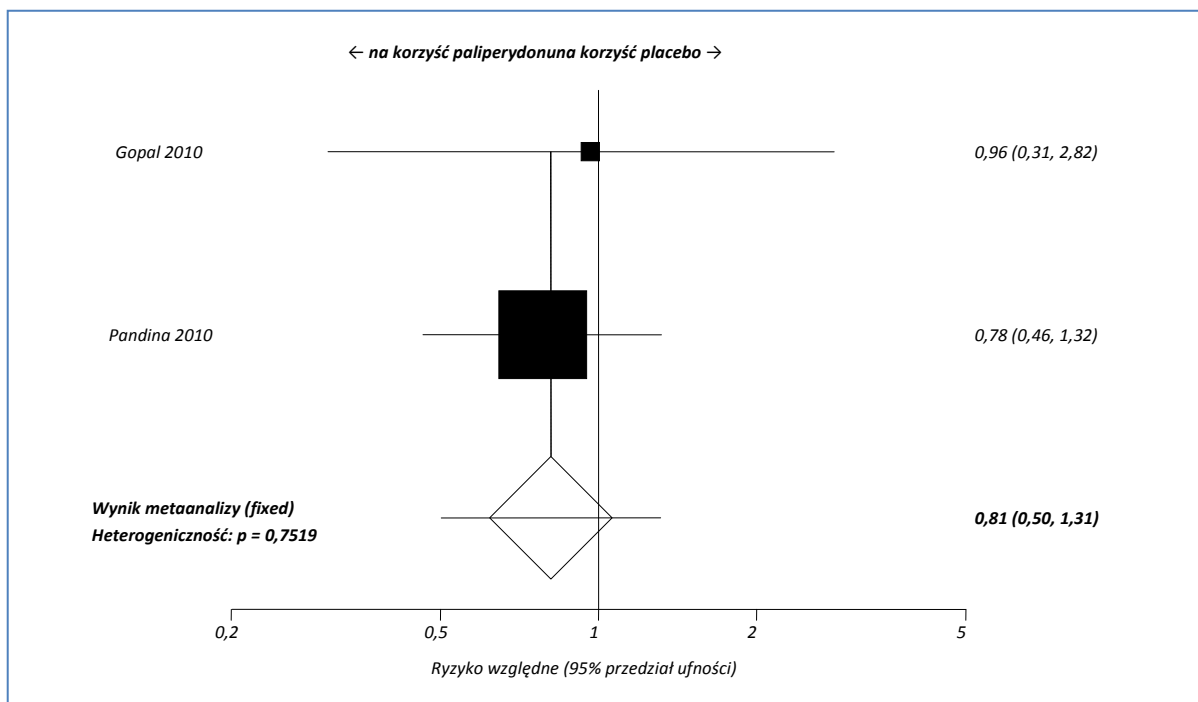
Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia bezsenności w grupie otrzymującej paliperydon 50 mg eq. wobec placebo nie przyniosła istotnych statystycznie rezultatów,  $RR = 0,99$  (95% CI: 0,68; 1,45);  $p = 0,9787$ , więc leczenie paliperydonem w dawce 50 mg eq. nie niesie ze sobą zwiększonego ryzyka wystąpienia bezsenności. Obliczenia metaanalizy przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, ze względu na nieistotną statystycznie ( $p = 0,6107$ ) heterogeniczność danych.

Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Podanie paliperydonu w dawce 100 mg eq., podobnie jak w przypadku niższych dawek, nie wpływało w istotny sposób na zwiększenie ryzyka wystąpienia bezsenności u leczonych chorych – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wobec grupy placebo wyniosło 0,79 (95% CI: 0,58; 1,09) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,1545$ ). Nie zaobserwowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,4014$ ), więc w obliczeniach przyjęto model efektów stałych.

Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Na podstawie metaanalizy dwóch badań nie stwierdzono by paliperydon w dawce 150 mg eq. w istotny sposób powodował zwiększenie ryzyka wystąpienia bezsenności – RR = 0,81 (95% CI: 0,50; 1,31) i wynik ten nie był znamieny statystycznie (p = 0,395), co wskazuje na podobne prawdopodobieństwo wystąpienia bezsenności w grupie leku oraz placebo. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,7519), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### Analizy post-hoc badania Pandina 2010

Informacje o częstości występowania bezsenności w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją zamieszczono w tabeli poniżej (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 58. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	8	11,1%	83	13	15,7%	0,71 (0,32; 1,57); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	12	22,6%	57	8	14,0%	1,61 (0,73; 3,59); NS

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	5	6,9%	83	8	4,90%	0,44 (0,17; 1,13); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	8	13,8%	57	8	14,0%	0,98 (0,41; 2,38); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	10	11,8%	83	8	4,90%	0,75 (0,35; 1,59); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	11	22,9%	57	8	14,0%	1,63 (0,73; 3,67); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupie chorych z objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem, nie odnotowano istotnych statystycznie wyników ryzyka względnego, obliczonego dla porównania poszczególnych grup leku z placebo pod względem częstości występowania bezsenności, co było zgodne z obserwacjami poczynionymi dla populacji ogólnej próby.

#### 2.5.5.8 Biegunka

W analizie bezpieczeństwa trzech badań, *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Pandina 2010* uwzględniono biegunkę jako jedno z ocenianych działań niepożądanych. Dane z tych badań pozwoliły na porównanie częstości występowania biegunki u chorych otrzymujących lek w dawce 25, 50, 100 lub 150 mg eq. oraz u chorych z grupy kontrolnej (otrzymujących placebo). Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których odnotowano opisywane działanie niepożądane, przedstawiono w tabeli poniżej. Obliczono ryzyko względne wystąpienia biegunki w grupie otrzymującej aktywne leczenie wobec grupy placebo, wyniki również zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1	0,59%	164	4	2,41%	0,26 (0,04; 1,68); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	4	4,21%	135	3	2,14%	1,91 (0,49; 7,50); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	0	0,00%	84	4	4,76%	0,12 (0,01; 1,20); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	1,96%	135	3	2,14%	0,93 (0,19; 4,56); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2	2,38%	84	4	4,76%	0,50 (0,11; 2,27); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	4	2,38%	164	4	2,41%	0,99 (0,28; 3,57); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	4	13,35%	135	3	2,14%	<b>6,00 (1,55; 22,73); NNH = 9 (4; 43)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4	2,52%	164	4	2,41%	1,01 (0,28; 3,62); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

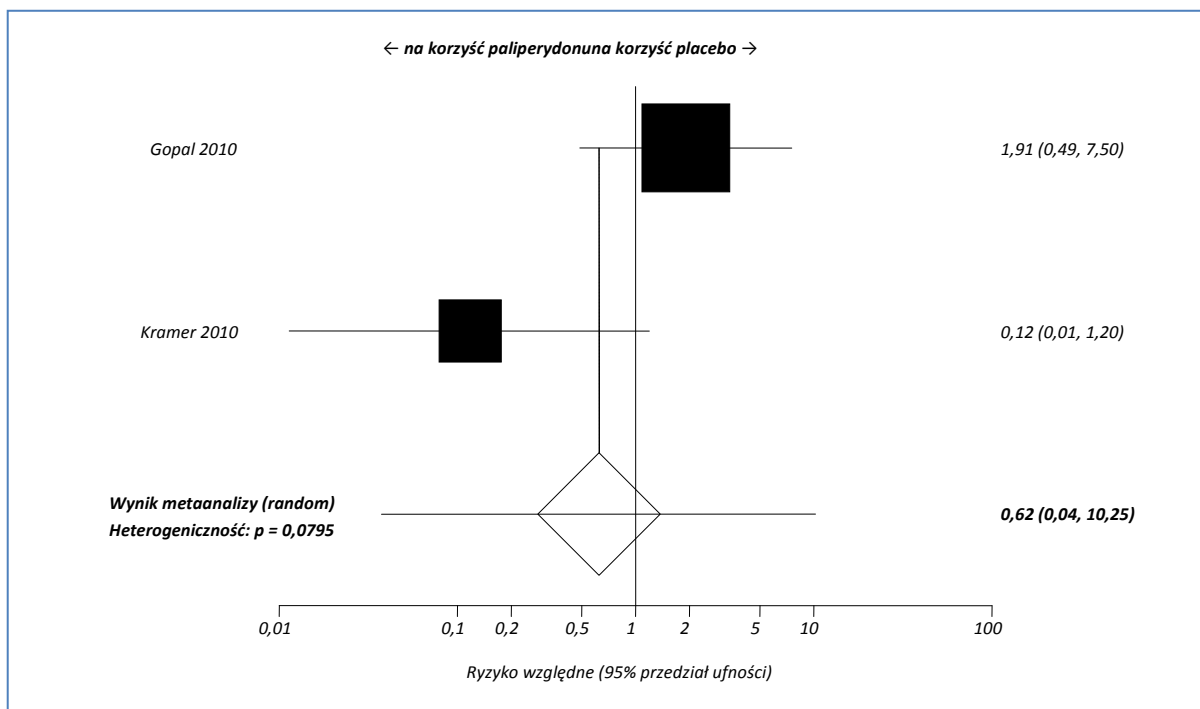
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem, częstość występowania biegunki była niska i sięgała kilku procent, zarówno w grupach otrzymujących paliperydon, jak i placebo. Wyjątek stanowiła grupa otrzymująca 150 mg eq. paliperydonu w ramach badania *Gopal 2010*, gdzie częstość występowania biegunki wyniosła 13,35% – była to jednak grupa o stosunkowo małej liczebności, 30 osób. Ryzyko wystąpienia biegunki było podobne w przypadku aktywnego leczenia oraz kontroli – nie odnotowano istotnych statystycznie wyników ryzyka względnego, obliczonego dla porównania poszczególnych grup leku z placebo. Jedynie w przypadku dawki 150 mg eq., w badaniu *Gopal 2010* ryzyko wystąpienia biegunki było sześciokrotnie większe w grupie leku, w porównaniu do placebo (RR = 6,00 [95% CI: 1,55; 22,73]), a wynik był istotny statystycznie. Lecząc 9 chorych ze schizofrenią 150 mg eq. paliperydonu zamiast podawać im placebo, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku biegunki.

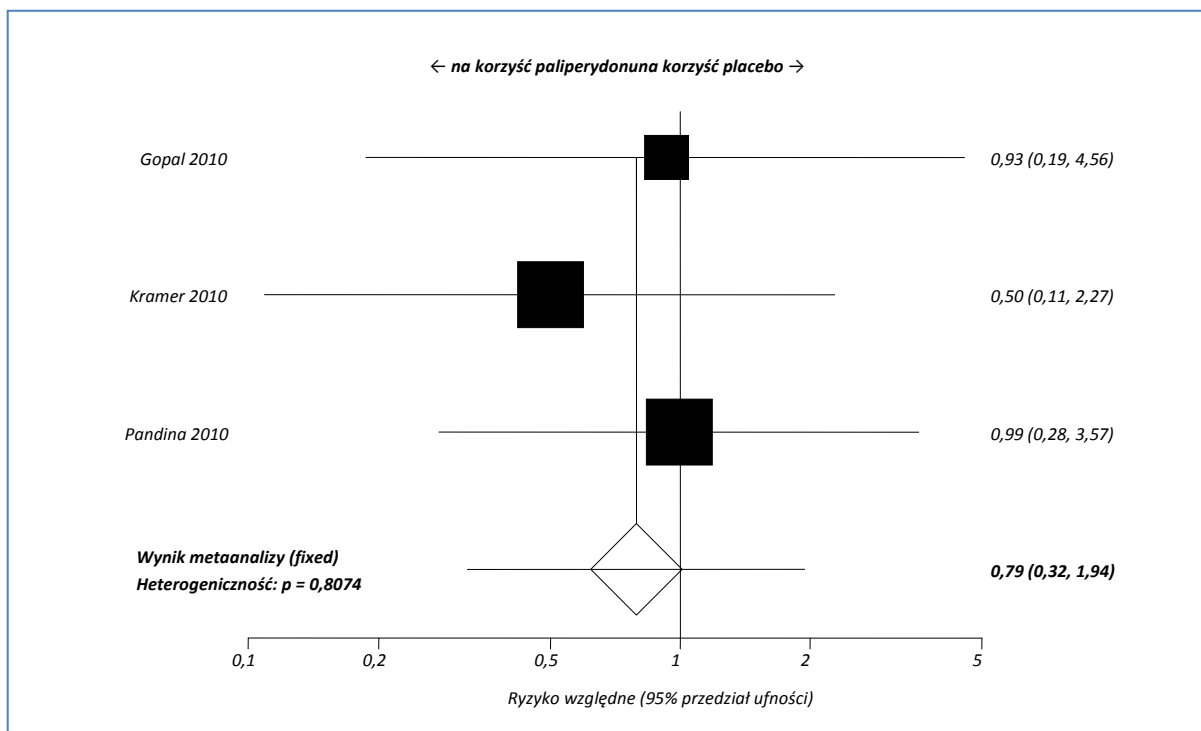
Dla porównania paliperydonu w dawce 50, 100 oraz 150 mg eq. dysponowano danymi pochodzącymi z kilku różnych badań, wykonano więc metaanalizę ryzyka względnego wystąpienia biegunki u chorych leczonych paliperydonem w tych dawkach, wobec pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki metaanaliz dla poszczególnych porównań przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



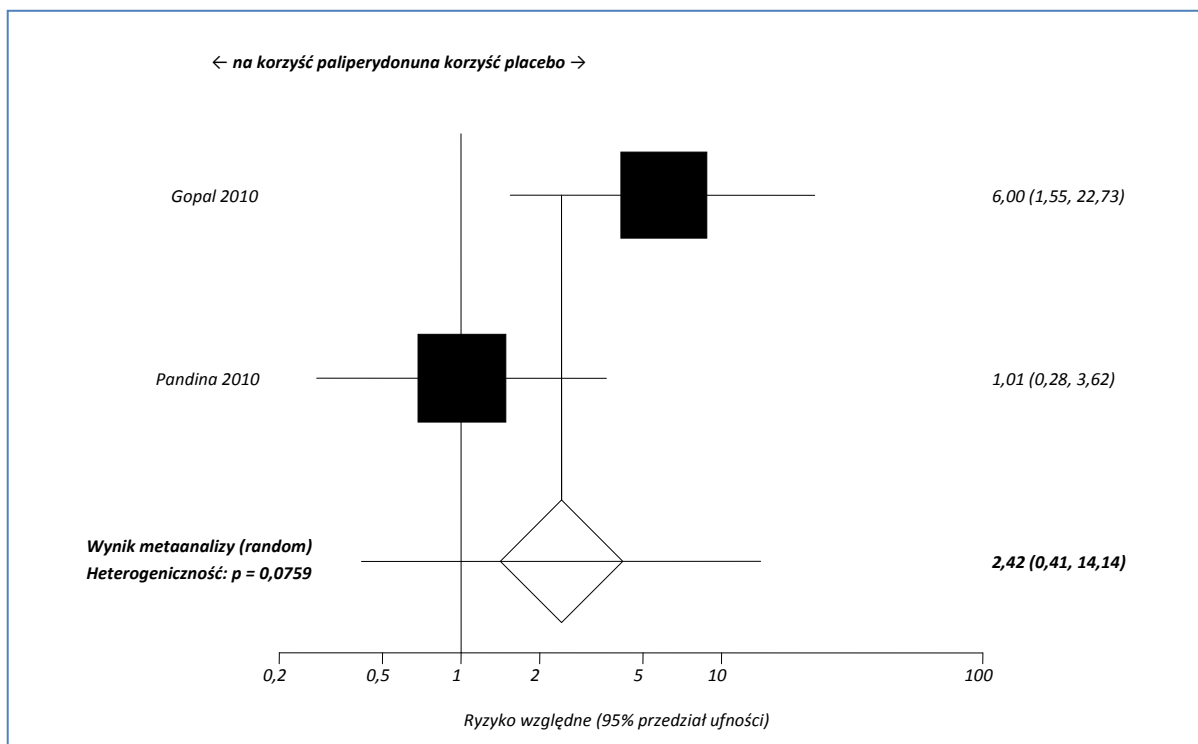
Wynik metaanalizy wskazuje na podobne ryzyko występowania biegunki wśród pacjentów otrzymujących paliperidon 50 mg eq. oraz chorych, którym podawano placebo – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy obydwoimi grupami wyniosło 0,62 (95% CI: 0,04; 10,25) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,7395$ ). W przypadku analizowanych danych odnotowano istotną statystycznie heterogeniczność ( $p = 0,0795$ ), więc w obliczeniach przyjęto model efektów losowych. Powodem obserwowanej niezgodności danych może być fakt, że w badaniu Kramer 2010 nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia biegunki w analizowanej grupie paliperidonu, w obliczeniach przyjęto więc wartość 0,5 (korekta Haldane'a).

Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Paliperydon w dawce 100 mg eq. nie wpływał istotnie na wzrost ryzyka wystąpienia biegunki, w porównaniu do placebo – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupą paliperydonu a placebo wyniosło 0,79 (95% CI: 0,32; 1,94), co nie było znamionym statystycznie wynikiem ( $p = 0,6078$ ). Z uwagi na nieistotną statystycznie heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,8074$ ), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Paliperydon w dawce 150 mg eq. nie wpływał w istotny sposób na ryzyko wystąpienia biegunki, w porównaniu do grupy placebo: RR = 2,42 (95% CI: 0,41; 14,14) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,3264$ ). Z uwagi na istotną heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,0759$ ) w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych. Obserwowana heterogeniczność może być spowodowana znacznie większym ryzykiem względnym obliczonym dla badania *Gopal 2010*, które wynika z kolei ze stosunkowo dużej częstości występowania biegunki w grupie otrzymującej paliperydon, na którą składała się niewielka liczba pacjentów.

#### 2.5.5.9 Ból głowy

Ból głowy był działaniem niepożądanym ocenianym we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa, mianowicie w próbach klinicznych *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Na ich podstawie można było porównać częstość występowania bólu głowy w grupie otrzymującej dopasowaną indywidualnie dawkę paliperydonu, a także w grupach z przypisaną dawką 25, 50, 100 lub 150 mg eq. leku, z częstością występowania tego działania niepożądanego u chorych otrzymujących placebo. Informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił ból głowy zebrano w tabeli poniżej, dla każdego porównania lek vs placebo obliczono ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego.



Tabela 60. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	7	3,43%	203	6	2,96%	1,16 (0,41; 3,23); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	14	10,72%	127	14	10,99%	0,98 (0,49; 1,94); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	17	10,61%	164	12	7,28%	1,45 (0,73; 2,91); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	16	17,00%	135	23	17,00%	1,00 (0,56; 1,76); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	5	6,29%	84	12	14,29%	0,44 (0,17; 1,15); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	11	8,50%	127	14	10,99%	0,77 (0,37; 1,61); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	25	25,75%	135	23	17,00%	1,51 (0,92; 2,49); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	6	7,15%	84	12	14,29%	0,50 (0,20; 1,22); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	15	11,46%	127	14	10,99%	1,04 (0,53; 2,04); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	11	6,68%	164	12	7,28%	0,91 (0,42; 1,97); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	8	26,64%	135	23	17,00%	1,57 (0,76; 3,00); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	10	6,09%	164	12	7,28%	0,84 (0,38; 1,85); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

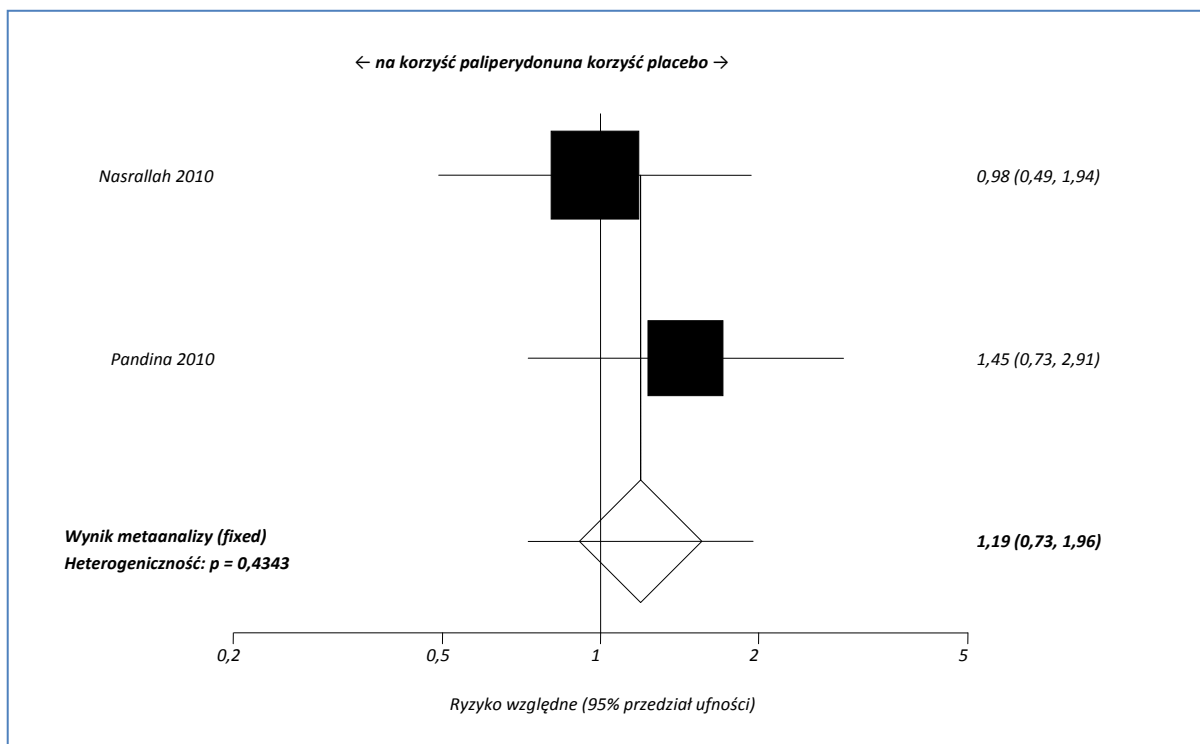
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych grup odsetki chorych, u których odnotowano ból głowy były niskie i nie przekraczały 20%. Wyjątek stanowiła grupa badania *Gopal 2010*, która otrzymywała paliperydon w dawce 150 mg eq. – wśród tych chorych bólu głowy doświadczyło 26,64% osób, co może być związane z bardzo małą w porównaniu do pozostałych ramion badania grupą, która liczyła 30 osób. Ryzyko względne obliczone dla każdego z porównań nie było znamienne statystycznie, więc nie stwierdzono różnic pomiędzy lekiem a placebo w prawdopodobieństwie wystąpienia bólu głowy.

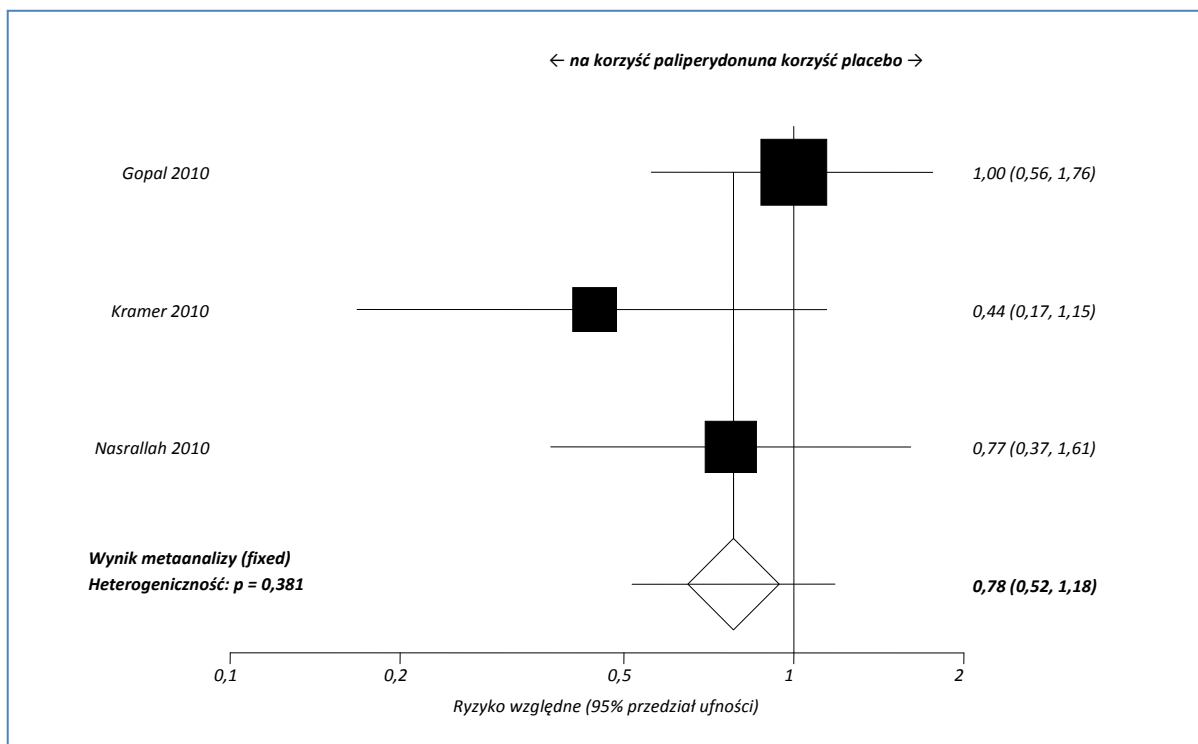
Analizowane badania umożliwiły wykonanie metaanaliz ryzyka względnego wystąpienia bólu głowy dla porównania poszczególnych dawek leku z placebo – ich wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



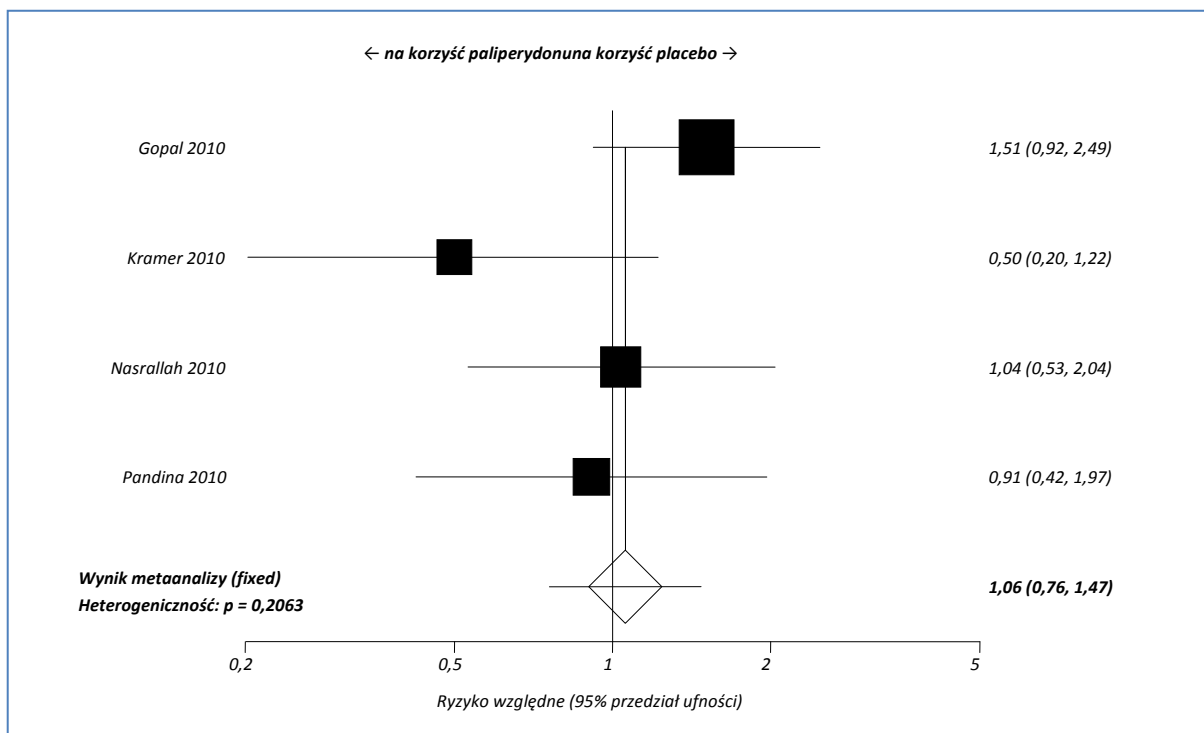
Przeprowadzona metaanaliza wykazała brak różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy pomiędzy grupami otrzymującymi paliperydon w dawce 25 mg eq. oraz placebo – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wyniosło 1,19 (95% CI: 0,73; 1,96), a wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,4835$ ). Ponieważ nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,4343$ ), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



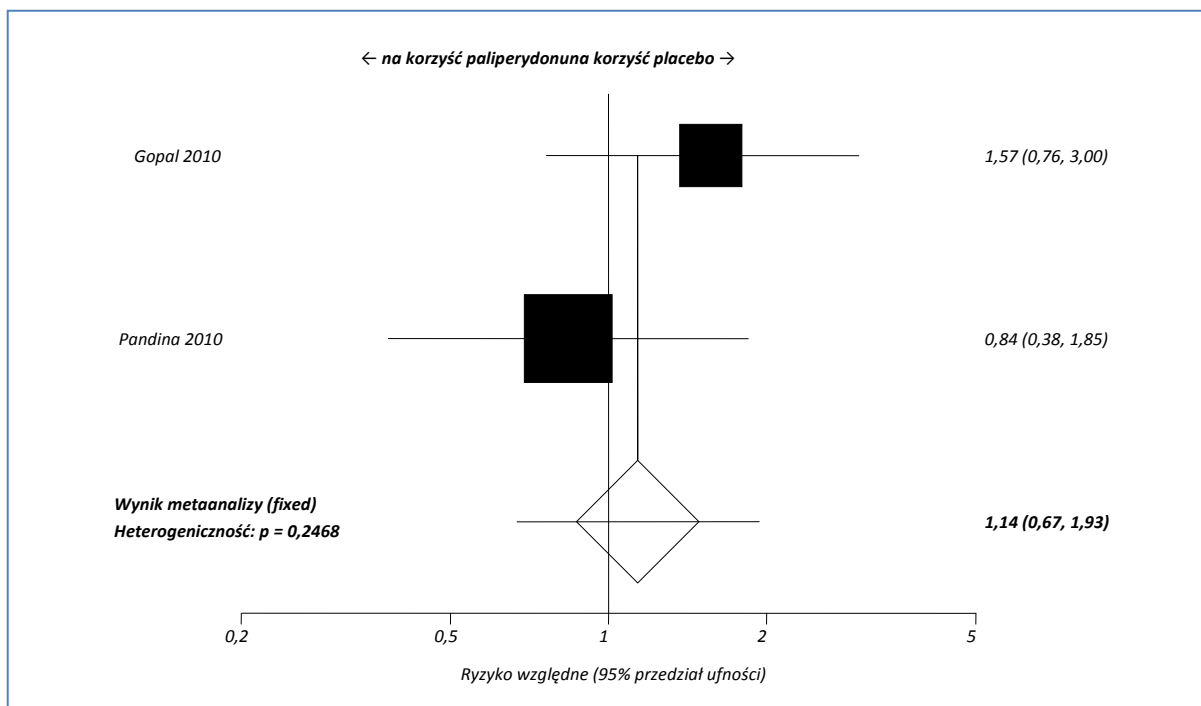
Ryzyko wystąpienia bólu głowy przy podaniu paliperydonu w dawce 50 mg eq. było podobne do tego odnotowanego w grupie kontrolnej: RR = 0,78 (95% CI: 0,52, 1,18), wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,246$ ). Heterogeniczność włączonych danych nie była istotna statystycznie ( $p=0,381$ ), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

Wykres 51. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Ryzyko wystąpienia bólu głowy było również podobne w przypadku leku w dawce 100 mg eq. oraz placebo, RR = 1,06 (95% CI: 0,76; 1,47); wynik był nieistotny statystycznie ( $p = 0,7385$ ). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na nieistotną statystycznie heterogeniczność ( $p = 0,2063$ ).

Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Metaanaliza danych z dwóch badań nie wykazała, by podawanie paliperydonu w dawce 150 mg eq. w istotny sposób wpływało na prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie otrzymującej aktywną interwencję, wobec grupy placebo wyniosło 1,14 (95% CI: 0,67; 1,93), co nie było znamienne statystycznie wynikiem ( $p = 0,6346$ ). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, ze względu na nieistotną statystycznie heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,2468$ ).

#### **Analizy *post-hoc* badania Pandina 2010**

Poniższa tabela zawiera informacje o liczbie i odsetku chorych z podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i z podgrupy chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, u których wystąpił ból głowy (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 61. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	72	11	15,3%	83	7	8,4%	1,81 (0,76; 4,33); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	8	15,1%	57	5	8,8%	1,72 (0,63; 4,75); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	72	9	12,5%	83	7	8,4%	1,48 (0,60; 3,67); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	5	8,6%	57	5	8,8%	0,98 (0,32; 3,03); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	85	6	7,1%	83	7	8,4%	0,84 (0,31; 2,28); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	2	4,2%	57	5	8,8%	0,48 (0,11; 2,02); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych podgrupach dla wszystkich dawek paliperydonu nie odnotowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie występowania bólu głowy w odniesieniu do placebo. Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że w ciągu 7. pierwszych dni badania ból głowy był jednym z trzech działań niepożądanych poza pobudzeniem i bólem w miejscu iniekcji, które występowały u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperydonem oraz u większego odsetka chorych z grupy paliperydonu w porównaniu do grupy placebo – odpowiednio 4,0% vs 3,8%, jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, RR = 1,06 (95% CI: 0,433; 2,619). W tym samym okresie obserwacji częstość tego działania niepożądanego w podgrupie pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat) do próby wyniosła 3,7% wśród chorych leczonych paliperydonem, zaś w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku bólu głowy – nie stwierdzono jednak znamienności obserwowanych różnic, RR = 3,1 (95% CI: 0,17; 56,41).

#### 2.5.5.10 Ból kończyn

W dwóch badaniach spośród prób klinicznych włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania paliperydonu, *Gopal 2010* oraz *Pandina 2010*, oceniono działanie niepożądane, którym było wystąpienie bólu kończyn. Dane z tych badań pozwoliły na porównanie leku w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. z placebo. Dane uzyskane z tych badań umieszczono w tabeli poniżej, dla każdej grupy otrzy-

mującej lek obliczono ryzyko względne wystąpienia bólu kończyn wobec grupy placebo. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką oraz wyliczono dla takiego porównania wskaźnik NNH.

Tabela 62. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból kończyn; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3	1,93%	164	0	0,00%	7,17 (0,68; 76,46); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	6	6,41%	135	2	1,42%	<b>4,31 (1,02; 18,39); NNH = 21 (9; 1598)</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	6	6,17%	135	2	1,42%	4,18 (0,99; 17,83); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	5	3,00%	164	0	0,00%	<b>10,93 (1,08; 112,14); NNH = 34 (14; 79)</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	1	3,38%	135	2	1,42%	2,25 (0,30; 16,48); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	0	0,00%	164	0	0,00%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

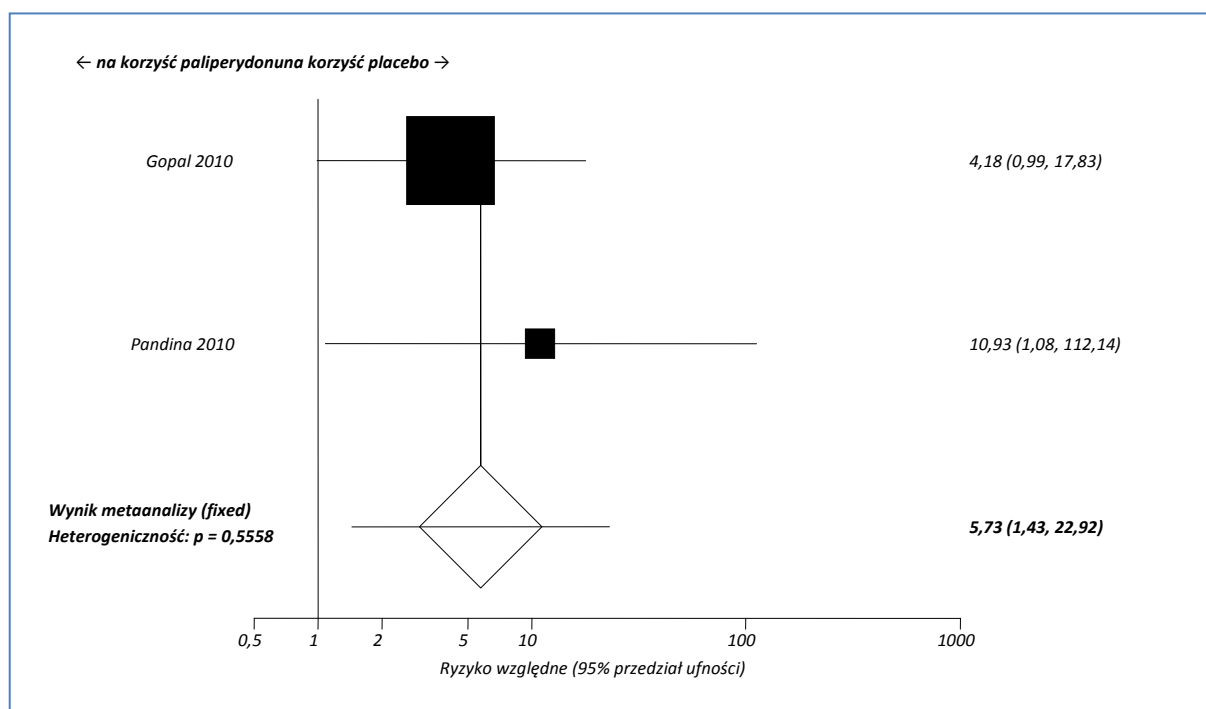
NS nieistotne statystycznie.

Ogólnie, obserwowano wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpił ból kończyn w grupach leczonych paliperydonem, niż w grupie placebo, jedynie w badaniu *Pandina 2010* w grupie otrzymującej paliperydon w dawce 150 mg eq. nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia bólu kończyn. Odsetki chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane były generalnie niskie zarówno w przypadku leku, jak i placebo, natomiast w większości przypadków obliczone ryzyko względne wskazywało na podobne prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego u pacjentów otrzymujących lek (w którejkolwiek z dawek) oraz placebo. Istotne różnice zaobserwowano porównując paliperydon 50 mg eq. z placebo w badaniu *Gopal 2010* – ryzyko wystąpienia bólu kończyn było ponad czterokrotnie wyższe w grupie otrzymującej lek, niż w grupie placebo – RR = 4,31 (95% CI: 1,02; 18,39), natomiast wskaźnik NNH wyniósł 21 (95% CI: 9; 1598), więc lecząc 21 chorych paliperydonem w dawce 50 mg eq. przez 13 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu kończyn, niż w grupie placebo. Znamienne większe ryzyko wystąpienia bólu kończyn obserwowano również w przypadku leku w dawce 100 mg eq. (badanie *Pandina 2010*) – było

ono ponad 10-krotnie większe niż w grupie placebo: RR = 10,93 (95% CI: 1,08; 112,14); wskaźnik NNH = 34 (95% CI: 14; 79).

Wykorzystując dane z obydwu badań, wykonano metaanalizę ryzyka względnego wystąpienia bólu kończyn w przypadku podania paliperydonu w dawce 100 mg eq. wobec grupy placebo. Wynik obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu kończyn; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Wynik metaanalizy wskazuje na prawie sześciokrotnie większe ryzyko wystąpienia bólu kończyn wśród chorych otrzymujących paliperydon w dawce 100 mg eq., niż w grupie otrzymującej placebo, RR = 5,73 (95% CI: 1,43; 22,92), co było znamienym statystycznie wynikiem ( $p = 0,0135$ ). Wskaźnik NNH wyniósł 27 (95% CI: 16; 102), więc lecząc 27 pacjentów paliperydon w dawce 100 mg eq. przez okres 13 tygodni, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku bólu kończyn, niż w grupie placebo. Heterogeniczność danych włączonych do metaanalizy okazała się nieistotna statystycznie ( $p = 0,5558$ ), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2010

W poniższej tabeli zaprezentowano dane na temat chorych z podgrupy pacjentów leczonych doustnym rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją z próby Pandina 2010 (Sliwa 2011), u których wystąpił ból kończyn.



Tabela 63. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból kończyn; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obser- wacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	53	3	5,7%	57	0	0,0%	7,52 (0,73; 79,74); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	58	2	3,5%	57	0	0,0%	4,91 (0,45; 54,28); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	48	0	0,0%	57	0	0,0%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w grupie chorych przyjmujących paliperydon w dawce 150 mg eq., jak i w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku bólu kończyn. Dla pozostałych porównań wartości ryzyka względnego nie były znamienne i wskazują na brak różnic między analizowanymi grupami, co było zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania.

#### 2.5.5.11 Ból mięśni

Ból mięśni był działaniem niepożądanym, który oceniano w dwóch analizowanych badaniach – *Kramer 2010* oraz *Pandina 2010*. Dane z tych badań umożliwiły porównanie paliperydonu w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. z placebo – informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił ból mięśni, w grupie leczonej oraz placebo, zebrano w tabeli poniżej. Dla każdego porównania obliczono ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego (paliperydon vs placebo).

Tabela 64. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni; paliperydon vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1	0,59%	164	0	0,00%	3,07 (0,25; 37,29); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,79%	84	1	1,22%	3,19 (0,47; 22,03); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,22%	84	1	1,22%	1,00 (0,11; 9,49); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	0	0,00%	164	0	0,00%	NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4	2,53%	164	0	0,00%	9,06 (0,88; 94,28); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których wystąpił ból mięśni były generalnie niskie, a w grupie placebo badania *Pandina 2010* nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia bólu mięśni. W grupach otrzymujących paliperydon odsetki wynosiły po kilka procent, jednak różnice wobec grupy placebo okazały się nieistotne statystycznie w przypadku porównania każdej dawki leku – wyniki obliczonego ryzyka względnego nie były znamienne statystycznie dla tych porównań.

### 2.5.5.12 Ból zęba

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił ból zęba. Lek podawano w trzech dawkach, 25, 100 oraz 150 mg eq. odpowiednio dla trzech grup aktywnej interwencji, w czwartej grupie pacjenci otrzymywali placebo. Dane dotyczące odsetka pacjentów cierpiących na ból zęba w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból zęba; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2	1,30%	164	2	1,21%	1,03 (0,18; 5,76); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3	1,81%	164	2	1,21%	1,49 (0,30; 7,39); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	5	3,11%	164	2	1,21%	2,52 (0,57; 11,13); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Pacjenci otrzymujący paliperydon nieznacznie częściej niż chorzy z grupy placebo cierpieli na ból zęba: wystąpił on u 1,30%, 1,81% oraz 3,11% pacjentów otrzymujących odpowiednio 25, 100 oraz 150 mg eq. oraz u 1,21% pacjentów otrzymujących placebo. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu zęba było podobne w przypadku leku oraz placebo, gdyż nie stwierdzono by obliczone ryzyko względne dla któregośkolwiek z porównań osiągnęło próg istotności statystycznej.

### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010*

W poniższej tabeli zaprezentowano dane na temat liczby i odsetka chorych z bólem zęba w podgrupie pacjentów leczonych doustnym rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją z próby *Pandina 2010* (*Sliwa 2011*).

Tabela 66. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból zęba; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie *Pandina 2010* (*Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	53	1	1,9%	57	2	3,5%	0,54 (0,07; 4,00); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	58	3	5,2%	57	2	3,5%	1,47 (0,30; 7,20); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	48	1	2,1%	57	2	3,5%	0,59 (0,08; 4,41); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania bólu zęba między aktywną interwencją a placebo.

#### 2.5.5.13 Drażliwość

Drażliwość (z ang. *irritability*) to działanie niepożądane oceniane w badaniu *Kramer 2010*. W próbie tej paliperydon administrowano chorym w dwóch grupach, otrzymujących lek w dawce 50 oraz 100 mg eq., w porównaniu do placebo. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła drażliwość przedstawiono w tabeli poniżej, obliczając ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie leczonej, wobec grupy placebo.

Tabela 67. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła drażliwość; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	79	2	2,50%	84	3	3,54%	0,71 (0,14; 3,46); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	84	0	0,00%	84	3	3,54%	0,14 (0,01; 1,49); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Drażliwość obserwowano rzadziej w grupie paliperydonu, niż w grupie placebo – dla dawek 50 oraz 100 mg eq. odsetki pacjentów z tym działaniem niepożądanym wyniosły odpowiednio 2,50% oraz 0%, podczas gdy w grupie placebo odsetki te wyniosły 3,54%. Prawdopodobieństwo wystąpienia drażliwości było jednak podobne w obydwu grupach – wynik ryzyka względnego obliczonego dla porównania paliperydon vs placebo nie był znamienne statystycznie.

#### 2.5.5.14 Depresja

W próbie klinicznej *Hough 2010* jednym z działań niepożądanych ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa była depresja. Dane dotyczące odsetka oraz liczby pacjentów z grupy paliperydonu oraz placebo, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej, obliczając również ryzyko względne wystąpienia depresji w grupie otrzymującej aktywne leczenie, wobec grupy placebo. Istotny statystycznie wynik zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 68. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
Hough 2010	bd.	205	0	0,00%	203	7	3,41%	<b>0,07 (0,01; 0,66); NNT = 30 (14; 51)</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej paliperydon nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia depresji, podczas gdy w grupie placebo to działanie niepożądane wystąpiło u 3,41% chorych. Obserwowane różnice były istotne – ryzyko względne wystąpienia depresji w grupie paliperydonu wobec grupy placebo

wyniosło 0,07 (95% CI: 0,01; 0,66), więc paliperydon zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego. Wskaźnik NNT wyniósł 30 (95% CI: 14; 51), więc lecząc 30 pacjentów paliperydonem unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia depresji, niż w przypadku podawania placebo.

### 2.5.5.15 Drżenie

Drżenie było działaniem niepożądanym, które poddano ocenie w badaniach *Hough 2010* oraz *Pandina 2010*, przy czym w pierwszym z nich paliperydon podawano w ramach jednej grupy, dopasowany indywidualnie, natomiast w drugim – w trzech grupach o stałej dawce 25, 100 lub 150 mg eq. W obydwu próbach kontrolę stanowiło placebo. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki oraz liczebności pacjentów w poszczególnych grupach obydwu badań, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia drżenia w grupie aktywnego leczenia, wobec placebo.

Tabela 69. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperydon vs placebo; badania *Hough 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	4	1,96%	203	1	0,49%	3,96 (0,60; 26,24); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1	0,59%	164	4	2,41%	0,26 (0,04; 1,68); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3	1,82%	164	4	2,41%	0,75 (0,19; 2,93); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	2	1,19%	164	4	2,41%	0,50 (0,11; 2,32); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Hough 2010* wśród pacjentów otrzymujących paliperydon częściej obserwowano drżenie (1,96%) niż w grupie placebo (0,49%), natomiast w przypadku drugiego badania drżenie występowało rzadziej w grupie paliperydonu: dla grup otrzymujących lek w dawce 25, 100 oraz 150 mg eq. odsetki pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane wyniosły odpowiednio 0,59%, 1,82% oraz 1,19%, w porównaniu do 2,41% w grupie placebo. Zarówno w badaniu *Hough 2010*, jak i w próbie klinicznej *Pandina 2010* nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia drżenia było różne pomiędzy lekiem

a placebo – wynik obliczonego ryzyka względnego dla każdego z porównań nie był znamieny statystycznie.

### **Analizy *post-hoc* badania *Pandina 2010***

W publikacji *Bossie 2011a* podano, że dla całego okresu obserwacji w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (≤ 5 lat), podobnie jak w populacji ogólnej, nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania drżenia pomiędzy paliperydonem w dawce 100 mg eq. a placebo.

#### **2.5.5.16 Dyspepsja**

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła dyspepsja przedstawiono w badaniu *Pandina 2010*, gdzie chorych przydzielono do trzech grup otrzymujących paliperydon w dawkach 25, 100 oraz 150 mg eq. oraz do grupy placebo. W tabeli poniżej zamieszczono odsetki pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane, uzyskane z opisywanego badania, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia dyspepsji w grupie leku wobec grupy placebo.

*Tabela 70. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła dyspepsja; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1	0,60%	164	4	2,41%	0,26 (0,04; 1,68); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	1	0,60%	164	4	2,41%	0,25 (0,04; 1,63); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3	1,82%	164	4	2,41%	0,75 (0,19; 2,97); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Chorzy otrzymujący paliperydon rzadziej cierpieli na dyspepsję, niż pacjenci otrzymujący placebo – w grupie paliperydonu 25, 100 oraz 150 mg eq. odsetki chorych z dyspepsją wyniosły odpowiednio 0,60%, 0,60% oraz 1,82%, podczas gdy w grupie placebo – 2,41%. Ryzyko wystąpienia wspomnianego działania niepożądanego było podobne w przypadku leku oraz placebo – nie stwierdzono by wynik obliczeń ryzyka względnego osiągnął próg istotności statystycznej dla któregośkolwiek z przeprowadzonych porównań.

### 2.5.5.17 Infekcje dróg moczowych

Działanie niepożądane, którym były infekcje dróg moczowych, przedstawiono w badaniu *Pandina 2010*, gdzie paliperydon podawano w trzech dawkach, 25, 100 oraz 150 mg eq., w porównaniu do placebo. W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg moczowych.

Tabela 71. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg moczowych; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2	1,33%	164	3	1,78%	0,68 (0,14; 3,38); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	2	1,21%	164	3	1,78%	0,66 (0,13; 3,28); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4	2,52%	164	3	1,78%	1,34 (0,34; 5,29); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Chorzy otrzymujący paliperydon w dawce 25 oraz 100 mg eq. rzadziej zapadali na infekcje dróg moczowych niż ci otrzymujący placebo – odsetki pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane wyniosły odpowiednio 1,33% oraz 1,21% dla tych dwóch dawek paliperydonu, oraz 1,78% dla placebo. W przypadku paliperydonu w dawce 150 mg eq., większy odsetek pacjentów otrzymujących aktywną interwencję doświadczył infekcji dróg moczowych (2,52%) w porównaniu do grupy placebo (1,78%). Ryzyko wystąpienia wspomnianej infekcji było jednak podobne pomiędzy lekiem a placebo, o czym świadczy brak istotności statystycznej obliczonych wartości ryzyka względnego.

### 2.5.5.18 Infekcje górnych dróg oddechowych

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono odsetki pacjentów, u których odnotowano infekcję górnych dróg oddechowych. Pacjentów przydzielono do 4 grup, otrzymujących odpowiednio 25, 100 oraz 150 mg eq. paliperydonu oraz placebo. Odsetki chorych, u których wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych podczas okresu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2	1,29%	164	3	1,78%	0,68 (0,14; 3,38); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3	1,81%	164	3	1,78%	0,99 (0,23; 4,26); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	6	3,71%	164	3	1,78%	2,01 (0,56; 7,25); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej paliperydon w dawce 25 mg eq. odnotowano mniejszy odsetek pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych niż w grupie placebo – 1,29% vs 1,78%, natomiast w przypadku pozostałych dawek, 100 oraz 150 mg eq. – większy, odpowiednio 1,81% oraz 3,71% vs 1,78% w grupie placebo. Ryzyko względne wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych obliczone dla porównania poszczególnych dawek leku z placebo nie było znamienne statystycznie, co świadczy o podobnym prawdopodobieństwie wystąpienia tego działania niepożądanego zarówno w przypadku leku, jak i placebo.

### Analizy *post-hoc* badania *Pandina 2010*

Dane na temat liczby i odsetka chorych z podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i z podgrupy chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*), u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	0	0,0%	83	1	1,2%	0,38 (0,03; 4,60); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	1	1,9%	57	1	1,8%	1,08 (0,11; 10,15); NS



Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	1	1,4%	83	1	1,2%	1,15 (0,12; 10,92); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	3	5,2%	57	1	1,8%	2,95 (0,44; 20,29); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	5	5,9%	83	1	1,2%	4,88 (0,78; 31,21); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	2	4,2%	57	1	1,8%	2,38 (0,32; 17,83); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych podgrupach dla wszystkich dawek paliperydonu nie zaobserwowano znamienych różnic w prawdopodobieństwie występowania infekcji górnych dróg oddechowych w odniesieniu do placebo. Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej próby *Pandina 2010*.

### 2.5.5.19 Lęk

Działanie niepożądane, którym był lęk (z ang. *anxiety*), przedstawiono w czterech badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa paliperydonu – *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Odsetki pacjentów, u których wystąpił lęk przedstawiono dla grup otrzymujących paliperydon w dopasowanej indywidualnie dawce, a także w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq., oraz w grupie placebo. Dane uzyskane z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej, obliczając ryzyko względne wystąpienia lęku w grupie otrzymującej aktywne leczenie, wobec grupy placebo.

Tabela 74. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperydon vs placebo; badania *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	10	4,88%	203	12	5,91%	0,83 (0,37; 1,83); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	11	8,40%	127	11	8,64%	0,98 (0,45; 2,13); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	8	4,98%	164	11	6,69%	0,75 (0,32; 1,75); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,73%	84	3	3,60%	1,06 (0,25; 4,50); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	7	5,41%	127	11	8,64%	0,63 (0,26; 1,52); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2	2,38%	84	3	3,60%	0,67 (0,14; 3,26); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	6	4,57%	127	11	8,64%	0,53 (0,21; 1,34); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	10	6,09%	164	11	6,69%	0,90 (0,40; 2,02); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	9	5,49%	164	11	6,69%	0,82 (0,36; 1,89); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

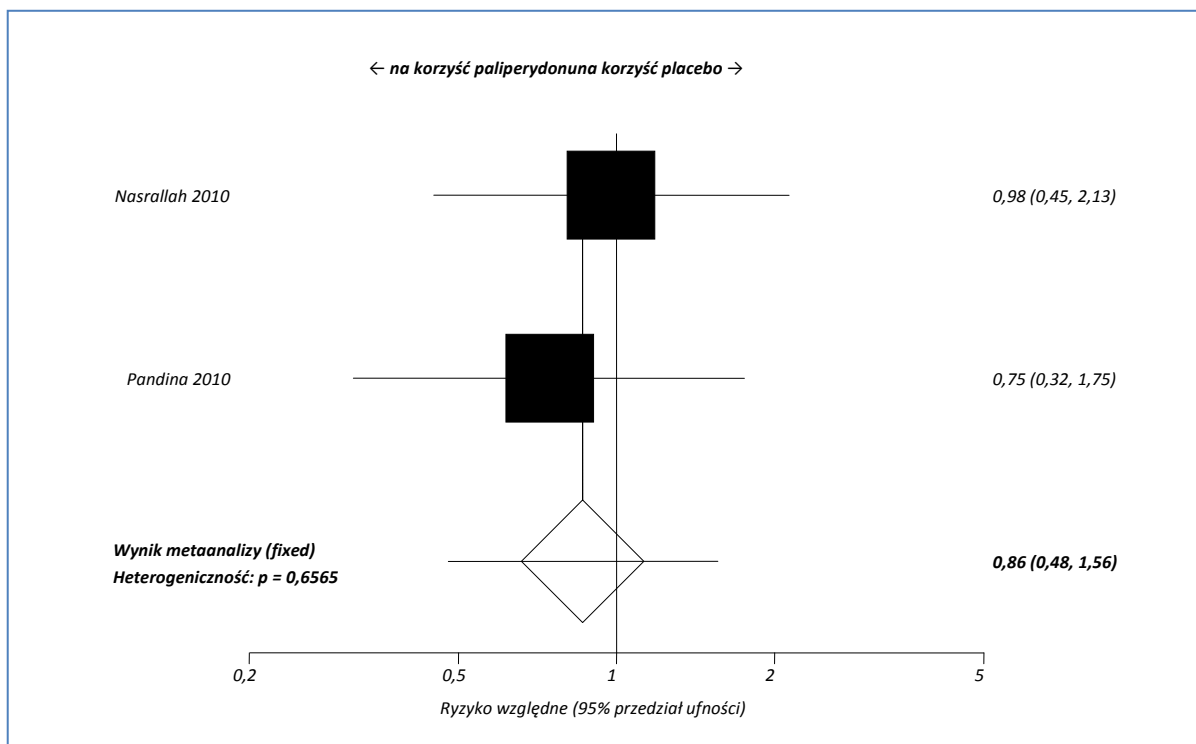
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych badań zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk w grupie placebo; tylko w jednym badaniu, *Kramer 2010*, w przypadku leku w dawce 50 mg eq. odnotowano nieco wyższy odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym niż w grupie kontrolnej (3,73% vs 3,60%). Nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia lęku było istotnie różne w grupie otrzymującej aktywne leczenie oraz placebo – ryzyko względne obliczone dla porównań poszczególnych dawek leku z placebo okazało się nieistotne statystycznie.

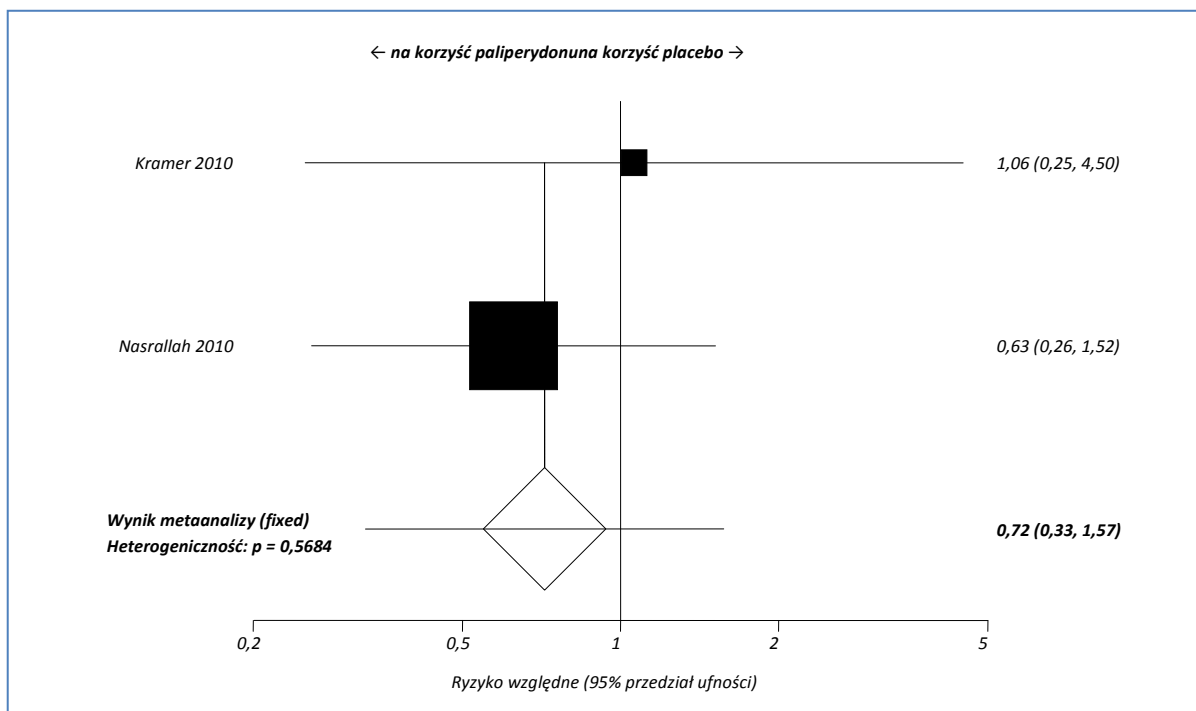
Wykorzystując dane z analizowanych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka względnego wystąpienia lęku w przypadku podania leku w dawce 25, 50 lub 100 mg eq., wobec grupy placebo – wyniki przeprowadzonych obliczeń zestawiono na wykresach poniżej.

Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



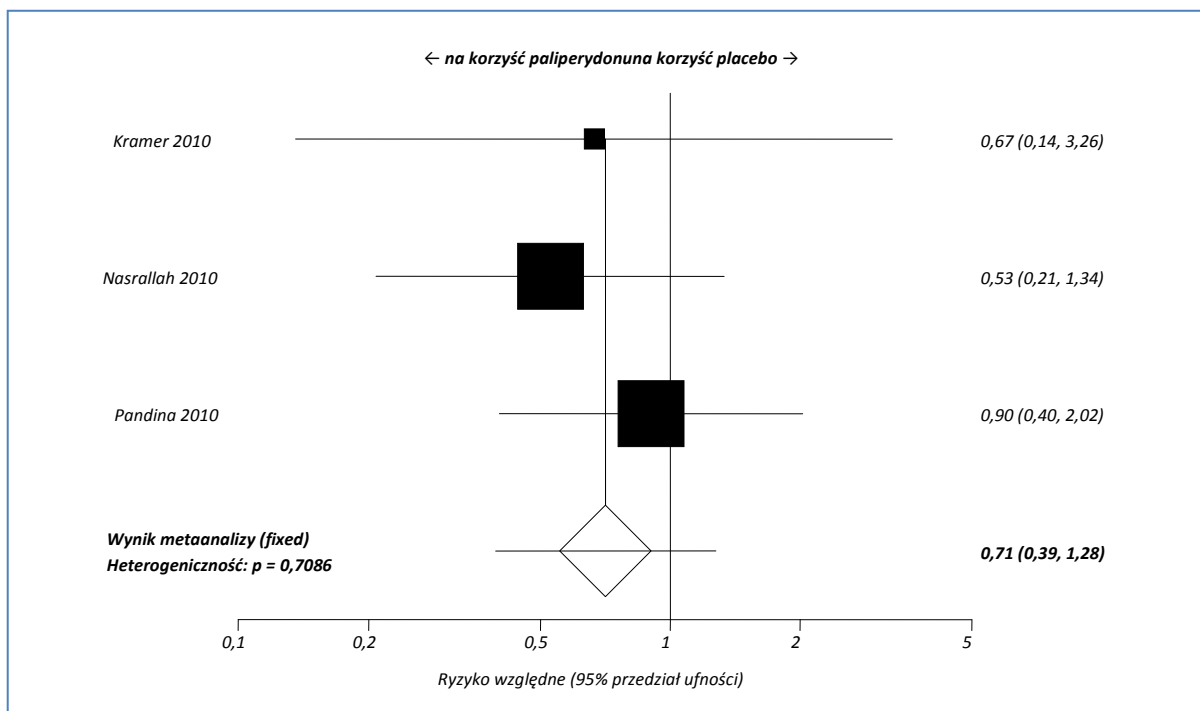
Ryzyko wystąpienia lęku wśród chorych otrzymujących paliperydon w dawce 25 mg eq. było podobne do ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego wśród pacjentów, którym podawano placebo, o czym świadczy wynik uzyskany w metaanalizie ryzyka względnego – RR = 0,86 (95% CI: 0,48; 1,56), który nie osiągnął progu istotności statystycznej ( $p = 0,6244$ ). Z uwagi na nieistotny statystycznie ( $p=0,6565$ ) wynik oceny heterogeniczności analizowanych danych, w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Metaanaliza danych z dwóch badań wykazała podobne prawdopodobieństwo wystąpienia lęku pomiędzy paliperydonem w dawce 50 mg eq. a placebo – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie aktywnej interwencji, wobec grupy placebo wyniosło 0,72 (95% CI: 0,33; 1,57), i nie było istotnym statystycznie wynikiem ( $p = 0,4071$ ). Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,5684$ ), obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Paliperydon w dawce 100 mg eq. wpływał w podobny sposób co placebo na występowanie lęku u leczonych pacjentów – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy lekiem a placebo wyniosło 0,71 (95% CI: 0,39; 1,28) i wynik ten nie był istotny statystycznie ( $p = 0,2519$ ), co świadczy o podobnym prawdopodobieństwie wystąpienia lęku w obu grupach. Heterogeniczność danych włączonych do analizy nie była istotna statystycznie ( $p = 0,7086$ ), więc obliczenia wykonano wykorzystując model efektów stałych.

#### Analizy post-hoc badania Pandina 2010

Poniższa tabela przedstawia informacje o liczbie i odsetku chorych z podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i z podgrupy chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, u których wystąpił lęk (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 75. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	3	4,2%	83	6	7,2%	0,58 (0,16; 2,02); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	7	13,2%	57	5	8,9%	

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	5	6,9%	83	6	7,2%	0,96 (0,32; 2,85); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	4	6,9%	57	5	8,9%	0,79 (0,24; 2,58); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	7	8,2%	83	6	7,2%	1,14 (0,42; 3,12); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	3	6,3%	57	5	8,9%	0,71 (0,19; 2,56); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w analizie chorych z podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupie pacjentów z objawami choroby pomimo doustnego stosowania rysperydonu, nie zaobserwowano różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia lęku między aktywną interwencją a placebo, co było zgodne z wynikami dla analizy populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że w okresie od 8. do 36. dnia badania lęk stwierdzono u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperydonem w każdej z analizowanych dawek oraz u większego odsetka chorych z poszczególnych grup (25, 100 lub 150 mg eq.) paliperydonu w porównaniu do placebo – odpowiednio 3,9%, 3,1% i 3,1% vs 2,5% – obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie,  $RR_{25 \text{ mg eq.}} = 1,55$  (95% CI: 0,446; 5,381),  $RR_{100 \text{ mg eq.}} = 1,24$  (95% CI: 0,340; 4,542) i  $RR_{150 \text{ mg eq.}} = 1,25$  (95% CI: 0,342; 4,570). Podobnie nieistotne różnice w częstości występowania ocenianego działania niepożądanego między paliperydonem w dawce 100 mg eq. a placebo w tym okresie obserwacji stwierdzono w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno ( $\leq 5$  lat), odpowiednio 5,1% vs 0,0%,  $RR = 4,8$  (95% CI: 0,24; 95,76) (*Bossie 2011a*).

#### 2.5.5.20 Myśli samobójcze

Działanie niepożądane, którym było występowanie myśli samobójczych, przedstawiono w badaniu *Pandina 2010*, gdzie pacjentom podawano paliperydon w dawce 25, 100 oraz 150 mg eq. oraz placebo. Dane na temat odsetka pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze zebrano w tabeli poniżej, obliczając dla każdego porównania (lek vs placebo) ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego.

Tabela 76. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3	1,92%	164	3	1,81%	1,03 (0,24; 4,39); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	4	2,41%	164	3	1,81%	1,33 (0,34; 5,23); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	1	0,62%	164	3	1,81%	0,34 (0,05; 2,31); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku leku w dawce 25 oraz 100 mg eq. obserwowano większy odsetek chorych z myślami samobójczymi niż w grupie placebo, odpowiednio 1,92% oraz 2,41% vs 1,81%, podczas gdy u pacjentów leczonych paliperydonem w dawce 150 mg eq. częstość występowania myśli samobójczych była mniejsza niż w grupie placebo: 0,62% vs 1,81%. Obliczone ryzyko względne dla poszczególnych porównań nie osiągnęło progu istotności statystycznej, co świadczy o podobnym prawdopodobieństwie wystąpienia myśli samobójczych w przypadku podania paliperydonu lub placebo.

### 2.5.5.21 Nadciśnienie

W badaniu *Kramer 2010* przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których odnotowano nadciśnienie tętnicze – w trzech analizowanych grupach: paliperydonu 50 mg eq., 100 mg eq. oraz placebo. Wyniki dla każdej z tych grup przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia nadciśnienia w grupie otrzymującej lek, wobec placebo.

Tabela 77. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1	1,34%	84	3	3,54%	0,35 (0,05; 2,42); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,10%	84	3	3,54%	0,33 (0,05; 2,28); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Nadciśnienie tętnicze występowało rzadziej w grupie otrzymującej paliperydon, a odsetki chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane wyniosły 1,34% oraz 1,10% dla grup otrzymujących paliperydon w dawce 50 oraz 100 mg eq. oraz 3,54% w grupie placebo. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy lekiem a placebo – obliczone dla każdego z porównań ryzyko względne nie było znamienne statystycznie.

### 2.5.5.22 Nadmierne napięcie mięśniowe

Nadmierne napięcie mięśniowe było działaniem niepożądanym uwzględnionym w ocenie bezpieczeństwa paliperydonu przedstawionej w dwóch badaniach, *Gopal 2010* oraz *Kramer 2010*. Dane z tych badań umożliwiły porównanie częstości występowania tego działania niepożądanego w grupie otrzymującej paliperydon w dawce 50, 100 lub 150 mg eq. oraz placebo. Wyniki uzyskane z obu tych badań przedstawiono w tabeli poniżej, dla każdego porównania obliczając ryzyko względne wystąpienia nadmiernego napięcia mięśniowego w grupie otrzymującej aktywne leczenie, wobec grupy placebo. Istotne statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 78. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadmierne napięcie mięśniowe; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Kramer 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	2	2,00%	135	1	0,65%	2,87 (0,38; 21,74); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,79%	84	1	1,16%	3,19 (0,47; 22,03); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	2,00%	135	1	0,65%	2,78 (0,37; 21,07); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	0	0,00%	84	1	1,16%	0,33 (0,03; 4,00); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	9,97%	135	1	0,65%	<b>13,50 (1,97; 91,95); NNH = 11 (5; 43)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

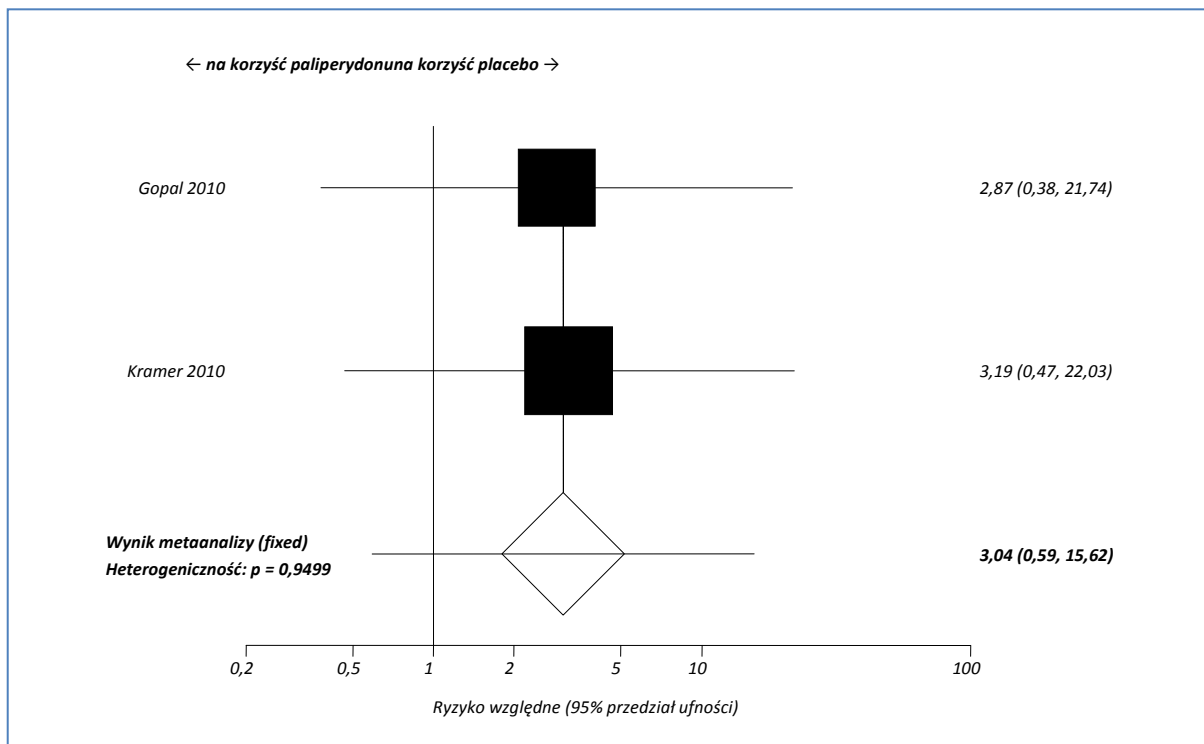
Odsetki pacjentów, u których odnotowano nadmierne napięcie mięśniowe były ogólnie niskie i podobne pomiędzy lekiem a placebo, o czym świadczy brak istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego, obliczonego dla porównania poszczególnych dawek paliperydonu z placebo. Jedyną



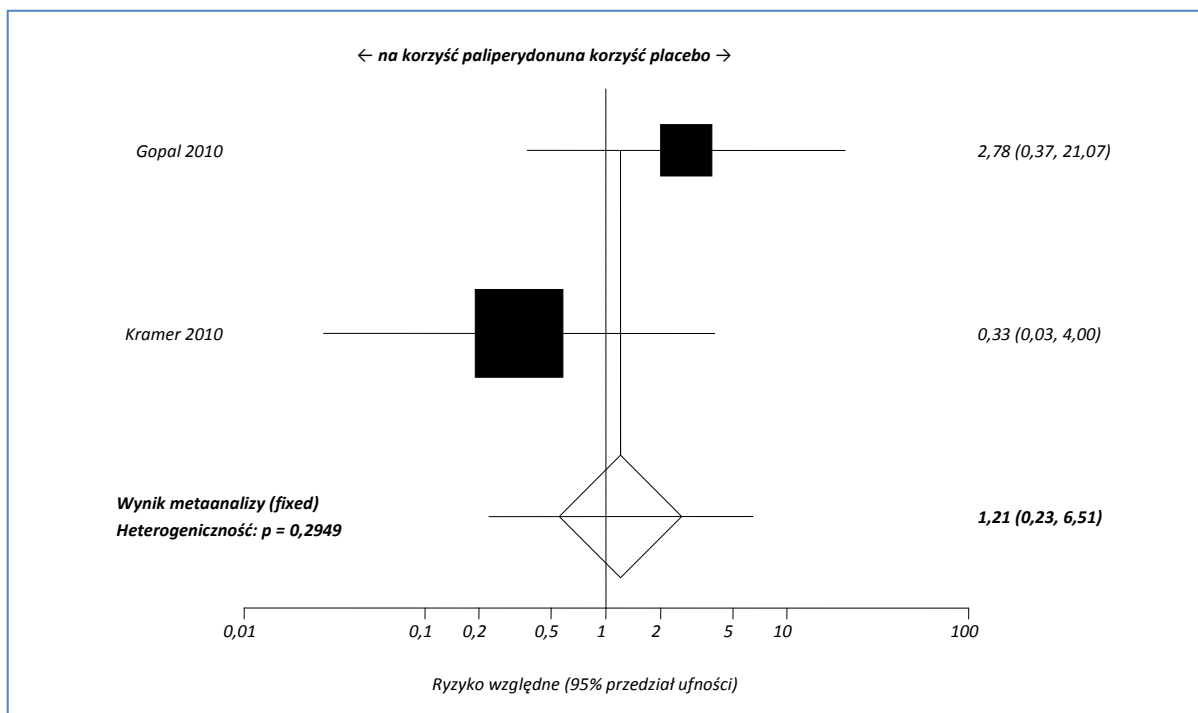
istotną różnicę zaobserwowano w przypadku paliperydonu w dawce 150 mg eq. (Gopal 2010), gdzie ryzyko wystąpienia nadmiernego napięcia mięśniowego było ponad 13-krotnie większe niż w grupie kontrolnej – RR = 13,50 (95% CI: 1,97; 91,95), wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 5; 43), więc lecząc 11 pacjentów paliperydonem w dawce 150 mg eq. zamiast placebo, ryzykujemy wystąpienie nadmiernego napięcia mięśniowego u jednego dodatkowego pacjenta.

Korzystając z danych przedstawionych we wspomnianych badaniach, wykonano metaanalizę ryzyka względnego wystąpienia lęku w grupie otrzymującej paliperydon w dawce 50 lub 100 mg eq., której wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 57. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



W przypadku obydwu analizowanych dawek paliperydonu (50 oraz 100 mg eq.) nie zaobserwowano istotnych różnic wobec grupy placebo – ryzyko wystąpienia lęku było podobne w grupach aktywnego leczenia oraz w grupie kontrolnej, o czym świadczą uzyskane wyniki ryzyka względnego, które wyniosły odpowiednio 3,04 (95% CI: 0,59; 15,62) oraz 1,21 (95% CI: 0,23; 6,51), i w obydwu przypadkach wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej (odpowiednio  $p = 0,1821$  oraz  $p = 0,824$ ). Obydwie metaanalizy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,9499$  oraz  $p = 0,2949$ , odpowiednio dla porównania paliperydonu 50 oraz 100 mg eq. z placebo).

### 2.5.5.23 Niepokój ruchowy

Niepokój ruchowy (z ang. *restlessness*) był działaniem niepożądanym, które opisano w badaniu Kramer 2010. W tej próbie klinicznej pacjenci otrzymywali paliperydon w dwóch dawkach, 50 oraz 100 mg eq., a także placebo. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił niepokój ruchowy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój ruchowy; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	79	1	1,28%	84	1	1,16%	1,06 (0,11; 10,08); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	84	3	3,54%	84	1	1,16%	3,00 (0,44; 20,73); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku paliperydonu w dawce 50 mg eq. obserwowano nieznacznie większą częstość występowania niepokoju ruchowego niż w grupie placebo – 1,28% vs 1,16%, natomiast w grupie otrzymującej lek w dawce 100 mg eq. odsetek pacjentów z niepokojem ruchowym wyniósł 3,54% i również był wyższy niż w grupie placebo. Obserwowane różnice nie były jednak istotne – w przypadku obydwu porównań ryzyko względne wystąpienia niepokoju ruchowego w grupie otrzymującej paliperydon wobec placebo nie było znamienne statystycznie.

#### 2.5.5.24 Nudności

W trzech analizowanych badaniach ocena bezpieczeństwa uwzględniała działanie niepożądane, jakim były nudności – Gopal 2010, Nasrallah 2010 oraz Pandina 2010. Dane z tych prób klinicznych umożliwiły porównanie odsetka pacjentów, u których wystąpiły nudności, w grupach otrzymujących paliperydon w dawce 25, 50, 100 lub 150 mg eq. oraz w grupie placebo. W tabeli poniżej zebrano informacje na temat odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienia nudności, obliczono również ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupach aktywnego leczenia wobec grupy placebo.

Tabela 80. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	130	5	3,80%	127	5	3,90%	0,98 (0,31; 3,09); NS
Pandina 2010	13 tygodni	160	3	1,92%	164	4	2,41%	0,77 (0,19; 3,02); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	5	5,00%	135	7	5,00%	1,03 (0,35; 2,97); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	6	4,61%	127	5	3,90%	1,18 (0,39; 3,57); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	6	6,17%	135	7	5,00%	1,19 (0,43; 3,28); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	3	2,29%	127	5	3,90%	0,58 (0,16; 2,16); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3	1,81%	164	4	2,41%	0,75 (0,19; 2,93); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	4	13,35%	135	7	5,00%	2,57 (0,83; 7,57); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3	1,81%	164	4	2,41%	0,75 (0,19; 2,97); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

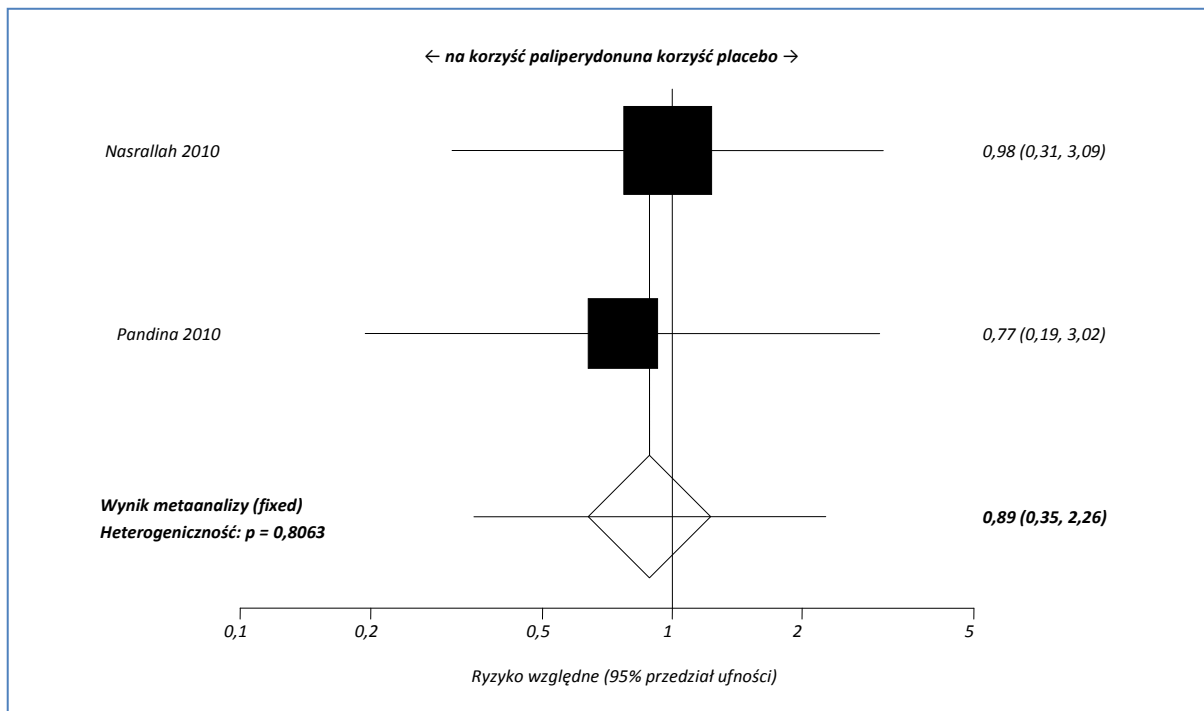
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

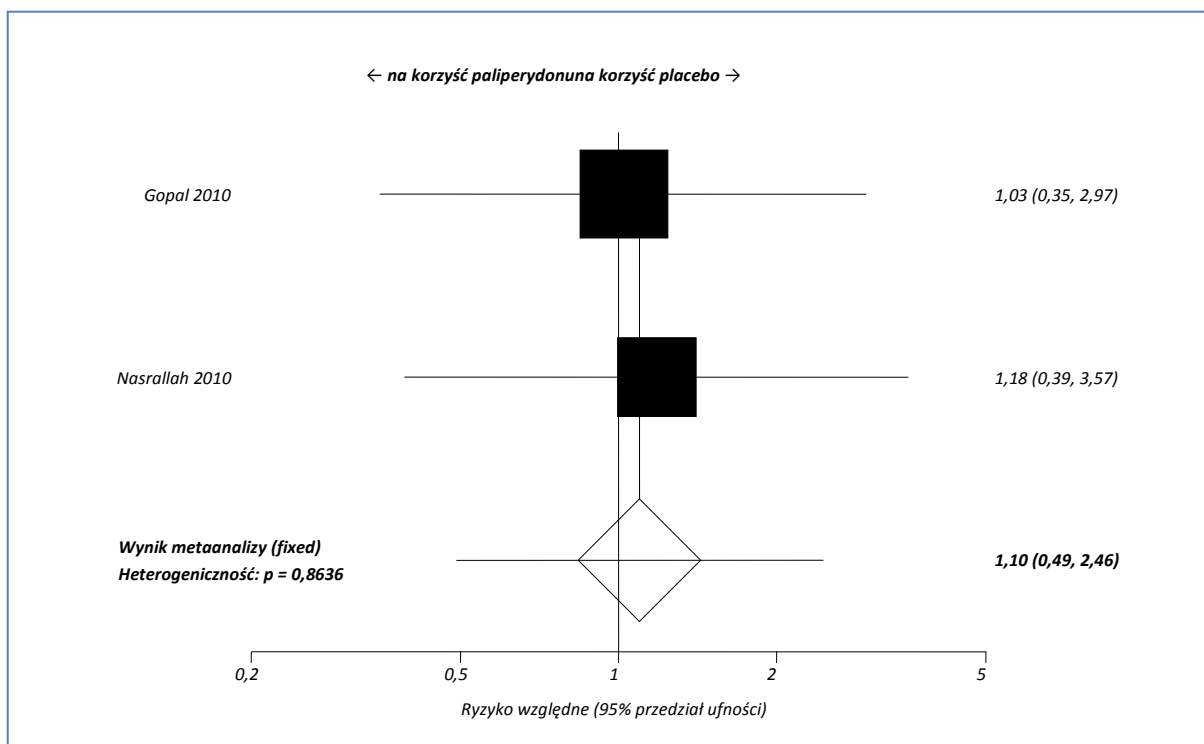
Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie nudności były podobne w przypadku paliperydonu oraz placebo, o czym świadczy brak istotności statystycznej obliczonego ryzyka względnego wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie paliperydonu wobec grupy placebo, w przypadku porównań dla poszczególnych dawek leku. Ogólna częstość występowania nudności była niska, sięgając kilku procent zarówno w grupie otrzymującej lek, jak i placebo. Wyjątek stanowiła grupa otrzymująca paliperydon 150 mg eq. w ramach badania *Gopal 2010*, gdzie odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności wyniosły 13,35%, co jest związane z niewielką liczebnością tej grupy (30 chorych).

Korzystając z danych zawartych we wspomnianych badaniach, wykonano metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia nudności w grupie leczonej aktywnie oraz kontrolnej, dla paliperydonu w dawce 25, 50, 100 i 150 mg eq., których wyniki zamieszczono na wykresach poniżej.

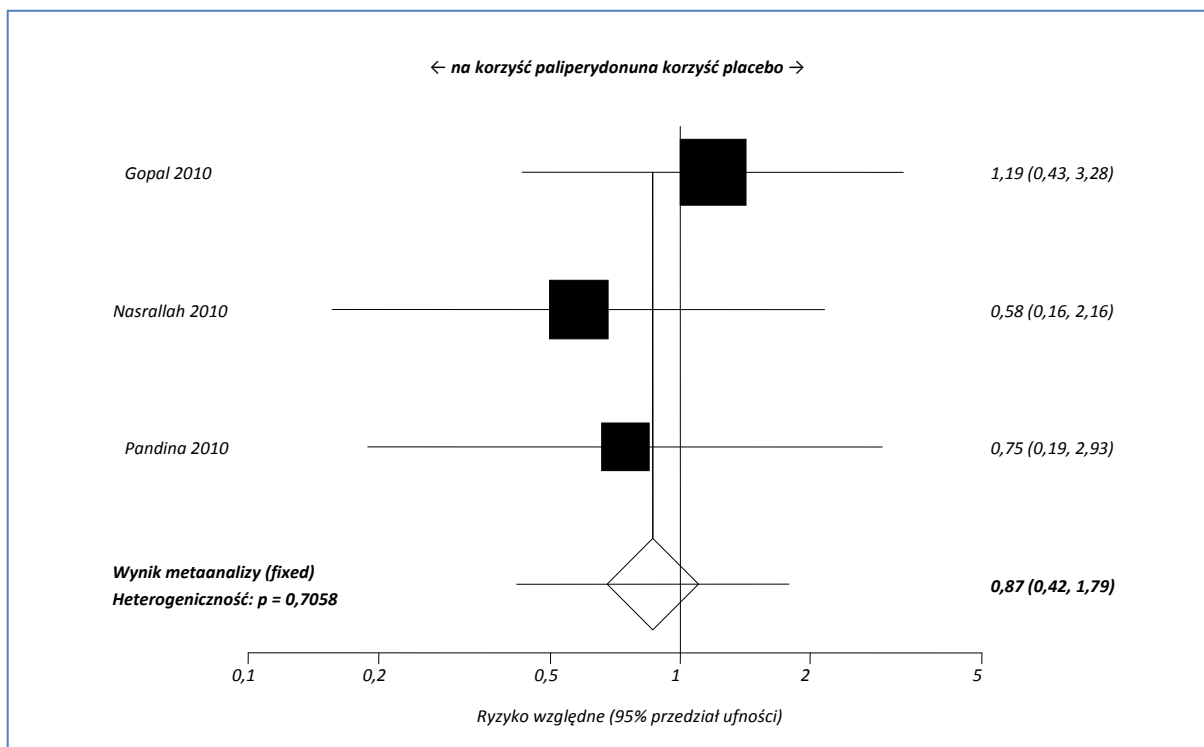
Wykres 59. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



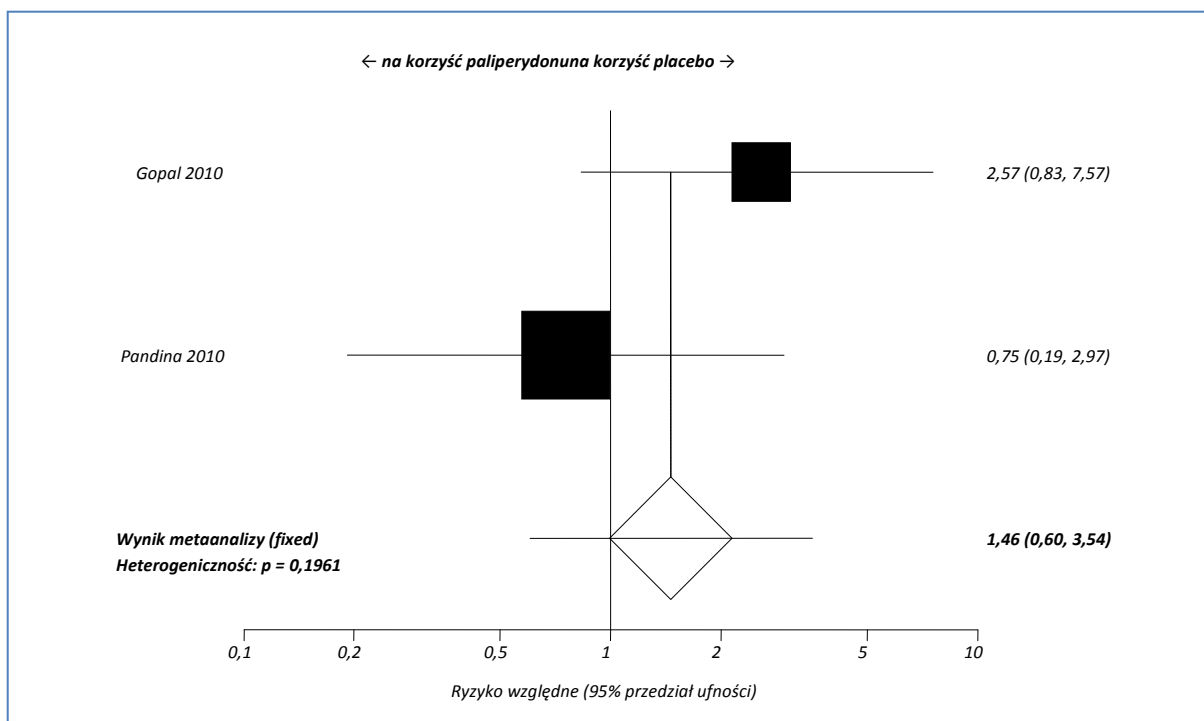
Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 61. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 62. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Powyższe metaanalizy wykazały podobne ryzyko wystąpienia nudności w przypadku leczenia chorych paliperydonem w dawce 25, 50,100 lub 150 mg eq. oraz podawania im placebo, więc lek nie ma istotnego wpływu na występowanie tego działania niepożądanego. Świadczy o tym brak istotności

statystycznej uzyskanych w wyniku metaanaliz wartości ryzyka względnego, które wyniosło 0,89 (95% CI: 0,35; 2,26) w przypadku leku w dawce 25 mg eq., 1,10 (95% CI: 0,49; 2,46) dla paliperydonu 50 mg eq., 0,87 (95% CI: 0,42; 1,79) w przypadku dawki 100 mg eq. oraz 1,46 (95% CI: 0,60; 3,54) dla leku w dawce 150 mg eq. (odpowiednio  $p = 0,7997$ ,  $p = 0,819$ ,  $p = 0,6958$  oraz  $p = 0,3997$  vs placebo). Wszystkie metaanalizy przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, gdyż nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,8063$ ,  $p = 0,8636$ ,  $p = 0,7058$  oraz  $p = 0,1961$  dla poszczególnych porównań).

### 2.5.5.25 Objawy pozapiramidowe

W badaniach *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły objawy pozapiramidowe – umożliwiły one ocenę bezpieczeństwa stosowania leku w dawce 25, 50 oraz 100 mg eq. wobec placebo. Dane uzyskane z obydwu tych badań zebrano w tabeli poniżej, dla każdego porównania paliperydonu z placebo obliczono ryzyko względne wystąpienia objawów pozapiramidowych.

Tabela 81. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy pozapiramidowe; paliperydon vs placebo; badania *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	6	4,61%	127	4	3,13%	1,47 (0,45; 4,75); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	0	0,00%	84	4	5,01%	0,12 (0,01; 1,20); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	5	3,83%	127	4	3,13%	1,23 (0,37; 4,16); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	5	5,98%	84	4	5,01%	1,25 (0,38; 4,18); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	3	2,29%	127	4	3,13%	0,73 (0,18; 2,85); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

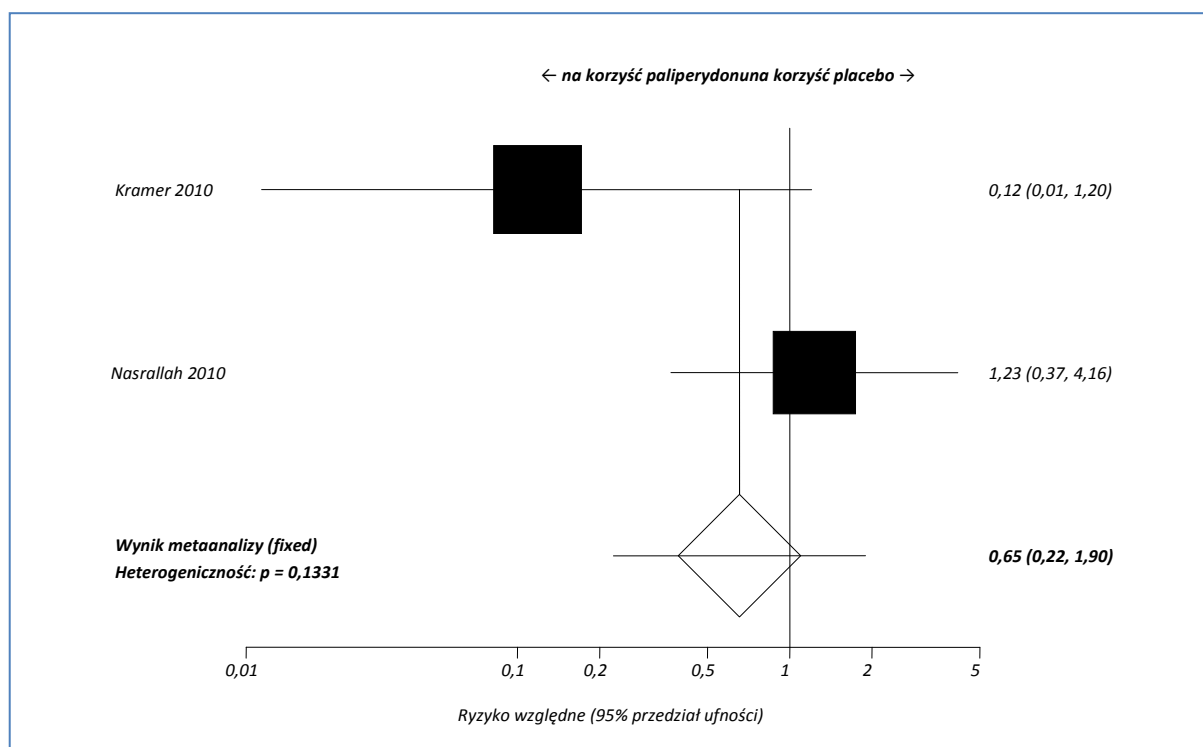
NS nieistotne statystycznie.

W analizowanych badaniach nieznacznie częściej obserwowano objawy pozapiramidowe w grupie otrzymującej paliperydon, z wyjątkiem grupy otrzymującej lek w dawce 50 mg eq. podawanej w ramach badania *Kramer 2010*, gdzie nie odnotowano tego działania niepożądanego (5,01% w grupie placebo), oraz grupy otrzymującej 100 mg eq. w badaniu *Nasrallah 2010*, gdzie odsetki były niższe niż w grupie placebo (2,29% vs 3,13%). Obserwowane różnice były jednak nieistotne – ryzyko

względne obliczone dla porównania poszczególnych dawek paliperydonu z placebo w żadnym przypadku nie osiągnęło progu istotności statystycznej, co oznacza podobne prawdopodobieństwo wystąpienia objawów pozapiramidowych w przypadku leczenia paliperydonem, lub jego braku.

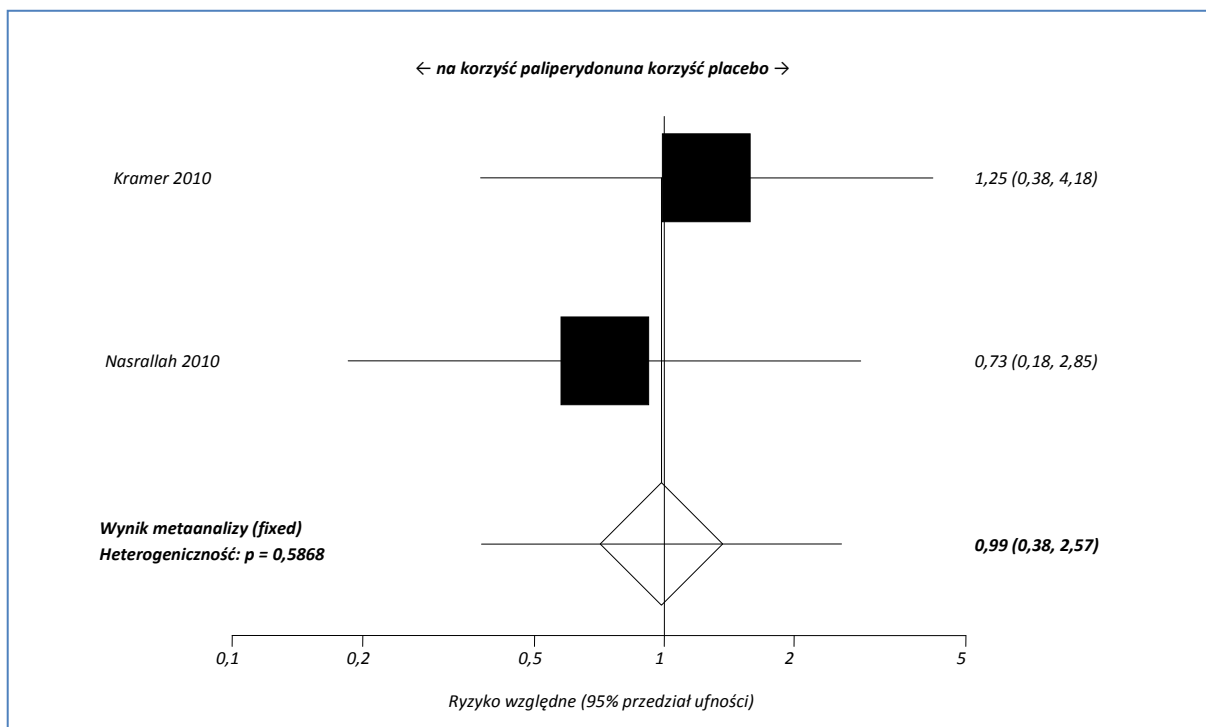
Wykorzystując dane z obydwu badań, przeprowadzono metaanalizy ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych u chorych otrzymujących paliperydon odpowiednio w dawce 50 oraz 100 mg eq., w porównaniu do placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 63. Metaanaliza ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.





Wykres 64. Metaanaliza ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Metaanaliza danych nie wykazała, by paliperydon w dawce 50 lub 100 mg eq. w sposób istotny wpływał na prawdopodobieństwo wystąpienia objawów pozapiramidowych – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego obliczone wobec grupy placebo wyniosło 0,65 (95% CI: 0,22; 1,90) oraz 0,99 (95% CI: 0,38; 2,57), odpowiednio dla paliperydonu w dawce 50 oraz 100 mg eq., obydwa wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej (odpowiednio  $p = 0,4328$  oraz  $p = 0,9779$ ). Ponieważ w obydwu przypadkach heterogeniczność analizowanych danych nie była znamienne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,1331$  oraz  $p = 0,5868$ ), więc metaanalizy przeprowadzono wykorzystując model efektów stałych.

#### 2.5.5.26 Omamy

Omamy były działaniem niepożądanym ocenianym w próbie klinicznej Hough 2010, gdzie chorzy otrzymywali paliperydon (indywidualnie dopasowana dawka) oraz placebo. Wyniki uzyskane z tego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły omamy; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	3	1,45%	203	4	1,96%	0,74 (0,19; 2,93); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej paliperydon zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpiły omamy – wyniósł on 1,45%, w porównaniu do 1,96% w grupie placebo. Prawdopodobieństwo wystąpienia omamów było jednak podobne w obydwu grupach, o czym świadczy obliczone ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie aktywnie leczonej wobec grupy placebo, które nie osiągnęło istotności statystycznej.

### 2.5.5.27 Pobudzenie

Pobudzenie (z ang. *agitation*) było działaniem niepożądanym opisanym we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania paliperydonu – *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Próby te dostarczyły informacji o odsetkach pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie w przypadku podawania paliperydonu w dawce dopasowanej, a także w poszczególnych grupach otrzymujących określone dawki – 25, 50, 100 oraz 150 mg eq., oraz w grupach otrzymujących placebo. Porównanie leku z placebo wykonano obliczając ryzyko względne wystąpienia pobudzenia pomiędzy tymi dwoma grupami. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie, a także wynik obliczeń ryzyka względnego w poszczególnych grupach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	0	0,00%	203	4	1,94%	0,11 (0,01; 1,14); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	11	8,44%	127	9	7,06%	1,19 (0,52; 2,72); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	12	7,51%	164	11	6,69%	1,12 (0,52; 2,42); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	2	2,08%	135	8	5,87%	0,36 (0,09; 1,45); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	4	5,01%	84	10	11,91%	0,43 (0,15; 1,22); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	7	5,41%	127	9	7,06%	0,77 (0,30; 1,93); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	7	7,24%	135	8	5,87%	1,22 (0,47; 3,12); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	4	4,82%	84	10	11,91%	0,40 (0,14; 1,15); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	13	9,92%	127	9	7,06%	1,40 (0,64; 3,10); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	8	4,78%	164	11	6,69%	0,72 (0,31; 1,70); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	9,97%	135	8	5,87%	1,69 (0,50; 5,38); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	6	3,70%	164	11	6,69%	0,55 (0,21; 1,40); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

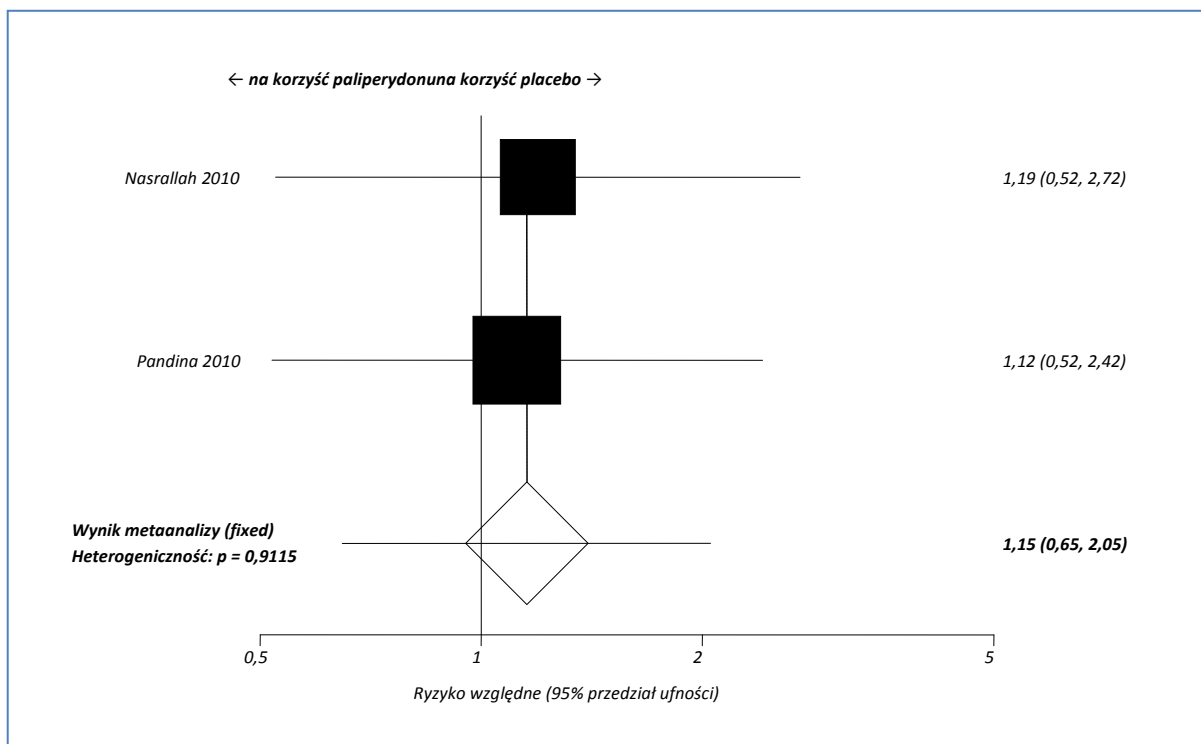
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

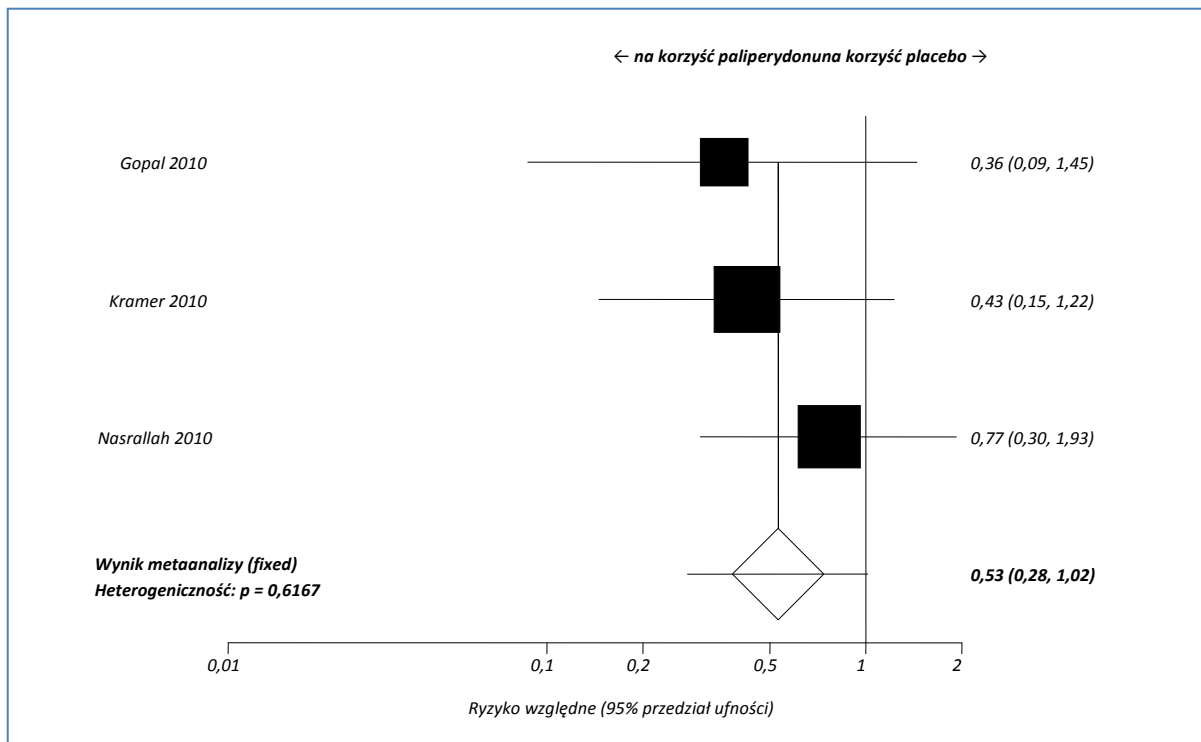
Odsetki pacjentów, u których odnotowano pobudzenie były zróżnicowane pomiędzy grupami leku oraz placebo – w niektórych badaniach wskazywały na częstsze występowanie tego działania niepożądanego w grupie otrzymującej aktywną interwencję, w innych – placebo. Ogółem częstości te były niskie i nie przekraczały 12%. Nie stwierdzono jednak, by nieznaczne różnice odsetka pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie pomiędzy lekiem a placebo były znamienne statystycznie – obliczone ryzyko względne w żadnym z porównań nie osiągnęło progu istotności statystycznej, co wskazuje na podobne prawdopodobieństwo wystąpienia pobudzenia w przypadku podawania chorym paliperydonu oraz placebo.

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki metaanaliz ryzyka względnego wystąpienia pobudzenia u pacjentów leczonych paliperydonem w dawkach odpowiednio 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. w porównaniu do placebo.

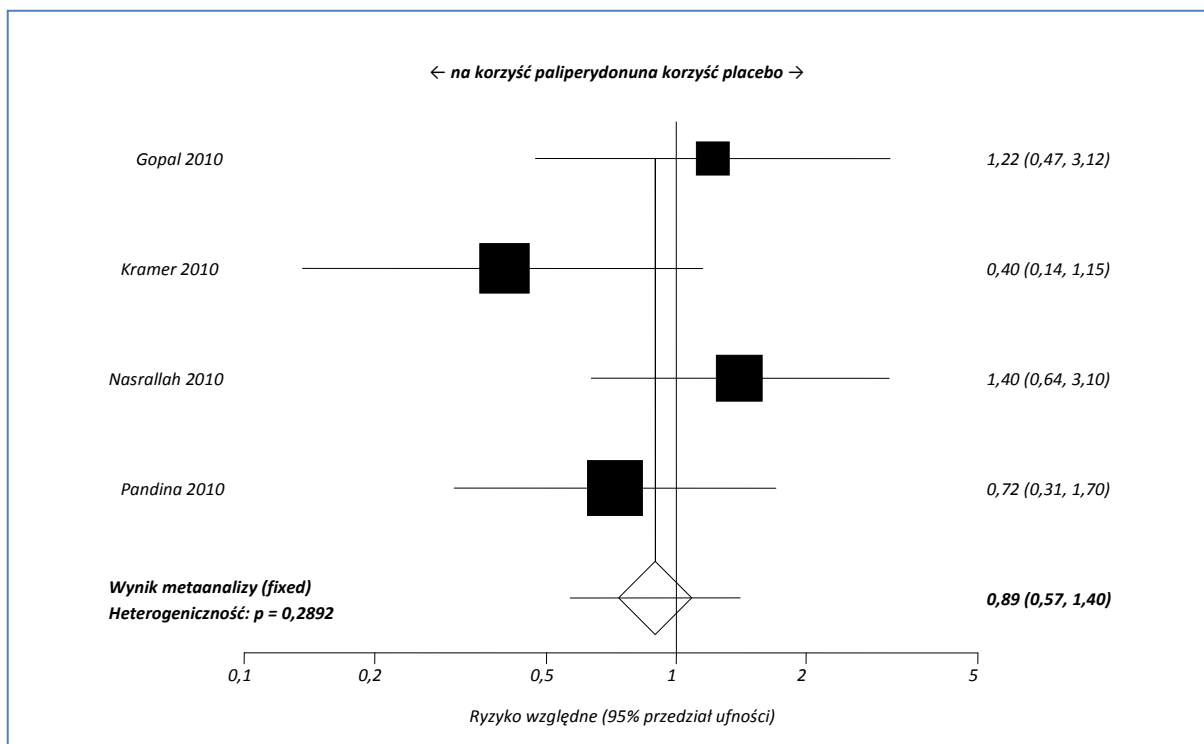
Wykres 65. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



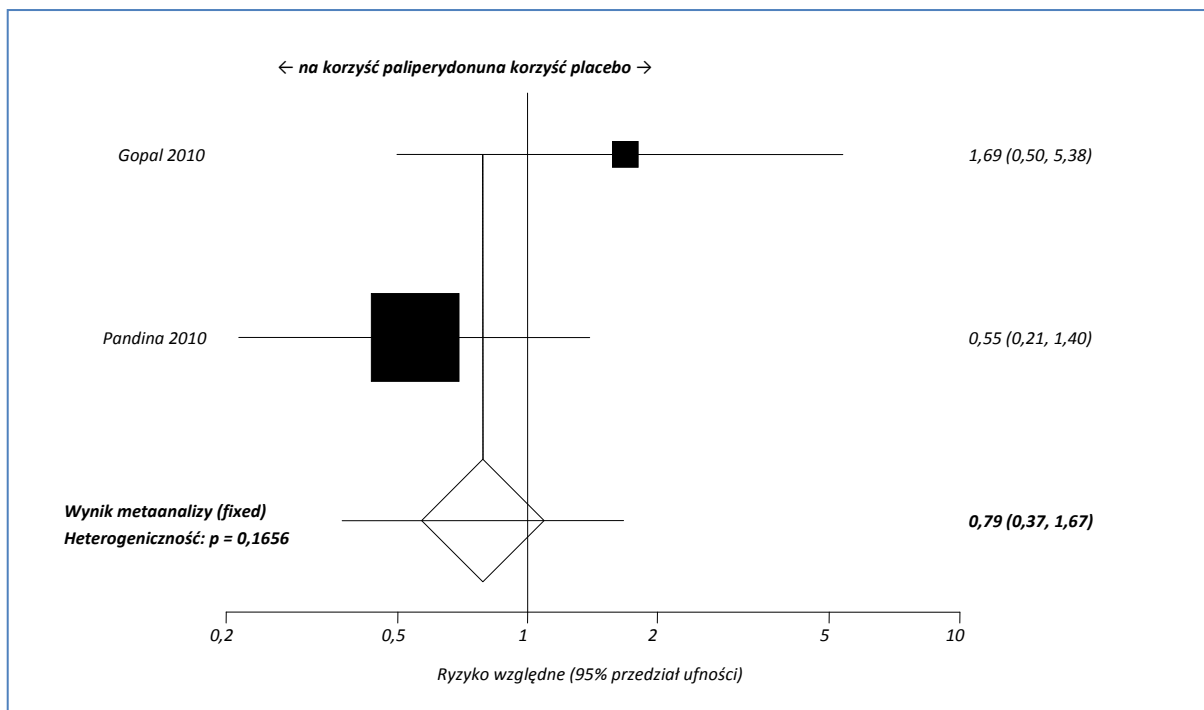
Wykres 66. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 67. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 68. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzone metaanalizy nie wykazały, by paliperydon w sposób istotny wpływał na prawdopodobieństwo wystąpienia pobudzenia u otrzymujących go pacjentów, w porównaniu do placebo, w każdej z rozpatrywanych dawek. Obliczone ryzyko względne wyniosło 1,15 (95% CI: 0,65; 2,05) oraz

0,53 (95% CI: 0,28; 1,02) dla porównania paliperydonu w dawce 25 oraz 50 mg eq. z placebo, a także 0,89 (95% CI: 0,57; 1,40) i 0,79 (95% CI: 0,37; 1,67) w przypadku leku w wyższych dawkach, odpowiednio 100 oraz 150 mg eq. – żaden z tych wyników nie był znamieny statystycznie (odpowiednio  $p = 0,6291$ ,  $p = 0,0556$ ,  $p = 0,6245$  oraz  $p = 0,5321$ ), więc nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia pobudzenia w grupie leczonej było istotnie różne niż w grupie kontrolnej. Z uwagi na nieistotny wynik testu heterogeniczności analizowanych danych (odpowiednio  $p = 0,9115$ ,  $p = 0,6167$ ,  $p = 0,2892$  i  $p = 0,1656$ ), wszystkie metaanalizy przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych.

### Analizy *post-hoc* badania *Pandina 2010*

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia dane na temat liczby i odsetka chorych w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim z badania *Pandina 2010* (Alphs 2011), u których wystąpiło pobudzenie.

Tabela 84. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie *Pandina 2010* (Alphs 2011).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	8	11,1%	83	8	9,6%	1,15 (0,47; 2,83); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	2	2,8%	83	8	9,6%	0,29 (0,07; 1,15); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	2	2,4%	83	8	9,6%	<b>0,24 (0,06; 0,98); NNT = 14 (7; 783)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim z badania *Pandina 2010* nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania pobudzenia w odniesieniu do placebo dla paliperydonu w dawce 25 i 100 mg eq., co było zgodne z wynikami dla populacji ogólnej próby. Odmiennie, dla dawki 150 mg eq. ryzyko wystąpienia pobudzenia było o 76% niższe niż w grupie placebo – RR = 0,24 (95% CI: 0,06; 0,98).

Dodatkowo w publikacji *Bossie 2011* zaobserwowano, że w ciągu 7. pierwszych dni badania pobudzenie było jednym z trzech działań niepożądanych poza bólem głowy i bólem w miejscu iniekcji, które występowały u 2% chorych leczonych paliperydonem oraz u większego odsetka chorych

z grupy paliperydonu w porównaniu do grupy placebo – odpowiednio 3,2% vs 1,2%, jednak różnice między grupami nie były znamienne, RR = 2,52 (95% CI: 0,583; 10,904). Podobnie autorzy publikacji *Bossie 2011a* odnotowali, że w populacji chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (≤ 5 lat), w okresie od 1. do 8. dnia badania pobudzenie stwierdzono częściej u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do placebo – 4,6% vs 2,7%, ale różnica nie była istotna, RR=1,7 (95% CI: 0,21; 14,06).

W publikacji *Bossie 2011* podano także, że w okresie od 8. do 36. dnia badania odsetek chorych, u których stwierdzono pobudzenie był większy w grupie paliperydonu w dawce 25 mg eq. w porównaniu do placebo (odpowiednio 4,5 vs 4,4%), jednak wartość ryzyka względnego wystąpienia tego działania niepożądanego dla porównania obu grup nie osiągnęła znamienności statystycznej (RR = 1,03 [95% CI: 0,371; 2,874]).

### 2.5.5.28 Senność

W trzech badaniach (*Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*) oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania paliperydonu, uwzględniono wystąpienie senności jako jedno z rozpatrywanych działań niepożądanych. Dane uzyskane z tych badań umożliwiły porównanie paliperydonu w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. z placebo, co wykonano obliczając ryzyko względne wystąpienia senności w grupie otrzymującej aktywną interwencję wobec grupy placebo. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskanych obliczeń, wraz z odsetkami pacjentów, u których wystąpiła senność w poszczególnych badaniach.

Tabela 85. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperydon vs placebo; badania *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	5	3,83%	127	1	0,77%	4,88 (0,77; 31,33); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	0	0,00%	164	3	1,81%	0,15 (0,01; 1,55); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,73%	84	3	3,54%	1,06 (0,25; 4,50); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	6	4,61%	127	1	0,77%	5,91 (0,95; 37,12); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,16%	84	3	3,54%	0,33 (0,05; 2,28); NS

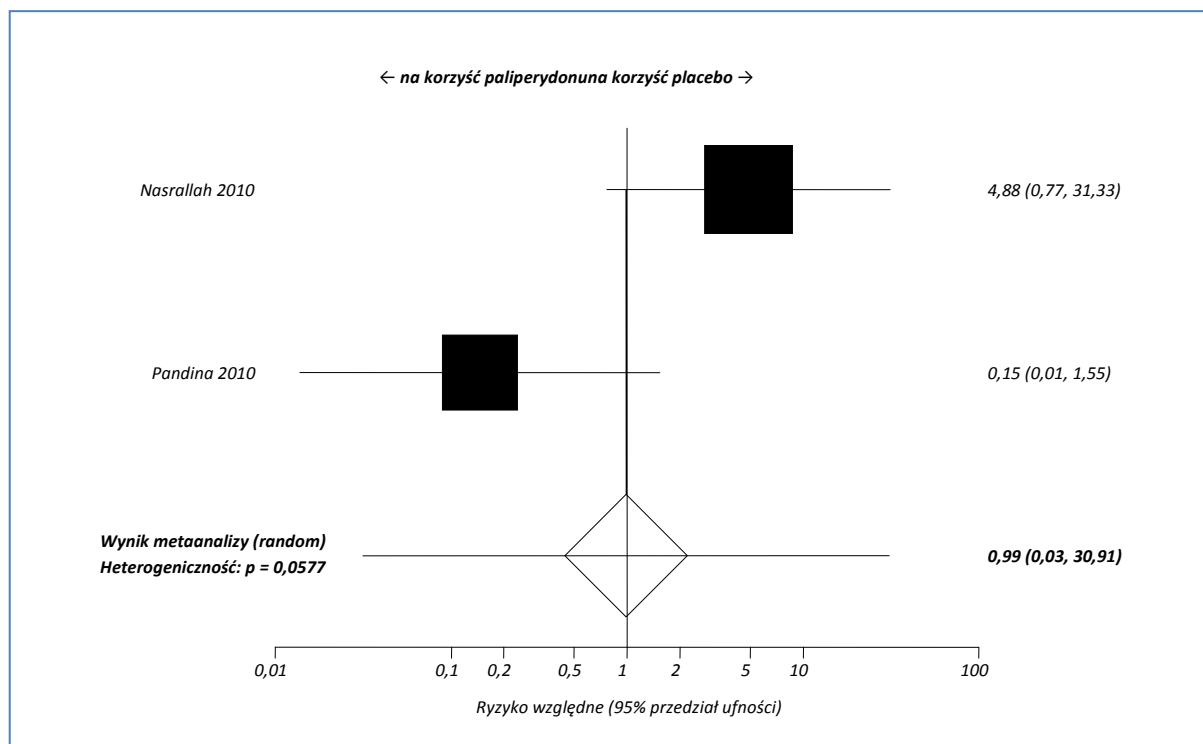
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
Nasrallah 2010	13 tygodni	131	5	3,83%	127	1	0,77%	4,85 (0,77; 31,09); NS
Pandina 2010	13 tygodni	165	2	1,22%	164	3	1,81%	0,66 (0,13; 3,28); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	163	5	3,09%	164	3	1,81%	1,68 (0,45; 6,27); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których występowała senność były stosunkowo niskie w przypadku leku oraz placebo, sięgając kilku procent. Nie stwierdzono, by lek w sposób istotny wpływał na ryzyko wystąpienia senności u otrzymujących go pacjentów – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w porównaniu do grupy placebo dla każdej z rozpatrywanych dawek paliperydonu okazało się nieistotne statystycznie.

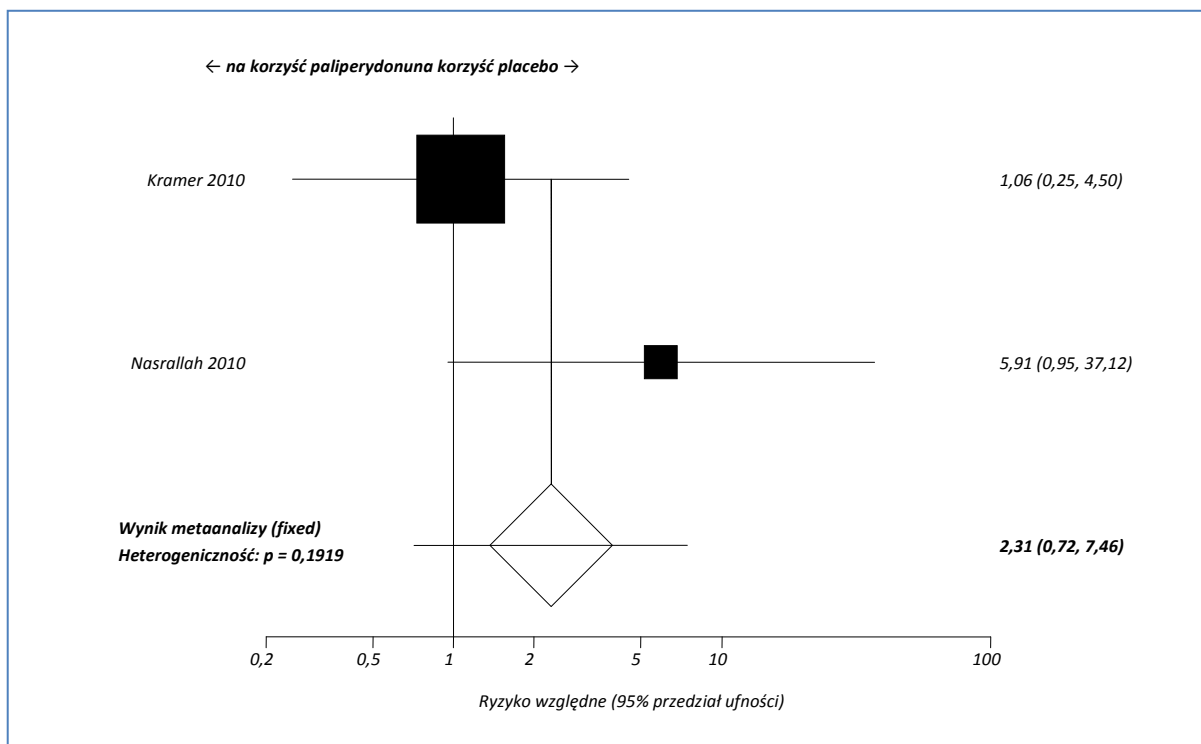
Wykorzystując dane z analizowanych badań, wykonano metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia senności u chorych otrzymujących paliperydon odpowiednio w dawkach 25, 50 oraz 100 mg eq., wobec grup otrzymujących placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 69. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

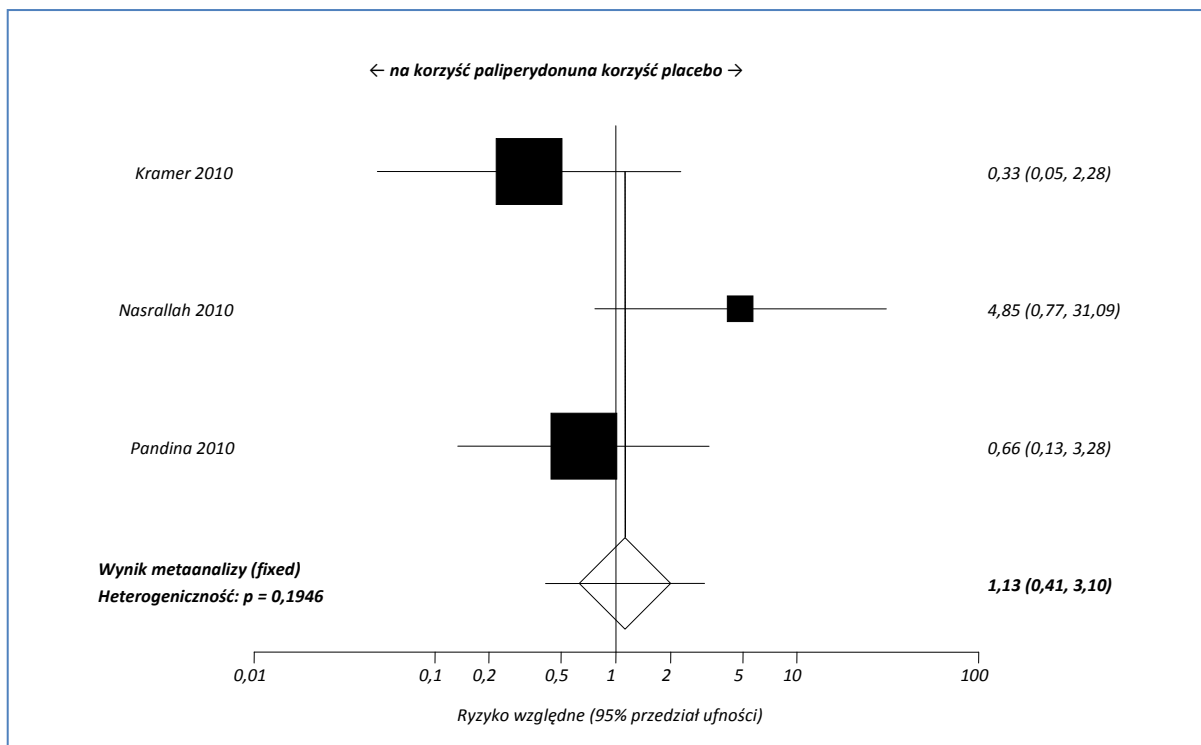




Wykres 70. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 71. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzone metaanalizy wskazują na podobne ryzyko wystąpienia senności u chorych otrzymujących paliperydon w dawce 25, 50 lub 100 mg eq., lub placebo – świadczy o tym brak istotności sta-

tystycznej uzyskanego wyniku ryzyka względnego. Wartości tego parametru dla porównania paliperydonu w trzech wspomnianych dawkach z placebo wyniosły odpowiednio 0,99 (95% CI: 0,03; 30,91),  $p = 0,9935$ ; 2,31 (95% CI: 0,72; 7,46),  $p = 0,1617$  oraz 1,13 (95% CI: 0,41; 3,10),  $p = 0,8167$ , wyniki te nie osiągnęły więc progu istotności statystycznej. W przypadku porównania paliperydonu 25 mg eq. z placebo, odnotowano istotną statystycznie ( $p = 0,0577$ ) heterogeniczność danych wyjściowych, co może być spowodowane brakiem zdarzeń w grupie otrzymującej aktywne leczenie (zastosowano korektę Halden'a w celu obliczenia ryzyka względnego, co wpływa na wysoką wartość wyniku), dlatego obliczenia wykonano w oparciu o model efektów losowych. W dwóch pozostałych metaanalizach nie stwierdzono istotnej heterogeniczności analizowanych danych (odpowiednio  $p = 0,1919$  oraz  $p = 0,1946$ ), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

### 2.5.5.29 Pogorszenie objawów schizofrenii

Działanie niepożądane, którym było pogorszenie objawów schizofrenii rozpatrywano we wszystkich badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania paliperydonu, mianowicie w próbach klinicznych *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Wykorzystując przedstawione w nich dane dotyczące odsetka chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane, obliczono ryzyko względne pogorszenia objawów schizofrenii w grupie otrzymującej paliperydon ogólnie w dopasowanej dawce, a także w grupach, którym podawano 25, 50, 100 mg eq. tego leku, wobec grupy placebo. Uzyskane wyniki, a także odsetki pacjentów, u których wystąpiły objawy schizofrenii, zebrano w tabeli poniżej. Istotne statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 86. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy schizofrenii; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	7	3,41%	203	13	6,38%	0,53 (0,22; 1,27); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	11	8,44%	127	20	15,73%	0,54 (0,27; 1,06); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	13	8,13%	164	19	11,60%	0,70 (0,36; 1,35); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	7	7,36%	135	12	8,84%	0,84 (0,35; 1,98); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	6	7,57%	84	2	2,38%	3,19 (0,76; 13,57); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	12	9,28%	127	20	15,73%	0,59 (0,30; 1,14); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	4	4,09%	135	12	8,84%	0,46 (0,16; 1,31); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	4	4,82%	84	2	2,38%	2,00 (0,44; 9,18); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	9	6,89%	127	20	15,73%	<b>0,44 (0,21; 0,90); NNT = 12 (6; 84)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	13	7,88%	164	19	11,60%	0,68 (0,35; 1,31); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	1	3,38%	135	12	8,84%	0,38 (0,06; 2,04); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	13	7,99%	164	19	11,60%	0,69 (0,36; 1,33); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

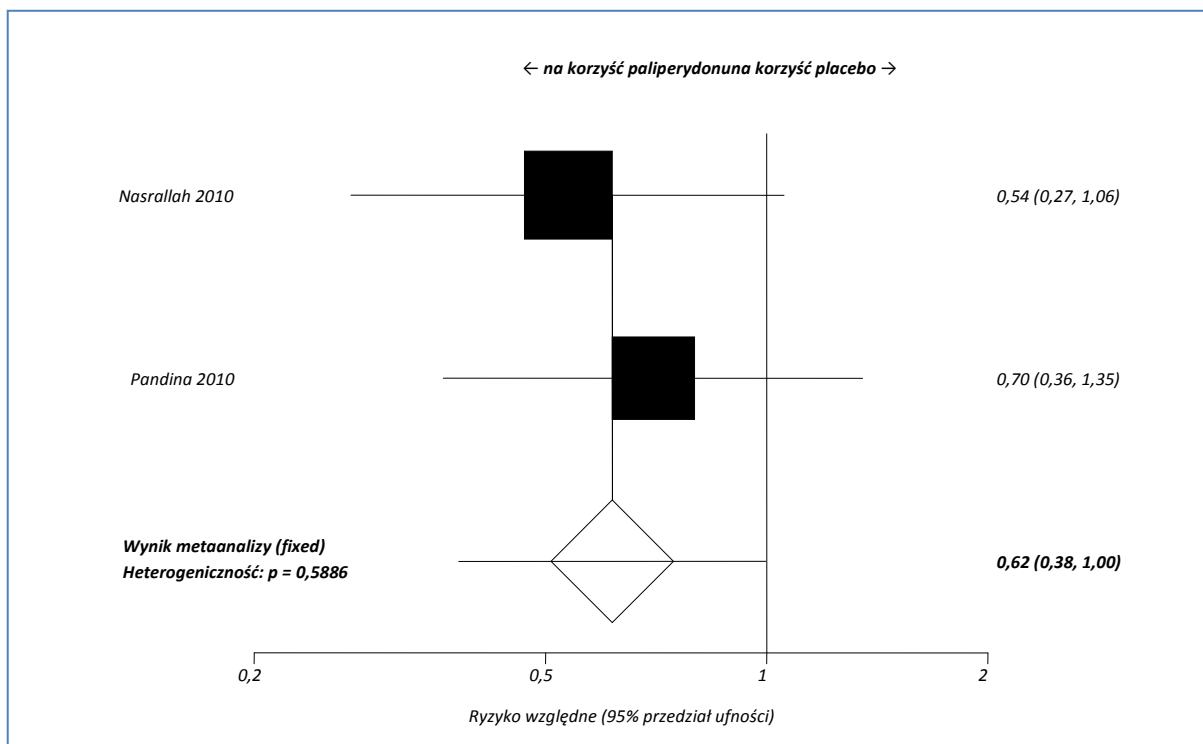
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły objawy schizofrenii podczas leczenia paliperydonem były ogólnie niskie, a występowanie tego działania niepożądanego rzadziej obserwowano w grupie otrzymującej aktywną interwencję. Wyjątek zaobserwowano w badaniu *Kramer 2010*, gdzie wśród pacjentów otrzymujących paliperydon 50 mg eq. objawy schizofrenii występowały częściej (7,57%) niż w grupie placebo (2,38%). W większości przypadków nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi lek, a grupami kontrolnymi w ryzyku pogorszenia objawów schizofrenii; jedyne istotne różnice zaobserwowano w przypadku badania *Nasrallah 2010*, gdzie odnotowano mniejsze o prawie 60% ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego, RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,90), co było znamienym statystycznie wynikiem. Współczynnik NNT wyniósł 12 (95%CI: 6; 84), co oznacza, że lecząc 12 chorych ze schizofrenią paliperydonem w dawce 100 mg eq. przez 13 tygodni, zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku pogorszenia objawów schizofrenii.

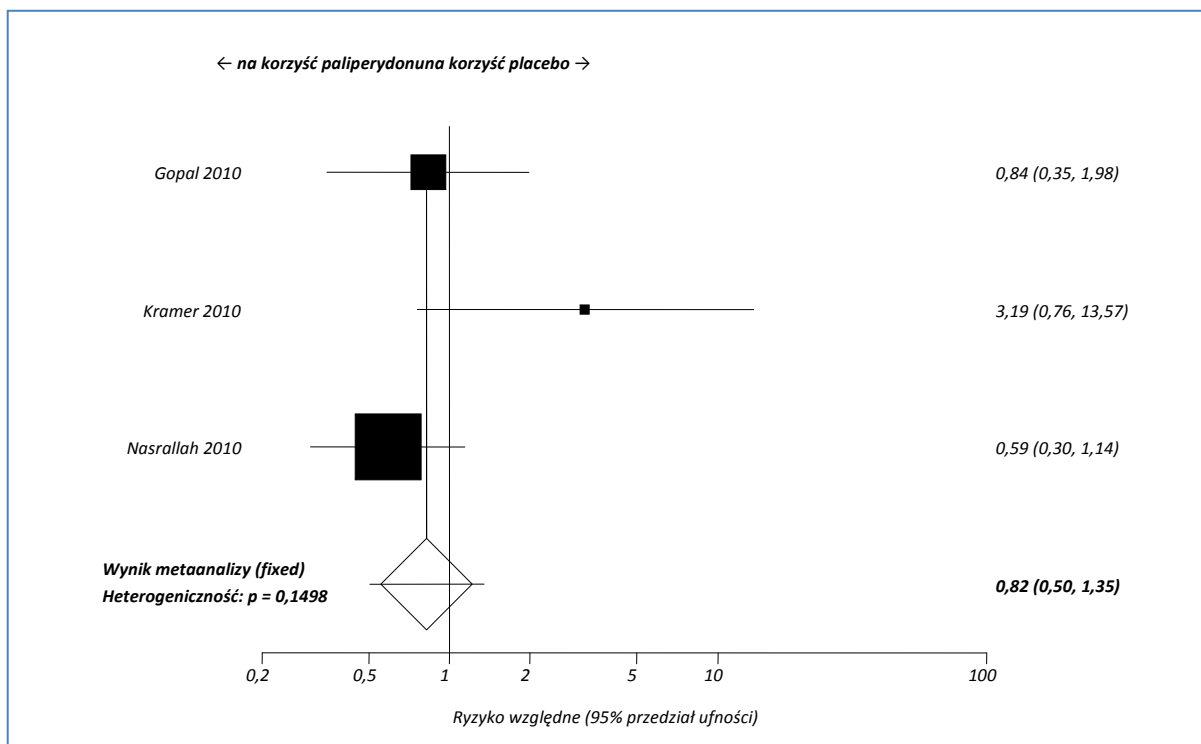
Poniżej przedstawiono metaanalizy ryzyka względnego pogorszenia objawów schizofrenii u chorych otrzymujących paliperydon w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq., wobec placebo, które wykonano w oparciu o dane uzyskane z analizowanych badań.

Wykres 72. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



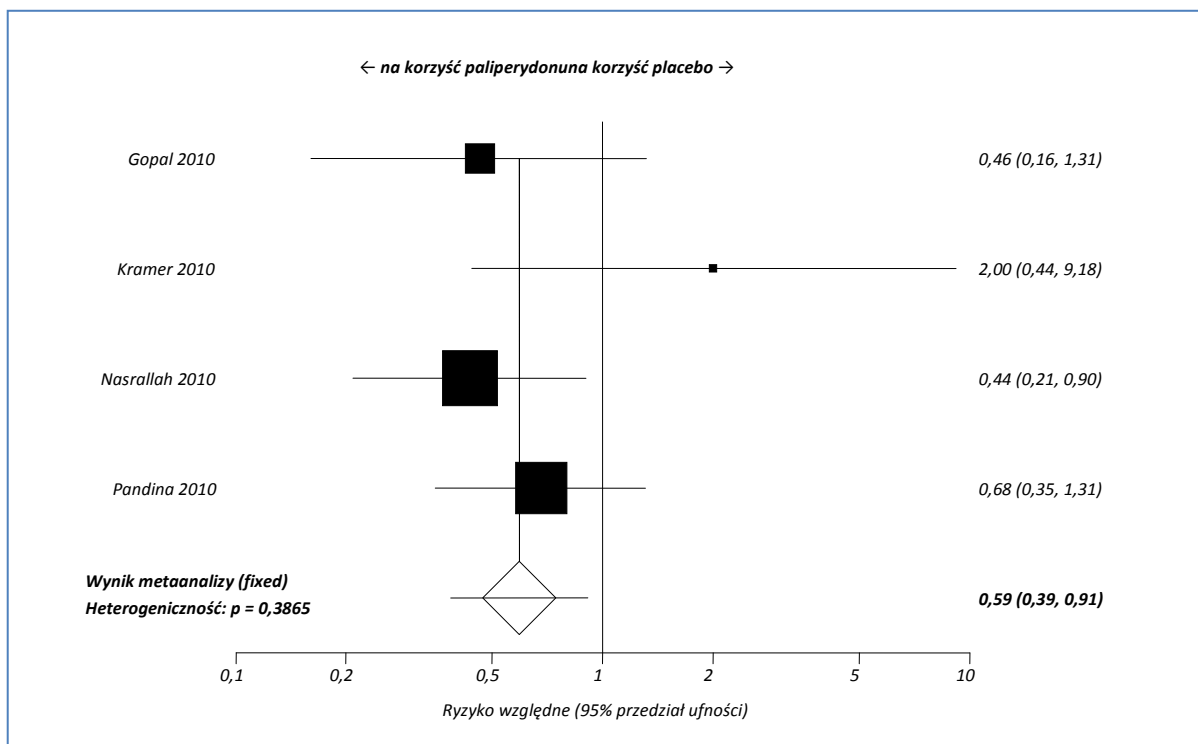
Paliperydon w dawce 25 mg eq. zmniejszał ryzyko pogorszenia objawów schizofrenii w porównaniu do placebo, RR = 0,62 (95% CI: 0,38; 1,00), i wynik ten znajdował się na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,0487$ ). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność włączonych danych ( $p = 0,5886$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

Wykres 73. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



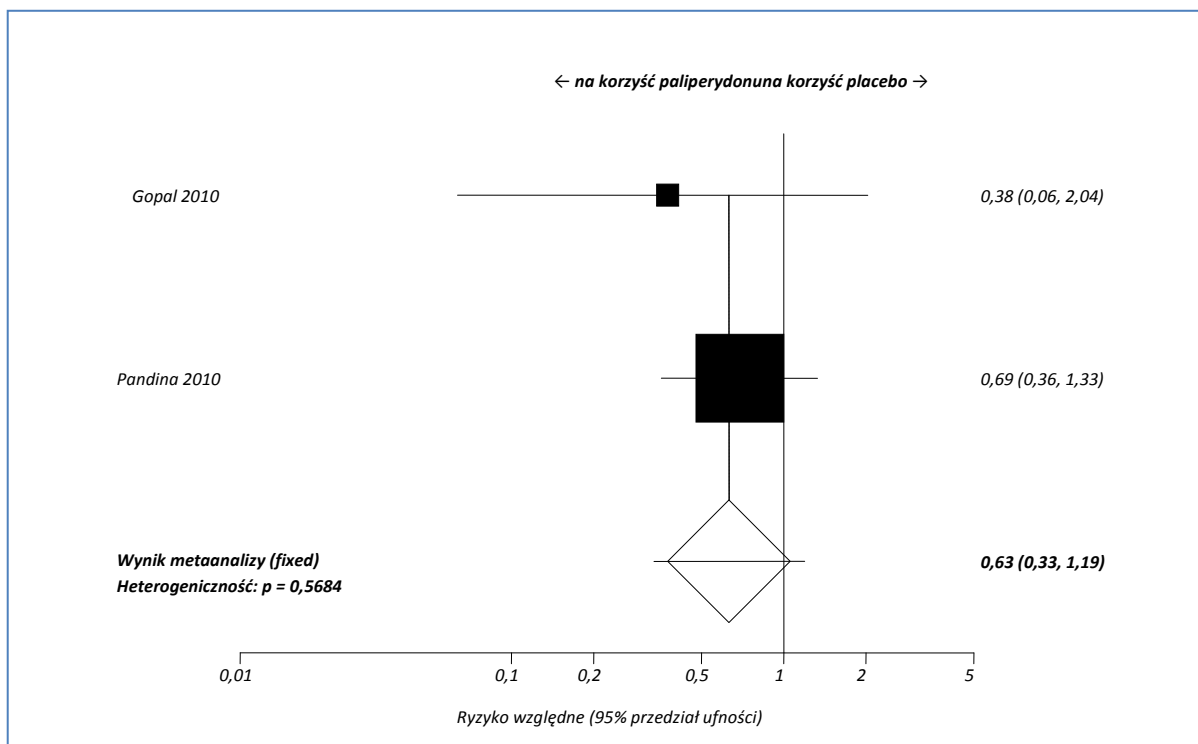
W przypadku porównania paliperydonu w dawce 50 mg eq. z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku pogorszenia objawów schizofrenii, RR = 0,82 (95% CI: 0,50; 1,35), wynik nie był znamiennej statystycznie ( $p = 0,4417$ ). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność analizowanych danych nie była znamiennej statystycznie ( $p = 0,1498$ ).

Wykres 74. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii dla porównania paliperydonu w dawce 100 mg eq. z placebo wykazała, że lek w sposób znamiennej zmniejszał ryzyko wystąpienia wspomnianego działania niepożądanego. Ryzyko to było mniejsze w przypadku aktywnego leczenia o około 40%, niż w grupie kontrolnej, RR = 0,59 (9% CI: 0,39; 0,91), i wynik ten był statystycznie znamiennej ( $p = 0,0174$ ). Wskaźnik NNT wyniósł 25 (95% CI: 13; 117), więc lecząc 25 pacjentów paliperydonem zamiast placebo, unikniemy jednego przypadku pogorszenia objawów schizofrenii. W analizie nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności danych ( $p = 0,3865$ ), co umożliwiło użycie w obliczeniach modelu efektów stałych.

Wykres 75. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Porównanie leku w dawce 150 mg eq. z placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic – zarówno leczenie, jak i jego brak w podobny sposób wpływały na prawdopodobieństwo pogorszenia objawów schizofrenii, RR = 0,63 (95% CI: 0,33; 1,19), i wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,1564$ ). Z uwagi na nieistotny wynik testu heterogeniczności ( $p = 0,5684$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2010

W poniższej tabeli zamieszczono informacje o liczbie i odsetku chorych z przypadkami pogorszenia schizofrenii w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim z badania Pandina 2010 (Alphs 2011).

Tabela 87. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie schizofrenii; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie Pandina 2010 (Alphs 2011).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Alphs 2011	13 tygodni	72	6	8,3%	83	8	9,6%	0,86 (0,33; 2,28); NS

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	10	13,9%	83	8	9,6%	1,44 (0,62; 3,37); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	4	4,7%	83	8	9,6%	0,49 (0,16; 1,46); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, nie odnotowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia pogorszenia schizofrenii między poszczególnymi z analizowanych dawek paliperydonu a placebo.

### 2.5.5.30 Świąd

To działanie niepożądane przedstawiono w badaniu *Kramer 2010*, gdzie chorzy otrzymywali paliperydon w dawce 50 lub 100 mg eq., a także placebo. Wyniki uzyskane z tego badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; paliperydon vs placebo; badanie *Kramer 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	0	0,00%	84	3	3,60%	0,15 (0,01; 1,58); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,16%	84	3	3,60%	0,33 (0,05; 2,28); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Świąd obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej paliperydon – w przypadku dawki 50 mg eq. nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego, natomiast w grupie otrzymującej 100 mg eq. paliperydonu odnotowano świąd u 1,16% pacjentów. W grupie placebo odsetek ten był wyższy i wyniósł 3,60%. Nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia świądu w grupie aktywnej interwencji różniło się od grupy placebo – obliczone ryzyka względne dla obydwu porównań okazały się nieistotne statystycznie.



### 2.5.5.31 Uspokojenie polekowe

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawiono w trzech badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa paliperydonu w odniesieniu do placebo: *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*. Dane przedstawiono w poniższej tabeli – istotne wyniki ryzyka względnego wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 89. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło uspokojenie polekowe; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2	1,29%	164	1	0,58%	2,05 (0,27; 15,56); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	2	2,00%	135	2	1,42%	1,44 (0,26; 8,02); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	3	3,79%	84	1	1,16%	3,19 (0,47; 22,03); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	2	2,00%	135	2	1,42%	1,39 (0,25; 7,78); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	2	2,38%	84	1	1,16%	2,00 (0,27; 15,12); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	6	3,60%	164	1	0,58%	5,96 (0,96; 37,52); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	10,03%	135	2	1,42%	<b>6,75 (1,38; 32,43); NNH = 12 (5; 79)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3	1,81%	164	1	0,58%	3,02 (0,44; 20,96); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

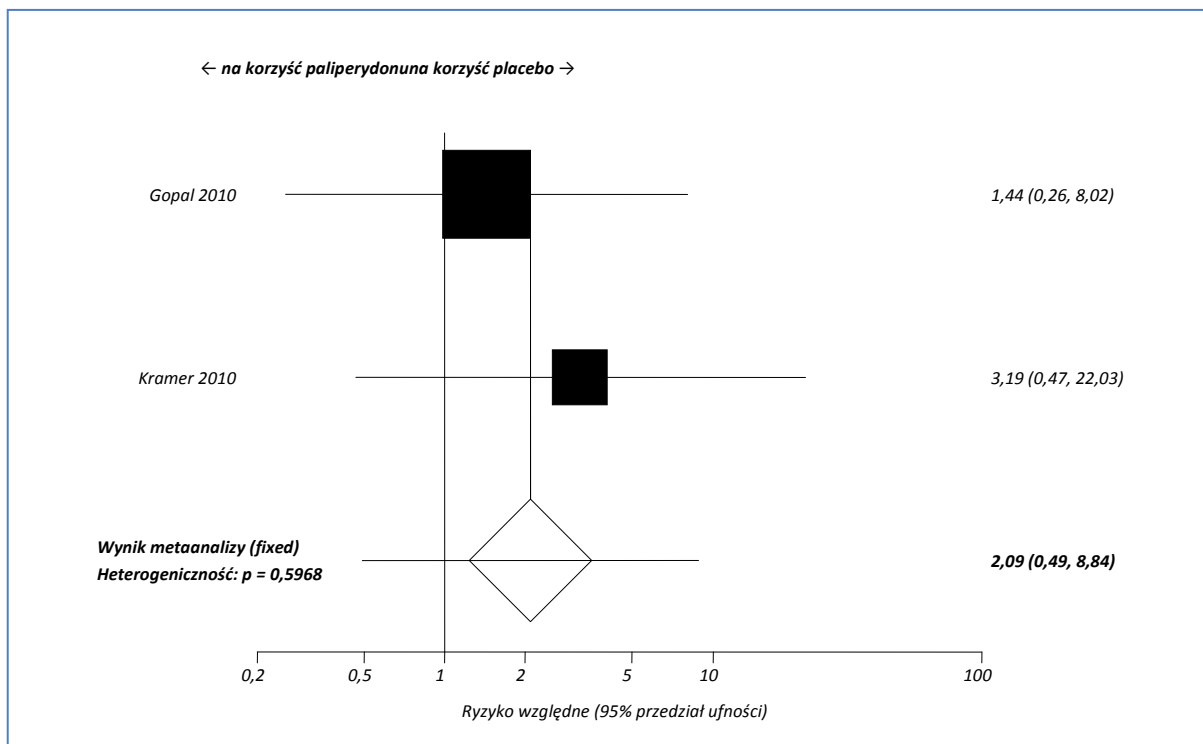
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

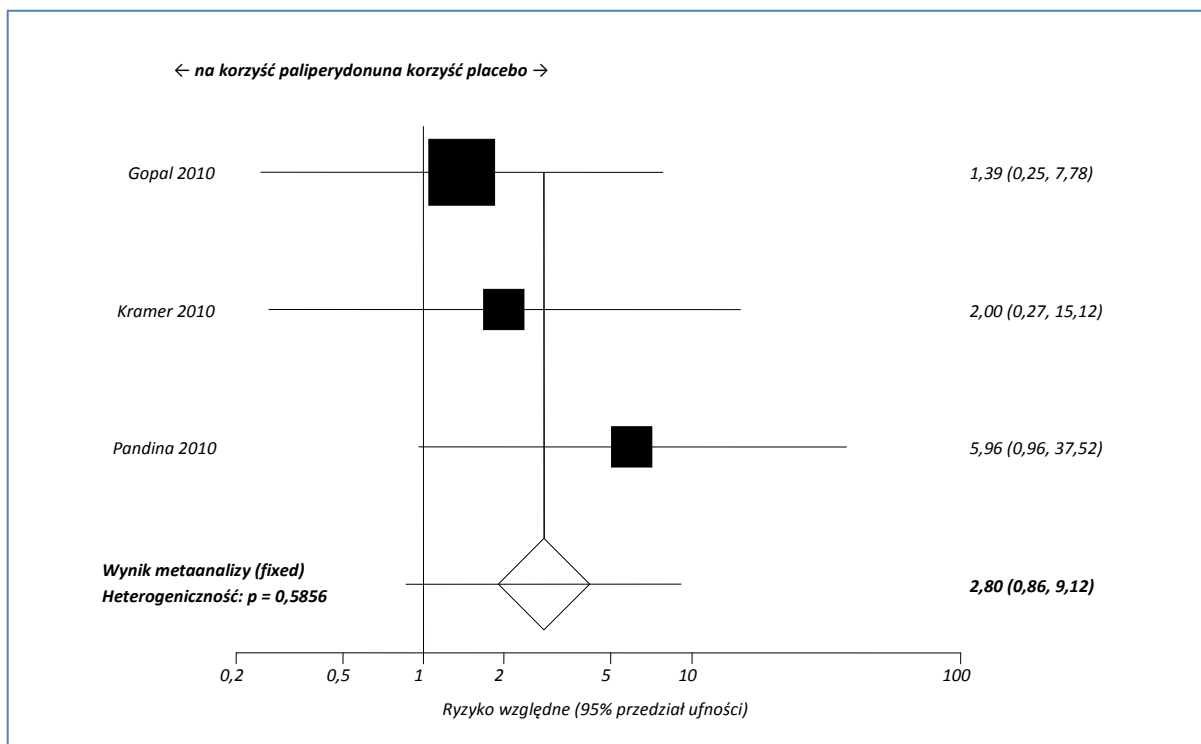
We wszystkich analizowanych badaniach odsetki pacjentów, u których stwierdzono uspokojenie polekowe były niewielkie – w grupach pacjentów leczonych paliperydonem wahały się one w przedziale od 1% do 10%, natomiast w grupie placebo od 0,6% do 1,4%. W większości nie obserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami; jedynie w publikacji *Gopal 2010* w grupie chorych przyjmujących paliperydon w dawce 150 mg eq. odnotowane różnice były istotne w odniesieniu do placebo (10,03% vs 1,42%). Należy jednak zaznaczyć, że znamienność tych różnic może być powiązana ze znacznie mniejszą liczebnością grupy paliperydonu w porównaniu do grupy kontrolnej, co spowodowane jest błędem w schemacie podawania leku w tym badaniu (opisane w metodyce badań włączonych do porównania paliperydon vs placebo).

Dane uzyskane z badań umożliwiły przeprowadzenie trzech metaanaliz uwzględniających porównanie paliperydonu w dawce 50, 100 lub 150 mg eq. z placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na poniższych wykresach.

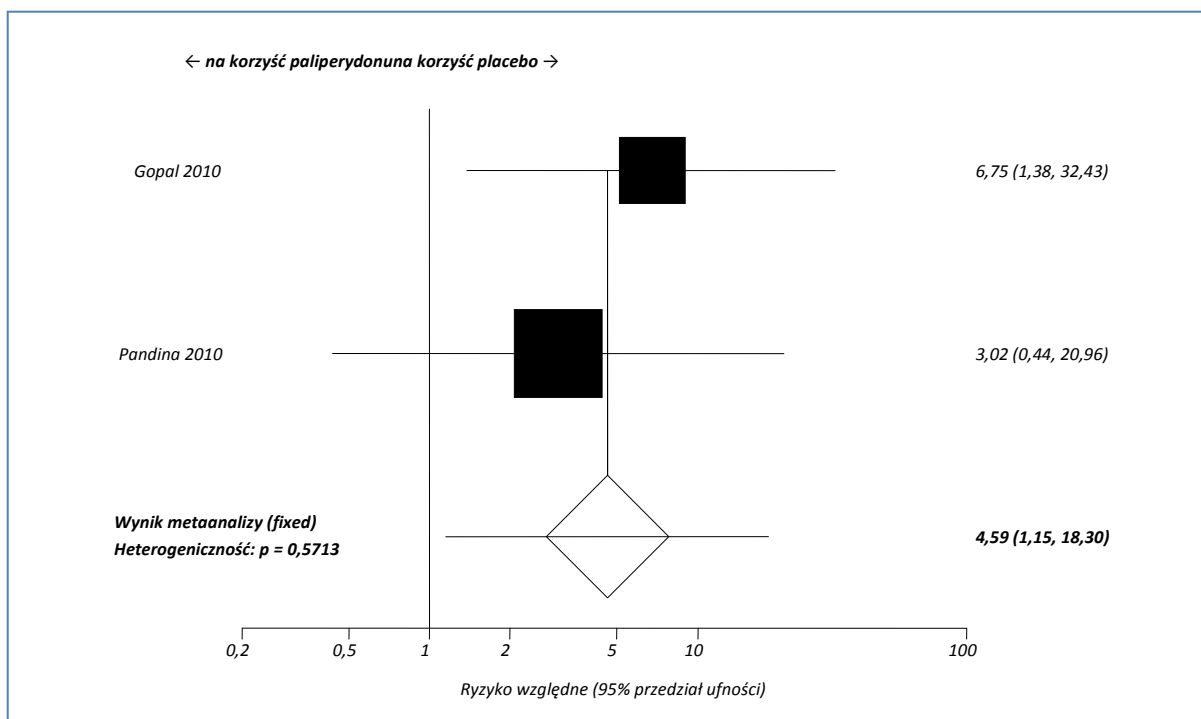
Wykres 76. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



Wykres 77. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.



Wykres 78. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Wyniki przeprowadzonych metaanaliz dowodzą, że jedynie w grupie chorych stosujących paliperydon w dawce 150 mg eq. prawdopodobieństwo wystąpienia uspokojenia polekowego było istotnie wyższe w odniesieniu do grupy kontrolnej – ryzyko względne osiągnęło wartość 4,59 (95%: 1,15; 18,30),

$p = 0,0307$ . Uzyskany parametr NNH = 34 (95% CI: 17; 488) wskazuje, że leczenie 34 pacjentów paliperydonem w dawce 150 mg eq. zamiast placebo skutkować będzie wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku działania niepożądanego w postaci uspokojenia polekowego. W metaanalizie posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ test heterogeniczności okazał się nieistotny statystycznie ( $p = 0,5713$ ). W przypadku pozostałych obliczeń nie odnotowano znamienych różnic między badanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego:  $RR_{50 \text{ mg eq.}} = 2,09$  (95% CI: 0,49; 8,84) i  $RR_{100 \text{ mg eq.}} = 2,80$  (95% CI: 0,86; 9,12); odpowiednio  $p = 0,3179$  i  $p = 0,0863$ . Ze względu na to, że heterogeniczność analizowanych danych nie była istotna statystycznie (odpowiednio  $p = 0,5968$  i  $p = 0,5856$ ), w obliczeniach przyjęto model efektów stałych.

Tylko w przypadku dawki 25 mg eq. informacje o częstości występowania uspokojenia polekowego pochodzą z jednego badania *Pandina 2010*. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było około 2-krotnie wyższe w grupie paliperydonu w porównaniu do placebo:  $RR = 2,05$  (95% CI: 0,27; 15,56), ale nie było ono znamienne statystycznie.

### 2.5.5.32 Wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy

Tylko w jednym badaniu spośród prób klinicznych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których stwierdzono wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy – w próbie klinicznej *Hough 2010*. Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy; paliperydon vs placebo; badanie *Hough 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	5	2,43%	203	1	0,49%	4,95 (0,78; 31,83); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej paliperydon odsetek pacjentów, u których odnotowano wirusowy nieżyt żołądka oraz jelit był wyższy niż w grupie placebo: 2,43% vs 0,49%. Obliczenie ryzyka względnego wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie paliperydonu wobec placebo nie wykazało, by administracja leku była związana ze statystycznie istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia wirusowego nieżytu żołądkowo-jelitowego.

### 2.5.5.33 Wzrost poziomu glukozy we krwi

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost poziomu glukozy we krwi przedstawiono w jednym badaniu, *Hough 2010*, gdzie ocenianych chorych przydzielono do dwóch grup – otrzymującej paliperydon w indywidualnie dopasowanej dawce, oraz placebo. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost poziomu glukozy we krwi; paliperydon vs placebo; badanie *Hough 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	6	2,94%	203	3	1,49%	1,98 (0,55; 7,15); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy paliperydonem a placebo w ryzyku wzrostu stężenia glukozy we krwi u leczonych chorych, choć w grupie otrzymującej aktywne leczenie obserwowano nieznacznie wyższy odsetek pacjentów, u których taki wzrost wystąpił – 2,94%, w porównaniu do 1,49% w grupie placebo.

### 2.5.5.34 Wydłużenie odstępu QT w EKG

Informacje na temat odsetka pacjentów, u których obserwowano wydłużenie odstępu QT w wyniku badania EKG przedstawiono w próbie klinicznej *Hough 2010*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło wydłużenie odstępu QT w EKG; paliperydon vs placebo; badanie *Hough 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	0	0,00%	203	4	1,98%	0,11 (0,01; 1,14); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Wydłużenie odstępu QT w EKG obserwowano jedynie w grupie placebo opisywanego badania – wystąpiło ono u 1,98% pacjentów, podczas gdy chorzy otrzymujący aktywne leczenie nie wykazywali zmian obrazu EKG. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 1,14).

### 2.5.5.35 Wymioty

Analizowane działanie niepożądane przedstawiono w czterech spośród pięciu analizowanych badań: *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Dane uzyskane z tych prób klinicznych umieszczono w tabeli poniżej, dla każdego z nich obliczono ryzyko względne wystąpienia wymiotów w grupie otrzymującej paliperydon w odniesieniu do grupy kontrolnej. Istotne wyniki wyeksponowano pogrubionym drukiem.

Tabela 93. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	7	5,34%	127	5	3,93%	1,37 (0,47; 3,99); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	4	2,54%	164	5	3,00%	0,82 (0,24; 2,77); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8	8,42%	135	6	4,39%	1,91 (0,71; 5,13); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1	1,28%	84	4	4,76%	0,27 (0,04; 1,72); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	4	3,09%	127	5	3,93%	0,79 (0,23; 2,65); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	5	5,16%	135	6	4,39%	1,16 (0,38; 3,48); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	0	0,00%	84	4	4,76%	0,11 (0,01; 1,13); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	2	1,55%	127	5	3,93%	0,39 (0,09; 1,70); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	4	2,37%	164	5	3,00%	0,80 (0,23; 2,69); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	9,97%	135	6	4,39%	2,25 (0,63; 7,61); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4	2,51%	164	5	3,00%	0,80 (0,24; 2,72); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

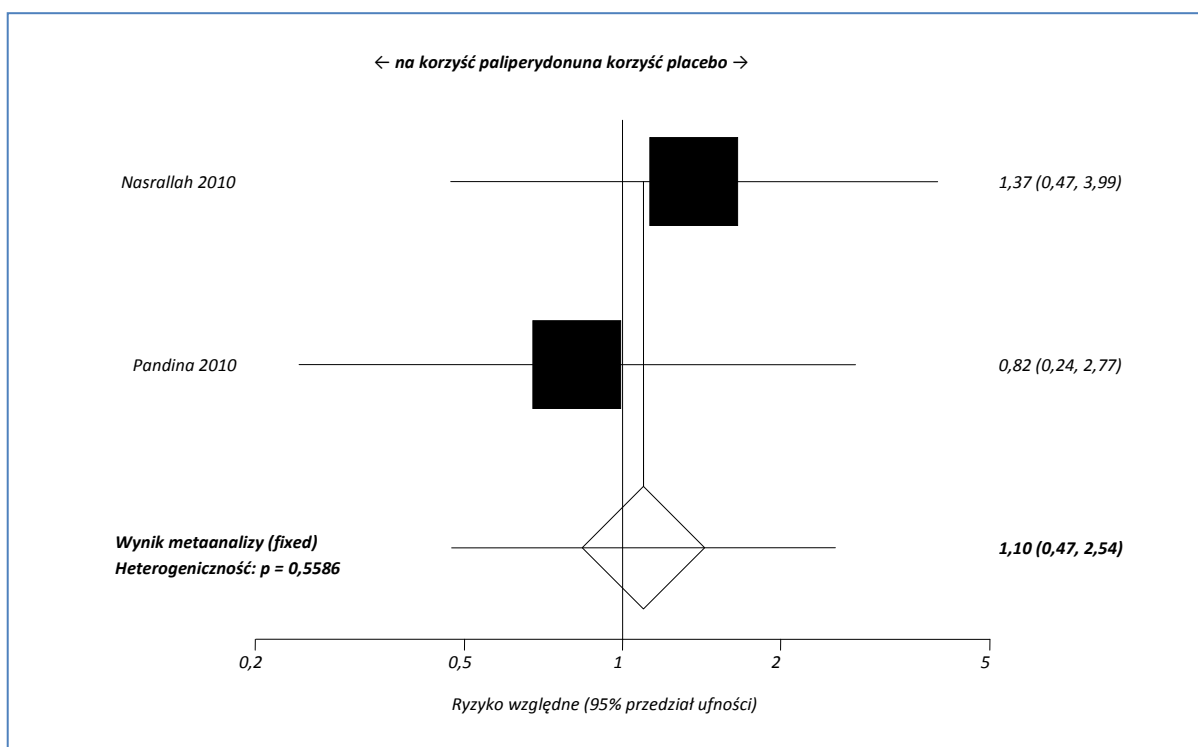
NS nieistotne statystycznie.

W większości prób klinicznych większy odsetek pacjentów z działaniem niepożądanym w postaci wymiotów odnotowano w grupie kontrolnej w porównaniu do poszczególnych dawek analizowanych w badaniach. Jedynie w próbie *Gopal 2010* (we wszystkich analizowanych dawkach) i badaniu *Nasral-*

lah 2010 (grupa chorych przyjmujących paliperydon w dawce 25 mg eq.) obserwowano tendencję odwrotną. W żadnej z analizowanych prób klinicznych różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Dane z badań *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy porównującej ryzyko wystąpienia wymiotów w grupie paliperydonu 25 mg eq. względem placebo. Wynik obliczeń zaprezentowano na wykresie poniżej.

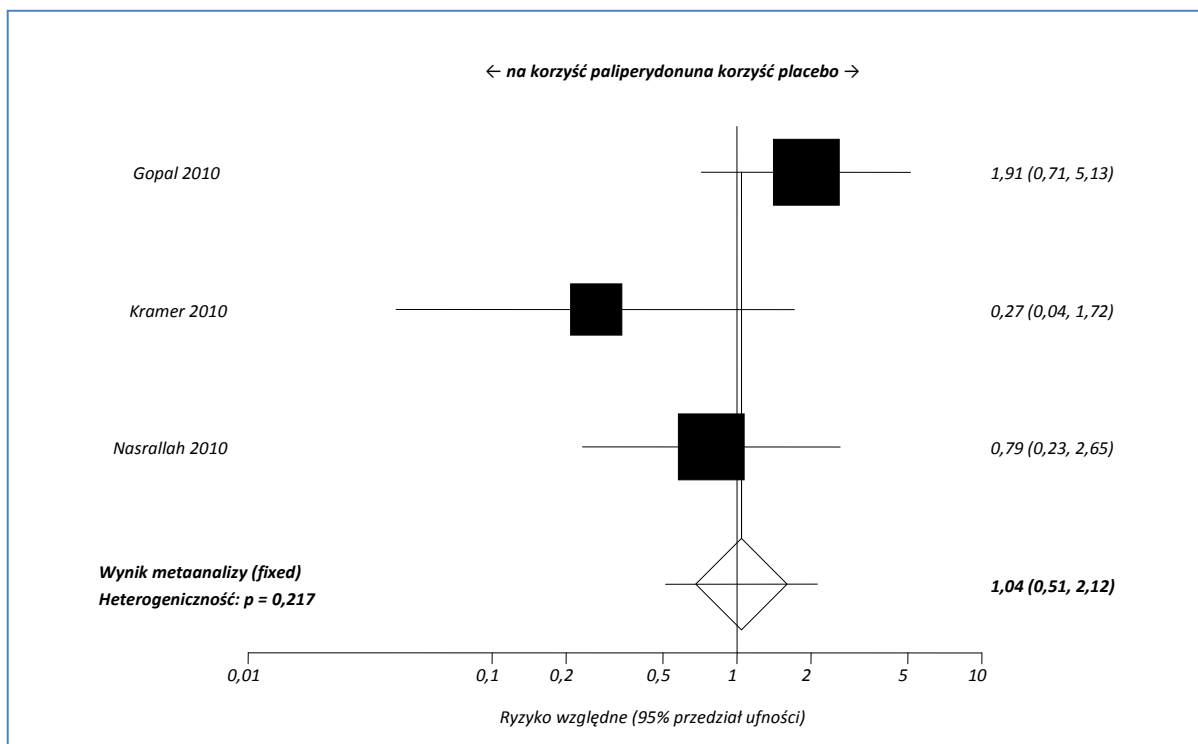
Wykres 79. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.



W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie wykazano istotnych różnic ryzyka wystąpienia wymiotów między badanymi grupami (paliperydon 25 mg eq. vs placebo). Oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,10 (95% CI: 0,47; 2,54) – wynik nie osiągnął progu znaczenia statystycznego ( $p = 0,829$ ). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na nieznamienne heterogeniczność wyjściowych danych ( $p = 0,5586$ ).

Kolejny wykres prezentuje metaanalizę porównującą ryzyko występowania wymiotów w trakcie leczenia paliperydonem w dawce 50 mg eq. w odniesieniu do placebo.

Wykres 80. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.

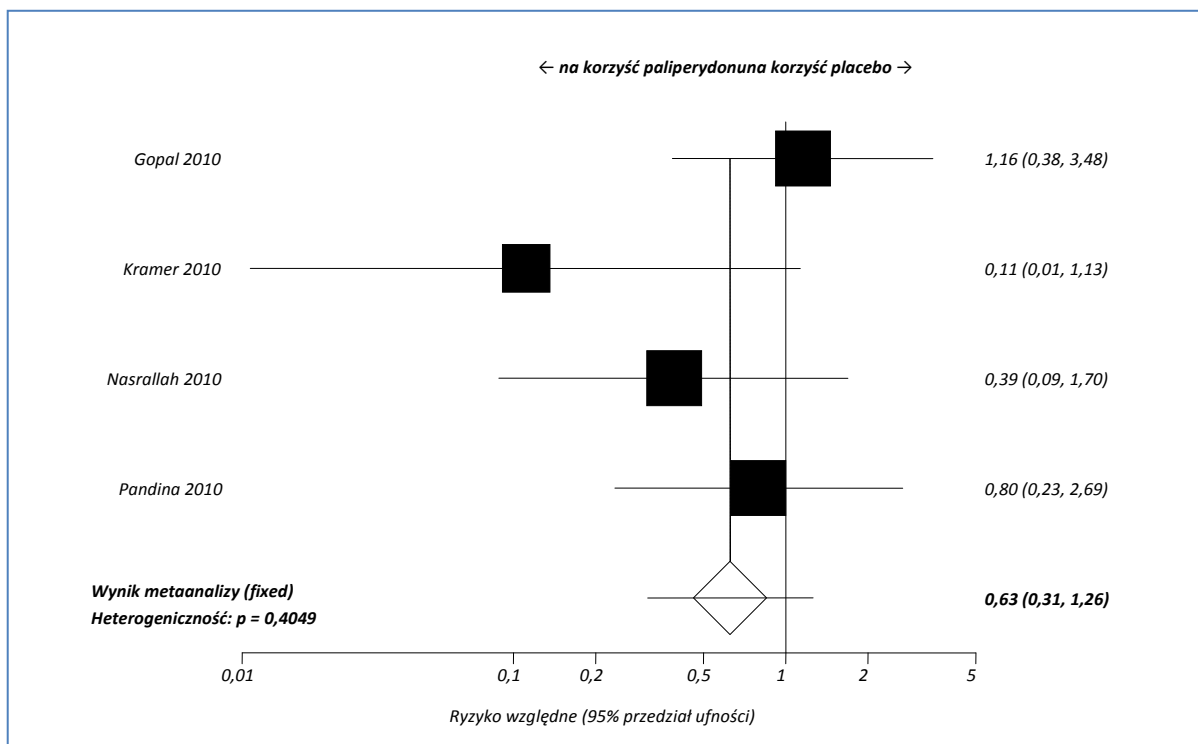


Przeprowadzona metaanaliza pozwala wnioskować, że nie ma znamiennej różnicy między analizowanymi grupami pod względem prawdopodobieństwa występowania wymiotów: RR = 1,04 (95% CI: 0,51; 2,12),  $p = 0,9085$ . Heterogeniczność wykorzystanych danych nie była znamienna statystycznie ( $p = 0,217$ ), więc obliczenia przeprowadzono korzystając z modelu efektów stałych.

W celu oszacowania wypadkowego ryzyka względnego wystąpienia wymiotów w grupie paliperydonu 100 mg eq. w porównaniu do kontroli przeprowadzono metaanalizę danych dotyczących tego działania niepożądanego z badań Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010, której wynik zamieszczono na poniższym wykresie.



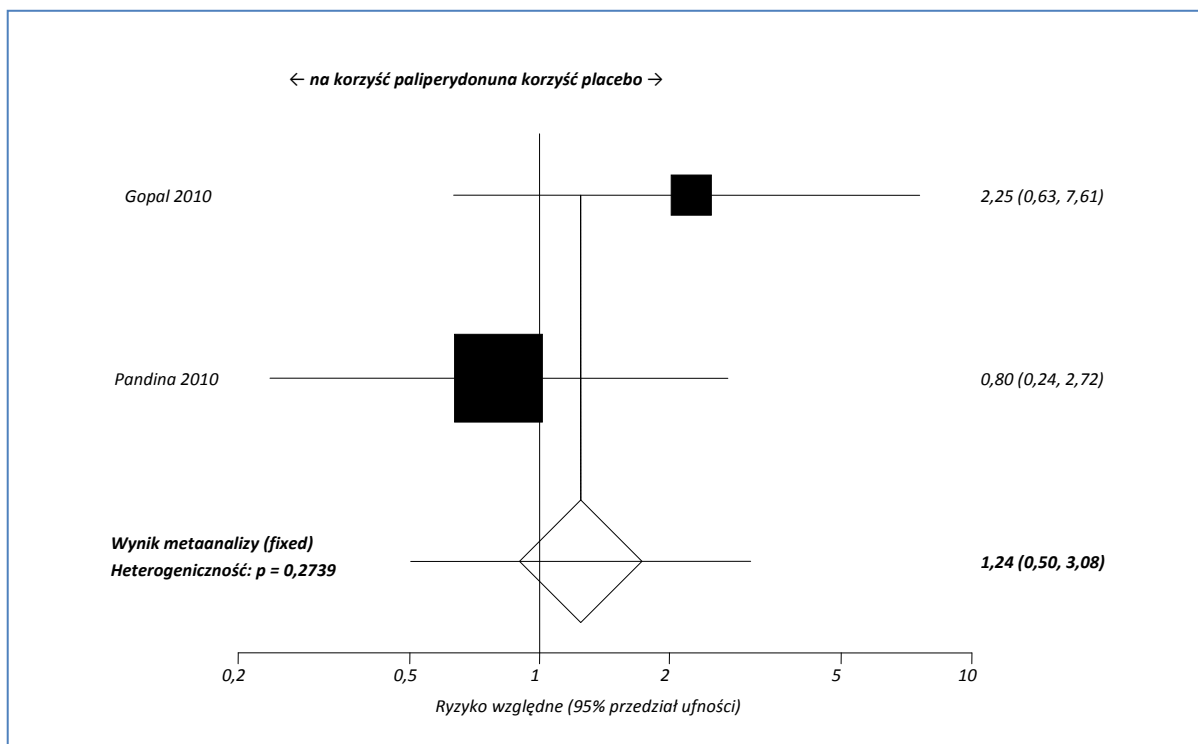
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Powyższa metaanaliza wskazuje, że ryzyko wystąpienia działania niepożądanego w postaci wymiotów było o 37% mniejsze w grupie leczonej paliperydonem w dawce 100 mg eq. względem placebo,  $RR = 0,63$  (95% CI: 0,31; 1,26), jednak wynik metaanalizy nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,1899$ ). Ponieważ test heterogeniczności danych wykorzystanych w obliczeniach okazał się nieistotny ( $p = 0,4049$ ), do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

Wynik ostatniej przeprowadzonej statystycznej syntezy wyników dotyczących występowania wymiotów w grupie paliperydonu 150 mg eq. i placebo przedstawiono graficznie poniżej.

Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wskazuje, że w grupie paliperydonu w dawce 150 mg eq. prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów jest o 24% większe niż w grupie kontrolnej, RR = 1,24 (95% CI: 0,50; 3,08), jednak wynik ten nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,6358$ ). Do obliczeń wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność wyjściowych danych nie była znamienna ( $p = 0,2739$ ).

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2010

W poniższej tabeli zaprezentowano informacje o liczbie i odsetku chorych z podgrupy pacjentów leczonych doustnym rysperydonem w ciągu 2 tygodni przed randomizacją z próby Pandina 2010 (Sliwa 2011), u których stwierdzono wymioty.

Tabela 94. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Sliwa 2011	13 tygodni	53	2	3,8%	57	1	1,8%	2,15 (0,29; 16,17); NS

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	58	1	1,7%	57	1	1,8%	0,98 (0,10; 9,28); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Sliwa 2011</i>	13 tygodni	48	3	6,3%	57	1	1,8%	3,56 (0,53; 24,45); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Dla żadnej z grup analizowanych dawek paliperydonu częstość występowania wymiotów nie była znamienne różna w porównaniu do placebo – wyniki dla chorych z objawami choroby pomimo terapii doustnym rysperydonem są podobne do tych dla populacji ogólnej badania.

### 2.5.5.36 Zaburzenia psychotyczne

Zaburzenia psychotyczne to działanie niepożądane, które zostało ocenione we wszystkich próbach klinicznych włączonych do analizy bezpieczeństwa paliperydonu – *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. W badaniach tych przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi w grupach otrzymujących paliperydon w dopasowanej dawce, a także w ustalonych dawkach 25, 50, 100 oraz 150 mg eq., oraz w grupie placebo. W celu porównania aktywnego leczenia z placebo, obliczono ryzyko względne wystąpienia opisywanego działania niepożądanego w tych grupach. Wyniki umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	1	0,49%	203	13	6,38%	0,08 (0,01; 0,45); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	9	6,89%	127	11	8,61%	0,80 (0,35; 1,82); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	7	4,42%	164	8	4,90%	0,90 (0,35; 2,33); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8	8,48%	135	19	14,00%	0,60 (0,28; 1,29); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	4	5,07%	84	8	9,47%	0,53 (0,18; 1,59); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	7	5,41%	127	11	8,61%	0,63 (0,26; 1,52); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	9	9,31%	135	19	14,00%	0,66 (0,31; 1,36); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,16%	84	8	9,47%	<b>0,13 (0,02; 0,74); NNT = 12 (6; 53)</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	8	6,12%	127	11	8,61%	0,71 (0,30; 1,65); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	7	4,19%	164	8	4,90%	0,87 (0,33; 2,26); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	3	9,97%	135	19	14,00%	0,71 (0,23; 2,01); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	5	3,08%	164	8	4,90%	0,63 (0,22; 1,79); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

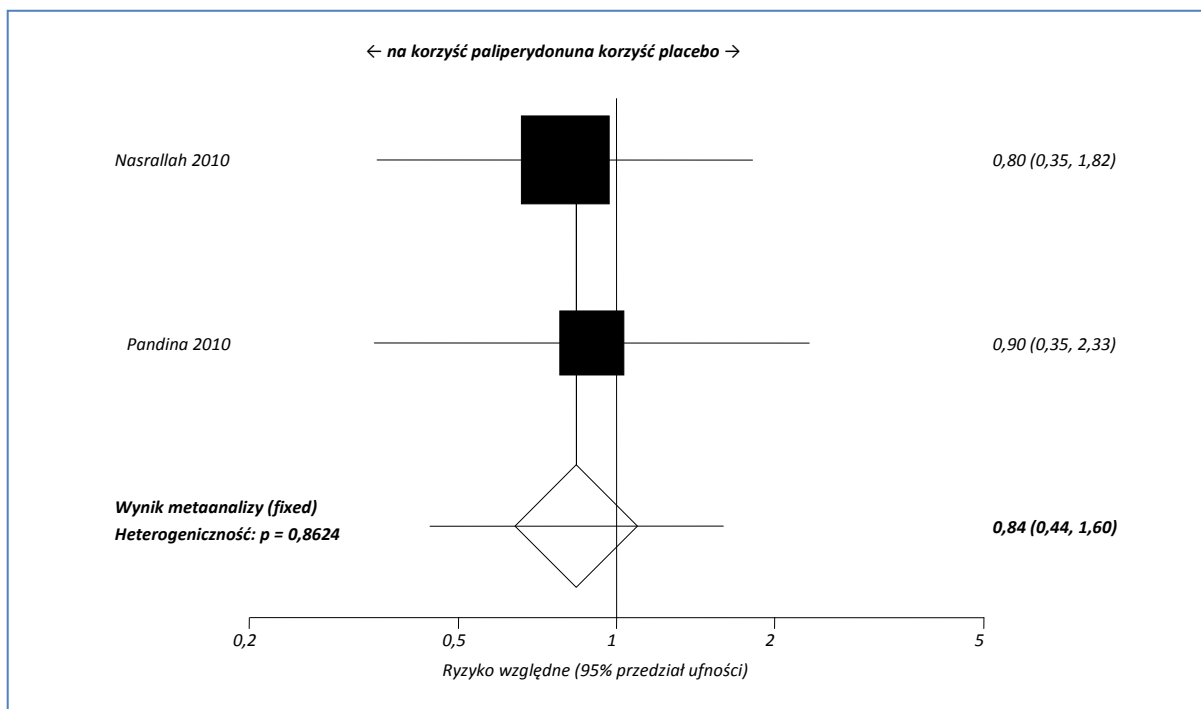
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia psychiatryczne występowały rzadziej w grupie otrzymującej paliperydon, w porównaniu do grupy placebo i odsetki pacjentów otrzymujących aktywne leczenie nie przekraczały 10%. Nie stwierdzono by obserwowane różnice były istotne – obliczone ryzyko względne nie było znamienne statystycznie, co świadczy o podobnym prawdopodobieństwie wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych w przypadku paliperydonu oraz placebo. Wyjątek stanowiło badanie *Kramer 2010*, w którym w grupie otrzymującej paliperydon 100 mg eq. zaobserwowano istotne statystycznie różnice wobec placebo – ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 0,13 (95% CI: 0,02; 0,74), co było znamienym statystycznie wynikiem i świadczyło o istotnie niższym ryzyku wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych w grupie otrzymującej aktywne leczenie. Współczynnik NNT wyniósł 12 (95% CI: 6; 53), co oznacza, że lecząc 12 chorych ze schizofrenią 100 mg eq. paliperydonu zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku zaburzeń psychiatrycznych.

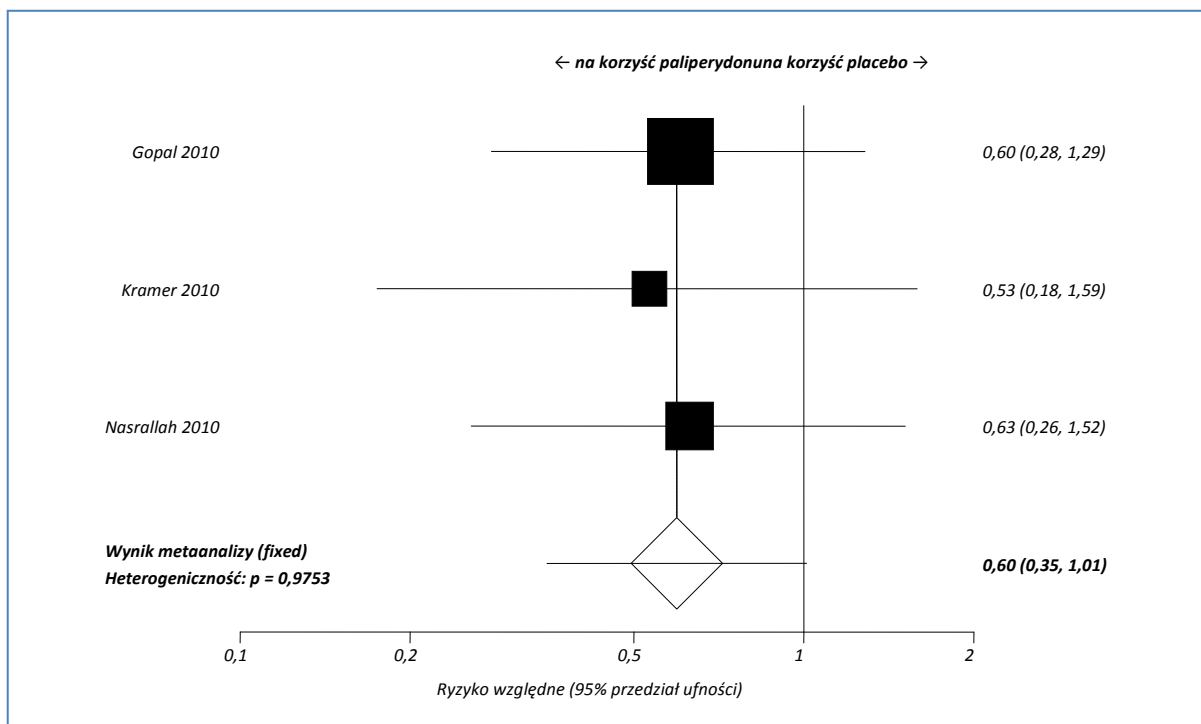
Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki metaanaliz ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych dla porównania paliperydonu w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq., wykonanych z uwzględnieniem odpowiadających sobie danych z analizowanych badań.

Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



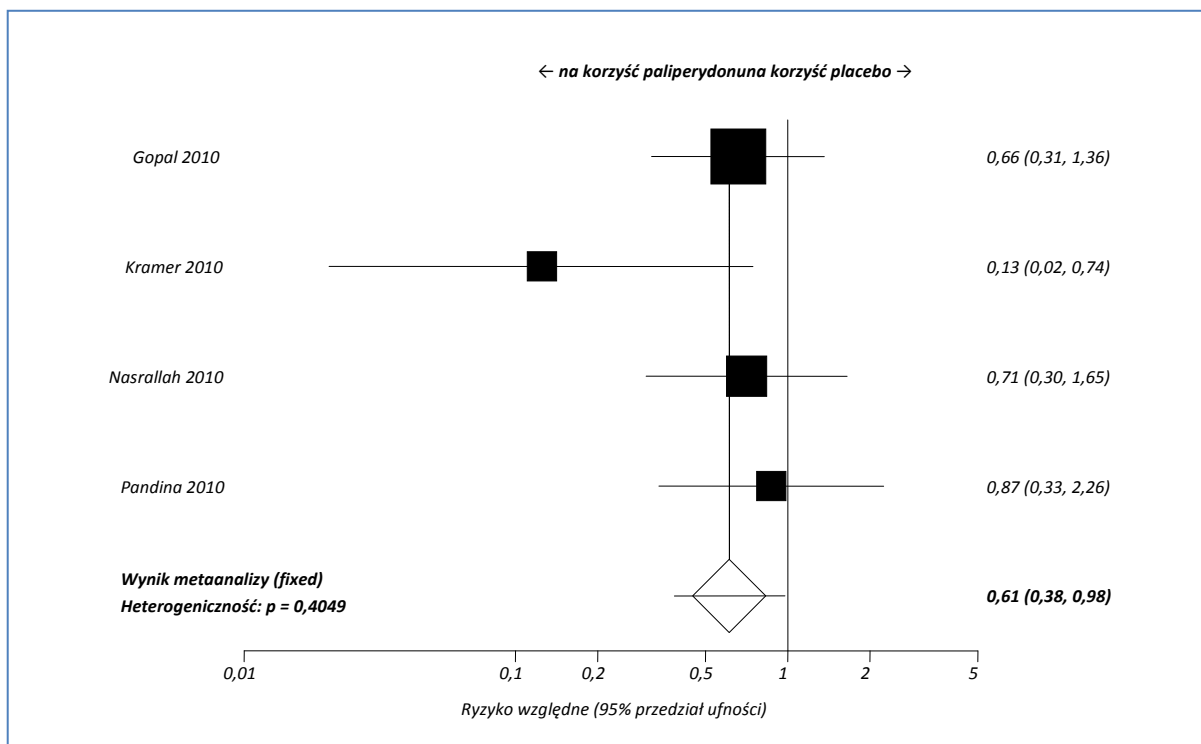
Paliperydon podawany w dawce 25 mg eq. nie wpływał w istotny sposób na prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego względem grupy placebo wyniosło 0,84 (95% CI: 0,44; 1,60), co nie było statystycznie znaczącym wynikiem ( $p = 0,5948$ ). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną ( $p = 0,8624$ ) heterogeniczność analizowanych danych.

Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



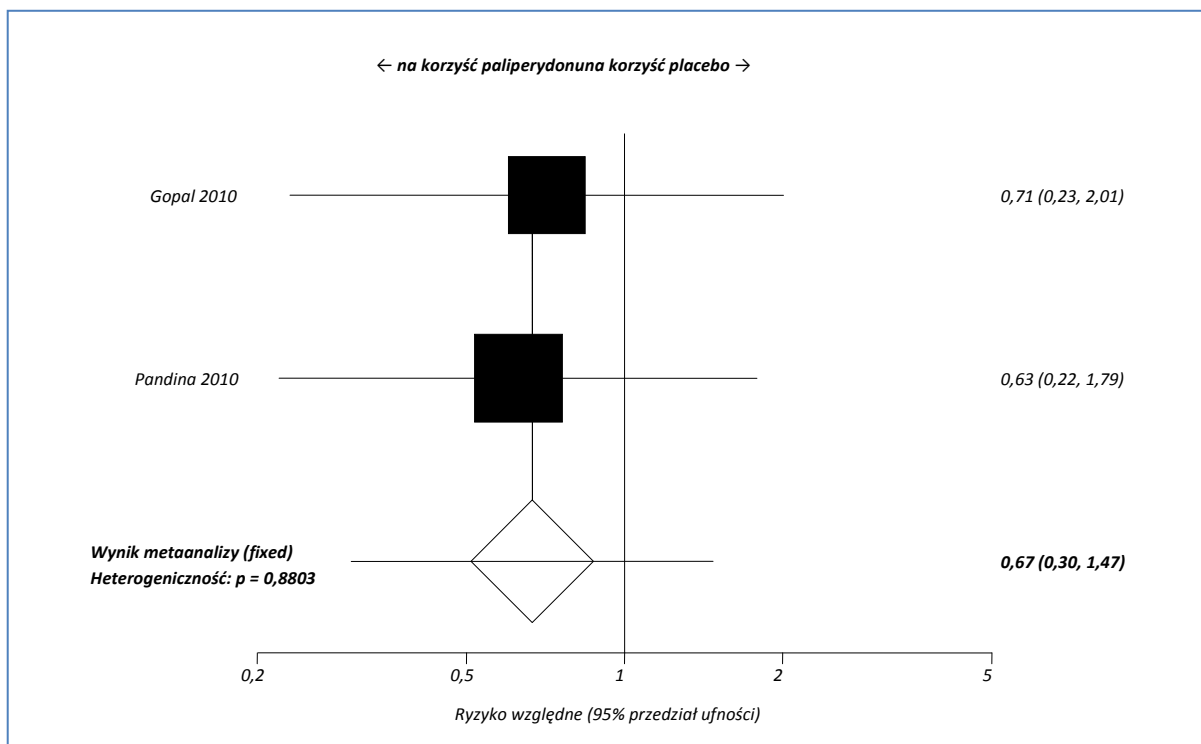
Metaanaliza ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych w grupie otrzymującej paliperidon 50 mg eq. wobec grupy placebo nie wykazała, by lek w sposób znamienne wpływał na ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego – ryzyko względne wyniosło 0,60 (95% CI: 0,35; 1,01), co nie było istotnym statystycznie wynikiem ( $p = 0,0547$ ). Heterogeniczność analizowanych danych nie była znamienno statystycznie ( $p = 0,9753$ ), więc obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych.

Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Paliperydon w dawce 100 mg eq. w sposób znamiennej zmniejszał ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych – wśród pacjentów otrzymujących aktywną interwencję ryzyko to było o prawie 40% mniejsze niż w grupie kontrolnej, RR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98), i wynik ten był znamiennej statystycznie ( $p = 0,0398$ ). Wskaźnik NNT wyniósł 30 (95% CI: 16; 334), więc lecząc 30 pacjentów paliperydonem zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na nieistotny wynik oceny heterogeniczności ( $p = 0,4049$ ).

Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Nie odnotowano różnic pomiędzy paliperydonem w dawce 150 mg eq. a placebo w ryzyku wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, RR = 0,67 (95% CI: 0,30; 1,47), wynik ten był nieistotny statystycznie ( $p = 0,3168$ ). Analizowane dane były zgodne – heterogeniczność okazała się nieistotna ( $p = 0,8803$ ), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### Analizy post-hoc badania Pandina 2010

Informacje o liczbie i odsetku chorych z podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i z podgrupy chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne przedstawiono odpowiednio w publikacjach *Alphs 2011* i *Sliwa 2011* do badania *Pandina 2010*. Dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 96. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	3	4,2%	83	6	7,2%	0,58 (0,16; 2,02); NS



Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011</i>		53	3	5,7%	57	3	5,3%	1,08 (0,26; 4,50); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	4	5,6%	83	6	7,2%	0,77 (0,24; 2,44); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	3	5,2%	57	3	5,3%	0,98 (0,23; 4,12); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	2	7,4%	83	6	7,2%	0,33 (0,08; 1,36); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	2	4,2%	57	3	5,3%	0,79 (0,16; 3,81); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obu podgrupach dla analizowanych dawek paliperydonu porównując z placebo nie odnotowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie występowania zaburzeń psychiatrycznych. Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej badania *Pandina 2010*.

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że w okresie od 8. do 36. dnia badania zaburzenia psychiatryczne stwierdzono u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperydonem w dwóch analizowanych dawkach paliperydonu (25 i 100 mg eq.) oraz, że obserwowana częstość była większa niż w grupie placebo – odpowiednio 2,6%, 2,5% vs 1,3% – różnice między grupami nie były istotne statystycznie,  $RR_{25 \text{ mg eq.}} = 2,07$  (95% CI: 0,384; 11,110) i  $RR_{100 \text{ mg eq.}} = 1,99$  (95% CI: 0,369; 10,699).

### 2.5.5.37 Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła to działanie niepożądane, które uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa przedstawionej w trzech badaniach, *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Pandina 2010*. W pierwszym z tych badań wyniki przedstawiono dla grupy otrzymującej paliperydon w indywidualnie dopasowanej dawce oraz dla grupy placebo, natomiast w drugim i trzecim wyróżniono trzy grupy – otrzymujące odpowiednio paliperydon 50 lub 100 mg eq. i 25, 100 lub 150 mg eq. oraz placebo. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; paliperydon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	8	3,93%	203	6	2,96%	1,32 (0,49; 3,59); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	6	3,81%	164	4	2,41%	1,54 (0,48; 5,00); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	2	2,50%	84	2	2,32%	1,06 (0,19; 5,92); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	3	3,54%	84	2	2,32%	1,50 (0,31; 7,38); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	3	1,82%	164	4	2,41%	0,75 (0,19; 2,93); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	3	1,82%	164	4	2,41%	0,75 (0,19; 2,97); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

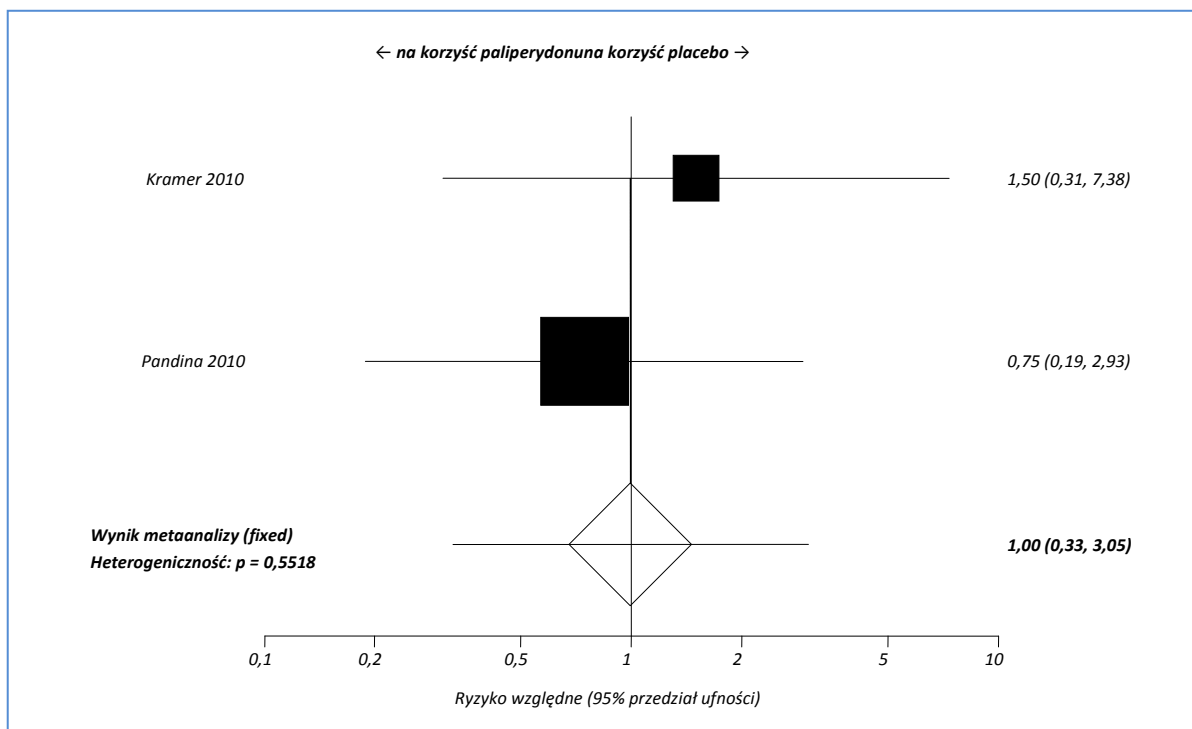
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku aktywnej interwencji znacznie częściej obserwowano nieco wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, niż w grupie placebo – 3,93% vs 2,96% w badaniu *Hough 2010*, 2,50% i 3,54% vs 2,32%, odpowiednio dla paliperydonu 50 oraz 100 mg eq. w badaniu *Kramer 2010* oraz 3,81% vs 2,41%, odpowiednio dla paliperydonu 25 mg eq. vs grupa kontrolna w próbie *Pandina 2010*. Jedynie dla dawek 100 i 150 mg eq. z badania *Pandina 2010* częstość zapalenia błony śluzowej nosa i gardła była nieco niższa niż w grupie placebo (dla obu porównań 1,82% vs 2,41%). Obliczone ryzyko względne okazało się nieistotne statystycznie, więc nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła związane z administracją paliperydonu było różne od ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego przy braku leczenia.

Dane z badań *Kramer 2010* i *Pandina 2010* pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy ryzyka występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła w grupie paliperydonu w dawce 100 mg eq. względem placebo, które wynik przedstawiono poniżej.

Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje, że prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła jest podobne między grupą paliperydonu w dawce 100 mg eq. a grupą placebo – RR = 1,00 (95% CI: 0,33; 3,05), jest to wartość nieistotna statystycznie (p = 0,995). Z uwagi na nieznaną heterogeniczność wyjściowych danych (p = 0,5518), obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

### 2.5.5.38 Zaparcia

Zaparcia jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa rozpatrywano w 4 badaniach: *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z klinicznie istotną zmianą tego działania niepożądanego. W przypadku znamiennych wyników przedstawiono je pogrubioną czcionką.

Tabela 98. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	4	3,06%	127	9	7,06%	0,43 (0,14; 1,29); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	3	1,89%	164	5	3,00%	0,62 (0,16; 2,29); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	8	8,48%	135	8	5,93%	1,44 (0,58; 3,57); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1	1,28%	84	1	1,16%	1,06 (0,11; 10,08); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	5	3,87%	127	9	7,06%	0,55 (0,20; 1,51); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	5	5,16%	135	8	5,93%	0,87 (0,31; 2,45); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	4	4,76%	84	1	1,16%	4,00 (0,62; 26,35); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	6	4,57%	127	9	7,06%	0,65 (0,25; 1,69); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	6	3,60%	164	5	3,00%	1,19 (0,39; 3,62); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	2	6,64%	135	8	5,93%	1,13 (0,28; 4,30); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	2	1,21%	164	5	3,00%	0,40 (0,09; 1,77); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

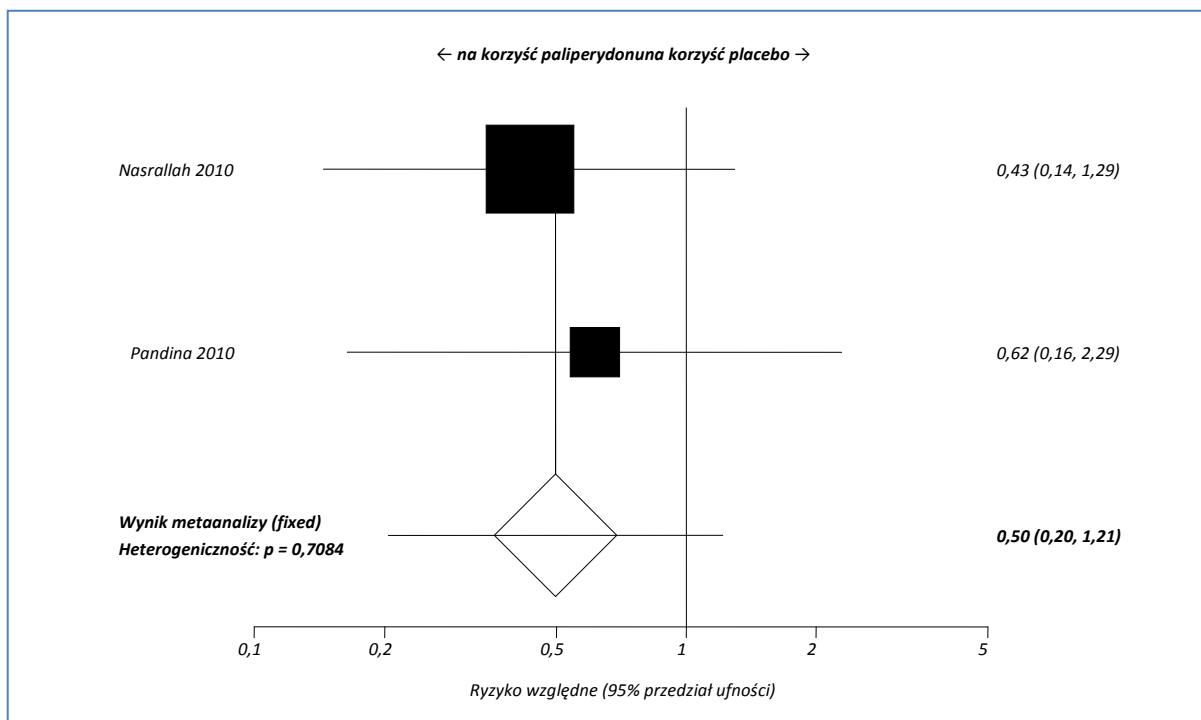
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

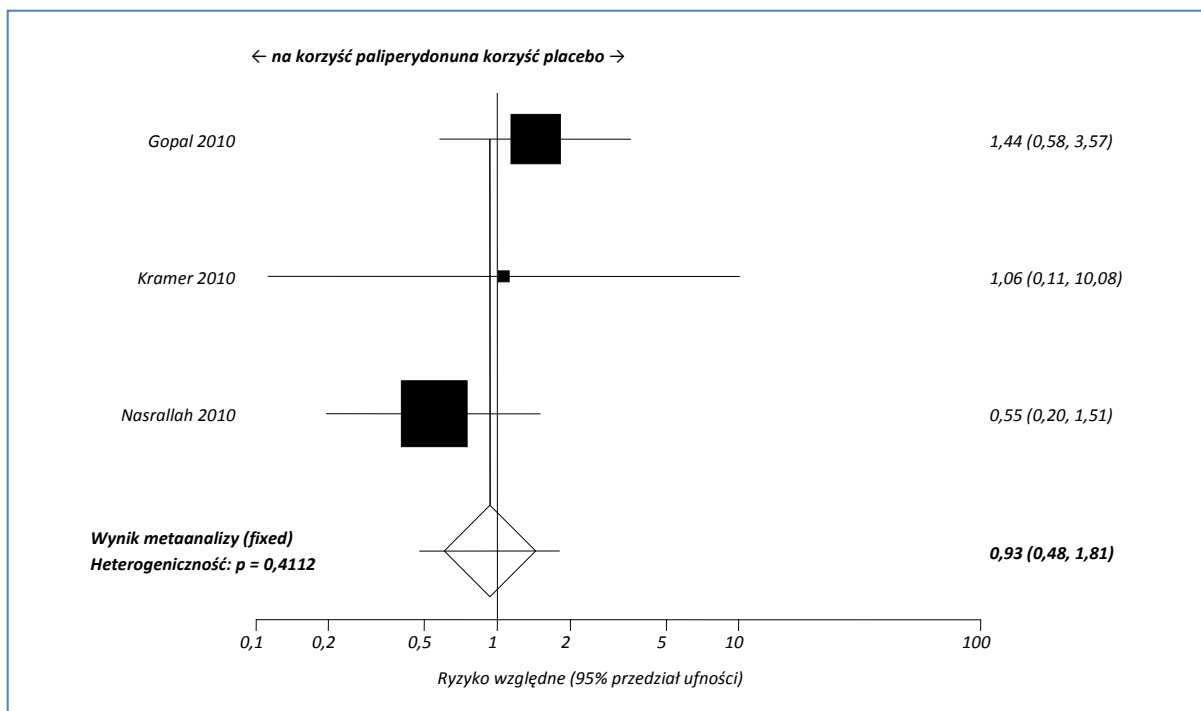
We wszystkich analizowanych badaniach dla obydwu interwencji częstość występowania zapańc nie przekraczała 10%. Porównanie odsetka pacjentów z zapańciami w poszczególnych badaniach (paliperydon w różnych dawkach vs placebo) wykazało, że w sześciu przypadkach zapańcia obserwowano częściej w grupie chorych przyjmujących placebo w porównaniu do paliperydonu. W pozostałych zestawieniach (paliperydon w dawce 50 i 150 mg eq. w badaniu *Gopal 2010*, 50 i 100 mg eq. w próbie *Kramer 2010* oraz w dawce 100 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* vs grupa kontrolna) obserwowano odmienną tendencję. Żadna z obserwowanych różnic między badanymi grupami nie była znamienne statystycznie.

Wykorzystując dane z włączonych prób klinicznych dla dawki 25, 50, 100 i 150 mg eq. w odniesieniu do placebo, przeprowadzono metaanalizę ryzyka występowania zapańc. Wyniki obliczeń zamieszczono na poniższych wykresach.

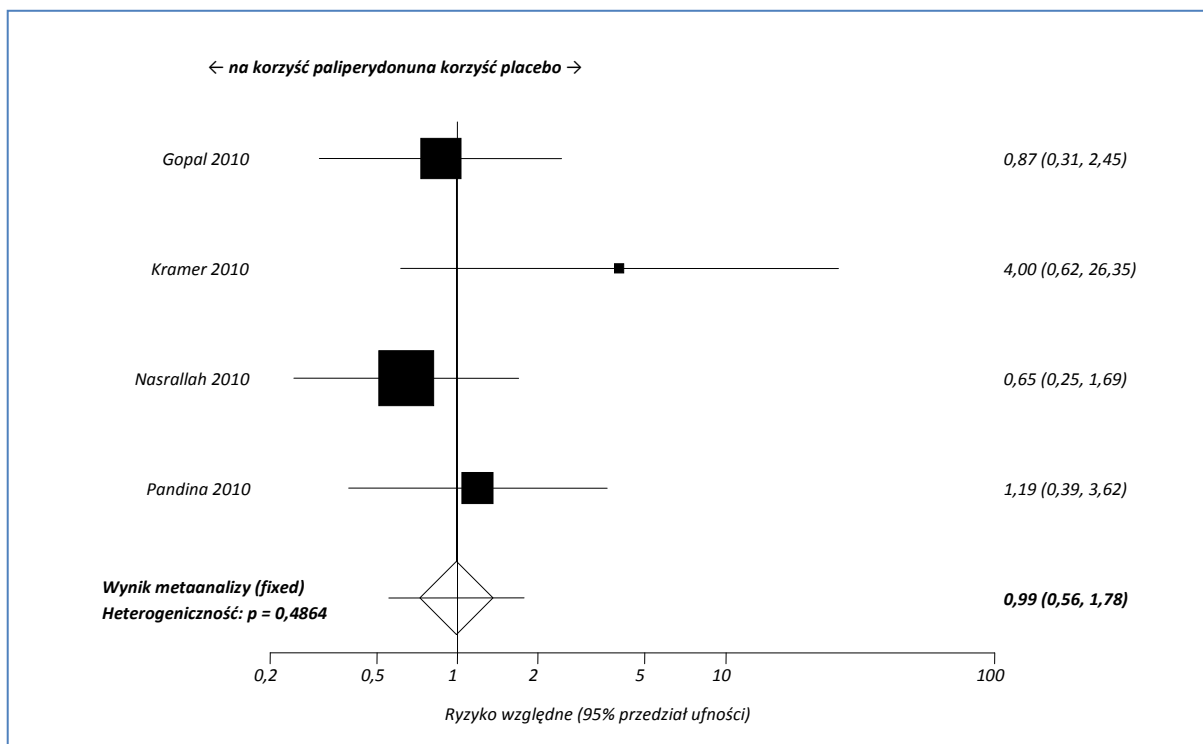
Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



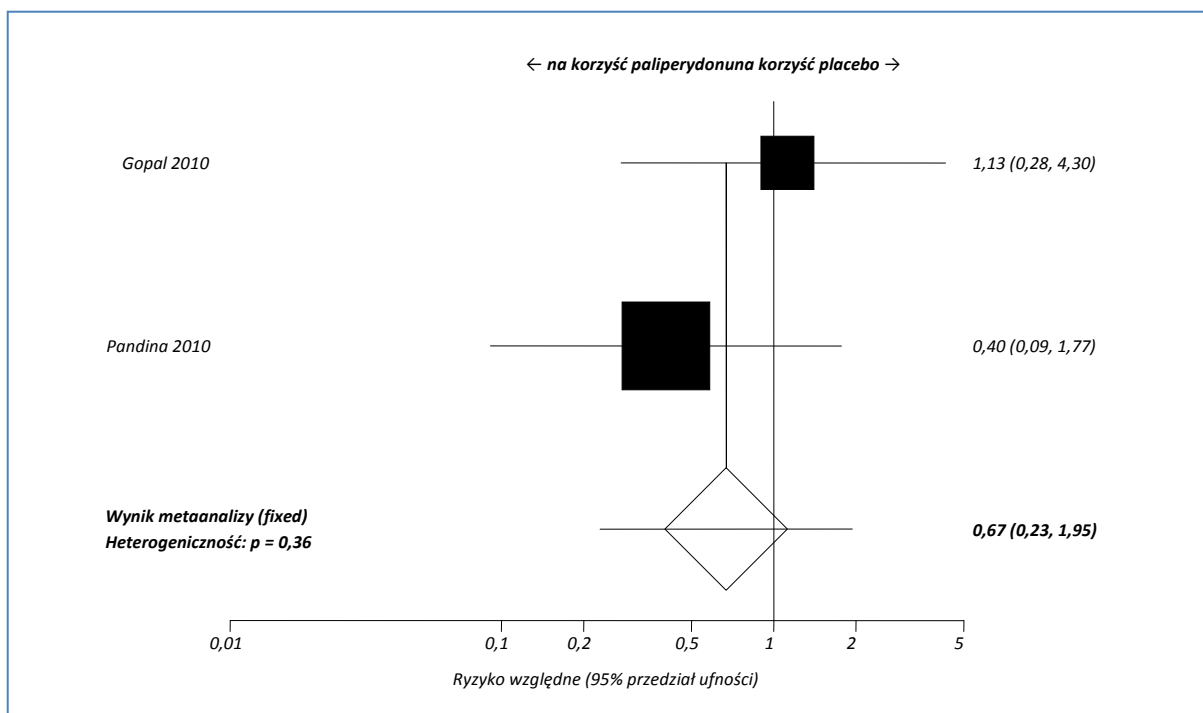
Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.



Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Przeprowadzone w oparciu o wyjściowe dane metaanalizy nie wykazały różnic między grupami w ocenie częstości występowania zaparc, otrzymane wartości ryzyka względnego wyniosły odpowiednio:  $RR_{25 \text{ mg eq.}} = 0,50$  (95% CI: 0,20;1,21),  $RR_{50 \text{ mg eq.}} = 0,93$  (95% CI: 0,48;1,81),  $RR_{100 \text{ mg eq.}} = 0,99$

(95% CI: 0,56;1,78) i  $RR_{150 \text{ mg eq.}} = 0,67$  (95% CI: 0,23;1,95). Otrzymane wartości nie były znamienne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,1246$ ,  $p = 0,828$ ,  $p = 0,9831$  i  $p = 0,4615$ ). We wszystkich wykonanych obliczeniach test heterogeniczności nie był znamieny (odpowiednio  $p = 0,7084$ ,  $p = 0,4112$ ,  $p = 0,4864$  i  $p = 0,36$ ), wobec czego metaanalizy wykonano w oparciu o model efektów stałych.

### Analizy post-hoc badania *Pandina 2010*

Dane o częstości występowania zaparć w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją umieszczono w poniższej tabeli (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 99. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	2	2,8%	83	3	3,6%	0,77 (0,16; 3,75); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	2	3,8%	57	2	3,5%	1,08 (0,19; 5,94); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	4	5,6%	83	3	3,6%	1,54 (0,40; 5,98); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	4	6,9%	57	2	3,5%	1,97 (0,44; 8,95); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	0	0,0%	83	3	3,6%	0,14 (0,01; 1,46); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	1	2,1%	57	2	3,5%	0,59 (0,08; 4,41); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupie chorych z objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem, nie zaobserwowano znamienych statystycznie wyników ryzyka względnego, obliczonego dla porównania poszczególnych grup leku z placebo pod względem częstości występowania zaparć, co było zgodne z obserwacjami dla populacji ogólnej próby.

#### 2.5.5.39 Zawroty głowy

Zawroty głowy, jako działanie niepożądane, zostały ocenione w dwóch badaniach, *Pandina 2010* i *Nasrallah 2010*. W tabeli poniżej zebrano liczbę oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawro-

ty głowy, wraz z obliczonym ryzykiem względnym ich wystąpienia w poszczególnych grupach leczenia (paliperydon 25, 50, 100 lub 150 mg eq.) oraz w grupie placebo.

Tabela 100. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; paliperydon vs placebo; badania Pandina 2010 i Nasrallah 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	1	0,61%	164	2	1,21%	0,51 (0,07; 3,88); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	8	6,10%	127	4	3,10%	1,95 (0,64; 5,99); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	3	2,29%	127	4	3,10%	0,74 (0,19; 2,90); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	7	4,16%	164	2	1,21%	3,48 (0,84; 14,60); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	5	3,81%	127	4	3,10%	1,21 (0,36; 4,09); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	4	2,51%	164	2	1,21%	2,01 (0,44; 9,31); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

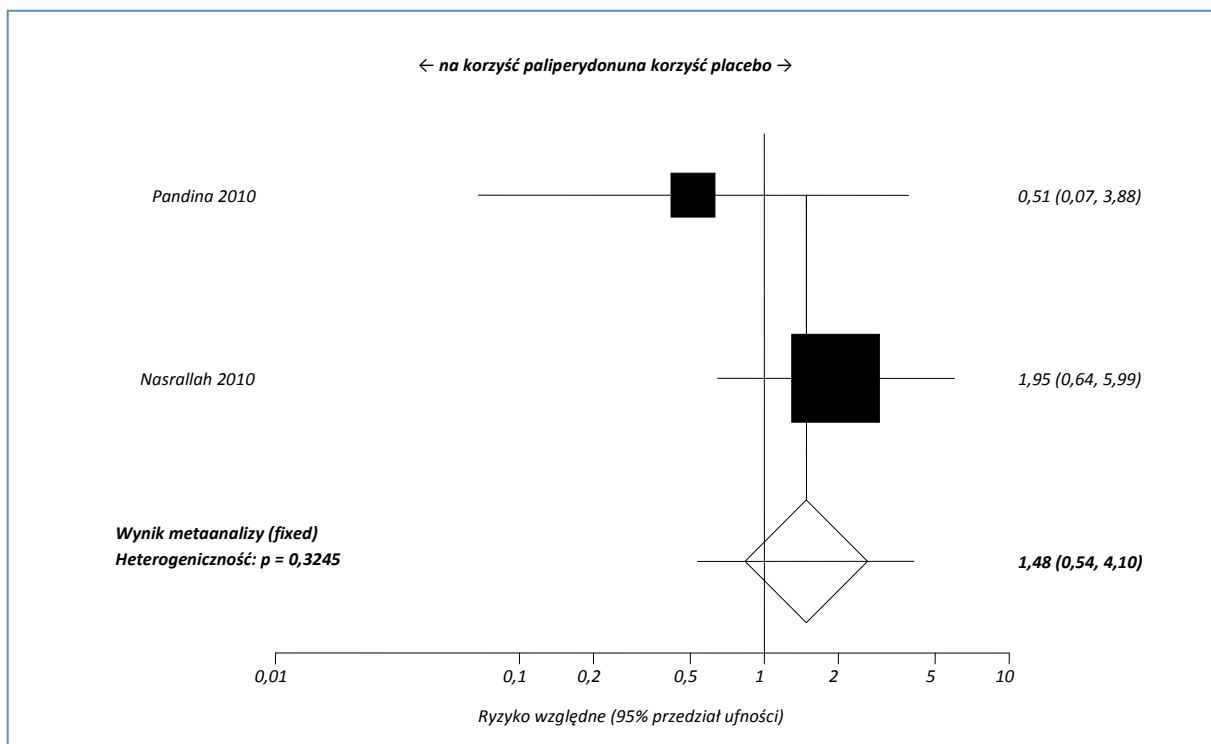
NS nieistotne statystycznie.

W każdej z grup analizowanych w badaniu *Pandina 2010* zawroty głowy wystąpiły u kilku pacjentów – u 0,61% w grupie otrzymującej lek w dawce 25 mg eq., 4,16% w przypadku dawki 100 mg eq., oraz u 2,51% chorych otrzymujących paliperydon w dawce 150 mg eq., a także u 1,21% pacjentów z grupy kontrolnej (placebo). Podobne obserwacje poczyniono również w próbie *Nasrallah 2010*, gdzie częstość zawrotów głowy w żadnej z grup nie była większa niż 6,1%. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było podobne w grupach paliperydonu w którejkolwiek z dawek oraz placebo, o czym świadczy brak znamienych statystycznie wyników obliczonego ryzyka względnego dla każdego z porównań lek vs placebo.

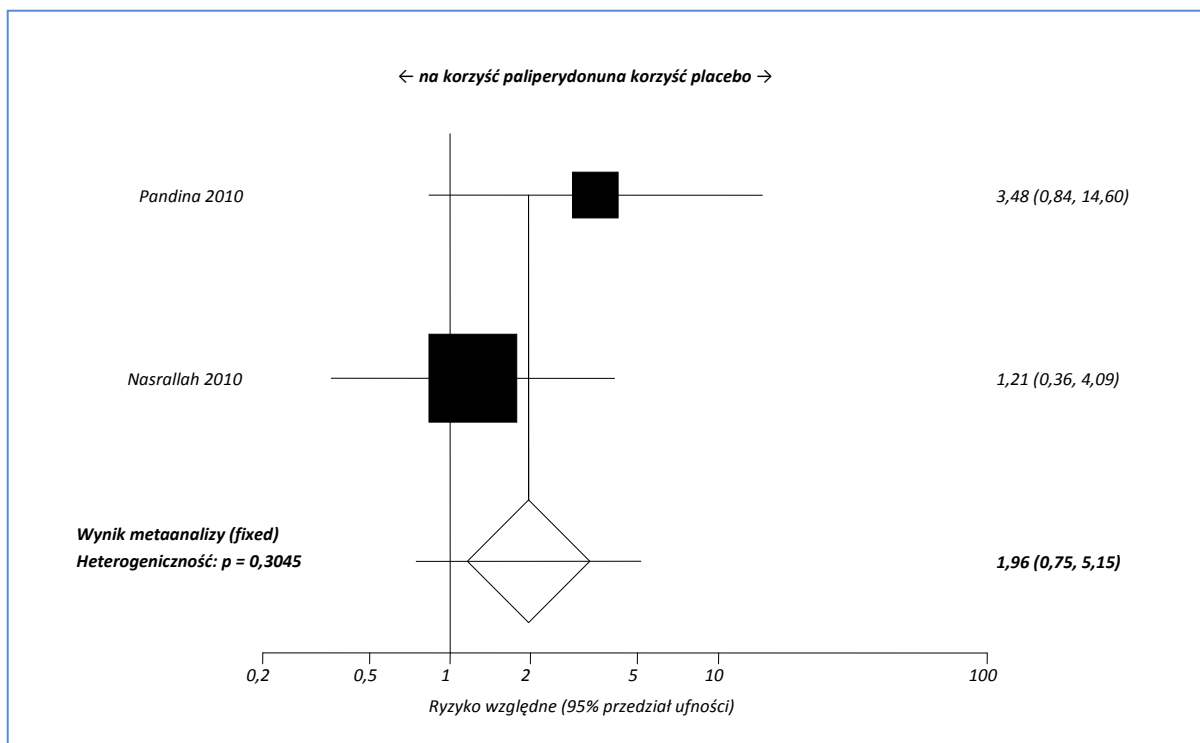
Wykorzystując dane z powyższych prób klinicznych dla dawki 25 i 100 mg eq. w porównaniu do placebo, przeprowadzono metaanalizę ryzyka występowania zawrotów głowy. Wyniki zamieszczono na poniższych wykresach.



Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Pandina 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Pandina 2010 i Nasrallah 2010.



Ryzyko względne uzyskane w wyniku metaanalizy wskazuje na podobną częstość występowania zawrotów głowy w obu analizowanych dawkach paliperydonu (25 lub 100 mg eq.) w porównaniu do placebo – odpowiednio  $RR = 1,48$  (95% CI: 0,54; 4,10) i  $RR = 1,96$  (95% CI: 0,75; 5,15); oba wyniki nie

były znamienne statystycznie, odpowiednio  $p = 0,4493$  i  $p = 0,1714$ . W przypadku obu metaanaliz wykorzystano model efektów stałych, gdyż dane wyjściowe nie różniły się znamienne (odpowiednio  $p = 0,3245$  i  $p = 0,3045$ ).

### Analizy post-hoc badania *Pandina 2010*

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat liczby i odsetka chorych z zawrotami głowy w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim z badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011*).

Tabela 101. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie *Pandina 2010* (*Alphs 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	1	1,4%	83	1	1,2%	1,15 (0,12; 10,92); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	5	6,9%	83	1	1,2%	5,76 (0,92; 36,79); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	3	3,5%	83	1	1,2%	2,93 (0,43; 20,25); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania *Pandina 2010*, w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, nie odnotowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zawrotów głowy między poszczególnymi analizowanymi dawkami paliperydonu a placebo.

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że w okresie od 8. do 36. dnia badania zawroty głowy u  $\geq 2\%$  chorych zaobserwowano w grupie paliperydonu w dawce 100 mg eq. i był to odsetek większy niż w grupie placebo – odpowiednio 2,5 vs 1,3% – różnice te nie były jednak znamienne statystycznie, RR = 1,99 (95% CI: 0,369; 10,699).

#### 2.5.5.40 Zesztywnienie

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zesztywnienie. Wyniki przedstawiono dla trzech grup, w których chorzy otrzymywali odpowiednio paliperydon w dawce 25, 100 lub 150 mg eq., oraz dla grupy placebo. Podsumowanie uzyskanych danych umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zeszywnienie; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	160	1	0,59%	164	2	1,19%	0,51 (0,07; 3,88); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	165	2	1,19%	164	2	1,19%	0,99 (0,18; 5,58); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	163	4	2,50%	164	2	1,19%	2,01 (0,44; 9,31); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w grupie otrzymującej paliperydon, jak i placebo, niewielka liczba pacjentów doświadczyła tego działania niepożądanego. W przypadku najniższej dawki leku, 25 mg eq., odnotowano nieco niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zeszywnienie niż w grupie placebo – 0,59% vs 1,19%, przy czym dla dawki 100 mg eq. wartości te były identyczne (1,19% w grupie leku i placebo), a dla dawki 150 mg eq. nieco wyższe – 2,50% vs 1,19%. Nie stwierdzono jednak, by lek w istotny sposób wpływał na ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego, gdyż wyniki obliczeń ryzyka względnego dla każdego z porównań nie były znamienne statystycznie.

#### 2.5.5.41 Zmęczenie

Zmęczenie (z ang. *fatigue*) było działaniem niepożądanym, które przedstawiono jedynie w badaniu Pandina 2010. Chorzy poddani ocenie otrzymywali paliperydon w ramach jednej z trzech grup, gdzie lek podawano w dawce 25, 100 lub 150 mg eq. Wyniki dotyczące liczebności oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	160	1	0,62%	164	1	0,59%	1,03 (0,11; 9,77); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Pandina 2010	13 tygodni	165	4	2,41%	164	1	0,59%	3,98 (0,61; 26,31); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	2	1,22%	164	1	0,59%	2,01 (0,27; 15,28); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Zmęczenie obserwowano nieco częściej w grupach otrzymujących aktywną interwencję, jednak ogólnie odsetki te były niskie, wynosząc odpowiednio 0,62%, 2,41% oraz 1,22% dla leku w dawce 25, 100 oraz 150 mg eq., oraz 0,59% w grupie placebo. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było jednak podobne w przypadku porównania paliperydonu (w każdej z analizowanych dawek) z placebo – obliczone ryzyko względne wystąpienia zmęczenia w grupie paliperydonu wobec grupy placebo okazało się nieistotne statystycznie.

#### 2.5.5.42 Zwiększenie aktywności enzymu AIAT

Działanie niepożądane, jakim było zwiększenie aktywności enzymu AIAT przedstawiono w jednym analizowanym badaniu, *Pandina 2010*. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane została przedstawiona dla grup otrzymujących paliperydon w dawkach 25, 100 oraz 150 mg eq., a także dla grupy placebo. W celu porównania grup aktywnej interwencji z placebo, obliczono ryzyko względne wystąpienia zwiększenia aktywności enzymu AIAT – wynik umieszczono w tabeli poniżej, wraz z odsetkami pacjentów, u których wystąpiło opisywane działanie niepożądane.

*Tabela 104. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymu AIAT; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	2	1,31%	164	4	2,41%	0,51 (0,11; 2,36); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	1	0,60%	164	4	2,41%	0,25 (0,04; 1,63); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	2	1,19%	164	4	2,41%	0,50 (0,11; 2,32); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupach otrzymujących paliperydon w dawce odpowiednio 25, 100 oraz 150 mg eq. obserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymu AIAT – wyniósł on odpowiednio 1,31%, 0,60% oraz 1,19%, w porównaniu do 2,41% w grupie placebo. Ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności enzymu AIAT było jednak podobne w przypadku leku oraz placebo, o czym świadczy brak istotności statystycznej wyniku ryzyka względnego, obliczonego dla porównania poszczególnych dawek leku z placebo.

### 2.5.5.43 Zmiana masy ciała

Wyniki dotyczące zmiany masy ciała pacjentów w trakcie badania opisane zostały w publikacjach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* oraz publikacjach *Alphs 2011* i *Sliwa 2011* do badania *Pandina 2010*. Szczegółowe dane dotyczące trzech pierwszych prób przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 105. Zmiana masy ciała odnotowana przez chorych w trakcie badania; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana [kg]	SD	N	średnia zmiana [kg]	SD	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	200	1,9	bd.	193	0,0	bd.	bd.
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	116	0,4	4,01	111	-0,5	4,83	0,90 (-0,25; 2,05); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	1,0	5,17	135	-0,7	5,26	<b>1,70 (0,32; 3,08)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	74	0,3	0,94	73	-0,3	2,99	0,60 (-0,11; 1,31); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	122	0,8	3,29	111	-0,5	4,83	<b>1,30 (0,25; 2,35)</b>
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	1,5	3,79	135	-0,7	5,26	<b>2,20 (0,97; 3,43)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	72	1,4	3,49	73	-0,3	2,99	<b>1,70 (0,64; 2,76)</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	112	1,3	3,35	111	-0,5	4,83	<b>1,80 (0,71; 2,89)</b>
<i>Pandina 2010</i> <sup>^</sup>	13 tygodni	bd.	0,7	0,36**	bd.	-0,3	0,37**	<b>bd.; p = 0,028</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* SE;

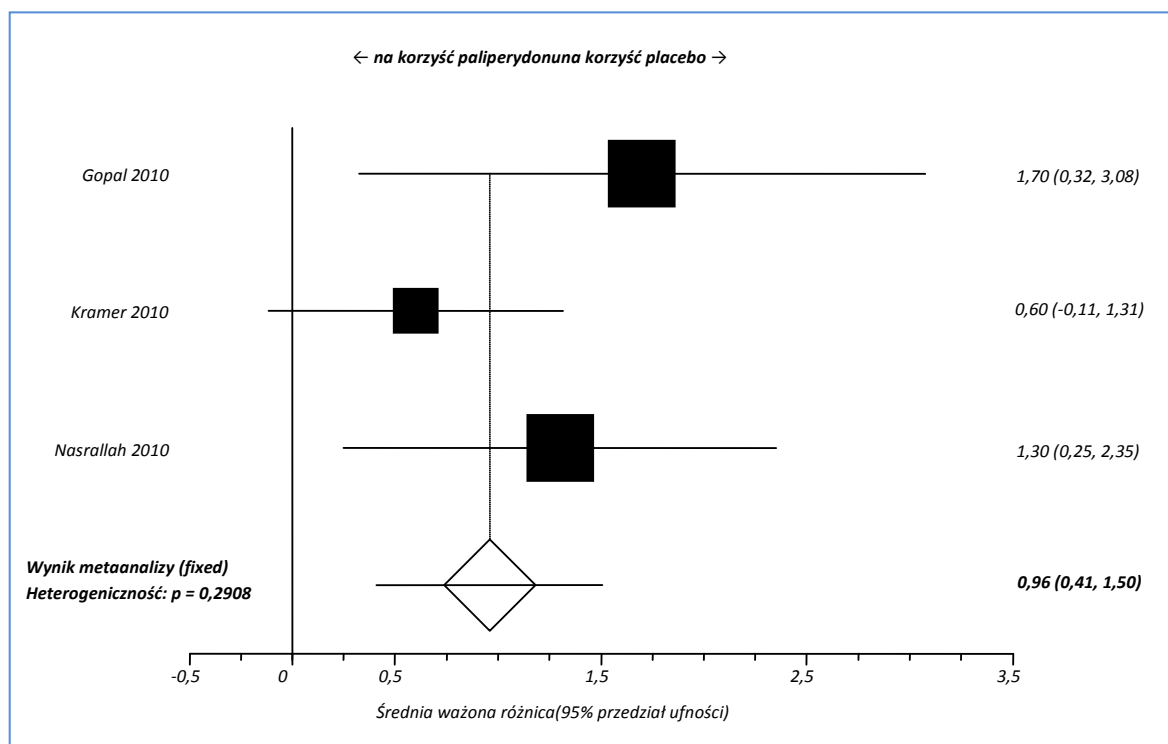
<sup>^</sup> dane z publikacji *Bossie 2011a*;

NS nieistotne statystycznie.

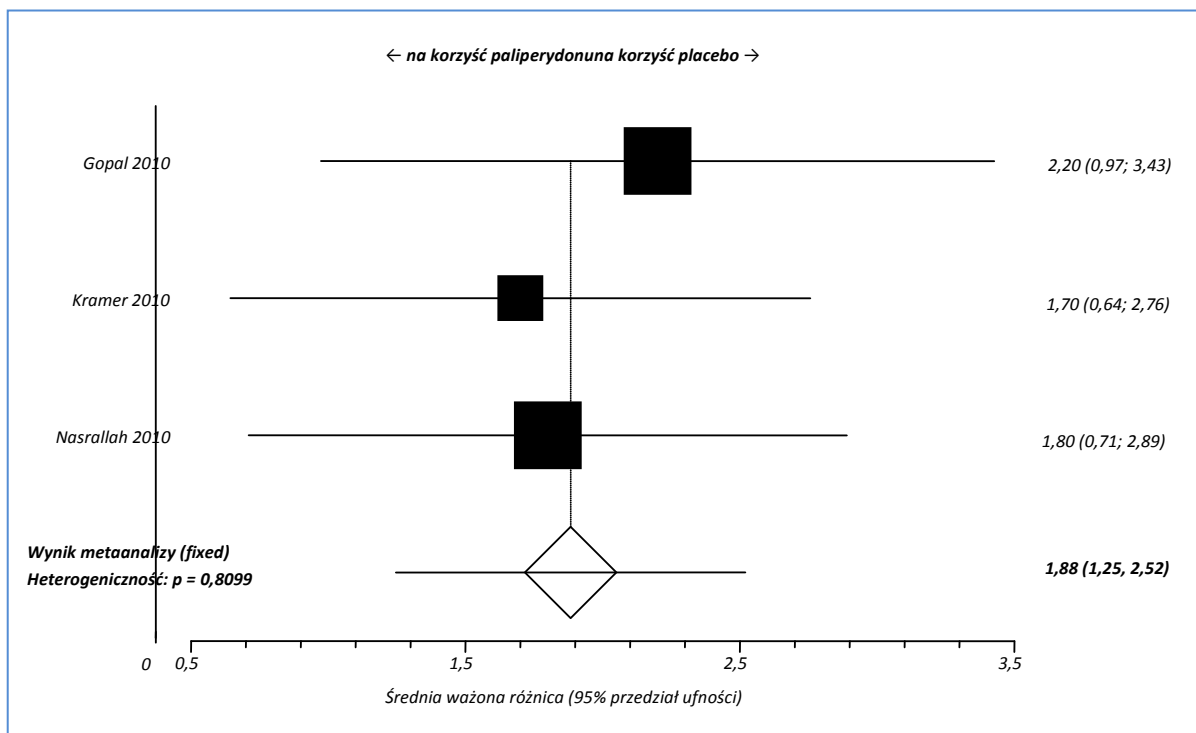
We wszystkich wykonanych porównaniach, wśród pacjentów w grupach otrzymujących paliperydon obserwowano było zwiększenie masy ciała chorych, natomiast w grupach pacjentów przyjmujących placebo odnotowywano spadek lub brak zmiany masy ciała (badanie *Hough 2010*). W przypadku porównania dla dawki dopasowanej oraz 25 mg eq. paliperydonu wobec placebo, nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami. Z kolei u pacjentów leczonych paliperydonem w dawce 100 mg eq. masa ciała zmieniła się istotnie bardziej niż u chorych, którym podawano placebo – różnica zmian pomiędzy grupami dla tego porównania wyniosła 2,2 (95% CI: 0,97; 3,43) w badaniu *Gopal 2010*, 1,7 (95% CI: 0,64; 2,76) w próbie *Kramer 2010* i 1,8 (95% CI: 0,71; 2,89) w badaniu *Nasrallah 2010*, zaś w próbie *Pandina 2010* podano jedynie informacji o istotności obserwowanych różnic ( $p = 0,028$ ). Natomiast w przypadku porównania dawki 50 mg eq. z placebo, w dwóch badaniach (*Gopal 2010* i *Nasrallah 2010*) uzyskano istotną statystycznie różnicę (odpowiednio 1,70 [95% CI: 0,32; 3,08] i 1,3 [95% CI: 0,25; 2,35]), a w jednym (*Kramer 2010*) różnica nie była znamienna (0,6 [95% CI: -0,11; 1,31]). W poszczególnych badaniach różnica zmiana masy ciała wahała się w zakresie 0,9 do 2,2 kg.

Dane dostępne w publikacjach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy różnic średnich zmian masy ciała chorych przyjmujących paliperydon w dawkach 50 oraz 100 mg eq. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Wykres 94. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami w średniej zmianie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.



Wykres 95. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami w średniej zmianie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Średnie ważone różnice zmian masy ciała pacjentów w przypadku obydwu dawek paliperydonu były istotnie statystycznie (dla dawki 50 mg eq. 0,96 [95% CI: 0,41; 1,50],  $p = 0,0006$ , a dla dawki 100 mg eq. 1,88 [95% CI: 1,25; 2,52],  $p < 0,0001$ ) i wskazywały na większy wzrost masy ciała w tych grupach w odniesieniu do placebo. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych wyjściowych, w obydwu metaanalizach wykorzystano model efektów stałych (współczynniki  $p$  dla testu heterogeniczności odpowiednio 0,2908 oraz 0,8099).

#### Analizy post-hoc badania *Pandina 2010*

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (*Alphs 2011*) dla żadnej z analizowanych dawek paliperydonu (25, 100 lub 150 mg eq.) nie zaobserwowano znamienych różnic w zmianie masy ciała w porównaniu do placebo (odpowiednio: 0,7 [SE: 0,6] kg,  $p = 0,652$ , 0,8 [SE: 0,7] kg,  $p = 0,513$  i 1,1 [SE: 0,7] kg,  $p = 0,269$  vs 0,4 [SE: 0,7] kg). Podobnie istotnych różnic w zmianie masy ciała nie odnotowano w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno ( $\leq 5$  lat) dla porównania chorych leczonych paliperydonem w dawce 100 mg eq. z placebo: odpowiednio 1,4 (SE: 0,76) vs 0,0 (SE: 0,81),  $p = 0,157$ . Z kolei w publikacji *Sliwa 2011* podano, że w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją różnice zmian masy ciała w porównaniu do wartości wyjściowej były istotne tylko dla porównania paliperydonu w dawce 100 i 150 mg

eq. vs placebo (odpowiednio: 1,1 [SE: 0,6] kg, p = 0,0174 i 1,3 [SE: 0,7] kg, p = 0,0107 vs -0,7 [SE: 0,6] kg).

#### 2.5.5.44 Zmniejszenie masy ciała

Zmniejszenie masy ciała było działaniem niepożądanym, które przedstawiono jedynie w badaniu *Hough 2010*, gdzie pacjenci otrzymywali paliperydon w dawkach 25, 50 lub 100 mg eq., dopasowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała; paliperydon vs placebo; badanie *Hough 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	3	1,44%	203	5	2,43%	0,59 (0,16; 2,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej paliperydon obserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie masy ciała (1,44%) w porównaniu do grupy placebo (2,43%), jednak nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się pomiędzy grupą aktywnej interwencji a placebo.

#### 2.5.5.45 Zmniejszenie masy ciała o przynajmniej 7%

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *Kramer 2010*, a użyte informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała o  $\geq 7\%$ ; paliperydon vs placebo; badanie *Kramer 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%	N	n*	%	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	74	2	3%	73	3	4%	0,66 (0,13; 3,21); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	72	1	1%	73	3	4%	0,34 (0,05; 2,30); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.



W grupach chorych przyjmujących paliperydon (50 lub 100 mg eq.) obserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie masy ciała o przynajmniej 7% (odpowiednio 3% i 1%) w porównaniu do grupy placebo (4%), jednak ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się pomiędzy grupami aktywnej interwencji a placebo.

#### 2.5.5.46 Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała chorych otrzymujących paliperydon oraz placebo oceniono w badaniach *Hough 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010*, przy czym w pierwszym z tych badań chorzy otrzymywali paliperydon dopasowany do ich indywidualnych potrzeb, natomiast w drugim i trzecim zostali przydzieleni do grup aktywnego leczenia w określonej dawce, odpowiednio 50 i 100 mg eq. oraz 25, 50 lub 100 mg eq. Wyniki uzyskane z tych badań umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała; paliperydon vs placebo; badania *Hough 2010* oraz *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	15	7,33%	203	2	0,98%	<b>7,43 (1,93; 28,92); NNH = 16 (10; 36)</b>
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	5	3,80%	127	0	0,00%	<b>10,75 (1,06; 110,15); NNH = 27 (11; 62)</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	6	4,64%	127	0	0,00%	<b>12,80 (1,28; 129,79); NNH = 22 (11; 62)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79**	2	2,5%*	84**	1	1,2%*	2,13 (0,28; 16,06); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	3	2,29%	127	0	0,00%	6,79 (0,64; 72,29); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84**	0	0%	84**	1	1,2%*	0,33 (0,03; 4,00); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przyjęto liczebność populacji bezpieczeństwa;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

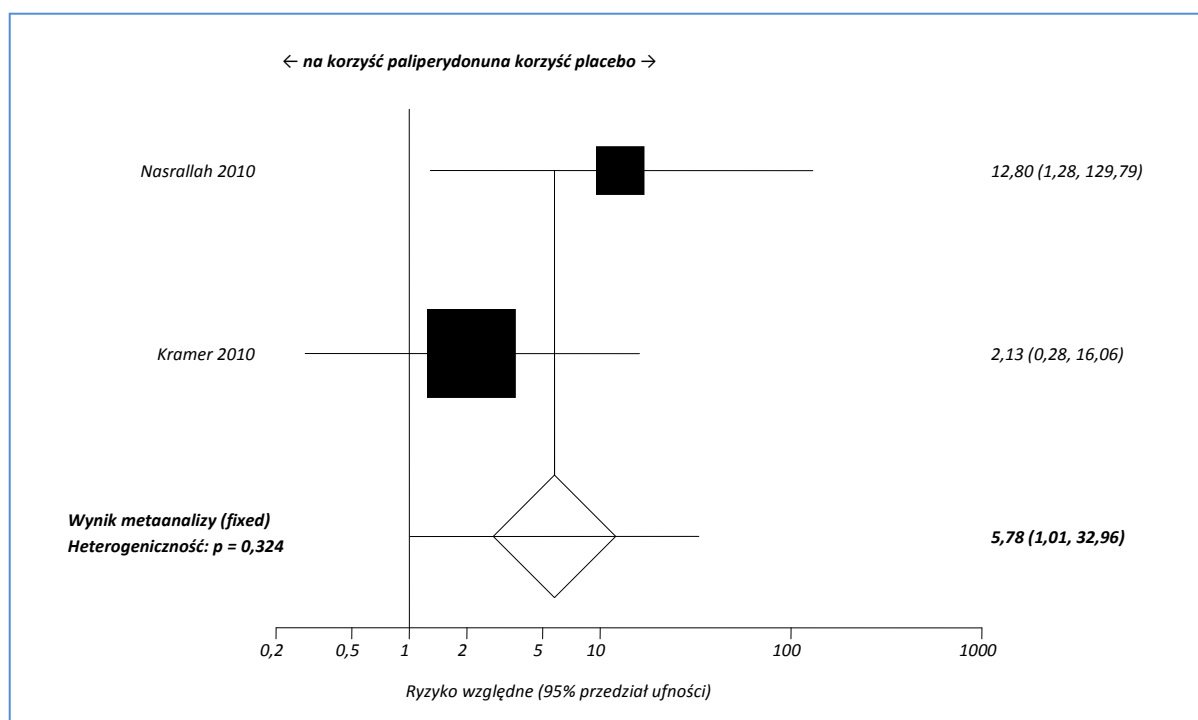
W badaniach *Hough 2010* i *Nasrallah 2010* zwiększenie masy ciała występowało częściej w grupie otrzymującej paliperydon – to działanie niepożądane odnotowano u 7,33% otrzymujących aktywną interwencję w ramach badania *Hough 2010*, oraz u 3,80%, 4,64% i 2,29% pacjentów otrzymujących

odpowiednio 25, 50 oraz 100 mg eq. paliperydonu w badaniu *Nasrallah 2010*, przy jednocześnie niskiej częstości występowania tego działania niepożądanego w grupie placebo (0,98% w przypadku badania *Hough 2010*), lub całkowitym braku takiego zdarzenia w grupie kontrolnej (badanie *Nasrallah 2010*). Z kolei w badaniu *Kramer 2010* zarówno w grupie paliperydonu, jak i placebo częstość ocenianego działania niepożądane była niska ( $\leq 2,5\%$ ).

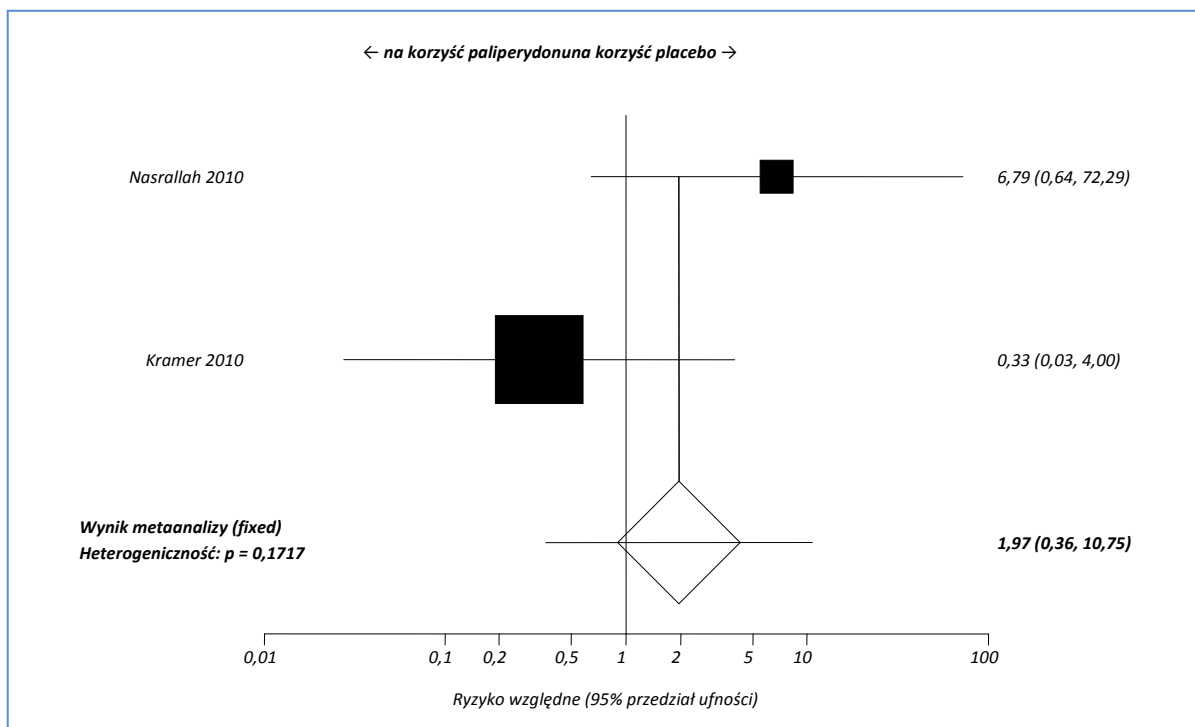
Zarówno w przypadku dopasowanej dawki paliperydonu, jak również grup otrzymujących 25 mg eq. tego leku, wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego, w porównaniu do placebo: RR wyniosło 7,43 (95% CI: 1,93; 28,92) dla porównania dawki dopasowanej i 10,75 (95% CI: 1,06; 110,15) w przypadku 25 mg eq. paliperydon. Współczynniki NNH wyniosły odpowiednio 16 (95% CI: 10; 36), 27 (95% CI: 11; 62), co oznacza, że podając 16 chorym ze schizofrenią paliperydon w dawce indywidualnie dopasowanej, 27 lek w dawce 25 mg eq. należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zwiększenia masy ciała.

Wykorzystując dane z prób klinicznych *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* dla dawki 50 i 100 mg eq. w porównaniu do placebo, przeprowadzono metaanalizę ryzyka występowania zwiększenia masy ciała. Wyniki zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 96. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.



Wykres 97. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



W przypadku analizy większej dawki paliperydonu (100 mg eq.) nie zaobserwowano znamienych różnic w ocenie ryzyka występowania zwiększenia masy ciała w porównaniu do placebo, RR = 1,97 (95% CI: 0,36; 10,75),  $p = 0,4357$ . Z kolei w grupie chorych przyjmujących niższą dawkę paliperydonu (50 mg eq.) ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała było prawie 6 razy większe niż w grupie placebo – RR = 5,78 (95% CI: 1,01; 32,96),  $p = 0,0484$ . Wartość NNH dla tego porównania wskazuje, że stosując paliperydon w dawce 50 mg eq. zamiast placebo u 30 osób otrzymamy jeden dodatkowy przypadek zwiększenia masy ciała (NNH = 30 [95% CI: 16; 215]). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność wyjściowych danych (odpowiednio  $p = 0,324$  i  $p = 0,1717$ ) w obu metaanalizach wykorzystano model efektów stałych.

#### 2.5.5.47 Zwiększenie masy ciała o przynajmniej 7%

Dane dotyczące zdefiniowanego w powyższy sposób punktu końcowego przedstawione zostały przez autorów publikacji Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010 oraz Pandina 2010. Szczegółowe zestawienie umieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 109. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ ; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	12*	6%	203	6*	3%	1,98 (0,79; 5,02); NS
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	10*	6%	164	8*	5%	1,28 (0,53; 3,08); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	11*	12%	135	3*	2%	<b>5,27 (1,63; 17,20); NNH = 11 (6; 31)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	74	6	8%	73	3	4%	1,97 (0,56; 7,01); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	10*	10%	135	3*	2%	<b>4,64 (1,42; 15,34); NNH = 13 (7; 46)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	72	4	6%	73	3	4%	1,35 (0,35; 5,25); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	13*	8%	164	8*	5%	1,62 (0,71; 3,71); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	1*	4%	135	3*	2%	1,50 (0,22; 9,93); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	21*	13%	164	8*	5%	<b>2,64 (1,23; 5,71); NNH = 13 (7; 52)</b>

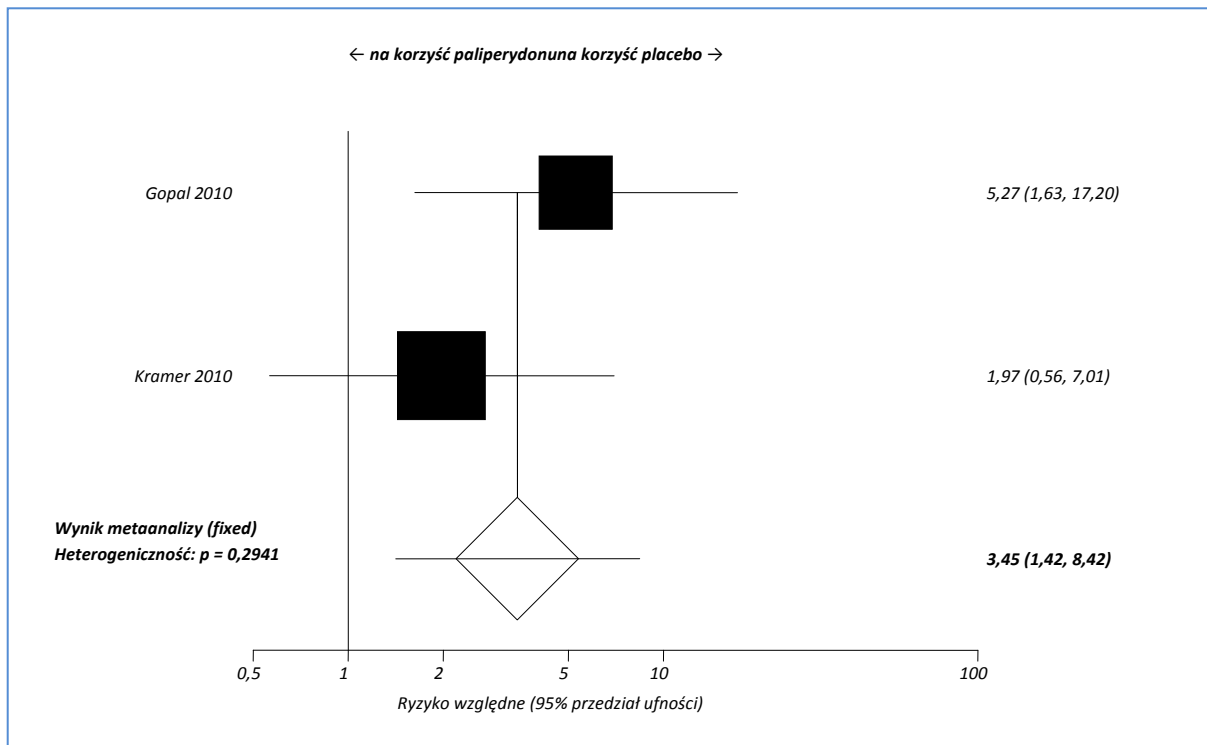
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Niezależnie od stosowanej dawki leku, u większego odsetka pacjentów leczonych paliperydonem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, odnotowywano zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% w stosunku do wartości wyjściowych. W przypadku dawki 50 mg eq. paliperydonu tylko w badaniu *Gopal 2010* ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było znamienne większe 5,26 razy (95% CI: 1,63; 17,20) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W przypadku dawki 100 mg eq. jedyne istotnie większe ryzyko wystąpienia omawianego działania niepożądanego obserwowano w badaniu *Gopal 2010*, a dla dawki 150 mg eq. w próbie *Pandina 2010*. Odpowiednio ryzyko względne wyniosło 4,64 (95% CI: 1,42; 15,34) oraz 2,64 (95% CI: 1,23; 5,71). Dla pozostałych porównań nie odnotowano znamienych różnic między poszczególnymi grupami paliperydonu a placebo w częstości występowania zwiększenia masy ciała o co najmniej 7%.

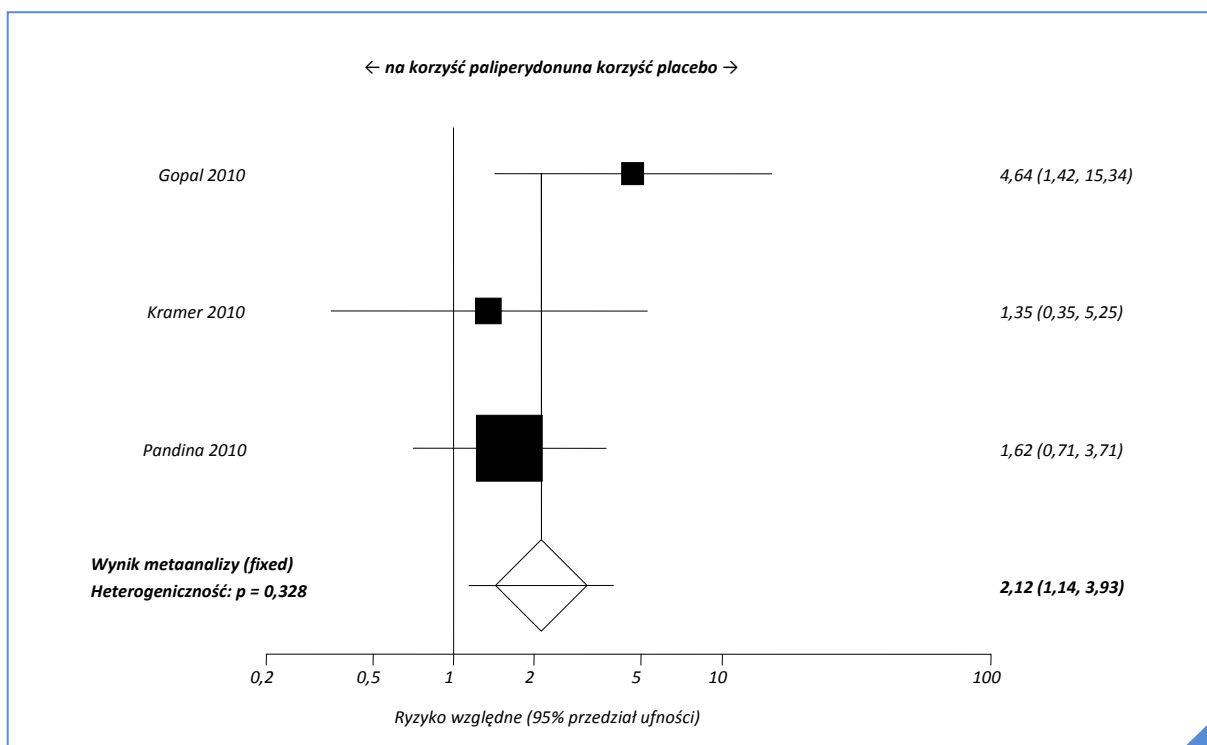
Dane dostępne w publikacjach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Pandina 2010* umożliwiły przeprowadzenie trzech metaanaliz ryzyka zwiększenia masy ciała o co najmniej 7%, odpowiednio dla dawek

paliperydonu 50, 100 oraz 150 mg eq. w porównaniu do placebo. Wyniki obliczeń zilustrowano na poniższych wykresach.

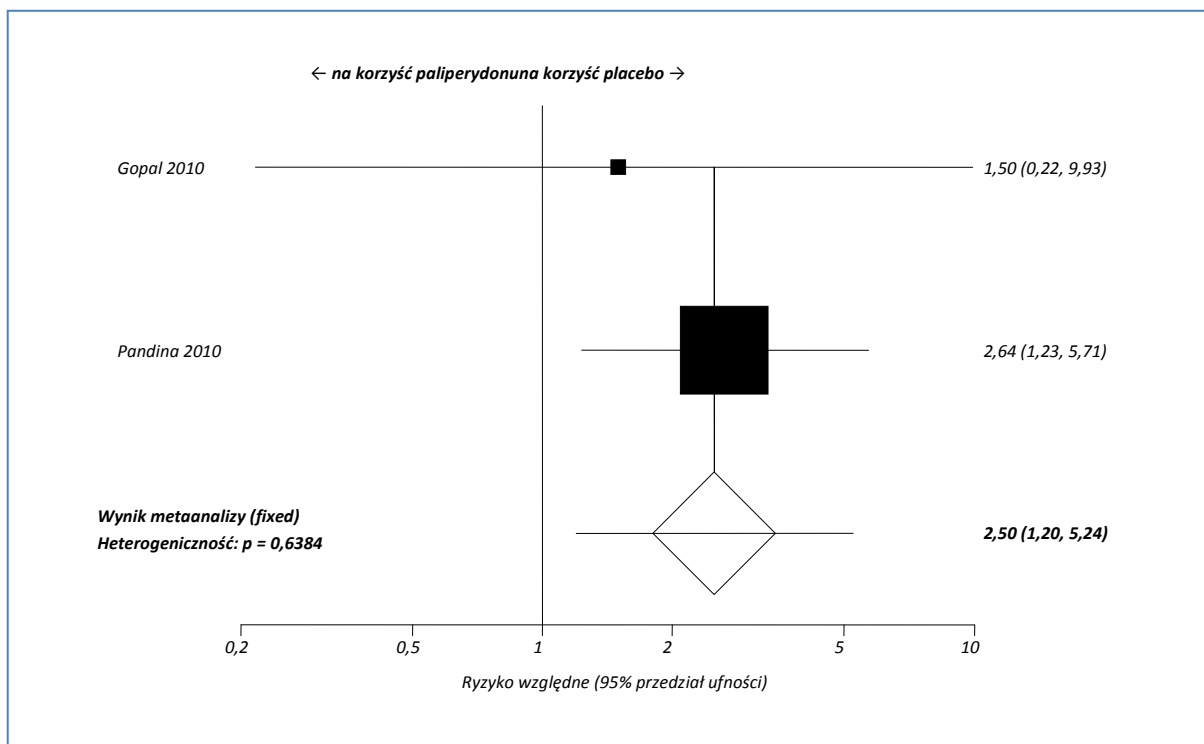
Wykres 98. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.



Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



We wszystkich metaanalizach wykazano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia omawianego działania niepożądanego w grupie otrzymującej paliperydon w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Wśród chorych otrzymujących najmniejszą analizowaną dawkę (50 mg eq.) ryzyko wystąpienia zwiększenia masy ciała o co najmniej 7% było o prawie 3,5 razy większe niż w grupie kontrolnej – leczenie 14 pacjentów analizowaną dawką paliperydonu zamiast placebo skutkowało wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku omawianego działania niepożądanego; RR = 3,45 (95% CI: 1,42; 8,42), p = 0,0065, NNH = 14 (95% CI: 9; 48). W przypadku dawki 100 mg eq. paliperydonu ryzyko wystąpienia omawianego działania niepożądanego w porównaniu do placebo było 2,12 razy wyższe, a stosowanie tej dawki leku u 24 chorych wiązało się ze zwiększeniem masy ciała u jednego dodatkowego pacjenta w porównaniu do grupy przyjmującej w tym czasie placebo (RR = 2,12 [95% CI: 1,14; 3,93], p = 0,0174; NNH = 24 [95% CI: 13; 132]). Ryzyko zwiększenia masy ciała przy stosowaniu dawki równoważnej 150 mg eq. paliperydonu było 2,50 razy wyższe w porównaniu do grupy placebo, a wynik był istotny statystycznie (RR = 2,50 [95% CI: 1,20; 5,24]; p = 0,0149), natomiast współczynnik NNH w tym przypadku wyniósł 17 (95% CI: 10; 100). Lecząc 17 chorych paliperydonem w dawce 150 mg eq. zamiast placebo, należy oczekiwać wzrostu masy ciała o przynajmniej 7% u jednego dodatkowego chorego. Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność wyjściowych danych (odpowiednio p = 0,2941, p = 0,328 i p = 0,6384) we wszystkich metaanalizach wykorzystano model efektów stałych.

### 2.5.5.48 Działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym (z ang. Extrapiramidal Syndrome)

Informacje dotyczące tak zdefiniowanego punktu końcowego dostępne były w publikacjach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Szczegółowe dane zebrano w poniższej tabeli, wyniki istotne statystycznie wyróżnione zostały pogrubioną czcionką.

Tabela 110. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010* i *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon łącznie dla wszystkich dawek</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	23	6%	127	6*	5%	1,25 (0,54; 2,94); NS
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	12*	6%	203	4*	2%	<b>2,97 (1,03; 8,63); NNH = 26 (13; 799)</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	bd.	≤5%	135	bd.	bd.	bd.
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	bd.	≤5%	135	bd.	bd.	bd.
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	bd.	≤5%	135	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Obserwacje dotyczące wystąpienia działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupach chorych otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. W badaniu *Nasrallah 2010* różnica między grupą leczoną paliperydonem a grupą placebo nie była istotna statystycznie (RR = 1,25 [95% CI: 0,54; 2,94]), natomiast autorzy publikacji *Hough 2010* stwierdzili, że przyjmowanie leku w dawce dostosowanej indywidualnie wiąże się z 2,97 razy (95%CI: 1,03; 8,63) istotnie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Lecząc 26 chorych ze schizofrenią paliperydonem w indywidualnie dopasowanej dawce zamiast placebo, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym, NNH = 26 (95% CI: 13; 799).

Bez dokonania porównania z jakąkolwiek grupą kontrolną, autorzy badania *Gopal 2010* stwierdzili jedynie, że działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym występowały u nie więcej niż 5% chorych otrzymujących paliperydon, niezależnie od jego dawki.

W publikacji *Pandina 2010* podano jedynie informację, że najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z zespołem pozapiramidowym we wszystkich analizowanych grupach była akatyzyja oraz, że nie odnotowano żadnego przypadku późnych dyskinez.

Z kolei w badaniu *Nasrallah 2010* najczęstszym działaniem z tej grupy był parkinsonizm, który występował z podobną częstością w grupie placebo i paliperydonu (bez względu na dawkę), odpowiednio 5% vs 6%. Podobnie w badaniu *Kramer 2010* najczęstszym działaniem niepożądanym były działania niepożądane związane z parkinsonizmem, które jednak występowały u większego odsetka chorych z poszczególnych grup paliperydonu niż placebo (dla dawki 50 mg eq. 5%, dla dawki 100 mg eq. 8%, a dla dawki placebo 1%). Obserwowane różnice między grupami były znamienne jedynie dla większej dawki paliperydonu – RR = 7,00 (95% CI: 1,16; 43,19) (obliczenia autorów raportu). Pozostałe działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym występowały z niską i podobną częstością we wszystkich analizowanych grupach i żadne z nich nie było ciężkie. Ponadto w próbie nie odnotowano żadnego przypadku późnych dyskinez, podobnie jak w badaniu *Pandina 2010*.

Ponadto w publikacji *Nasrallah 2010* autorzy badania podali, że żadne z działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym nie było ciężkie, ani poważne oraz nie doprowadziło do przerwania leczenia w żadnej z grup poszczególnych dawek paliperydonu. W przypadku próby *Gopal 2010* za poważne działanie niepożądane uznano jedynie akatyzyję, która wystąpiła u chorego z grupy paliperydonu w dawce 150 mg eq.

#### **Analizy post-hoc badania *Pandina 2010***

Dane o częstości występowania co najmniej jednego działania niepożądanego związanego z zespołem pozapiramidowym w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*) przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 111. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphas 2011 i Sliwa 2011).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	72	5	6,9%	83	7	8,4%	0,82 (0,29; 2,35); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	1	1,9%	57	5	8,8%	0,22 (0,03; 1,33); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	72	9	12,5%	83	7	8,4%	1,48 (0,60; 3,67); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	3	5,2%	57	5	8,8%	0,59 (0,16; 2,13); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphas 2011</i>	13 tygodni	85	10	11,8%	83	7	8,4%	1,39 (0,58; 3,40); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	5	10,4%	57	5	8,8%	1,19 (0,39; 3,63); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Obliczenia na podstawie danych z obu analiz *post-hoc* badania *Pandina 2010* dowodzą, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym nie różni się pomiędzy grupami paliperydonu (w trzech analizowanych dawkach) a grupą placebo zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupie chorych z objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem. Wynik obliczonego ryzyka względnego dla każdego z porównań nie był istotny statystycznie.

Dane z publikacji *Bossie 2011* wskazują, że w ciągu pierwszego tygodnia badania *Pandina 2010* częstość występowania działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym była podobna między grupą paliperydonu w dawce 150 mg eq. a grupą placebo (3,6% [17/476] vs 3,1% [5/160], obliczony przez autorów raportu RR = 1,14 (95% CI: 0,45; 2,96). Podobne rezultaty otrzymano dla obserwacji od 8. do 36. dnia badania – odsetek chorych z omawianym działaniem niepożądanym wynosił 3,7% (6/161) w grupie paliperydonu w dawce 100 mg eq. i 4,4% (7/160) w grupie placebo, RR = 0,8518 (95% CI: 0,293; 2,48). Większość poszczególnych pozapiramidowych objawów występowała we wszystkich ramionach badania z częstością mniejszą niż 2% – wyjątek stanowi akatyzja, którą odnotowano u 2,5% (4/160) chorych leczonych paliperydonem w dawce 150 mg eq. i 3,1% pacjentów z grupy placebo – różnice te nie były znamienne statystycznie, RR = 0,800 (95% CI: 0,219; 2,925).

W publikacji *Bossie 2011a* odnotowano, że częstość zdarzeń związanych z zaburzeniami ruchowymi w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno ( $\leq 5$  lat) dla całego okresu obserwacji nie była istotnie różna między paliperydonem w dawce 100 mg eq. i placebo – odpowiednio 10,3% vs 8,1%, RR = 1,3 (95% CI: 0,30; 5,27). Wyniki te były zgodne z rezultatami dla populacji ogólnej próby – odpowiednio 9,3% vs 8,1%, RR = 1,2 (95% CI: 0,56; 2,33).

W publikacji *Bossie 2011a* podano także, że dla całego okresu obserwacji w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat), podobnie jak w populacji ogólnej, nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkinezy i parkinsonizmu pomiędzy paliperydonem w dawce 100 mg eq. a placebo. W podgrupie tej nie odnotowano żadnego przypadku dyskinezy i dystonii.

#### 2.5.5.49 Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego (z ang. *Extrapyramidal Syndrome*)

Wyniki oceny nasilenia objawów zespołu pozapiramidowego za pomocą skal SAS, AIMS oraz BARS przedstawione szczegółowo zostały tylko w jednym spośród badań włączonych do analizy bezpieczeństwa paliperydonu (*Nasrallah 2010*). Ponadto informacje takie odnaleziono w publikacjach prezentujących dodatkowe analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2010* (*Alphs 2011* i *Sliwa 2011*) oraz badaniu *Kramer 2010*, w którym podano jedynie, że nie zaobserwowano znamienych statystycznie bądź klinicznie różnic między poszczególnymi grupami paliperydonu i grupą placebo w wartości skal zaburzeń ruchowych. Dane uzyskane z próby *Nasrallah 2010* zestawiono w poniższych tabelach, osobno dla skal SAS, AIMS oraz BARS. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 112. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane w skalach SAS oraz AIMS; paliperydon vs placebo; badanie *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Skala oceny	Paliperydon			Placebo			Istotność różnicy median
			N	mediana zmiany	zakres	N	mediana zmiany	zakres	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	SAS	129	0,0	-1; 1	125	0,0	-1; 1	p = 0,418; NS
		AIMS		0,0	-8; 9		0,0	-4; 5	p = 0,413; NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	SAS	128	0,0	-2; 2	125	0,0	-1; 1	<b>p = 0,045</b>
		AIMS		0,0	-7; 6		0,0	-4; 5	p = 0,581; NS

Badanie	Okres obserwacji	Skala oceny	Paliperydon			Placebo			Istotność różnicy median
			N	mediana zmiany	zakres	N	mediana zmiany	zakres	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	13 tygodni	SAS	131	0,0	-1; 0	125	0,0	-1; 1	p = 0,119; NS
		AIMS		0,0	-5; 4		0,0	-4; 5	p = 0,583; NS

NS nieistotne statystycznie.

Porównanie median zmiany wyników wg skal SAS oraz AIMS wykonane przez autorów publikacji *Nasrallah 2010* umożliwiło stwierdzenie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenami w skali SAS dla grupy otrzymującej paliperydon w dawce 50 mg eq. w porównaniu do placebo ( $p = 0,045$ ). Wyniki porównań dla pozostałych dawek paliperydonu i skal względem placebo nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 113. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane w skali BARS; paliperydon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Nasilenie objawów	Paliperydon			Placebo			Wartość p dla porównania z placebo
			N	n*	%	N	n*	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	13 tygodni	brak	130	119	91,5%	127	112	88,0%	p = 0,413
		wątpliwe		5	3,9%		9	7,2%	
		łagodne		4	3,1%		4	3,2%	
		umiarkowane		2	1,6%		2	1,6%	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	13 tygodni	brak	129	114	88,3%	127	112	88,0%	p = 0,581
		wątpliwe		7	5,5%		9	7,2%	
		łagodne		8	6,3%		4	3,2%	
		umiarkowane		0	0,0%		2	1,6%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>									
Nasrallah 2010	13 tygodni	brak	131	111	84,7%	127	112	88,0%	p = 0,583
		wątpliwe		12	9,2%		9	7,2%	
		łagodne		5	3,8%		4	3,2%	
		umiarkowane		3	2,3%		2	1,6%	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Dane zaprezentowane w badaniu *Nasrallah 2010*, odnoszące się do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych wg skali BARS, nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy grupami chorych przyjmującymi paliperydon oraz placebo. Współczynniki istotności statystycznej dla porównań dawek 50, 100 oraz 150 mg eq. paliperydonu względem placebo wyniosły odpowiednio:  $p = 0,413$ ,  $p = 0,581$  oraz  $p = 0,583$ .

#### **Analizy post-hoc badania *Pandina 2010***

W publikacji *Alphs 2011* podano, że w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim średnia punktacja skal SAS, BARS i AIMS była niska zarówno na początku, jak i na końcu badania we wszystkich analizowanych grupach ( $\leq 1$ ). Nie zaobserwowano znamienych różnic między poszczególnymi grupami paliperydonu i grupą placebo w zmianie od wartości początkowej dla powyższych skal zaburzeń ruchowych. Podobne obserwacje poczyniono także w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*). Średnia punktacja skal SAS, BARS i AIMS we wszystkich analizowanych grupach na początku i na końcu badania była mniejsza niż 1, a jedyną istotną różnicę w ocenie objawów pozapiramidowych odnotowano w przypadku zmian wyniku skali BARS dla porównania paliperydonu w dawce 150 mg eq. i placebo (odpowiednio -0,41 [SE: 0,14] i 0,0 [0,13];  $p = 0,0158$ ).

#### **2.5.5.50 Odsetek pacjentów stosujących leki przeciwko objawom EPS**

Odsetek pacjentów stosujących leki mające wpływ na objawy EPS (z ang. *Extrapyramidal Syndrome*) przedstawiono we wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy bezpieczeństwa (*Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*). Dane na ten temat zaprezentowano w tabeli poniżej.

*Tabela 114. Liczba oraz odsetek pacjentów stosujących leki przeciwko objawom EPS; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon łącznie dla wszystkich dawek</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	476	bd.	8-12%	160	14*	9%	bd.
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	21*	10%	203	12*	6%	1,73 (0,89; 3,39); NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	9*	7%	127	8*	6%	1,10 (0,45; 2,68); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	27*	29%	135	36*	27%	1,08 (0,70; 1,63); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	8	10%	84	6	7%	1,42 (0,54; 3,77); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	5*	4%	127	8*	6%	0,62 (0,22; 1,74); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	21*	22%	135	36*	27%	0,81 (0,51; 1,29); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	18	21%	84	6	7%	<b>3,00 (1,30; 7,07); NNH = 7 (4; 26)</b>
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	8*	6%	127	8*	6%	0,97 (0,39; 2,43); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	6*	20%	135	36*	27%	0,75 (0,34; 1,50); NS

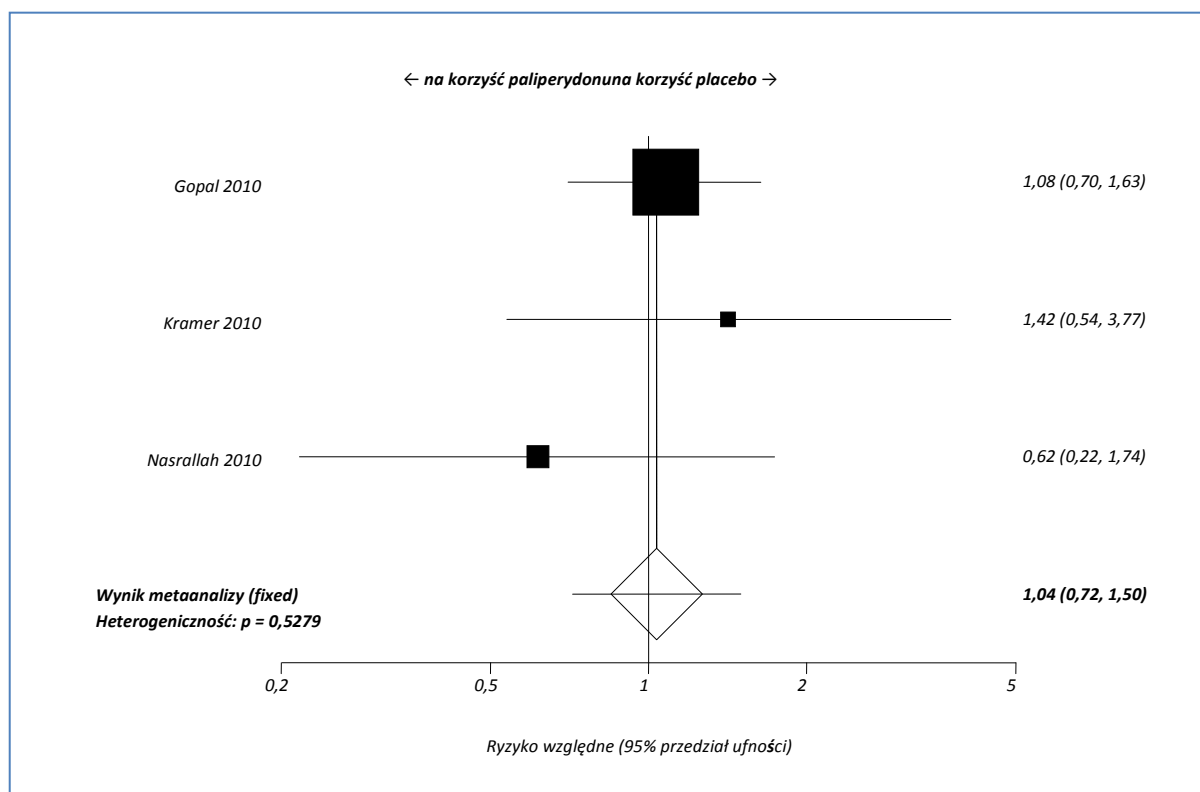
\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 bd. brak danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Odsetki pacjentów przyjmujących leki przeciwko objawom zespołu pozapiramidowego, ocenione przez autorów badań *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010* nie różniły w sposób istotny statystycznie się pomiędzy grupami chorych przyjmujących paliperydon, niezależnie od jego dawki, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Jedynie w przypadku porównania dawki 100 mg eq. paliperydonu z placebo w badaniu *Kramer 2010*, różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie – RR = 3,00 (95% CI: 1,30; 7,07). Współczynnik NNH wyniósł 7 (95% CI: 4; 26), co oznacza, że lecząc siedmiu chorych ze schizofrenią paliperydonem w dawce 100 mg eq. zamiast podawać im placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku konieczności stosowania leków przeciwko objawom EPS.

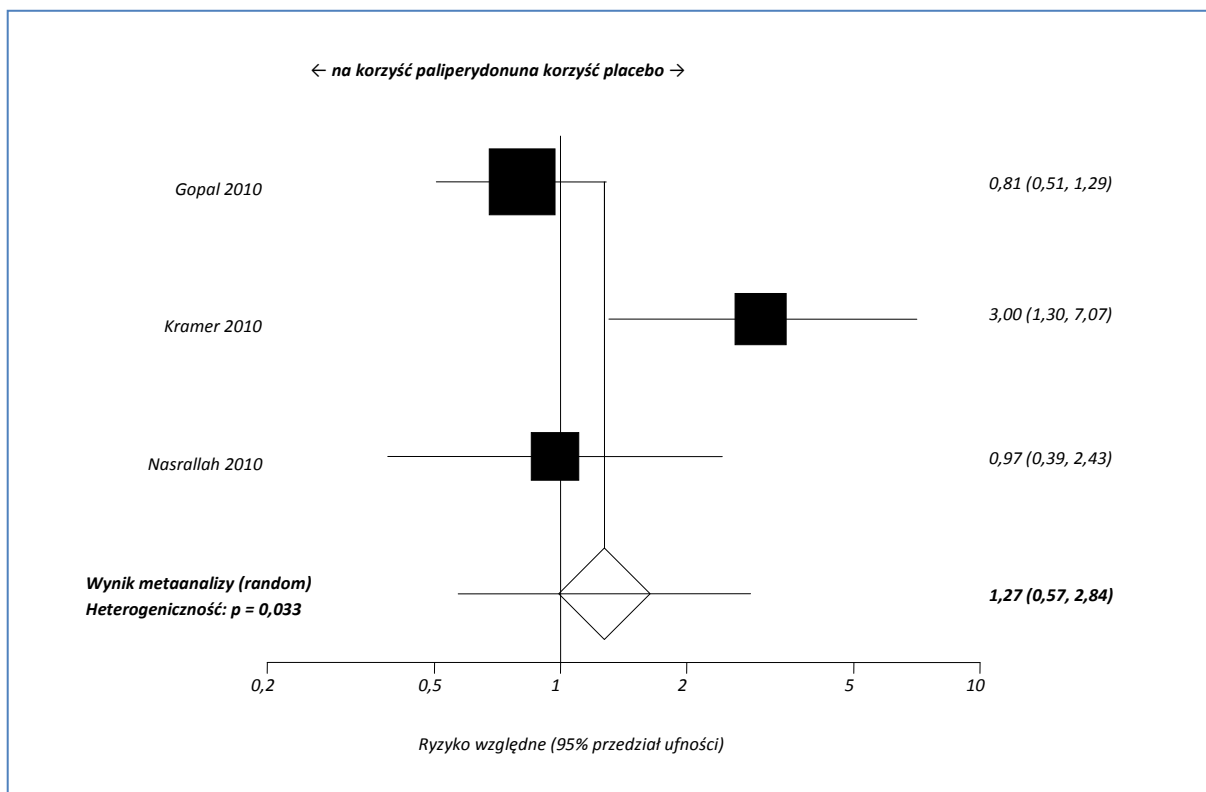
W poszczególnych badaniach obserwacje nie były jednoznaczne, w przypadku 5 porównań (dawka dopasowana, dawka 25 mg, 50 oraz 100 mg eq. paliperydonu) konieczność stosowania leków przeciwko objawom EPS wyższa była wśród chorych przyjmujących paliperydon, a w pozostałych (porównania dla dawek paliperydonu 50, 100 oraz 150 mg eq.) po leki przeciwko objawom EPS częściej sięgali chorzy z grupy placebo. Odsetki pacjentów, u których wystąpił powyższy punkt końcowy były zróżnicowane i sięgały 29%.

Dane dostępne w publikacjach *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz ryzyka zażywania leków przeciwko objawom zespołu pozapiramidowego dla grup chorych przyjmujących paliperidon w dawkach 50 oraz 100 mg eq. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki obliczeń zilustrowane zostały na poniższych wykresach.

Wykres 101. Metaanaliza ryzyka zażywania leków przeciwko objawom zespołu pozapiramidowego; paliperidon 50 mg eq. vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.



Wykres 102. Metaanaliza ryzyka zażywania leków przeciwko zespołowi pozapiramidowemu; paliperidon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Obliczenia przeprowadzone zarówno dla dawek 50, jak i 100 mg eq. paliperidonu nie umożliwiają wnioskowania na temat ich wpływu na ryzyko zażywania leków przeciwko objawom zespołu pozapiramidowego, w porównaniu do chorych przyjmujących placebo. Wyniki obydwu metaanaliz nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, współczynniki  $p$  dla odpowiednich porównań wyniosły odpowiednio 0,8468 oraz 0,5568. W przypadku pierwszej metaanalizy, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych wyjściowych do obliczeń wykorzystano model efektów stałych ( $p = 0,5279$ ). W drugiej z opisywanych metaanaliz dane wyjściowe cechowały się znaczącą heterogenicznością, stąd w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych ( $p = 0,033$ ).

#### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010*

W ciągu pierwszego tygodnia badania *Pandina 2010* odsetek chorych stosujących leki przeciwko EPS wynosił 5,5% (26/476) w grupie chorych, którzy w 1. dniu badania otrzymali dawkę początkową paliperidonu (150 mg eq.) i 7,5% (12/160) w grupie placebo. Obliczone przez autorów raportu ryzyko względne wskazuje na brak różnic między analizowanymi grupami – RR = 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40). Podobnie dla kolejnego okresu obserwacji (od 8. do 36. dnia próby) różnice pomiędzy grupami paliperidonu w poszczególnych dawkach (25, 100 lub 150 mg eq.; odpowiednio 9%, 9,9% i 6,3%) a pla-

cebo (6,3%) nie były znamienne statystycznie – odpowiednio  $RR = 1,45$  (95% CI: 0,68; 3,10),  $RR = 1,59$  (95% CI: 0,76; 3,35) i  $RR = 1,00$  (95% CI: 0,44; 2,28).

#### 2.5.5.51 Odsetek pacjentów stosujących benzodiazepiny

Informacje na temat powyższego punktu końcowego odnaleziono w publikacji *Pandina 2010*. Odsetek chorych stosujących powyższe leki wynosił od 59% do 67% w grupach paliperydonu w poszczególnych dawkach i 61% w grupie placebo. W publikacji podano, że odsetek ten był podobny do tego obserwowanego na początku badania. Najczęściej stosowaną benzodiazepiną był lorazepam (43-50%).

#### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010*

Informacje na temat odsetka chorych, którzy stosowali benzodiazepiny w ciągu pierwszych 36. dni badania *Pandina 2010* przedstawiono w publikacji *Bossie 2011*. W ciągu pierwszych 7 dni badania w grupie chorych, którzy otrzymali początkową dawkę paliperydonu (150 mg eq.) benzodiazepiny stosowało 51,9% (247/476) chorych a w grupie placebo 50% (80/160) pacjentów – obliczone przez autorów raportu ryzyko względne wskazuje na brak istotnych różnic między grupami ( $RR = 1,04$  [95%: 0,88; 1,25]). W okresie od 8. do 36. dnia badania po podaniu drugiej, właściwej dawki paliperydonu (25, 100 lub 150 mg eq.) benzodiazepiny przyjmowało odpowiednio 42,6% (66/155), 33,5% (54/161) i 40,0% (64/160) chorych w porównaniu do 43,8% (70/160) pacjentów z grupy placebo – obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie, odpowiednio  $RR = 0,97$  (95% CI: 0,75; 1,25),  $RR = 0,77$  (95% CI: 0,58; 1,01) i  $RR = 0,91$  (95% CI: 0,71; 1,18).

#### 2.5.5.52 Reakcje w miejscu iniekcji

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w publikacji *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*. W drugim badaniu autorzy przedstawili informację, że wśród chorych otrzymujących 100 mg eq. paliperydonu pierwsza iniekcja wiązała się z większym zaczerwienieniem, była jednak podobna w przypadku pozostałych dwóch iniekcji paliperydonu i jednocześnie większa niż w grupie otrzymującej placebo; ponadto w publikacji podano, że obrzęk i stwardnienie obserwowano u  $\leq 10\%$  chorych w każdej z grup, jednak była ona częstsza wśród pacjentów stosujących paliperydon. Natomiast w trzeciej próbie podano, że zaczerwienienie, stwardnienie i obrzęk w miejscu iniekcji były nieczęste i łagodne, ich częstość malała z czasem i była podobna w grupie chorych przyjmujących paliperydon (bez względu na dawkę) oraz grupie placebo. W badaniu *Gopal 2010* podano szczegółowe dane na temat częstości reakcji w miejscu iniekcji, które zestawiono w poniższej tabeli, wyniki



istotnie statystycznie wyróżniając pogrubioną czcionką. Jeżeli było to możliwe, obliczone zostały bezwzględne miary efektu w postaci wskaźnika NNH.

Tabela 115. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji; paliperydon vs placebo; badanie Gopal 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	%^	N	n*	%^	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	94	2	2,1%	135	0	0,0%	7,17 (0,65; 79,43); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	97	6	6,2%	135	0	0,0%	<b>18,07 (1,81; 183,02); NNH = 16 (8; 36)</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
Gopal 2010	13 tygodni	30	2	6,6%	135	0	0,0%	<b>22,21 (2,03; 243,88); NNH = 13 (5; 55)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

Na podstawie danych dostępnych w publikacji *Gopal 2010* można stwierdzić, że stosowanie dawek 100 mg eq. oraz 150 mg eq. paliperydonu wiąże się z istotnie częstszym, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, występowaniem działań niepożądanych w miejscu iniekcji. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło dla omawianych porównań odpowiednio 18,07 (95% CI: 1,81; 183,02) oraz 22,21 (95% CI: 2,03; 243,88) i było znamienne statystycznie. Współczynniki NNH dla omawianych porównań równe były odpowiednio 16 (95% CI: 8; 36) oraz 13 (95% CI: 5; 55). Powyższy fakt należy interpretować jako informację, że zastosowanie leczenia paliperydonem w dawce 100 mg eq. przez okres 13 tygodni u 16 chorych wiąże się z wystąpieniem jednej dodatkowej reakcji niepożądanego w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do grupy otrzymującej w tym czasie placebo, natomiast przyjmowanie w tym czasie dawki 150 mg eq. tego leku u 13 chorych wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku reakcji w miejscu iniekcji, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Ponadto w badaniu *Gopal 2010* i *Kramer 2010* stwierdzono, że tolerancja leczenia w miejscu iniekcji była dobra.

#### 2.5.5.2.1 Ból w miejscu iniekcji

Obserwacje dotyczące bólu w miejscu iniekcji zawarte były we wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa paliperydonu próbach klinicznych (*Nasrallah 2010, Kramer 2010, Hough 2010, Pandina*

2010 i Gopal 2010). Pierwsze dwa z cytowanych badań przedstawiają wyniki oceny, klasyfikując wcześniej pacjentów do 3 lub 4 podgrup (Nasrallah 2010, Kramer 2010). Autorzy badania Hough 2010 zaprezentowali odsetki chorych, którzy na końcu okresu obserwacji nie doznawali bólu w miejscu iniekcji. W publikacjach Pandina 2010 i Gopal 2010 dane dotyczące częstości występowania omawianego działania niepożądanego w grupach poszczególnych dawek paliperydonu i placebo zamieszczono na wykresie; w publikacji Pandina 2010 przedstawiono także informacje o tolerancji i ocenie prowadzonej przez badaczy odnośnie powyższego punktu końcowego.

W badaniu Nasrallah 2010 autorzy ocenili ból w miejscu wstrzyknięcia wśród chorych otrzymujących paliperydon jako nieobecny u 86% do 100% chorych, jako łagodny u 0% do 12% pacjentów, natomiast umiarkowany do silnego w 0% do 2% przypadków. Podobne obserwacje stwierdzili oni w odniesieniu do pacjentów otrzymujących placebo, dla których określili pojawiające się dolegliwości jako nieobecne dla 87-100% pacjentów, łagodne dla 0% do 13% chorych, natomiast jako umiarkowane do silnych pośród 0% do 2% badanych.

Autorzy publikacji Kramer 2010 oceniając ból w miejscu wstrzyknięcia u 56% do 71% badanych stwierdzili jego brak, w 24% do 39% przypadków jego łagodne nasilenie, wśród 2% do 12% umiarkowane, a w 0% do 2% obserwacji znaczny stopień dolegliwości bólowych.

W odróżnieniu od powyżej cytowanych wyników, autorzy publikacji Hough 2010 oceniali odsetek osób wolnych od bólu w miejscu iniekcji. Wyniósł on dla grupy paliperydonu 81%, natomiast dla grupy otrzymującej placebo 82% chorych.

W żadnej z trzech opisywanych powyżej publikacji nie odnaleziono informacji dotyczących istotności statystycznej powyższych porównań, jednak odsetki w analogicznych grupach były podobne.

Zarówno w publikacji Pandina 2010, Hough 2010, jak i Kramer 2010 podano, że nasilenie bólu ocenione przez badaczy w poszczególnych grupach paliperydonu i placebo było podobne, a w dwóch pierwszych próbach także, że jego tolerancja w miejscu iniekcji była dobra.

Dodatkowo w dwóch badaniach, które włączono do analizy bezpieczeństwa (Gopal 2010 oraz Pandina 2010) odsetki chorych z poszczególnych grup paliperydonu, u których odnotowano ból w miejscu iniekcji przedstawiono w formie wykresu. Dane uzyskane z tych badań umożliwiły porównanie paliperydonu w dawce 25, 50, 100 oraz 150 mg eq. z placebo – informacje na temat odsetka pacjentów, u których odnotowano ból w miejscu iniekcji przedstawiono w tabeli poniżej, dla każdego porównania (paliperydon vs placebo) obliczono ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego. Istotne statystycznie wyniki przedstawiono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 116. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n*	% <sup>^</sup>	N	n*	% <sup>^</sup>	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160	14	8,79%	164	6	3,67%	2,39 (0,98; 5,91); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	2	2,14%	135	0	0,00%	7,17 (0,65; 79,43); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	6	6,23%	135	0	0,00%	<b>18,07 (1,81; 183,02); NNH = 16 (8; 36)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	10	6,09%	164	6	3,67%	1,66 (0,64; 4,30); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	2	6,64%	135	0	0,00%	<b>22,21 (2,03; 243,88); NNH = 13 (5; 55)</b>
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	13	7,99%	164	6	3,67%	2,18 (0,88; 5,44); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

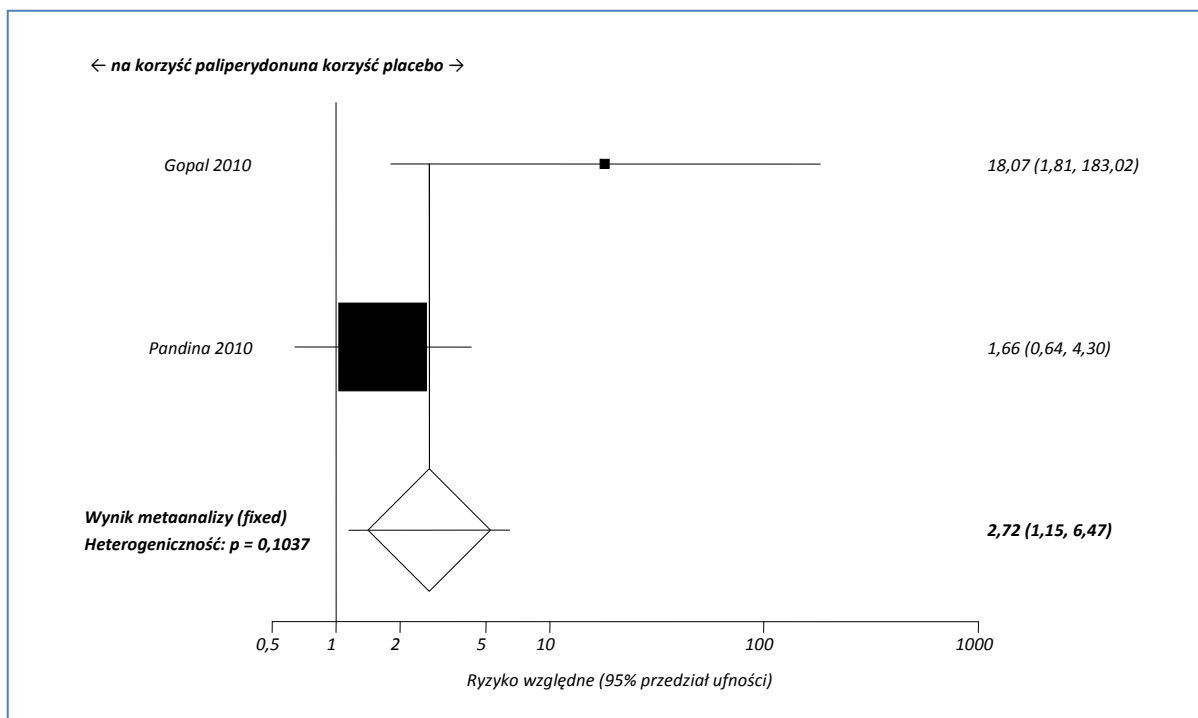
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

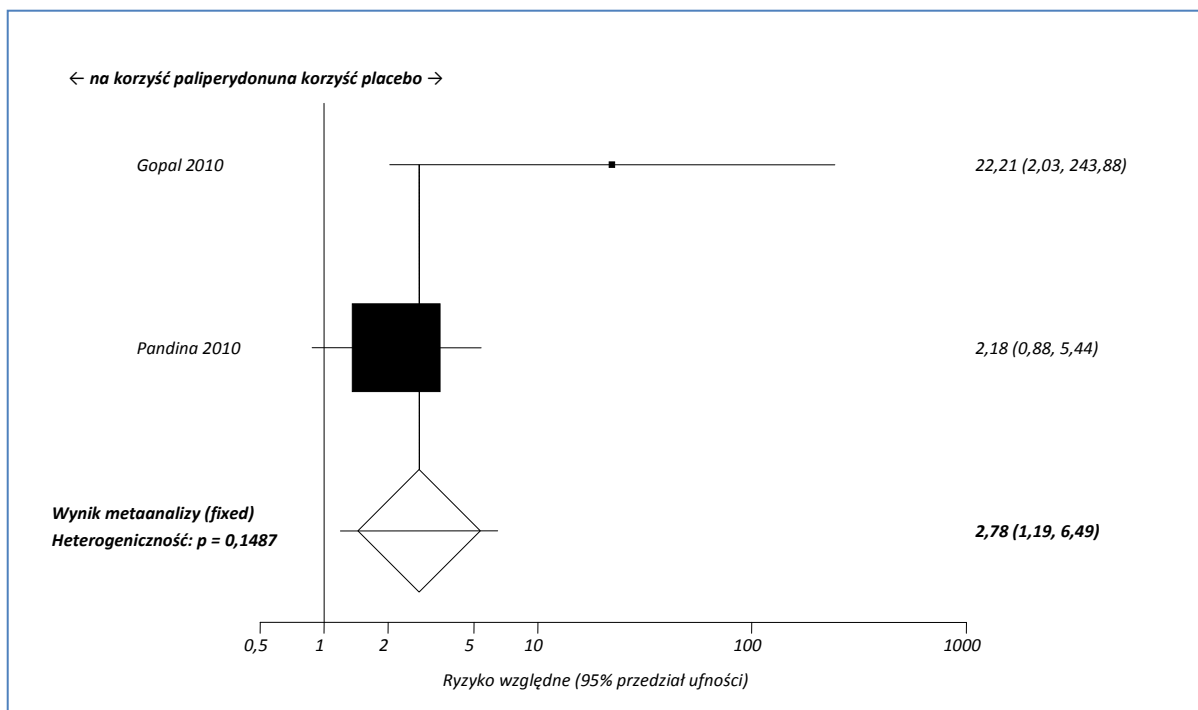
Odsetki pacjentów, u których odnotowano ból w miejscu iniekcji były niskie, i w większości przypadków obserwowane różnice wobec grupy placebo były nieistotne statystycznie. Znamienny wynik obliczeń ryzyka względnego obserwowano w przypadku porównania paliperydonu w dawce 100 oraz 150 mg eq. z placebo (badanie *Gopal 2010*). W przypadku niższej z tych dawek ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było około 18 razy wyższe niż w grupie placebo: RR = 18,07 (95% CI: 1,81; 183,02), co było znamienym statystycznie wynikiem. W przypadku paliperydonu w dawce 150 mg eq., ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było wyższe w stosunku do grupy placebo ponad 22-krotnie: RR = 22,21 (95% CI: 2,03; 243,88), wynik ten był istotny statystycznie.

Wykorzystując dane z obydwu badań, wykonano metaanalizę ryzyka względnego wystąpienia bólu w miejscu iniekcji w przypadku podania paliperydonu w dawce 100 lub 150 mg eq., wobec placebo. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 103. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Wykres 104. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Paliperydon zarówno w dawce 100, jak również 150 mg eq. częściej wywoływał ból w miejscu iniekcji niż placebo – ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w przypadku obu dawek było prawie trzykrotnie wyższe niż w grupie placebo, a wyniki obliczeń ryzyka względnego wyniosły 2,72 (95% CI:

1,15; 6,47) dla paliperydonu w dawce 100 mg eq., oraz 2,78 (95% CI: 1,19; 6,49) dla leku w wyższej dawce; obydwie wyniki były znamienne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0234$  oraz  $p = 0,0184$ ). Wskaźniki NNH dla obydwu porównań wyniosły odpowiednio 25 (95% CI: 15; 200) oraz 21 (95% CI: 11; 334), więc lecząc 25 lub 21 chorych paliperydonem w dawce odpowiednio 100 lub 150 mg eq., ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu iniekcji, niż w przypadku podawania placebo. W obydwu przypadkach obliczenia wykonano wykorzystując model efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych (odpowiednio  $p = 0,1037$  oraz  $p = 0,1487$  dla porównania dawek 100 oraz 150 mg eq. paliperydonu z placebo).

### Analizy post-hoc badania *Pandina 2010*

W tabeli poniżej umieszczono dane o częstości występowania bólu w miejscu iniekcji w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i w podgrupie chorych przyjmujących rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (odpowiednio publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 117. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie *Pandina 2010* (publikacje *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	10	13,9%	83	5	6,0%	2,31 (0,87; 6,21); NS
<i>Sliwa 2011</i>		53	4	7,6%	57	3	5,3%	1,43 (0,37; 5,52); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	72	2	2,8%	83	5	6,0%	0,46 (0,11; 1,99); NS
<i>Sliwa 2011</i>		58	5	8,6%	57	3	5,3%	1,64 (0,45; 6,00); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Alphs 2011</i>	13 tygodni	85	7	8,2%	83	5	6,0%	1,37 (0,48; 3,95); NS
<i>Sliwa 2011</i>		48	2	4,2%	57	3	5,3%	0,79 (0,16; 3,81); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Na podstawie danych z obu analiz *post-hoc* badania *Pandina 2010* nie można stwierdzić by ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było różne pomiędzy lekiem (w trzech analizowanych dawkach) a placebo zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim, jak i w podgrupie chorych z objawami choroby pomimo leczenia doustnego rysperydonem – wynik obli-

czonego ryzyka względnego dla każdego z porównań nie był znamieny statystycznie. Podobne rezultaty otrzymano w analizie dla populacji ogólnej badania.

W publikacji *Bossie 2011* podano natomiast, że w ciągu 7. pierwszych dni badania ból w miejscu iniekcji był jednym z trzech działań niepożądanych poza pobudzeniem i bólem głowy, które występowały u  $\geq 2\%$  chorych leczonych paliperydonem oraz u większego odsetka chorych z grupy paliperydonu w porównaniu do grupy placebo – odpowiednio 6,7% vs 3,8%, jednak różnice między grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, RR = 1,79 (95% CI: 0,764; 4,208). Podobnie nieistotną różnicę w częstości występowania bólu w miejscu iniekcji pomiędzy paliperydonem a placebo stwierdzono w tym samym okresie obserwacji w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat) – RR = 2,0 (95% CI: 0,25; 16,37), odpowiednio 5,5% vs 2,7% (*Bossie 2011a*).

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że w okresie od 8. do 36. dnia badania większy odsetek chorych z bólem w miejscu iniekcji odnotowano w grupie paliperydonu w dawce 100 mg eq. w porównaniu do placebo (odpowiednio 2,5% vs 1,3%). Obserwowano różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,99 (95% CI: 0,369; 10,699).

#### 2.5.5.52.2 Ból w miejscu iniekcji oceniany wg skali VAS

Ocenę bólu w miejscu iniekcji, przeprowadzoną przy pomocy subiektywnej skali VAS (z ang. *Visual Analogue Scale*), przedstawili jedynie autorzy publikacji *Nasrallah 2010*. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 118. Ból w miejscu iniekcji oceniany wg skali VAS; paliperydon vs placebo; badanie *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	N	Paliperydon			N	Placebo			MD zmian (95% CI)*
			dzień 1 [mm]	dzień 92 [mm]	zmiana* [mm]		dzień 1 [mm]	dzień 92 [mm]	zmiana* [mm]	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>										
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	6,9	0,7	- 6,2	127	8,3	1,2	-6,1	bd.
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>										
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	6,6	3,5	- 3,1	127	8,3	1,2	-6,1	bd.
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>										
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	5,8	1,4	- 4,4	127	8,3	1,2	-6,1	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Ból w miejscu iniekcji oceniany subiektywnie przez chorych wg skali VAS był w pierwszym dniu obserwacji wyższy we wszystkich grupach otrzymujących placebo, w porównaniu do chorych otrzymujących paliperydon. Obserwacja w dniu 92., na końcu okresu objętego badaniem, dała odmienne rezultaty. Chorzy przyjmujący paliperydon w dawkach 50 oraz 100 mg eq. zgłaszali większe niż grupa placebo dolegliwości bólowe w miejscu iniekcji, natomiast grupa przyjmująca 25 mg eq. paliperydonu nadal opisywała swoje dolegliwości jako mniejsze w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Redukcja dolegliwości oceniana przy pomocy skali VAS była większa w grupie placebo niż wśród chorych otrzymujących paliperydon, można jednak przypuszczać, że jest to wywołane większą wyjściową oceną dolegliwości bólowych przez chorych otrzymujących placebo.

### 2.5.5.53 Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy

Dane dotyczące działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy przedstawione zostały w badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. W badaniu *Hough 2010* podano jedynie, że częstość tych zdarzeń była niska i wynosiła 4%. Dostępne szczegółowe wyniki zestawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 119. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperydon (łącznie dla wszystkich dawek) vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon łącznie dla wszystkich dawek</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	221	5**	2%	135	3**	2%	1,02 (0,27; 3,82); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	488	0	0%	164	0	0%	NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	390	0	0%	127	0	0%	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego z grupy placebo, obciążeni byli cukrzycą w wywiadzie;

NS nieistotne statystycznie.

Obserwacje dotyczące wpływu stosowania paliperydonu na częstość działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy nie były jednoznaczne. Autorzy publikacji *Gopal 2010* zaobserwowali podobną niewielką częstość omawianego punktu końcowego w grupie przyjmującej paliperydon, jak i w grupie placebo, ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 1,02 (95% CI: 0,27; 3,81). Jednak autorzy badania zaznaczają, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił ten punkt końcowy, z wyjątkiem jednego z grupy placebo, obciążeni byli cukrzycą w wywiadzie. Z drugiej strony, autorzy badań *Pandina 2010* oraz *Nasrallah 2010* nie odnotowali żadnego przypadku działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy, zarówno w grupie otrzymującej paliperydon, jak i placebo. W próbie *Pandi-*

na 2010 nie zaobserwowano także istotnych klinicznie zmian w stężeniu glukozy na czczo w porównaniu do wartości początkowych w żadnej z analizowanych grup paliperydonu.

### **Analizy post-hoc badania *Pandina 2010***

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (*Alphs 2011*) istotne statystycznie różnice w zmianie stężenia glukozy w osoczu od wartości początkowej zaobserwowano dla porównania paliperydonu w dawce 25 i 100 mg eq. z placebo (odpowiednio: 0,05 [SE: 0,16] mmol/l,  $p = 0,033$  i 0,02 [SE: 0,16] mmol/l,  $p = 0,049$  vs -0,31 [SE: 0,17] mmol/l). W przypadku najwyższej dawki odnotowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: -0,13 (SE: 0,2) mmol/l,  $p = 0,253$  vs placebo. Z kolei w publikacji *Sliwa 2011* podano, że w podgrupie pacjentów z objawami choroby mimo leczenia doustnym rysperydonem różnice zmian w średnim stężeniu glukozy na czczo nie były istotne między grupami poszczególnych dawek paliperydonu a placebo.

#### **2.5.5.54 Działania niepożądane związane z prolaktyną**

##### **2.5.5.54.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z prolaktyną**

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z prolaktyną, jako oddzielne działanie niepożądane rozpatrywano tylko w jednym badaniu, *Hough 2010*. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których takie działania niepożądane wystąpiły, zestawiono w tabeli poniżej. Obliczono również ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z prolaktyną w grupie otrzymującej aktywną interwencję, wobec grupy placebo.

*Tabela 120. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	5	2%	203	3	1%	1,65 (0,44; 6,19); NS

Dane przedstawione przez autorów badania *Hough 2010* nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ocenianych łącznie działań niepożądanych związanych z prolaktyną pomiędzy grupami przyjmującymi paliperydon oraz grupą placebo.



### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2010*

W publikacji *Bossie 2011* podano, że zarówno w pierwszym tygodniu badania *Pandina 2010*, jak i od 8. do 36. dnia próby w każdej z analizowanych grup działania niepożądane potencjalnie związane z prolaktyną występowały z częstością mniejszą niż 2%.

#### 2.5.5.54.2 Zmiana stężenia prolaktyny w surowicy

Zmiana stężenia prolaktyny jest jednym z głównych działań niepożądanych neuroleptyków, związana ściśle z ich mechanizmem działania na receptory dopaminergiczne. Parametr ten oceniany był we wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa paliperydonu próbach klinicznych: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Autorzy badań *Gopal 2010* oraz *Nasrallah 2010* nie przedstawili struktury płci w grupach pacjentów włączonych do oceny bezpieczeństwa, dlatego do ustalenia liczebności odpowiednich podgrup wykorzystane zostały charakterystyki populacji, w której oceniano skuteczność interwencji. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli, wyróżniając wyniki istotne statystycznie pogrubioną czcionką.

Tabela 121. Zmiana średniego stężenia prolaktyny mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych (grupa kobiet); paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie (grupa kobiet)	Okres obser- wacji	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*
		n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	
<b>Paliperydon łącznie dla wszystkich dawek</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	bd.	4,72-37,24	bd.	bd.	bd.	bd.	-
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	96	12,7	28,64	92	- 16,6	28,70	<b>29,30 (21,10; 37,49)</b>
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	45*	9,3	5,5	47*	-8,8	7,4	<b>18,10 (15,43; 20,77)</b>
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	28*	32,04	23,64	39*	-11,21	28,99	<b>43,25 (30,19; 56,31)</b>
<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	22	33,5**	11-769***	29	8,0**	3-180***	-
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	34*	35,1	6,7	47*	-8,8	7,4	<b>43,90 (40,76; 47,04)</b>

Badanie (grupa kobiet)	Okres obser- wacji	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*
		n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	33*	40,17	48,07	39*	-11,21	28,99	<b>51,38</b> (33,35; 69,41)
<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	29	66,5**	9-228***	29	8,0**	3-180***	-
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	46*	43,6	7,7	47*	-8,8	7,4	<b>52,40</b> (49,35; 55,45)
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	8*	62,33	29,32	39*	-11,21	28,99	<b>73,54</b> (51,45; 95,63)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 \*\* mediana wyniku;  
 \*\*\* zakres.

Tabela 122. Zmiana średniego stężenia prolaktyny mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych (grupa mężczyzn); paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.

Badanie (grupa mężczyzn)	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*
		n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	
<b>Paliperydon (łącznie dla wszystkich dawek)</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tyg.	bd.	3,73-13,15	bd.	bd.	bd.	bd.	-
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	109	3,7	15,70	111	-9,2	12,36	<b>12,90</b> (9,17; 16,63)
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	85*	4,0	2,4	78*	-2,1	1,7	<b>6,10</b> (5,46; 6,74)
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	66*	7,13	10,33	96*	1,20	9,99	<b>5,93</b> (2,76; 9,10)
<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	56	18,0**	6-54***	53	6,0**	2-33***	-
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	94*	6,8	2,2	78*	-2,1	1,7	<b>8,90</b> (8,30; 9,50)
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	63*	15,10	13,92	96*	1,20	9,99	<b>13,90</b> (10,18; 17,62)

Badanie (grupa mężczyzn)	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*
		n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	
<i>Kramer 2010</i>	9 tyg.	54	30,0**	9-93***	53	6,0**	2-33***	–
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tyg.	85*	10,4	2,2	78*	-2,1	1,7	<b>12,50</b> <b>(11,90; 13,11)</b>
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tyg.	22*	15,21	14,08	96*	1,20	9,99	<b>14,01</b> <b>(8,99; 19,03)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

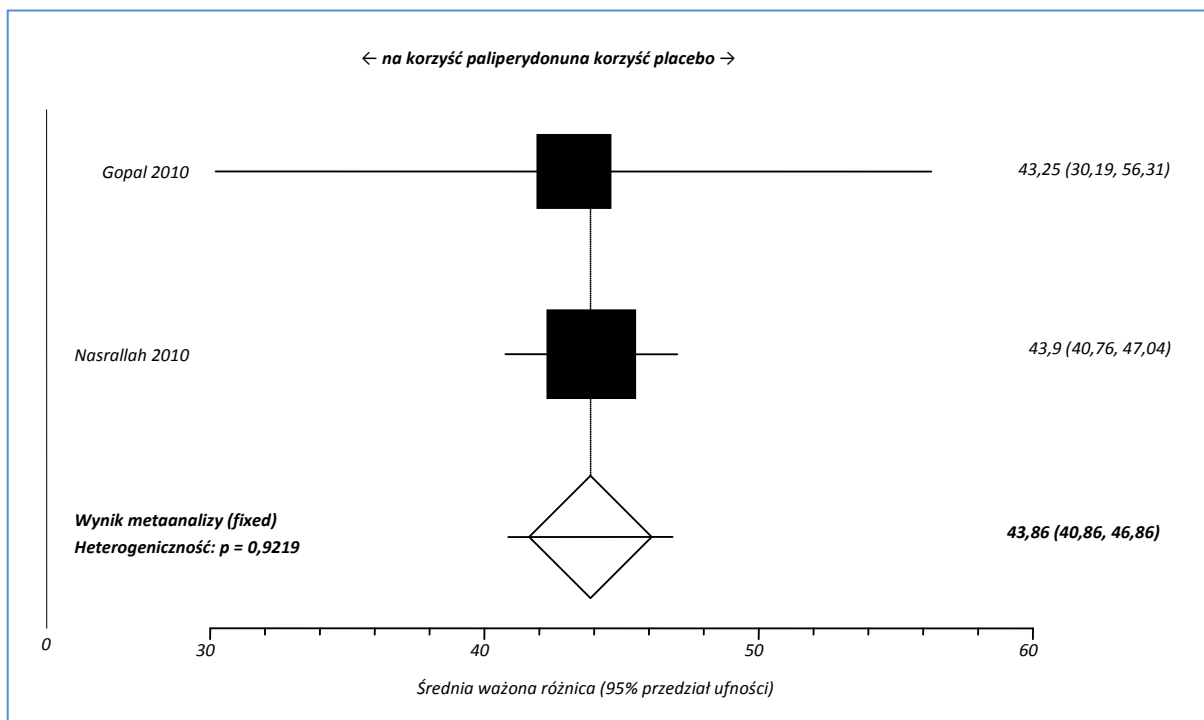
\*\* mediana wyniku;

\*\*\* zakres.

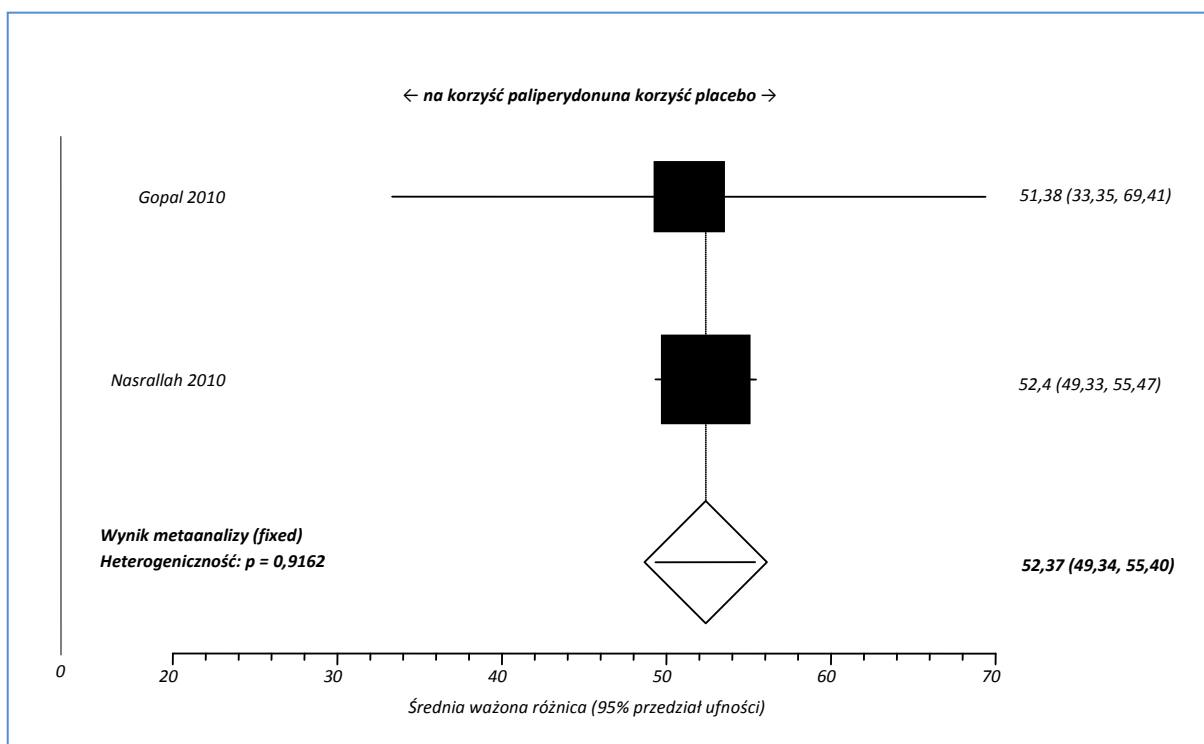
W każdym z analizowanych badań, niezależnie od dawki przyjmowanego leku oraz płci pacjenta, obserwowano wzrost stężenia prolaktyny u chorych otrzymujących paliperydon, który był znacznie większy niż w grupie placebo. W przypadku gdy analizowane dane umożliwiały obliczenie różnicy pomiędzy paliperydonem a placebo, wynik zawsze był istotny statystycznie, wskazując na pogorszenie stanu chorego (zwiększone wydzielanie prolaktyny) w grupie otrzymującej aktywną interwencję.

Wykorzystując dane z analizowanych badań, przeprowadzono metaanalizę różnicy zmian od wartości wyjściowej stężenia prolaktyny pomiędzy grupą paliperydonu a placebo, zarówno dla podgrupy mężczyzn, jak i kobiet. Wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 105. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa kobiet); paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.

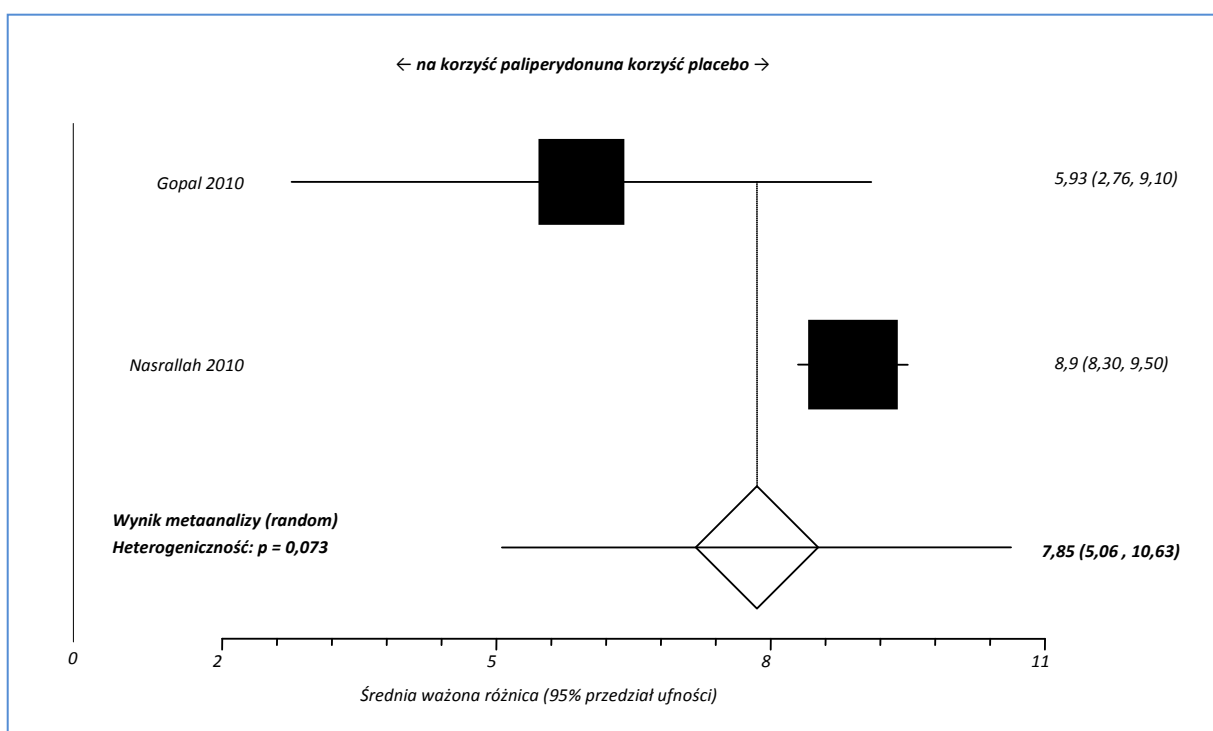


Wykres 106. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa kobiet); paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.

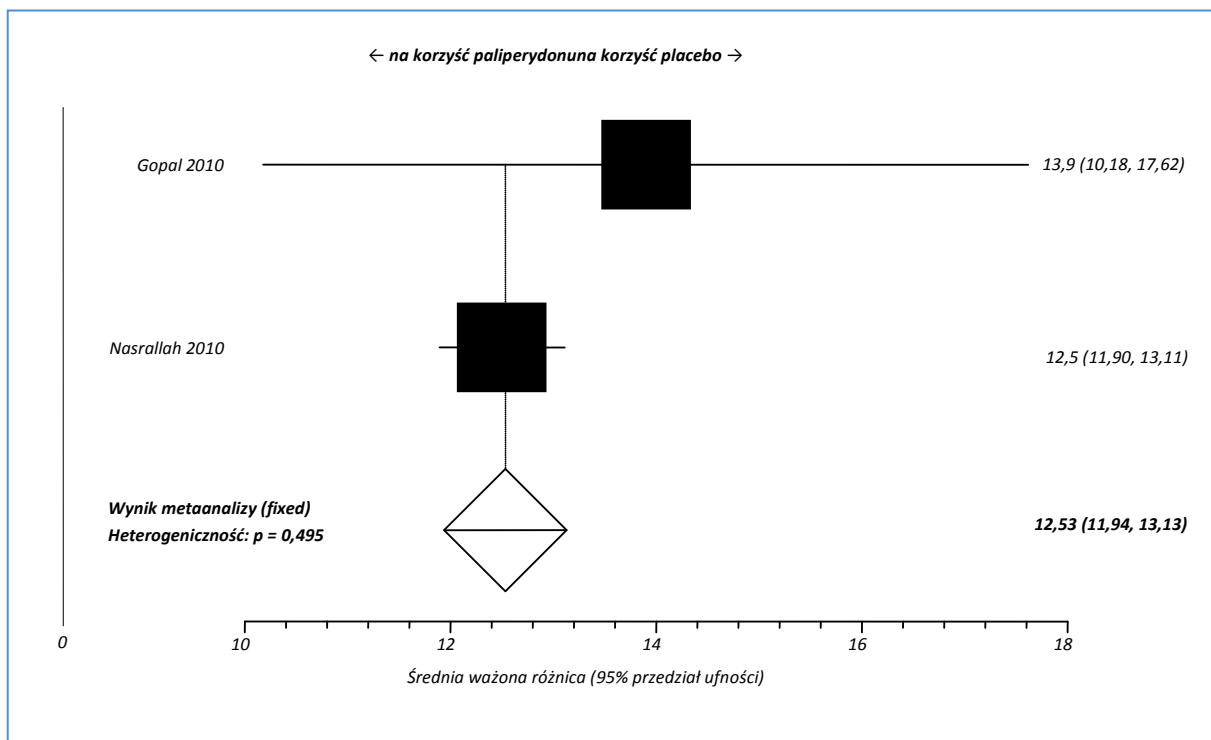


W podgrupie kobiet paliperydon zarówno w dawce 50, jak również 100 mg eq. powodował istotne zwiększenie wydzielania hormonu prolaktyny – różnica w zmianie od wartości wyjściowej stężenia tego związku pomiędzy grupą aktywnej interwencji a placebo wyniosła 43,86 ng/ml (95% CI: 40,86; 46,86) dla mniejszej, oraz 52,37 ng/ml (95% CI: 49,34; 55,40) dla większej dawki – obydwa wyniki były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$  dla obydwu porównań). W obydwu przypadkach test heterogeniczności analizowanych danych okazał się nieistotny ( $p = 0,9219$  oraz  $p = 0,9162$ ), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

Wykres 107. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa mężczyzn); paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 108. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa mężczyzn); paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



W podgrupie mężczyzn stwierdzono, że paliperydon w dawkach 50 oraz 100 mg eq., w porównaniu do placebo istotnie zwiększa stężenie prolaktyny, jednak obserwowany efekt był dużo mniejszy niż w przypadku podgrupy kobiet – różnice pomiędzy aktywną interwencją a placebo wyniosły 7,85 (95% CI: 5,06; 10,63) dla grupy otrzymującej lek w dawce 50 mg eq., oraz 12,53 (95% CI: 11,94; 13,13) dla grupy leczonej paliperydonem w dawce 100 mg eq., obydwa wyniki były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$  dla obydwu porównań). W przypadku porównania dawki 50 mg eq. z placebo odnotowano istotną heterogeniczność analizowanych danych ( $p = 0,073$ ), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych. Porównanie leku w wyższej dawce nie niosło ze sobą znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,495$ ), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

#### Analizy post-hoc badania *Pandina 2010*

Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące zmiany stężenia prolaktyny (mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych) w podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i podgrupie z objawami choroby pomimo leczenia doustnym rysperydonem z badania *Pandina 2010* (odpowiednio *Alphs 2011* i *Sliwa 2011*).

Tabela 123. Zmiana średniego stężenia prolaktyny mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).

Badanie Pandina 2010	Płeć	Paliperydon			Placebo			MD (95% CI)*; p
		n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	n	zmiana średniego stężenia [ng/ml]	SD	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
Alphs 2011	mężczyźni	50	1,3	27,58*	56	-25,0	30,68*	26,30 (15,14; 37,46); p < 0,001
	kobiety	22	17,8	76,45*	27	-45,9	88,85*	63,70 (16,67; 110,73); p = 0,001
Sliwa 2011	mężczyźni	39	-1,9	21,86*	39	-12,6	20,61*	10,70 (1,27; 20,13); p = 0,0105
	kobiety	14	19,1	74,83*	18	-62,0	79,76*	81,10 (26,86; 135,34); p = 0,0022
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Alphs 2011	mężczyźni	46	0,6	27,80*	56	-25,0	30,68*	25,60 (14,13; 37,07); p < 0,001
	kobiety	25	17,8	84,00*	27	-45,9	88,85*	63,70 (16,61; 110,79); p < 0,001
Sliwa 2011	mężczyźni	38	6,0	22,19*	39	-12,6	20,61*	18,60 (9,04; 28,16); p < 0,0001
	kobiety	20	0,85	80,05*	18	-62,0	79,76*	62,85 (11,96; 113,74); p = 0,0105
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
Alphs 2011	mężczyźni	60	2,6	30,21*	56	-25,0	30,68*	27,60 (16,52; 38,68); p < 0,001
	kobiety	25	42,9	89,50*	27	-45,9	88,85*	88,80 (40,30; 137,30); p < 0,001
Sliwa 2011	mężczyźni	27	6,9	20,26*	39	-12,6	20,61*	19,50 (9,46; 29,54); p < 0,0001
	kobiety	21	29,2	85,69*	18	-62,0	79,76*	91,20 (38,94; 143,46); p = 0,0003

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (*Alphs 2011*) zaobserwowano, że zarówno wśród badanych kobiet, jak i mężczyzn stężenie prolaktyny zwiększyło się znamienne w grupach poszczególnych dawek paliperydonu (25, 100 i 150 mg eq.) względem placebo ( $p \leq 0,001$ ). Podobne rezultaty uzyskano w analizie pacjentów z objawami choroby pomimo doustnego leczenia rysperydonem (*Sliwa 2011*) – w grupie kobiet wartości  $p$  dla powyższych dawek paliperydonu w odniesieniu do placebo wynosiły odpowiednio 0,0105,  $< 0,0001$  i  $< 0,0001$ , a w grupie mężczyzn 0,0022, 0,0105 i 0,0003.

#### 2.5.5.54.3 Zaburzenia wzrodu

Zaburzenia wzrodu były działaniem niepożądanym, które przedstawiono w trzech badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa: *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010*. W przypadku badania *Kramer 2010* działanie to zostało uznane za związane z prolaktyną. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej, obliczając ryzyko względne wystąpienia zaburzeń wzrodu u chorych otrzymujących paliperydon w poszczególnych dawkach, wobec grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Obliczenia wykonano dla populacji ogólnej prób, gdyż odsetki mężczyzn w poszczególnych grupach badań były podobne i wahały się w przedziale 63%-69%.

Tabela 124. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia wzrodu; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	0	0%	127	1*	1%	0,33 (0,03; 3,93); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	0	0%	135	1	0,7%*	0,48 (0,04; 5,75); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1^^	1,3%*^	84	0	0%	3,19 (0,27; 38,56); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	0	0%	127	1*	1%	0,33 (0,03; 3,96); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	1	1%	135	1	0,7%*	0,46 (0,04; 5,57); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	1*	1%	127	1*	1%	0,97 (0,10; 9,23); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	0	0%	135	1	0,7%*	1,48 (0,12; 17,42); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;



<sup>^</sup> biorąc pod uwagę samych mężczyzn z tej grupy odsetek ten wynosił 1,8%;

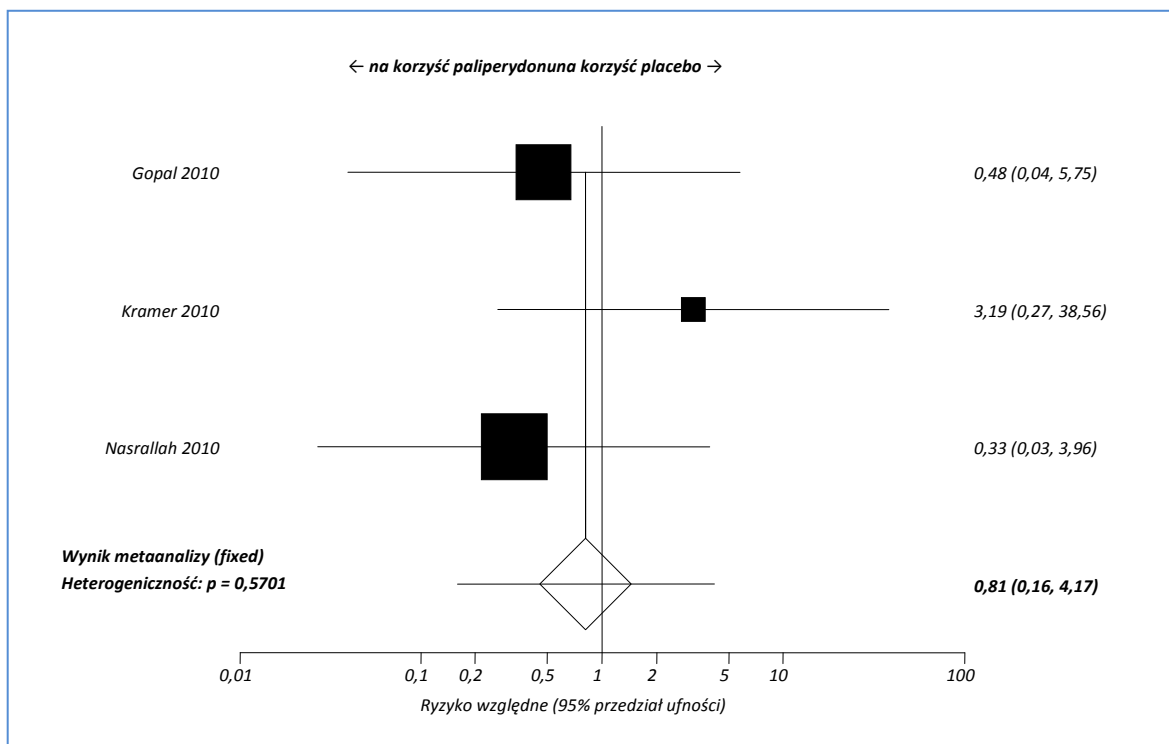
<sup>^^</sup> w pozostałych grupach paliperydonu nie obserwowano przypadków analizowanego działania niepożądanego;

NS nieistotne statystycznie.

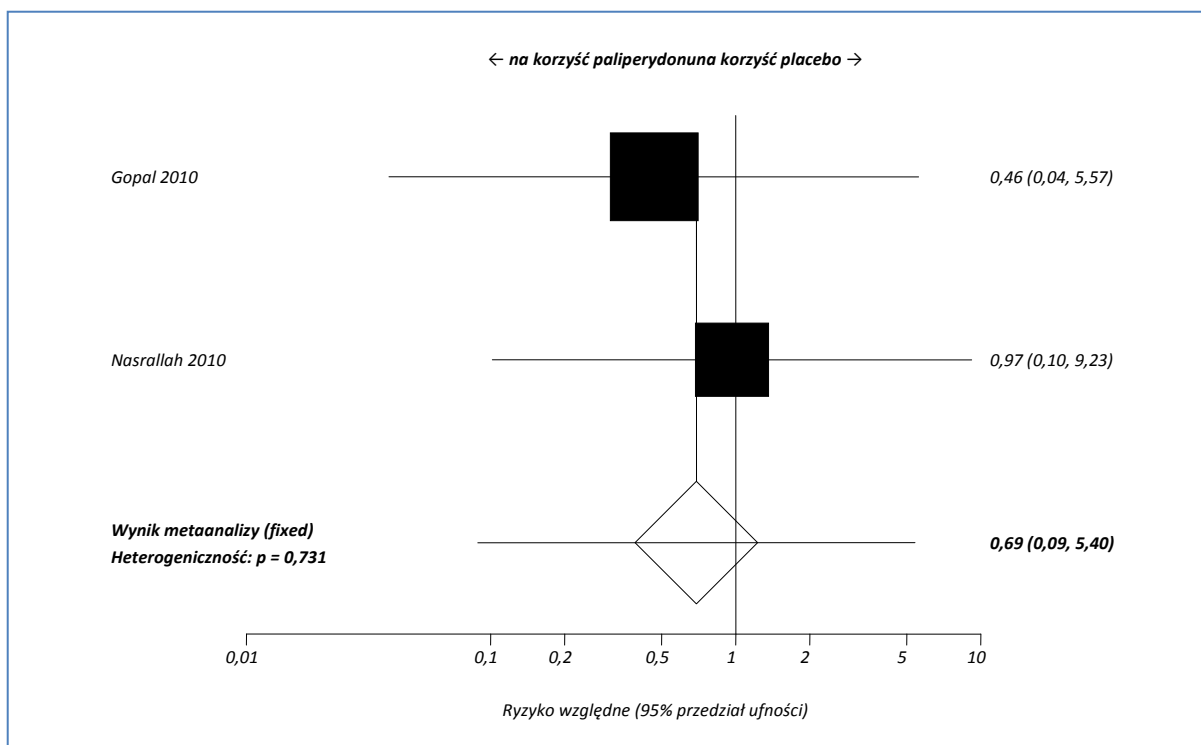
Zaburzenia wzrodu nie były częstym działaniem niepożądanym, zarówno w grupie otrzymującej paliperydon, jak również placebo. W badaniu *Kramer 2010* odsetek chorych, u których takie zaburzenia wystąpiły wyniosły 1,3% w grupie otrzymującej lek w dawce 50 mg eq., przy braku tego zdarzenia w grupie kontrolnej. W dwóch pozostałych badaniach (*Gopal 2010* i *Nasrallah 2010*) nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń wzrodu w grupie chorych przyjmujących paliperydon w dawce 50 mg eq., a jedynie 1 przypadek w grupie placebo. Dla porównania większej dawki leku (100 mg eq.), odsetki chorych z zaburzeniami wzrodu wyniosły 0,7% w grupie placebo (odsetek dotyczy całej badanej grupy), przy braku zdarzeń w grupie otrzymującej paliperydon w badaniu *Gopal 2010*, oraz po 1% w obydwu grupach badania *Nasrallah 2010* (odsetki dotyczą całej badanej grupy). Zaburzeń wzrodu nie obserwowano także dla największej dawki leku (150 mg eq.) w badaniu *Gopal 2010*. Nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było znamienne różnie pomiędzy lekiem a kontrolą – wyniki obliczonego ryzyka względnego dla każdego z porównań okazały się nieistotne statystycznie.

Wykorzystując dane z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010* oraz *Nasrallah 2010* przeprowadzono meta-analizy ryzyka wystąpienia zaburzeń wzrodu w grupie pacjentów otrzymujących paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. wobec grupy placebo, ich wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 109. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń wzroku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 110. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń wzroku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010.



Wynik metaanaliz wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia zaburzeń wzroku zarówno w grupie paliperydonu 50, jak i 100 mg eq. wobec w grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,81 (95% CI: 0,16;

4,17) i RR = 0,69 (95% CI: 0,09; 5,40), co nie było znaczącymi statystycznie wynikami ( $p = 0,8057$  i  $p = 0,7233$ ). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (odpowiednio  $p = 0,5701$  i  $p = 0,731$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### 2.5.5.54.4 Zmniejszenie popędu płciowego

Dane z badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* dotyczące liczby i odsetka pacjentów doświadczających zmniejszenia popędu płciowego zamieszczono w tabeli poniżej. W przypadku znaczących wyników, wyeksponowano je pogrubioną czcionką.

*Tabela 125. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie popędu płciowego; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	130	0	0%	127	1*	1%	0,33 (0,03; 3,93); NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	129	0	0%	127	1*	1%	0,33 (0,03; 3,96); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	0	0%	127	1*	1%	0,32 (0,03; 3,90); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165	1 <sup>^</sup>	0,6%*	164	0	0%	2,98 (0,25; 36,17); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

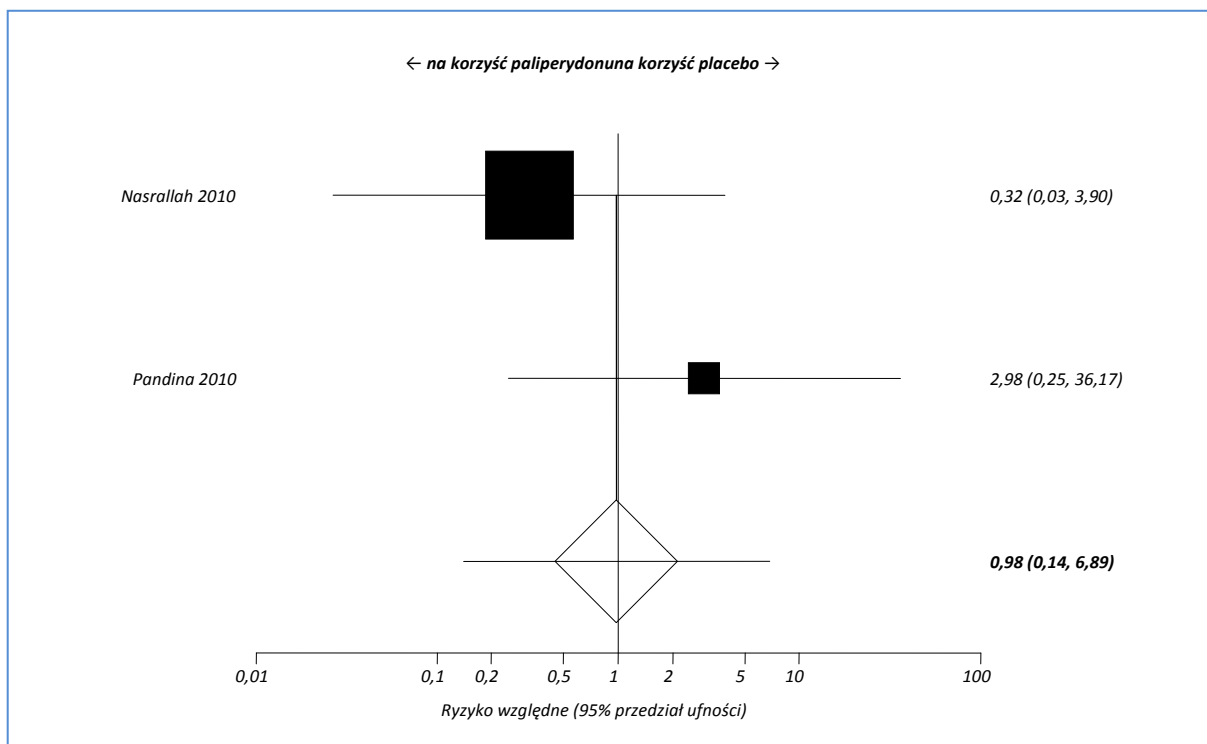
<sup>^</sup> w pozostałych grupach paliperydonu nie obserwowano przypadków analizowanego działania niepożądanego;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Nasrallah 2010* jedyny przypadek zmniejszenia popędu płciowego odnotowano w grupie kontrolnej, natomiast w próbie *Pandina 2010* to działanie niepożądane obserwowano w grupie chorych przyjmujących paliperydon w dawce 100 mg eq. Na podstawie obliczeń dla przedstawionych porównań nie stwierdzono znaczących różnic między badanymi grupami w ocenie częstości występowania zmniejszenia popędu płciowego.

Dane z badań *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy częstości zmniejszenia popędu płciowego w grupie chorych przyjmujących paliperydon w dawce 100 mg eq. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Wykres 111. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszenia popędu płciowego; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.



Porównanie leku w dawce 100 mg eq. z placebo nie wykazało znamiennej różnicy – zarówno leczenie, jak i jego brak w podobny sposób wpływały na prawdopodobieństwo zmniejszenia popędu płciowego, RR = 0,98 (95% CI: 0,14; 6,89), i wynik ten nie był statystycznie istotny (p = 0,9852). Z uwagi na nieistotny wynik testu heterogeniczności (p = 0,3347), w obliczeniach użyto model efektów stałych.

#### Analizy post-hoc badania Pandina 2010

W publikacji Bossie 2011a podano, że w ciągu całego okresu obserwacji w podgrupie chorych z diagnozą schizofrenii postawioną niedawno (≤ 5 lat) nie stwierdzono żadnego przypadku zmniejszenia popędu seksualnego.

#### 2.5.5.54.5 Zaburzenia seksualne

Częstość występowania zaburzeń seksualnych przedstawiono jedynie w badaniu Nasrallah 2010. Wszystkie informacje na temat powyższego punktu końcowego zebrano w poniższej tabeli, zaznaczając przy tym pogrubionym drukiem wyniki istotne statystycznie.

Tabela 126. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia seksualne; paliperydon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	N*	%	N	N*	%	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	129	1 <sup>^</sup>	1%	127	0	0%	2,95 (0,25; 35,80); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Nasrallah 2010	13 tygodni	131	2 <sup>^</sup>	2%	127	0	0%	4,85 (0,44; 53,77); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w pozostałych grupach paliperydonu nie obserwowano przypadków analizowanego działania niepożądanego;

NS nieistotne statystycznie.

Przypadki zaburzeń seksualnych odnotowano w badaniu *Nasrallah 2010* jedynie u pacjentów z grup paliperydonu. Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń seksualnych obliczone dla danych z tego badania dla poszczególnych dawek paliperydonu (50 i 100 mg eq.) wyniosło odpowiednio 2,95 (95% CI: 0,25; 35,80) i 4,85 (95% CI: 0,44; 53,77). Wyniki nie są znamienne statystycznie, zatem nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego.

#### 2.5.5.54.6 Zaburzenia ejakulacji

Zaburzenia ejakulacji zostały opisane jedynie w publikacji *Pandina 2010*. Wszelkie dane dotyczące tego działania niepożądanego przedstawiono w tabeli poniżej – wyniki znamienne wyeksponowano pogrubioną czcionką.

Tabela 127. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ejakulacji; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 25 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	160**	1	0,6%*	164**	1	0,6%*	1,03 (0,11; 9,77); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	165**	0	0%	164**	1	0,6%*	0,50 (0,04; 6,63); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163**	0	0%	164**	1	0,6%*	0,50 (0,04; 6,71); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* z uwagi na brak danych o odsetku mężczyzn w poszczególnych grupach badania analizę wykonano dla łącznej liczby pacjentów;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z analizowanych porównań (25, 100 lub 150 mg eq. vs placebo) ryzyko względne wystąpienia zaburzeń ejakulacji obliczone na podstawie danych z badania *Pandina 2010* nie było znamienne statystycznie – odpowiednio RR = 1,03 (95% CI: 0,11; 9,77), RR = 0,50 (95% CI: 0,04; 6,63) i RR = 0,50 (95% CI: 0,04; 6,71).

### Analizy post-hoc badania *Pandina 2010*

Zarówno w analizie dla podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim (*Alphs 2011*), jak i w podgrupie pacjentów przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*) zaobserwowano 1 przypadek zaburzeń ejakulacji (potencjalnie związany ze wzrostem stężenia prolaktyny), który wystąpił u chorego leczonego paliperydonem w dawce 25 mg eq. Z kolei w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (<5 lat) przypadek omawianego działania niepożądanego stwierdzono tylko u 1 pacjenta z grupy placebo (*Bossie 2011a*, *Pandina 2010*).

#### 2.5.5.54.7 Mlekotok

Mlekotok zaobserwowano u pacjentów z czterech spośród pięciu analizowanych badań: *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*. Dane dotyczące tego działania niepożądanego zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki znamienne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 128. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił mlekotok; paliperydon vs placebo; badania *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	113 tygodni	94	0	0%	135	1*	0,7%	0,48 (0,04; 5,75); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	79	1	1,3%* <sup>^</sup>	84	0	0%	3,19 (0,27; 38,56); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	0	0%	135	1*	0,7%	0,46 (0,04; 5,57); NS
<i>Kramer 2010</i>	9 tygodni	84	1	1,2%* <sup>^^</sup>	84	0	0%	3,00 (0,25; 36,29); NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	1* <sup>^^^</sup>	1%	127	0	0%	2,91 (0,24; 35,26); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	0	0%	135	1*	0,7%	1,48 (0,12; 17,42); NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	1 <sup>^^^</sup>	0,6%*	164	0	0%	3,02 (0,25; 36,61); NS

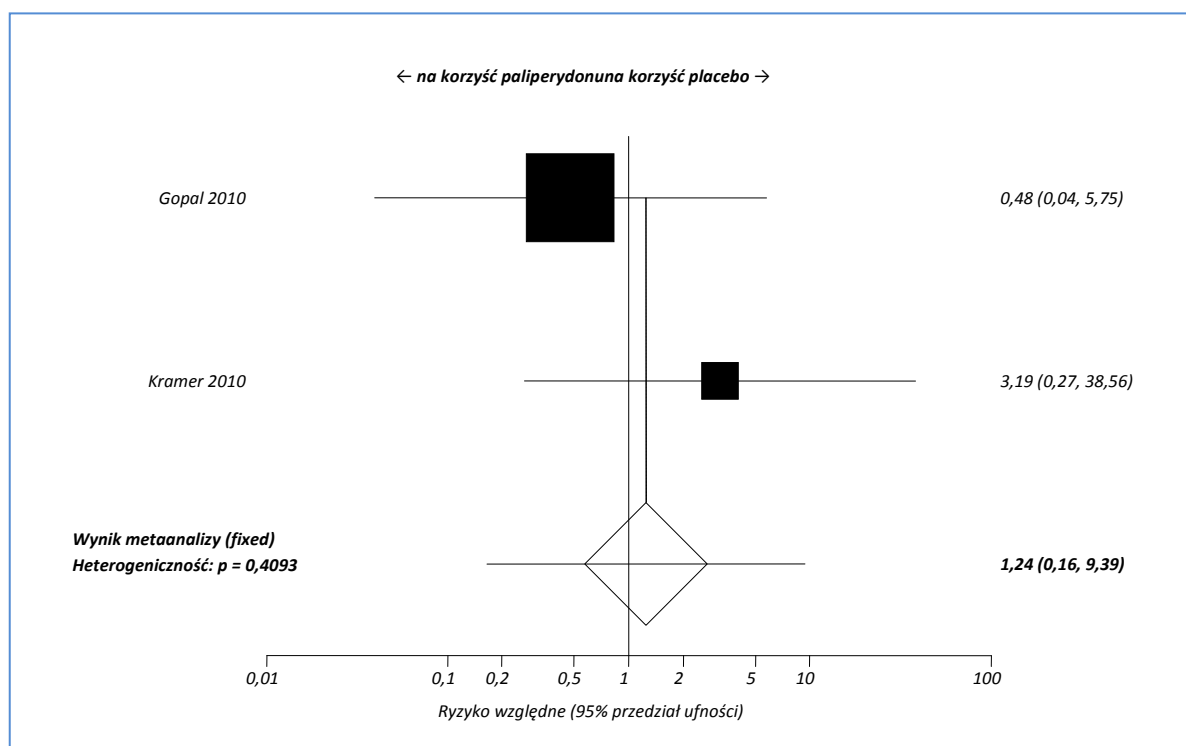
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ biorąc pod uwagę same kobiety z tej grupy odsetek ten wynosił 4,5%;  
^^ biorąc pod uwagę same kobiety z tej grupy odsetek ten wynosił 3,4%;  
^^^ w pozostałych grupach paliperydonu nie obserwowano przypadków analizowanego działania niepożądanego;  
NS nieistotne statystycznie.

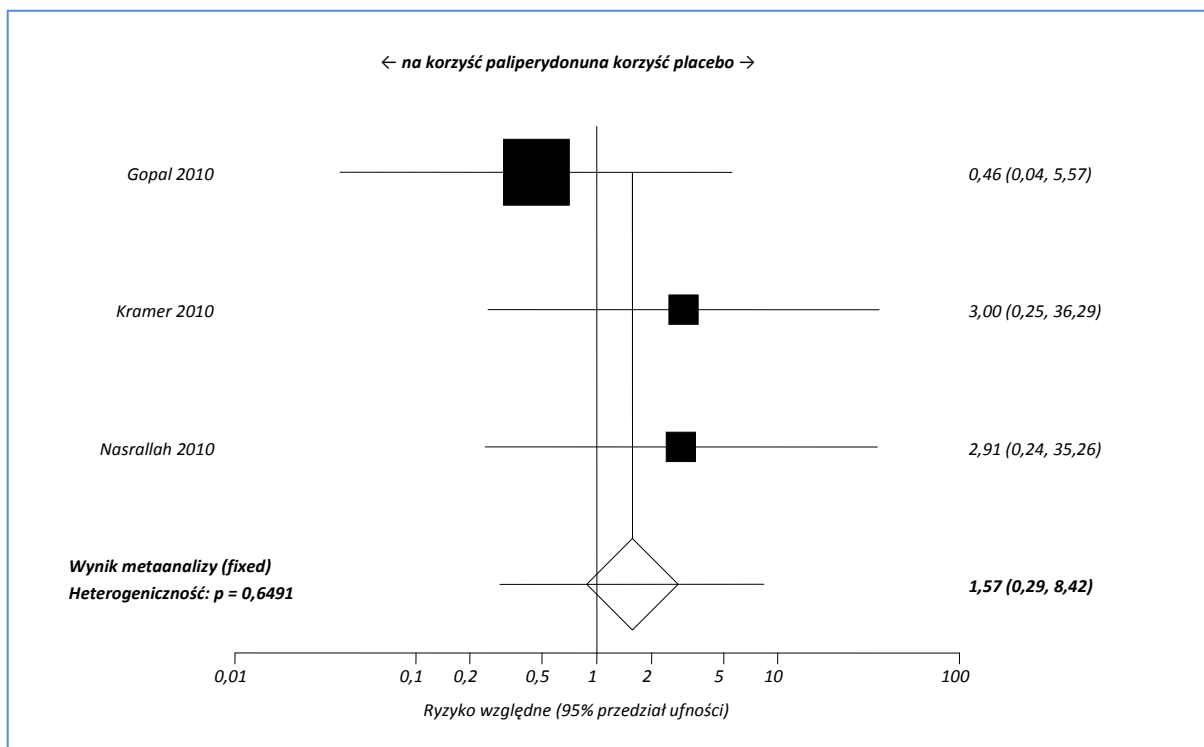
We wszystkich badaniach mlekotok obserwowano u niewielkiego odsetka pacjentów (< 2% populacji włączonej do poszczególnych badań). W badaniach *Kramer 2010* i *Nasrallah 2010* pojedyncze przypadki mlekotoku (1-1,3% chorych) odnotowano jedynie w grupie pacjentów leczonych paliperydonem (odpowiednio dawki 50 i 100 mg eq. oraz 100 mg eq.). Z kolei w próbie klinicznej *Pandina 2010* tylko w grupie paliperydonu w dawce 150 mg eq. wystąpił przypadek omawianego działania niepożądanego (0,6%). Natomiast w publikacji *Gopal 2010* mlekotok zaobserwowano u jednego pacjenta z grupy kontrolnej (0,7% pacjentów przyjmujących placebo).

Dane uzyskane z badań *Gopal 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010* pozwoliły na przeprowadzenie metaanaliz ryzyka wystąpienia mlekotoku w grupie chorych leczonych paliperydonem w dawce 50, 100 i 150 mg eq. względem placebo.

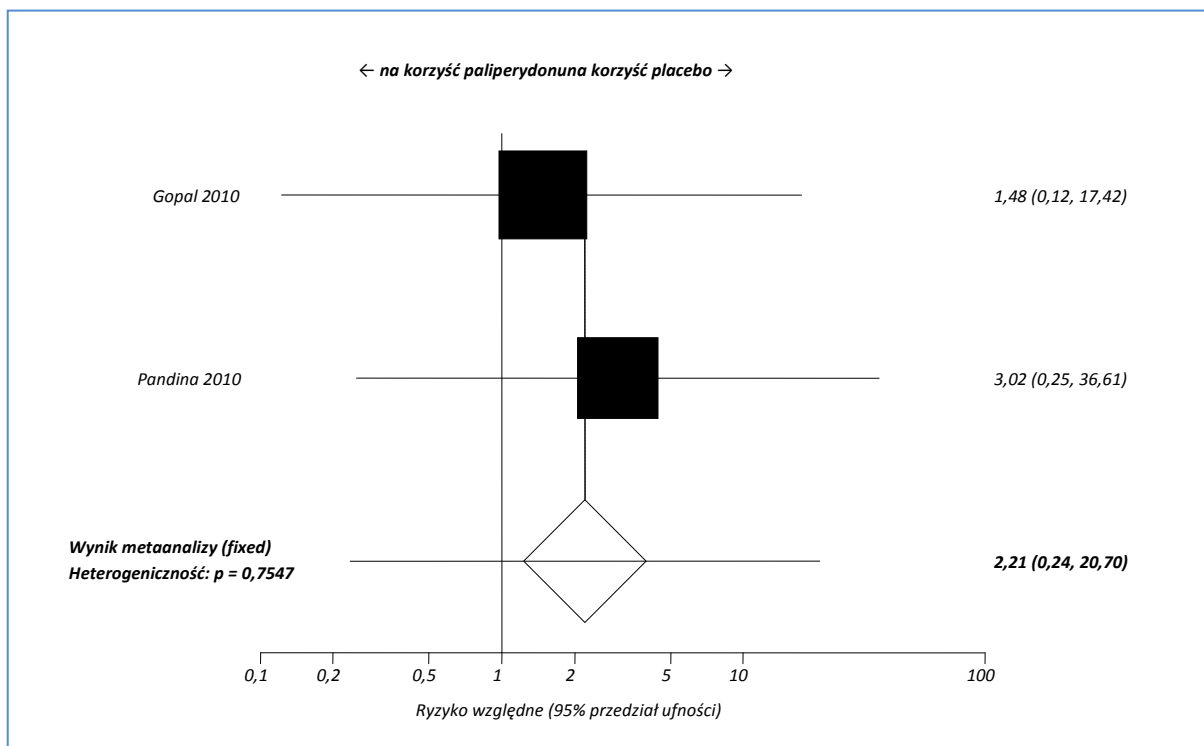
Wykres 112. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania *Gopal 2010* i *Kramer 2010*.



Wykres 113. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.



Wykres 114. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.



Na podstawie przeprowadzonych obliczeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia mlekotoku między pacjentami przyjmującymi paliperydon w dawce 50, 100 lub 150 mg



eq. w odniesieniu do chorych z grupy placebo – ryzyko względne wyniosło odpowiednio 1,24 (95% CI: 0,16, 9,39), 1,57 (95% CI: 0,29; 8,42) oraz 2,21 (95% CI: 0,24; 20,70), ale wyniki nie były znamienne (odpowiednio  $p = 0,833$ ,  $p = 0,5971$  i  $p = 0,4869$ ). Metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (odpowiednio  $p = 0,4093$ ,  $p = 0,6491$  i  $p = 0,7547$ ).

### Analiza post-hoc badania *Pandina 2010*

W podgrupie pacjentów przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*) zaobserwowano 1 przypadek mlekotoku, który był potencjalnie związany ze wzrostem stężenia prolaktyny i wystąpił u chorego leczonego paliperydonem w dawce 150 mg eq.

#### 2.5.5.54.8 Przerost gruczołów sutkowych

Powyższy punkt końcowy opisano jedynie w publikacji *Gopal 2010*. Uzyskane informacje przedstawiono w tabeli poniżej, wyróżniając pogrubionym drukiem znamienne wyniki ryzyka względnego.

Tabela 129. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił przerost gruczołów sutkowych; paliperydon vs placebo; badanie *Gopal 2010*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%*	N	n	%*	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	1	1,1%	135	0	0%	4,30 (0,36; 52,07); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Gopal 2010* odnotowano tylko jeden przypadek przerostu gruczołów sutkowych (w grupie paliperydonu w dawce 50 mg eq.). Obliczone na podstawie danych z badania ryzyko względne wystąpienia przerostu gruczołów sutkowych wynosiło  $RR = 4,30$  (95% CI: 0,36; 52,07) i było nieistotne statystycznie, co wskazuje na brak różnic między grupami w ocenie tego punktu końcowego.

#### 2.5.5.54.9 Brak menstruacji

Powyższe działanie niepożądane odnotowano jedynie w publikacji *Kramer 2010*. Uzyskane informacje przedstawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając znamienne wyniki ryzyka względnego.

Tabela 130. Liczba oraz odsetek kobiet, u których stwierdzono brak menstruacji; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%*	N	n	%*	
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	22	1	4,5%	29	1	3,4%	1,32 (0,14; 12,19); NS
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
Kramer 2010	9 tygodni	29	0	0%	29	1	3,4%	0,33 (0,03; 3,91); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania braku menstruacji u kobiet leczonych poszczególnymi dawkami paliperydonu (50 lub 100 mg eq.) i kobiet przyjmujących placebo – odpowiednio wartość ryzyka względnego wyniosła 1,32 (95% CI: 0,14; 12,19) i 0,33 (95% CI: 0,03; 3,91).

#### 2.5.5.55 Inne działania niepożądane

W czterech analizowanych badaniach u żadnego chorego nie odnotowano liniowo skorygowanego odstępu QT (QTcLD)  $\geq 480$  ms, z kolei w badaniach *Pandina 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Kramer 2010* autorzy nie stwierdzili u żadnego z obserwowanych chorych wydłużenia skorygowanego odstępu QT o więcej niż 60 ms po zastosowaniu paliperydonu. W badaniu *Kramer 2010* podano tylko, że nie zaobserwowano istotnych zmian w QTcLD. Ponadto w publikacji *Nasrallah 2010* autorzy próby podali, że zmiana od wartości początkowej QTcLD wyniosła 0,7 (SD: 13,3) dla grupy placebo, 0,2 (SD: 12,1) dla dawki 25 mg eq., 1,7 (SD: 14) dla dawki 50 mg eq. oraz 0,2 (SD: 13,3) dla dawki 100 mg eq. paliperydonu.

W próbach *Gopal 2010* i *Hough 2010* nie stwierdzono żadnych przypadków migotania przedsionków, częstoskurczu komorowego oraz częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Ponadto w pierwszym badaniu nie odnotowano przypadków zdarzeń mózgowo-naczyniowych (uwzględniając udar oraz przemijający atak niedokrwienny), a w drugim hipotonii ortostatycznej.

Z kolei w badaniu *Kramer 2010* badacze zaobserwowali, że częstość wzrostu pulsu oraz przypadki hipotonii ortostatycznej była większa w grupach paliperydonu niż placebo. Jednak żaden z przypadków hipotonii nie był definiowany jako działanie niepożądane. Ryzyko występowania nieprawidłowo wysokiego pulsu było znamienne większe jedynie dla mniejszej dawki paliperydonu (50 mg eq.) w porównaniu do placebo, RR = 3,01 (95% CI: 1,30; 7,13) (obliczenia autorów raportu).

Zarówno w badaniu *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* jak i *Pandina 2010* nie odnotowano klinicznie istotnych zmian od wartości początkowej względem parametrów laboratoryjnych oraz oznak życiowych (w dwóch pierwszej i ostatniej próbie rezultaty te dotyczyły jedynie grup paliperydonu, a w drugiej informacje podano ogólnie dla chorych oraz wyjątek stanowi w niej obserwacja prolaktyny). Poza tym w badaniu *Gopal 2010* i *Pandina* podano także, że nie obserwowano klinicznie istotnych zmian pod względem wyników badania EKG dla żadnej z analizowanych dawek paliperydonu. Także w próbie *Hough 2010* nie stwierdzono znamiennych zmian w większości parametrów chemicznych, hematologicznych oraz laboratoryjnym badaniu moczu i oznakach życiowych.

#### **Analizy post-hoc badania *Pandina 2010***

W obu podgrupach z analiz *post-hoc Alphas 2011* i *Sliwa 2011* (pacjenci z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim i pacjenci objawowi pomimo doustnego leczenia rysperydonem) nie zaobserwowano istotnych różnic między poszczególnymi dawkami paliperydonu a placebo w zmianie stężenia trójglicerydów, lipoproteiny niskiej gęstości i lipoproteiny wysokiej gęstości.

Ponadto w publikacji *Bossie 2011* podano, że zarówno w pierwszym tygodniu badania *Pandina 2010*, jak i od 8. do 36. dnia próby w każdej z analizowanych grup metaboliczne działania niepożądane występowały z częstością mniejszą niż 2%.

#### **2.5.5.56 Zgony**

Dane dotyczące liczby zgonów w trakcie przeprowadzanych badań zaprezentowane zostały w czterech spośród włączonych do niniejszej analizy bezpieczeństwa paliperydonu publikacjach (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*). Autorzy publikacji *Kramer 2010* nie przedstawili informacji dotyczących przeżycia pacjentów biorących udział w badaniu.

Szczegółowe wyniki dotyczące zgonów zestawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 131. Liczba oraz odsetek zgonów; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon dawka dopasowana indywidualnie</b>								
<i>Hough 2010</i>	bd.	205	0	0%	203	0	0%	NS
<b>Paliperydon 50 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	94	0	0%	135	0	0%	NS

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Paliperydon 100 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	97	0	0%	135	0	0%	NS
<i>Nasrallah 2010</i>	13 tygodni	131	1**	0,8%*	127	1^	0,8%*	0,97 (0,10; 9,23); NS
<b>Paliperydon 150 mg eq.</b>								
<i>Gopal 2010</i>	13 tygodni	30	0	0%	135	0	0%	NS
<i>Pandina 2010</i>	13 tygodni	163	1^^	0,6%*	164	0	0%	3,02 (0,25; 36,61); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* samobójstwo chorego;

^ zgon z powodu raka trzustki;

^^ zgon z powodu incydentu mózgowo-naczyniowego, badacze ocenili związek z leczeniem jako wątpliwy;

bd. brak danych;

NS nieistotne statystycznie.

Częstości zgonów obserwowane w cytowanych badaniach były niskie, nie przekraczały 1% badanej grupy i nie różniły się pomiędzy chorymi otrzymującymi paliperydon oraz placebo. Autorzy publikacji *Nasrallah 2010* odnotowali dwa zgony, po jednym w grupie chorych otrzymujących 100 mg eq. paliperydonu oraz placebo (odpowiednio samobójstwo w dniu 58., po przyjęciu trzech dawek leku i zgon z powodu raka trzustki w 66. dniu próby, po otrzymaniu 4 dawek placebo). W publikacji *Pandina 2010* opisano jeden przypadek zgonu chorego (udar mózgu), który przedwcześnie zakończył leczenie w 15. dniu próby (otrzymał dawkę równoważną 150 mg eq. paliperydonu w 8. dniu badania) – zgon ten badacze uznali za wątpliwie związany ze stosowaną terapią.

### 2.5.5.57 Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne

Oceny powyższego punktu końcowego dokonano w badaniu *Hough 2010*. Wyniki tej analizy *post-hoc*, przedstawionej w publikacji *Kozma 2011*, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 132. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych [osobo-lata]; badanie *Hough 2010* (*Kozma 2011*).

Porównywana grupa	Porównywany okres	Czas trwania choroby	Zmiana w częstości występowania [osobo-lata]	p
<b>Hospitalizacje</b>				
Pbo vs PP	faza z randomizacją vs faza OLE	łącznie	0,27 → 0,06	<b>0,005</b>
		< 5 lat	0,19 → 0,08	0,303
		≥ 5 lat	0,30 → 0,05	<b>0,007</b>
PP vs PP	faza z randomizacją	łącznie	0,11 → 0,04	0,076

Porównywana grupa	Porównywany okres	Czas trwania choroby	Zmiana w częstości występowania [osobo-lata]	p
	vs faza OLE	< 5 lat	0,16 → 0,05	0,252
		≥ 5 lat	0,10 → 0,03	0,166
przed włączeniem do badania vs faza OLE		łącznie	0,35 → 0,04	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Wizyty ambulatoryjne</b>				
		łącznie	0,04 → 0,03	no.
Pbo vs PP	faza z randomizacją vs faza OLE	< 5 lat	0,00 → 0,00	no.
		≥ 5 lat	0,05 → 0,05	no.
		łącznie	0,01 → 0,01	0,667
PP vs PP	faza z randomizacją vs faza OLE	< 5 lat	0,00 → 0,02	no.
		≥ 5 lat	0,02 → 0,00	no.
przed włączeniem do badania vs faza OLE		łącznie	no.	no.

no. nie oceniono z uwagi na małą liczbę zdarzeń.

W analizie *post-hoc* Kozma 2011 do badania Hough 2010 zaobserwowano, że w przypadku chorych, którzy włączeni zostali do fazy dodatkowej z grupy placebo fazy z randomizacją i poddani leczeniu paliperydonem w fazie dodatkowej częstość hospitalizacji zmalała o 78% (z 0,27 osobo-lat do 0,06 osobo-lat) i była to zmiana istotna statystycznie,  $p = 0,005$ . Podobne obserwacje poczyniono dla podgrupy pacjentów, których czas trwania choroby był  $\geq 5$  lat ( $p = 0,007$ ), odmiennie redukcja częstości hospitalizacji nie była znamienna w grupie pacjentów chorujących na schizofrenię krócej niż 5 lat.

Wśród pacjentów, którzy w czasie fazy z randomizacją leczenia byli paliperydonem, a następnie kontynuowali tę terapię w fazie dodatkowej, obserwowana redukcja częstości hospitalizacji między tymi fazami nie osiągnęła istotności statystycznej (odpowiednio 0,11 vs 0,04 osobo-lat;  $p = 0,076$ ), co było zgodne z założeniem badaczy o stabilności stanu pacjenta w czasie fazy z randomizacją, potwierdzonej przez wcześniejsze zakończenie tej fazy z uwagi na istotnie większą skuteczność paliperydonu w porównaniu do placebo. Podobnie analizy w podgrupach wydzielonych z uwagi na czas trwania choroby (< 5 lat i  $\geq 5$  lat) nie wykazały znamienności redukcji częstości hospitalizacji wśród chorych leczonych paliperydonem w fazie z randomizacją w porównaniu do fazy dodatkowej (odpowiednio  $p = 0,252$  i  $p = 0,166$ ).

Największą redukcję liczby hospitalizacji (o 89%) obserwowano dla porównania danych przed włączeniem do badania i w czasie fazy dodatkowej, odpowiednio 0,35 vs 0,04 i była to wartość znamienna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

W przypadku analizy wizyt ambulatoryjnych w większości porównań z uwagi na małą liczbę zdarzeń nie przeprowadzono oceny statystycznej obserwowanych różnic. W publikacji *Kozma 2011* podano jedynie, że częstość hospitalizacji nie zmieniła się znamiennie w grupie chorych otrzymujących paliperidon w fazie z randomizacją w porównaniu do fazy OLE ( $p = 0,667$ ).

#### 2.5.5.58 Analiza bezpieczeństwa fazy dodatkowej badania Hough 2010

W publikacji *Gopal 2011* do badania *Hough 2010* analizowano działania niepożądane, które wystąpiły tylko w fazie dodatkowej lub nastąpiło ich pogorszenie w tej fazie badania (TEAEs). Informacje na temat działań niepożądanych, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  chorych w jakiegokolwiek podgrupie pacjentów z fazy dodatkowej badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 133. Poszczególne działania niepożądane; paliperidon; faza dodatkowa badania Hough 2010 (*Gopal 2011*).

Działanie niepożądane	PP/PP (N = 153)		TM/PP (N = 161)		Pbo/PP (N = 74)		łącznie PP (N = 388)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
jakiegokolwiek działanie niepożądane	92	57%	39	53%	86	56%	217	56%
zaburzenia psychiczne	33	20%	10	14%	41	27%	84	22%
bezsensowność	9	6%	4	5%	15	10%	28	7%
pogorszenie objawów schizofrenii	8	5%	3	4%	14	9%	25	6%
depresja	8	5%	0	0%	4	3%	12	3%
pobudzenie	1	1%	2	3%	7	5%	10	3%
zakażenia i zarażenia	32	20%	15	20%	25	16%	72	19%
zapalenie nosogardzieli	10	6%	6	8%	6	4%	22	6%
zaburzenia układu nerwowego	26	16%	10	14%	22	14%	58	15%
ból głowy	10	6%	4	5%	9	6%	23	6%
zawroty głowy	4	2%	5	7%	2	1%	11	3%
konieczność dodatkowych badań (z ang. <i>investigations</i> )	20	12%	12	16%	25	16%	57	15%

Działanie niepożądane	PP/PP (N = 153)		TM/PP (N = 161)		Pbo/PP (N = 74)		Łącznie PP (N = 388)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
wzrost wagi	7	4%	7	9%	11	7%	25	6%

PP/PP chorzy włączeni do fazy OLE z grupy paliperydonu z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;

Pbo/PP chorzy włączeni do fazy OLE z grupy placebo z fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem;

TM/PP chorzy włączeni do fazy OLE bezpośrednio z fazy podtrzymującej oraz fazy otwartej ze stabilizacją dawki leku.

W publikacji *Gopal 2011* podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zdefiniowanymi jako działania niepożądane, które wystąpiły u 5% wszystkich chorych) obserwowanymi w fazie dodatkowej badania *Hough 2010* były: bezsenność (7%), pogorszenie schizofrenii (6%), zapalenie nosogardzieli (6%), ból głowy (6%) oraz wzrost wagi (6%). W porównaniu do wartości uzyskiwanych w grupie chorych leczonych paliperydonem w fazie z randomizacją badania *Hough 2010* (wyniki w rozdziałach powyżej) dla większości powtarzających się w fazie dodatkowej działań niepożądanych obserwowano wzrost częstości ich występowania o kilka (bezsenność, pogorszenie objawów schizofrenii, depresja, pobudzenie, zapalenie nosogardzieli, ból głowy) lub kilkanaście punktów procentowych (jakiegokolwiek działanie niepożądane) zarówno dla łącznej populacji chorych włączonych do fazy dodatkowej, jak i pacjentów przechodzących do fazy OLE z grupy paliperydonu z fazy z randomizacją. Jedynie w przypadku wzrostu wagi obserwowano, że częstość tego działania niepożądanego była nieznacznie niższa zarówno wśród chorych z podgrupy PP/PP, jak i łącznej populacji fazy dodatkowej. Większość obserwowanych działań niepożądanych, z wyjątkiem pogorszenia objawów schizofrenii u jednego chorego w grupie TM/PP, była uważana przez badaczy za niezwiązaną lub wątpliwie związaną z leczeniem paliperydonem.

W fazie dodatkowej badania *Hough 2010* nie zaobserwowano żadnych przypadków zgonu, a leczenie z powodu działań niepożądanych zakończyło 6 (2%) chorych, co było zgodne z obserwacjami dla grupy paliperydonu z fazy z randomizacją (odpowiednio 0% i 1%).

Działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym stwierdzono u 6% chorych, podobnie jak w grupie paliperydonu z fazy z randomizacją. Najczęściej obserwowanym było drżenie, które wystąpiło u 2% chorych (w grupie paliperydonu z fazy z randomizacją wartość była podobna i wynosiła 1,96%). Żadne z działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym nie było poważne ani nie doprowadziło do zakończenia leczenia. U jednego chorego zaobserwowano natomiast późne dyskinezy, które wystąpiły 28 dni po 12. podaniu paliperydonu i były uważane za związane z prowadzoną terapią. Leki przeciwko objawom EPS stosowało 33 (8,5%) pacjentów, co było wartością zbliżoną do obserwowanej u chorych stosujących paliperydon w fazie z randomizacją próby (10%). Brak akatyzy obserwowano u podobnego odsetka chorych na początku i na końcu fazy dodatkowej (odpowiednio 94% vs 95%). W fazie OLE badania *Hough 2010* nie odnotowano także klinicznie istotnych

zmian w medianie całkowitych wartości skali SAS, AIMS i BARS – odpowiednio 0 (zakres: -1; 1), 0 (zakres: -4; 6) i 0.

W każdej z podgrup na końcu fazy dodatkowej badania *Hough 2010* u mniej niż 4% chorych zaobserwowano łagodne zaczerwienienia w miejscu iniekcji. Ból w miejscu iniekcji badacze stwierdzili z kolei u 13-18% pacjentów. Średni ból w miejscu iniekcji został oceniony przez pacjentów jako słaby – ocena na skali 100 mm wyniosła 5,9-9,0 mm, podobnie jak ocena średniego bólu samego zastrzyku, która osiągnęła wartość 9,5-12,0 mm. W podgrupach PP/PP i Pbo/PP w czasie trwania fazy dodatkowej obserwowano zmniejszenie natężenia obu analizowanych parametrów, wyjątek stanowi jedynie podgrupa TM/PP, w której odnotowano niewielki wzrost wartości średniego bólu samego zastrzyku. W fazie OLE nie stwierdzono żadnego przypadku zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z podaniem leku.

Średnia zmiana masy ciała na końcu fazy dodatkowej w odniesieniu do wartości początkowej dla tej fazy wyniosła 0,9 (SD: 4,3) kg – zwiększenie masy ciała obserwowano u 6% chorych (u 20 pacjentów uważane było one za związane z prowadzonym leczeniem). Zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  stwierdzono z kolei u 13% pacjentów, a uwzględniając poszczególne podgrupy fazy dodatkowej odsetek ten był najniższy wśród chorych, którzy otrzymywali paliperydon w fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (grupa PP/PP).

Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy stwierdzono u 4% chorych i były to: wzrost stężenia glukozy we krwi (9 chorych), cukrzyca (3), hiperglikemia (2) oraz wzrost zapotrzebowania na insulinę (2); żadne z powyższych działań niepożądanych nie było poważne. Jeden chory z grupy Pbo/PP z powodu wystąpienia cukrzycy przedwcześnie zakończył leczenie – wcześniej nie występowała u niego cukrzyca, ale miał on podwyższony poziom glukozy, insuliny i peptydu C w fazie przejściowej badania.

W fazie dodatkowej nie zaobserwowano żadnego działania niepożądanego sugerującego arytmie serca (np. nagłego zgonu lub częstoskurczu typu *torsade de pointes*), podobnie jak w pozostałych fazach badania (w publikacji *Gopal 2011* podano, że w grupie placebo w fazie z randomizacją odnotowano przypadek zawału mięśnia sercowego). U jednego chorego z grupy PP/PP odnotowano natomiast tachykardię zatokową i omdlenie. W ciągu fazy dodatkowej hipotonia ortostatyczna wystąpiła u 4 chorych, jednak w żadnym przypadku nie była uważana za działanie niepożądane. U żadnego chorego nie stwierdzono także liniowo skorygowanego odstępu QT (QTcLD)  $\geq 480$  ms lub jego wydłużenia o więcej niż 60 ms.



Działania niepożądane związane potencjalnie z prolaktyną wystąpiły u 3% pacjentów, większości kobiet i nie prowadziły do przerwania leczenia – podobnie niski odsetek obserwowano w grupie chorych leczonych paliperydonem w fazie z randomizacją badania *Hough 2010* (1%). Najczęstszymi były brak menstruacji (6 chorych) i mlekotok (3 pacjentów).

W dodatkowej fazie badania *Hough 2010* nie zaobserwowano istotnych zmian w wartościach parametrów laboratoryjnych w odniesieniu do wartości obserwowanych na początku tej fazy. Obserwowano niewielką średnią zmianę w stężeniu LDL i cholesterolu oraz brak średnich zmian w przypadku HDL. Odsetek chorych ze znacznym wzrostem stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów był niski (< 12%) i podobny dla poszczególnych parametrów we wszystkich podgrupach fazy dodatkowej. Podobnie odsetek chorych z nieprawidłowo niskim stężeniem HDL nie różnił się znamienne między grupami (około 10%). Leczenie paliperydonem związane było również ze wzrostem średniego stężenia prolaktyny, który był bardziej widoczny u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio wartość zmian: 6,5 [SD: 39,4] vs 1,6 [SD: 13,7]). Największy wzrost średniego stężenia prolaktyny podczas fazy dodatkowej obserwowano wśród chorych z podgrupy Pbo/PP, pomimo iż w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem i randomizacją u tych pacjentów obserwowano spadek mediany stężenia prolaktyny. Wartości HOMA-IR i HOMA-%β wskazują, że na początku fazy dodatkowej u pacjentów z populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa występowała insulinooporność (odpowiednio średnia geometryczna i zakres: 2,5 [1,07-5,99] i 120,8 [57,46-254,29]). W porównaniu to tych wartości, na końcu fazy dodatkowej zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany – odpowiednio średnia geometryczna i zakres wyniosły 2,7 (1,12-6,49) i 111,8 (52,59-237,70). W fazie dodatkowej nie odnotowano innych klinicznie istotnych zmian w porównaniu do wartości na początku fazy w parametrach laboratoryjnych, oznakach życiowych i badaniach fizykalnych.

W publikacji *Gopal 2011* podano, że w czasie trwania fazy dodatkowej badania *Hough 2010* największy odsetek chorych stosował benzodiazepiny w podgrupie Pbo/PP (29%), mniejszy w podgrupie PP/PP (18%), a najmniejszy w podgrupie TM/PP (8%). Najczęściej stosowanymi preparatami z tej grupy leków był lorazepam (10%) i diazepam (8%).

Z kolei doustny paliperydon przyjmowało 135 pacjentów (35%), większość w podgrupie PP/PP i Pbo/PP, a mediana ekspozycji na ten rodzaj leczenia wyniosła 28 dni. Odsetek chorych z jakimkolwiek działaniem niepożądanym był w tej grupie nieznacznie wyższy niż w grupie pacjentów nieprzyjmujących suplementacji doustnym paliperydonem (odpowiednio 61% vs 53%). Różnice w częstości występowania większe lub równe 3% między powyższymi grupami obserwowano w przypadku biegunki (odpowiednio 5% vs < 1%), wymiotów (4% vs 1%), bezsenności (11% vs 5%), pogorszenia objawów schizofrenii (10% vs 4%) oraz myśli samobójczych (3% vs < 1%). Autorzy publikacji podali, że nie

obserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania TEAEs pomiędzy chorymi przyjmującymi i nieprzyjmującymi doustnego paliperydonu w poszczególnych podgrupach fazy dodatkowej.

### 2.5.5.59 Analiza bezpieczeństwa badania Hough 2010 w określonych podgrupach chorych

W dodatkowej publikacji *Sliwa 2012* do badania *Hough 2010* przedstawiono porównanie bezpieczeństwa i tolerancji paliperydonu między podgrupą chorych ze schizofrenią rozpoznaną niedawno ( $\leq 5$  lat) a podgrupą pacjentów chorujących przewlekłe ( $> 5$  lat). W poniższej tabeli zaprezentowano dane na temat odsetka i liczby chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia paliperydonem u  $\geq 2\%$  chorych w jednej z grup w kolejnych punktów czasowych próby od momentu podania pierwszej dawki leku. Wyniki znamienne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 134. Poszczególne działania niepożądane w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat); paliperydon w elastycznym schemacie dawkowania; badanie Hough 2010 (*Sliwa 2012*).

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, $\leq 5$ lat (n = 216)		pacjenci przewlekłe chorzy (diagnoza $> 5$ lat) (n = 429)		RR (95% CI) <sup>^</sup>
	n	%	n	%	
<b>1 miesiąc</b>					
jakiegokolwiek działanie niepożądane	68	31,5%	183	42,7%	<b>0,738 (0,589; 0,924)</b>
bezsenna	13*	6,0%	40*	9,3%	0,645 (bd.; bd.)
pogorszenie schizofrenii	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)
pobudzenie	1*	0,5%	13*	3,0%	0,153 (bd.; bd.)
<b>3 miesiące</b>					
jakiegokolwiek działanie niepożądane	112	51,9%	264	61,5%	<b>0,843 (0,726; 0,978)</b>
lęk	21*	9,7%	32*	7,5%	1,303 (bd.; bd.)
bezsenna	21*	9,7%	61*	14,2%	0,684 (bd.; bd.)
pogorszenie schizofrenii	10*	4,6%	34*	7,9%	0,584 (bd.; bd.)
zaburzenia psychotyczne	5*	2,3%	19*	4,4%	0,523 (bd.; bd.)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	2*	0,9%	14*	3,3%	0,284 (bd.; bd.)
zwiększenie masy ciała	1*	0,5%	12*	2,8%	0,166 (bd.; bd.)

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, ≤ 5 lat (n = 216)		pacjenci przewlekle chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI) <sup>^</sup>
	n	%	n	%	
<b>6 miesięcy</b>					
jakiegokolwiek działanie niepożądane	129	59,7%	296	69,0%	<b>0,866 (0,763; 0,982)</b>
nudności	9*	4,2%	9*	2,1%	1,986 (bd.; bd.)
lęk	26*	12,0%	41*	9,6%	1,259 (bd.; bd.)
bezsennaść	26*	12,0%	69*	16,1%	0,748 (bd.; bd.)
pobudzenie	5*	2,3%	22*	5,1%	0,451 (bd.; bd.)
zaburzenia psychiatryczne	6*	2,8%	27*	6,3%	0,441 (bd.; bd.)
zwiększenie masy ciała	3*	1,4%	16*	3,7%	0,372 (bd.; bd.)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	3*	1,4%	21*	4,9%	<b>0,284 (0,086; 0,941)</b>
wzrost stężenia cholesterolu we krwi	1*	0,5%	12*	2,8%	0,166 (bd.; bd.)
<b>9 miesięcy</b>					
jakiegokolwiek działanie niepożądane	141	65,3%	312	72,7%	0,898 (0,801; 1,005)
nudności	9*	4,2%	9*	2,1%	1,986 (bd.; bd.)
lęk	29*	13,4%	44*	10,3%	1,309 (bd.; bd.)
bezsennaść	29*	13,4%	71*	16,6%	0,811 (bd.; bd.)
pobudzenie	6*	2,8%	22*	5,1%	0,542 (bd.; bd.)
zaburzenia psychiatryczne	7*	3,2%	29*	6,8%	0,479 (bd.; bd.)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	4*	1,9%	24*	5,6%	<b>0,331 (0,116; 0,942)</b>
infekcje dróg moczowych	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)
halucynacje	0*	0,0%	9*	2,1%	0,104 (bd.; bd.)
<b>12 miesięcy</b>					
jakiegokolwiek działanie niepożądane	148	68,5%	320	74,6%	0,919 (0,826; 1,021)
nudności	9*	4,2%	9*	2,1%	1,986 (bd.; bd.)
lęk	32*	14,8%	45*	10,5%	1,412 (bd.; bd.)
bezsennaść	30*	13,9%	71*	16,6%	0,839 (bd.; bd.)
pobudzenie	6*	2,8%	22*	5,1%	0,542 (bd.; bd.)

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, ≤ 5 lat (n = 216)		pacjenci przewlekłe chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI) <sup>^</sup>
	n	%	n	%	
zaburzenia psychotyczne	7*	3,2%	29*	6,8%	0,479 (bd.; bd.)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	5*	2,3%	26*	6,1%	<b>0,382 (0,149; 0,981)</b>
infekcje dróg moczowych	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)
biegunka	0*	0,0%	10*	2,3%	0,094 (bd.; bd.)
<b>koniec okresu dodatkowego</b>					
jakiegokolwiek działanie niepożądane	153	70,8%	330	76,9%	0,921 (0,833; 1,018)
grypa	6*	2,8%	3*	0,7%	<b>3,972 (1,003; 15,730)</b>
brak menstruacji	7*	3,2%	4*	0,9%	<b>3,476 (1,029; 11,744)</b>
zaburzenia pozapiramidowe	10*	4,6%	10*	2,3%	1,986 (bd.; bd.)
nudności	10*	4,6%	11*	2,6%	1,806 (bd.; bd.)
lęk	36*	16,7%	49*	11,4%	1,469 (bd.; bd.)
pogorszenie schizofrenii	27*	12,5%	45*	10,5%	1,192 (bd.; bd.)
pobudzenie	6*	2,8%	23*	5,4%	0,518 (bd.; bd.)
zaburzenia psychotyczne	8*	3,7%	31*	7,2%	0,513 (bd.; bd.)
wzrost stężenia glukozy we krwi	4*	1,9%	17*	4,0%	0,467 (bd.; bd.)
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6*	2,8%	31*	7,2%	<b>0,384 (0,163; 0,907)</b>
halucynacje, przestyszenia	2*	0,9%	13*	3,0%	0,306 (bd.; bd.)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w publikacji na wykresie nie podano wartości 95% przedziału ufności – szczegółowe dane podano jedynie w przypadku działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia było istotnie różne między podgrupami.

Większość obserwowanych działań niepożądanych w poszczególnych punktach końcowych nie różniła się istotnie częstością występowania między chorymi ze schizofrenią zdiagnozowaną niedawno (≤ 5 lat) a pacjentami chorymi przewlekłe. Znamienne różnice odnotowano w przypadku zapalenia błony śluzowej (6, 9, 12 miesięcy od podania pierwszej dawki leku i na końcu okresu dodatkowego) – ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było o 62-72% niższe w grupie chorych z diagnozą schizofrenii postawioną niedawno (≤ 5 lat) w porównaniu do grupy chorych przewlekłe, odpowiednio RR = 0,284 (95% CI: 0,086; 0,941), RR=0,331 (95% CI: 0,116; 0,942), RR = 0,382 (95% CI: 0,149; 0,981) i RR = 0,384 (95% CI: 0,163; 0,907). Z kolei częstość występowania grypy i braku menstruacji w okresie od początku badania do końca okresu dodatkowego była istotnie niższa wśród pacjentów choru-

jących przewlekłe, odpowiednio RR = 3,972 (95% CI: 1,003; 15,730) i RR = 3,476 (95% CI: 1,029; 11,744). Ogólnie, w ciągu 1, 3 i 6 miesięcy od podania pierwszej dawki paliperydonu odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi był istotnie mniejszy w podgrupie pacjentów z diagnozą schizofrenii postawioną niedawno w odniesieniu do pacjentów chorujących przewlekłe, odpowiednio RR = 0,738 (95% CI: 0,589; 0,924), RR = 0,843 (95% CI: 0,726; 0,978) i RR = 0,866 (95% CI: 0,763; 0,982).

Ponadto w publikacji *Sliwa 2012* podano, że częstość zarówno sedacji, jak i senności była niewielka i oscylowała w okolicach 1% w obu analizowanych podgrupach pacjentów w każdym z poszczególnych punktów czasowych próby.

W analizowanej publikacji podano również informacje na temat poszczególnych działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym, które odnotowano w okresie od podania pierwszej dawki paliperydonu do momentu zakończenia fazy dodatkowej badania *Hough 2010*. Dane te, z podziałem na chorych zdiagnozowanych w ciągu 5 lat i powyżej 5 lat zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 135. Poszczególne działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (≤ 5 lat); paliperydon; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).*

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, ≤ 5 lat (n = 216)		pacjenci przewlekłe chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI)*	
	n	%	n	%		
AEs związane z zespołem pozapiramidowym	1 miesiąc	5	2,3%	25	5,8%	<b>0,40 (0,16; 0,98)</b>
	3 miesiące	11	5,1%	39	9,1%	0,56 (0,29; 1,05)
	6 miesięcy	13	6%	44	10,3%	0,59 (0,32; 1,05)
	9 miesięcy	13	6%	46	10,7%	0,56 (0,31; 1,00)
	12 miesięcy	16	7,4%	50	11,7%	0,64 (0,37; 1,08)
	zakończenie fazy dodatkowej	20	9,3%	54	12,6%	<b>0,74 (0,45; 1,18)</b>
<b>parkinsonizm</b>	<b>12</b>	<b>5,6%</b>	<b>24</b>	<b>5,6%</b>	0,99 (0,51; 1,92)	
zaburzenia pozapiramidowe	10	4,6%	10	2,3%	1,99 (0,86; 4,58)	
nadciśnienie	2	0,9%	9	2,1%	0,44 (0,11; 1,79)	
szttywność mięśniowa	0	0,0%	5	1,2%	0,18 (0,02; 1,84)	
ślinotok	0	0,0%	2	0,5%	0,40 (0,04; 4,39)	

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, ≤ 5 lat (n = 216)		pacjenci przewlekle chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
napężenie mięśniowe	0	0,0%	2	0,5%	0,40 (0,04; 4,39)
<b>hiperkinezy</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>	<b>19</b>	<b>4,4%</b>	0,52 (0,20; 1,33)
akatyzyja	4	1,9%	14	3,3%	0,57 (0,20; 1,61)
niepokój ruchowy	1	0,5%	6	1,4%	0,33 (0,05; 2,07)
<b>dystonia</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>	<b>8</b>	<b>1,9%</b>	0,50 (0,12; 2,04)
skurcze mięśni	1	0,5%	4	0,9%	0,50 (0,07; 3,27)
dystonia	0	0,0%	3	0,7%	0,29 (0,03; 3,05)
napady wejrzeniowe	1	0,5%	1	0,2%	1,99 (0,21; 18,96)
<b>drżenie</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>	<b>9</b>	<b>2,1%</b>	0,22 (0,04; 1,33)
<b>dyskinezy</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>	<b>7</b>	<b>1,6%</b>	0,57 (0,13; 2,37)
dyskinezy	1	0,5%	5	1,2%	0,40 (0,06; 2,54)
drgania mięśni	1	0,5%	1	0,2%	1,99 (0,21; 18,96)
dyskinezy późne	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00)

\*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tylko w przypadku oceny działań niepożądanych związanych z zespołem pozapiramidowym łącznie odnotowano różnice istotne statystycznie – dla całego okresu obserwacji w podgrupie chorych ze schizofrenią zdiagnozowaną podczas 5 lat przed włączeniem do badania ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było o 26% niższe niż wśród chorych przewlekle chorych, RR = 0,74 (95% CI: 0,45; 1,18). Znamienne różnice odnotowano także dla danych po 1 miesiącu od podania paliperydonu, RR = 0,39 (95% CI: 0,16; 0,97). Pozostałe obserwowane działania niepożądane nie różniły się częstością między analizowanymi populacjami chorych. Ponadto w publikacji podano również, że częstość występowania niespecyficycznych zaburzeń pozapiramidowych była mniejsza w podgrupie pacjentów z chorobą przewlekłą (odpowiednio 2,3% vs 4,6%), zaś akatyzyji większa (odpowiednio 3,3% vs 1,9%) – w żadnym przypadku różnice nie były istotne statystycznie (na podstawie obliczeń autorów raportu).

Kolejną grupą działań ocenioną w publikacji *Sliwa 2012* są działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy odnotowane w okresie od podania pierwszej dawki paliperydonu do momentu zakończenia fazy dodatkowej badania *Hough 2010*. Uzyskane informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 136. Poszczególne działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat); paliperydon; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, $\leq 5$ lat (n = 216)		pacjenci przewlekłe chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
AEs związane z metabolizmem glukozy	6	2,8%	22	5,1%	0,54 (0,23; 1,27)
wzrost stężenia glukozy we krwi	4	1,9%	17	4,0%	0,47 (0,17; 1,30)
hiperglikemia	1	0,5%	3	0,7%	0,66 (0,10; 4,58)
cukrzyca	1	0,5%	2	0,5%	0,99 (0,13; 7,53)
zwiększenie zapotrzebowania na insulinę	2	0,9%	1	0,2%	3,97 (0,52; 30,21)
komplikacje diabetologiczne	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00)
upośledzenie tolerancji glukozy	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00)
cukrzyca typu 2	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00)

\*obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z analizowanych działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami z niedawną diagnozą schizofrenii ( $\leq 5$  lat) a pacjentami z chorobą przewlekłą. Ponadto autorzy publikacji *Sliwa 2012* podali, że średnie stężenie glukozy na końcu dodatkowego okresu obserwacji nie było istotnie różne między analizowanymi podgrupami, MD = -0,1 (95% CI: -0,61; 0,32), p = 0,5436.

W publikacji *Sliwa 2012* podano również częstość występowania działań niepożądanych z prolaktyną – przedstawione dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 137. Poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat); paliperydon; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, $\leq 5$ lat (n = 216)		pacjenci przewlekłe chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
AEs związane z prolaktyną	17	7,9%	15	3,5%	<b>2,25 (1,16; 4,36)</b>
brak menstruacji	7	3,2%	4	0,9%	<b>3,48 (1,10; 11,00)</b>
mlekokot	2	0,9%	6	1,4%	0,66 (0,15; 2,83)
nieregularne miesiączki	2	0,9%	3	0,7%	1,32 (0,27; 6,57)

Działanie niepożądane	chorzy niedawno zdiagnozowani, ≤ 5 lat (n = 216)		pacjenci przewlekle chorzy (diagnoza > 5 lat) (n = 429)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
zaburzenia erekcji	2	0,9%	2	0,5%	1,99 (0,35; 11,18)
zaburzenia seksualne	2	0,9%	1	0,2%	3,97 (0,52; 30,21)
skąpe miesiączkowanie	1	0,5%	1	0,2%	1,99 (0,21; 18,96)
ból piersi	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24)
tkliwość piersi	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00)
ginekomastia	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24)
hiperprolaktynemia	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24)
wzrost stężenia prolaktyny we krwi	1	0,5%	0	0,0%	5,95 (0,49; 72,24)
zmniejszenie libido	0	0,0%	1	0,2%	0,66 (0,05; 8,00)

Jedynie istotne statystycznie różnice między pacjentami ze schizofrenią niedawno zdiagnozowaną a chorymi z przewlekłą schizofrenią odnotowano dla działań niepożądanych związanych z prolaktyną łącznie oraz dla braku menstruacji, odpowiednio RR=2,25 (95% CI: 1,16; 4,36) i RR = 3,48 (95% CI: 1,10; 11,00). Ponadto w publikacji podano, że średnie stężenie prolaktyny było w trakcie całego badania wyższe w podgrupie pacjentów zdiagnozowanych niedawno w porównaniu do chorych przewlekle, jednak różnice te nie były znamienne.

Autorzy publikacji *Sliwa 2012* podali także, że nie zaobserwowano istotnych różnic w zmianie masy ciała między analizowanymi podgrupami na końcu dodatkowej fazy badania *Hough 2010* – MD = 0,8 (95% CI: -1,15; 2,75), p = 0,42.

W doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2012a* przedstawiono z kolei wyniki oceny bezpieczeństwa dla całego okresu obserwacji badania *Hough 2010*, w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości wskaźnika BMI, mianowicie chorych z niedowagą (BMI < 19, n = 19), normalną wagą (BMI 19-24, n = 229), nadwagą (BMI 25-29, n = 232) oraz otyłością (BMI = 30, n = 154) – łącznie w analizie uwzględniono 644 chorych; ekspozycja na lek oraz liczba otrzymanych dawek były podobne w tych wyróżnionych podgrupach.

Jeden chory (z nadwagą) zakończył przedwcześnie leczenie z powodu wzrostu masy ciała. Przynajmniej jedno TEAE związane z metabolizmem odnotowano u 14,9% (n = 34), 14,7% (n = 34) oraz 24,0% (n = 37) chorych, odpowiednio w grupach z normalną masą ciała, nadwagą oraz otyłością. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z metabolizmem, odnotowanymi odpowiednio w tych



grupach były: wzrost masy ciała u 11,4% (n = 26), 7,3% (n = 17) oraz 11,7% (n = 18) chorych, wzrost stężenia glukozy we krwi u 2,2% (n = 5), 3,9% (n = 9) oraz 4,6% (n = 7) chorych, a także wzrost cholesterolu we krwi u 2,6% (n = 6), 1,3% (n = 3) oraz 4,6% (n = 7) chorych. W grupie chorych z niedowagą nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z metabolizmem.

Średnia zmiana wskaźnika BMI w okresie pomiędzy fazą przejściową badania, a końcem okresu z randomizacją wyniosła 0,6 (SD: 0,64), 0,8 (SD: 1,72), 0,7 (SD: 1,88) oraz 0,7 (SD: 2,87) kg/m<sup>2</sup> odpowiednio w grupach z niedowagą, normalną masą ciała, nadwagą oraz otyłością. Zmiany te w okresie do końca fazy OLE wyniosły odpowiednio 1,4 (SD: 1,76), 1,2 (SD: 2,07), 0,6 (SD: 1,73) oraz 0,3 (SD: 3,95) kg/m<sup>2</sup>. Analogiczne zmiany masy ciała w tych okresach, odpowiednio dla wspomnianych grup wyniosły 1,9 (SD: 2,15), 2,4 (SD: 4,99), 1,7 (SD: 5,17) oraz 1,7 (SD: 8,13) kg w okresie pomiędzy fazą przejściową badania, a końcem okresu z randomizacją, natomiast do końca fazy OLE zmiany te wyniosły 3,8 (SD: 4,83), 3,5 (SD: 5,99), 1,6 (SD: 4,84) i 0,8 (SD: 11,12) kg. Zmiany stężenia glukozy oraz cholesterolu w osoczu były podobne pomiędzy analizowanymi grupami.

## 2.6 Paliperydon vs rysperydon

### 2.6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opisanego powyżej odnaleziono trzy badania z randomizacją bezpośrednio porównujące paliperydon podawany w iniekcji domięśniowej z rysperydonem długo działającym również podawanym w iniekcji (LAI, z ang. *long-acting injectable*) w populacji chorych ze schizofrenią – *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*. Badania te były próbami przeprowadzonymi w układzie równoległym z aktywną kontrolą i w dwóch, *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*, zastosowano podwójne zaślepienie wraz z podwójnym maskowaniem (w badaniu *Li 2011* nie zastosowano zaślepienia). Odnaleziono również publikację *Gopal 2011a*, prezentującą dodatkowe wyniki do badania *Pandina 2011* – analizę *post-hoc*, w której porównano skuteczność paliperydonu podawanego w iniekcji ze skutecznością doustnego rysperydonu, podawanego jako terapia wprowadzająca do rysperydonu domięśniowego. Analiza dotyczyła pierwszego miesiąca z okresu obserwacji badania *Pandina 2011*. Ponadto zidentyfikowano doniesienie konferencyjne *Sliwa 2011a*, w którym prezentowano analizę *post-hoc* do badania *Pandina 2011* w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat przed rozpoczęciem badania).

Badania miały na celu bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dwóch atypowych leków przeciwpsychotycznych – paliperydonu i rysperydonu. Dodatkowo zamierzano wykazać, że domięśniowy paliperydon jest nie mniej efektywny od domięśniowego rysperydonu (hipoteza „*noninferiority*”).

Wszystkie trzy próby były przeprowadzone w więcej niż jednym ośrodku. W przypadku próby *Fleischhacker 2012* chorych oceniano w ramach 108 ośrodków w 19 krajach w Ameryce Północnej, Australii, Nowej Zelandii oraz w Europie (w tym w Polsce). Nieco mniej ośrodków uwzględniono w przypadku badania *Pandina 2011* – 89 w 14 krajach z Europy Wschodniej (w tym Polski) oraz Europy Zachodniej, Ameryki Północnej oraz Azji. W badaniu *Li 2011* oceniano chorych w 10 ośrodkach w jednym kraju – Chińskiej Republice Ludowej. Autorzy badania *Fleischhacker 2012* zaznaczyli, że z analizy usunięto chorych z dwóch ośrodków: jednego z Węgier ( $n = 2$ ) oraz jednego z Polski ( $n = 53$ ), z powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP, z ang. *Good Clinical Practice*).

Metodyka badań zakładała maksymalnie 7-dniowy okres skryningu, poprzedzający właściwy etap próby klinicznej, w czasie którego następowało wymywanie zabronionych substancji oraz ocena tolerancji ocenianych leków. Następnie rozpoczynał się właściwy, podwójnie zaślepiiony, etap badania, trwający 13 tygodni (badania *Li 2011* oraz *Pandina 2011*) lub 53 tygodnie (*Fleischhacker 2012*).

Szczegółową charakterystykę metodyki odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 138. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperydonu w porównaniu z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiza	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Fleischhacker 2012</i>	Ocena równoważności ( <i>noninferiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	53 tygodnie	PP: 379 RIS-LAI: 370	Dla głównego punktu końcowego ocena <i>per-protocol</i> <sup>1</sup> ; dla pozostałych punktów końcowych analiza ITT <sup>2</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>3</sup>	108 ośrodków (19 krajów)	Johnson & Johnson
<i>Li 2011</i>	Ocena równoważności ( <i>noninferiority</i> )	IIA 3 (R2;B0;W1)	13 tygodni	PP: 229 RIS-LAI: 223	Dla głównego punktu końcowego ocena <i>per-protocol</i> <sup>4</sup> ; analiza ITT <sup>5</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>3</sup>	10 ośrodków (Chiny)	Xian-Janssen Pharmaceutical Limited, Beijing, PR China
<i>Pandina 2011</i>	Ocena równoważności ( <i>noninferiority</i> )	IIA 5 (R2;B2;W1)	13 tygodni	PP: 607 RIS-LAI: 613	Dla głównego punktu końcowego ocena <i>per-protocol</i> <sup>6</sup> ; dla pozostałych punktów końcowych analiza ITT <sup>2</sup> ; ocena bezpieczeństwa <sup>3</sup>	89 ośrodków (14 krajów)	Johnson & Johnson

<sup>1</sup> chorzy, którzy otrzymali ≥ 4 iniekcje (leku lub placebo) w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz ≥ 1 pomiar dla głównego punktu końcowego po przeprowadzeniu procesu randomizacji, bez poważnych naruszeń protokołu;

<sup>2</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego) ≥ 1 pomiar dla oceny skuteczności w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem;

<sup>3</sup> chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;

<sup>4</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 2 iniekcje leków, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni dla paliperydonu i 21 dni dla rysperydonu, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz 1 pomiar dla głównego punktu końcowego, mieli ≥ 5 tygodni ekspozycji na badany lek, bez poważnych naruszeń protokołu;

<sup>5</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego) ≥ 1 pomiar dla oceny skuteczności;

<sup>6</sup> chorzy, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz ≥ 1 pomiar dla głównego punktu końcowego, z minimalnym czasem ekspozycji na leczenie z fazy podwójnie zaślepionej 36 dni, bez poważnych naruszeń protokołu (włącznie z błędami w przydziale interwencji i stosowaniu zabronionych preparatów).

Chorzy spełniający kryteria włączenia włączani byli do jednej z dwóch grup interwencji w stosunku 1:1 w wyniku randomizacji. Proces randomizacji generowany był przez komputer (z uwzględnieniem ośrodka jako czynnika stratyfikacji w przypadku badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*). Ponieważ obydwa leki różnią się wyglądem (wielkość strzykawki i igły), sposobem przygotowania iniekcji (paliperydon nie wymaga rozpuszczenia, a rysperydon tak) oraz schematem dawkowania, w celu utrzymania podwójnego zaślepienia wprowadzono podwójne maskowanie (w przypadku badań gdzie zaślepienie było obecne). Dodatkowo w publikacjach badań gdzie zaślepienie było obecne zaznaczo-

no, że zarówno chorzy, jak również personel szpitalny wykonujący procedury związane z badaniem, nie mogli spoglądać na zawartość strzykawkę oraz obserwować proces iniekcji (aktywna interwencja różniła się wyglądem od placebo), a leki przechowywane i administrowane były w taki sposób, aby utrzymać zaślepienie. W badaniu *Pandina 2011*, w trakcie procesu randomizacji chorzy dobrowolnie mogli pozostawać w szpitalu lub nie. Hospitalizacja nie była wymagana w trakcie żadnego momentu tego badania, ale była dozwolona, jeśli została uznana przez badacza za niezbędną.

W publikacji opisującej próbę kliniczną *Pandina 2011* podano, że spośród 1220 chorych poddanych randomizacji pełny 13-tygodniowy okres obserwacji ukończyło 927 (76%) pacjentów, przy czym 29 pacjentów utracono z obserwacji (z ang. *lost to follow-up*), natomiast w podgrupie chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem tego badania pełny okres leczenia ukończyło 89,6% chorych otrzymujących paliperydon i 88,7% pacjentów leczonych rysperydonem (doniesienie *Sliwa 2011a*). Z kolei w badaniu *Li 2011* randomizacji poddano łącznie 452 chorych, z czego pełny okres leczenia ukończyło 350 (77,4%) chorych – z obserwacji utracono natomiast 23 (5,1%) chorych. W badaniu *Fleischhacker 2012* randomizowano ogółem 749 chorych. Z obserwacji utracono 24 (3,2%), natomiast 339 (45%) chorych ukończyło pełny 53 tygodniowy okres leczenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 139. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperydon z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej).*

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Fleischhacker 2012</i>	PP (N = 379)	224 (59,1%)*	29 (7,7%)	95 (25,1%)*	13 (3,4%)	55 (14,5%)	2 (0,5%)	30 (7,9%)
	RIS-LAI (N = 370)	186 (50,3%)	25 (6,8%)	56 (15,1%)	11 (3,0%)	62 (16,8%)	0	32 (8,6%)
<i>Li 2011</i>	PP (N = 229)	64 (27,9%)*	4 (1,7%)	22 (9,6%)*	9 (3,9%)	16 (7,0%)*	bd.	13 (5,7%)
	RIS-LAI (N = 223)	38 (17,0%)	5 (2,2%)	9 (4,0%)	14 (6,3%)	5 (2,2%)	bd.	5 (2,2%)
<i>Pandina 2011</i>	PP (N = 607)	151 (24,9%)	20 (3,3%)	40 (6,6%)	11 (1,8%)	55 (9,1%)	2 (0,3%)	23 (3,8%)
	RIS-LAI (N = 613)	142 (23,2%)	10 (1,6%)	43 (7,0%)	18 (2,9%)	52 (8,5%)	0	19 (3,1%)

\* różnica względem rysperydonu istotna statystycznie.

We wszystkich trzech włączonych badaniach, analiza dla głównego punktu końcowego została przeprowadzona w oparciu o populację *per-protocol*, jednak w każdym z badań została ona nieco inaczej zdefiniowana. W próbie *Pandina 2011* populację *per-protocol* stanowili chorzy z przynajmniej jednym

(oprócz początkowego) pomiarem, z czasem ekspozycji na lek w fazie podwójnie zaślepionej wynoszącym przynajmniej 36 dni, bez poważnego naruszenia protokołu (włączając błędy w przydziale interwencji i użycie zabronionych leków). Z kolei w badaniu *Li 2011* populację tę stanowili chorzy, którzy otrzymali co najmniej 2 iniekcje leku, czas pomiędzy jakimikolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni (dla paliperydonu) lub 21 dni (dla rysperydonu), którzy mieli wykonany przynajmniej jeden (oprócz początkowego) pomiar, z czasem ekspozycji na lek wynoszącym przynajmniej 5 tygodni, bez poważnego naruszenia protokołu. W przypadku próby *Fleischhacker 2012* populacja *per-protocol* obejmowała chorych, którzy otrzymali przynajmniej 4 dawki interwencji w fazie podwójnie zaślepionej, czas pomiędzy dwoma kolejnymi iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni oraz mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar (nie licząc oceny wyjściowej), przy braku poważnych naruszeń protokołu badania przez tych chorych. Dodatkowo, w każdym z tych badań wykonano również ocenę w populacji ITT, obejmującej chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę leku i mających przynajmniej jeden pomiar w trakcie właściwej fazy leczenia.

Badania *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* były próbami klinicznymi bardzo dobrej jakości i otrzymały maksymalną możliwą ocenę w skali Jadad – 5 punktów. Z kolei badanie *Li 2011* otrzymało tylko 3 punkty według tej skali, z uwagi na brak zaślepienia w tym badaniu. Poniżej zaprezentowano opis oceny jakości badań.

*Tabela 140. Wynik oceny jakości badań RCT porównujących paliperydon z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej) według skali Jadad.*

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentek z badania
<i>Fleischhacker 2012</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	podawanie placebo dopasowanych do paliperydonu i rysperydonu	tak
<i>Li 2011</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, permutacja blokowa, przydział do grup w stosunku 1:1	brak	–	tak
<i>Pandina 2011</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo, przydział do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	podwójne maskowanie (podawanie placebo dopasowanych do paliperydonu i rysperydonu)	tak

Sponsorem badania *Fleischhacker 2012* była firma Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, która również wspierała finansowo próbę kliniczną *Pandina 2011*. Badanie *Li 2011*, przeprowadzone w Chińskiej Republice Ludowej, otrzymało wsparcie finansowe od Xian-Janssen Pharmaceutical Limited.

## 2.6.2 Charakterystyka ocenianej populacji

### 2.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich trzech analizowanych badaniach (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*) uczestniczyli chorzy ze schizofrenią zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*), przy czym zaznaczono, że diagnoza musiała być postawiona przynajmniej rok przed skryningiem. Włączano chorych obojga płci w wieku 18 lat lub więcej z całkowitym wynikiem w skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) uzyskanym w trakcie skryningu mieszczącym się w zakresie 60-120 (włącznie). W próbie *Pandina 2011* wymagano, by chorzy uwzględnieni w badaniu mieli wskaźnik BMI (z ang. *body mass index*) w zakresie  $\geq 17,0 \text{ kg/m}^2$  do  $< 40 \text{ kg/m}^2$ , podobnie w badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011*, gdzie wymagano by wskaźnik BMI wynosił odpowiednio  $\geq 15,0 \text{ kg/m}^2$  oraz  $\geq 17 \text{ kg/m}^2$ . Ponadto w tych dwóch badaniach wymagano obecności ostrych objawów choroby.

Kryteria wykluczenia chorych z badania były bardzo zbliżone w analizowanych badaniach. W każdym z nich podstawowym kryterium wykluczającym z udziału w badaniu była diagnoza głównego schorzenia według osi I DSM-IV innego niż schizofrenia. Nie włączano również chorych, u których w czasie między skryningiem a początkiem badania całkowity wynik w skali PANSS zmniejszył się o przynajmniej 25%. Również diagnoza (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu trzech miesięcy poprzedzających skryning oraz historia lub aktualna obecność poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej (w przypadku badania *Fleischhacker 2012* wyróżniono również jako kryterium wykluczenia obecność złośliwego zespołu neuroleptycznego) była czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu. Ponadto nie włączano chorych, u których istniało poważne ryzyko agresywnego zachowania lub popełnienia samobójstwa, wykluczano również kobiety ciężarne, karmiące lub planujące zajście w ciążę.

Czynnikiem uniemożliwiającym uczestnictwo w analizowanych próbach klinicznych było także stwierdzenie oporności na leczenie, różnie zdefiniowanej w poszczególnych badaniach. W próbie *Pandina 2011* zdefiniowano ją jako brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 6 tygodni w klinicznie efektywnych, tolerowanych dawkach, podobną definicję zastosowano w przypadku badania *Fleischhacker 2012* z tą różnicą, że minimalny czas stosowania leków wyniósł w tym przypadku 4 tygodnie. W badaniu *Li 2011* zaznaczono jedynie, że wykluczono chorych opornych na co najmniej dwa różne leki przeciwpsychotyczne. W badaniu *Pandina 2011* wykluczono ponadto osoby, które wcześniej miały podaną iniekcję paliperydonu lub byli leczeni jakimikolwiek lekami zabronionymi w protokole (leki stabilizujące nastrój, włączając lit i wszystkie leki przeciwdrgawkowe), stosujących leki będące w fazie badań, leki biologiczne lub wyroby medyczne w ciągu 6 miesięcy po-

przedzających skryning. Dodatkowo w badaniu *Li 2011* wykluczono chorych stosujących typowe leki przeciwpsychotyczne w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed fazą skryningu, klozapinę w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, rysperydon w iniekcji w okresie 6 tygodni przed skryningiem, paliperydon w iniekcji w okresie 10 miesięcy przed początkiem badania lub leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed skryningiem.

#### **2.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych**

Analizowane próby kliniczne były dużymi badaniami – ogółem, w badaniu *Pandina 2011* analizowano największą grupę obejmującą 1214 chorych, w kolejnej (*Fleischhacker 2012*) uwzględniono 747 chorych, natomiast najmniej liczną grupę włączono do próby *Li 2011* – 452 chorych.

We wszystkich trzech badaniach (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*) grupy utworzone w wyniku randomizacji były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyk wyjściowych – nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy nimi.

Charakterystykę populacji włączonej do analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT porównujących paliperydon z rysperydonem (populacja włączona do analizy bezpieczeństwa); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Grupa	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w latach (SD)	Średnie BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wynik w skali PANSS (SD)	Średni wiek w momencie diagnozy schizofrenii w latach (SD)	Wcześniejsze leczenie psychotropowe n (%)	Typ schizofrenii
Fleischhacker 2012	PP	379	215 (57%)	40,7 (11,84)	27,47 (5,82)	81,9 (12,69)	27,8 (8,90)	Ogółem 333 (97%) Atypowe LP 263 (77%) Typowe LP 103 (30%) Benzodiazepiny 163 (48%) Anty-EPS 73 (21%) Antydepresanty 71 (21%)	Zdezorganizowana 19 (5%) Katatoniczna 3 (1%) Paranoidalna 304 (80%) Rezydualna 26 (7%) Niezróżnicowana 27 (7%)
	RIS-LAI	368	229 (62%)	40,6 (12,08)	27,90 (5,70)	81,2 (13,44)	28,1 (9,63)	Ogółem 324 (98%) Atypowe LP 267 (81%) Typowe LP 96 (29%) Benzodiazepiny 168 (51%) Anty-EPS 65 (20%) Antydepresanty 61 (18%)	Zdezorganizowana 17 (5%) Katatoniczna 5 (1%) Paranoidalna 299 (81%) Rezydualna 27 (7%) Niezróżnicowana 20 (5%)
Li 2011	PP	229	87 (38,0%)	32,0 (10,75)	23,1 (3,83)	82,5 (12,2)	bd.	Ogółem 66 (28,9%) Atypowe LP 29 (12,7%) Typowe LP 15 (6,6%) Benzodiazepiny 24 (10,5%) Anty-EPS 20 (8,8%) Antydepresanty 2 (0,9%)	Zdezorganizowana 7 (3,1%) Katatoniczna 0 (0%) Paranoidalna 153 (66,8%) Rezydualna 3 (1,3%) Niezróżnicowana 66 (28,8%)
	RIS-LAI	223	94 (42,2%)	31,5 (11,03)	23,1 (3,96)	83,9 (12,66)	bd.	Ogółem 57 (26,1%) Atypowe LP 25 (11,5%) Typowe LP 11 (5,0%) Benzodiazepiny 19 (8,7%) Anty-EPS 23 (10,6%) Antydepresanty 0 (0%)	Zdezorganizowana 9 (4,0%) Katatoniczna 1 (0,4%) Paranoidalna 148 (66,4%) Rezydualna 0 (0%) Niezróżnicowana 65 (29,1%)
Pandina 2011	PP	606	361 (60%)	39 (12,13)	26,4 (4,82)	84,1 (12,09)	27,2 (8,98)	Atypowe LP 406 (67%) Typowe LP 255 (42%) Benzodiazepiny 217 (36%) Anty-EPS 169 (28%) Antydepresanty 101 (17%)	bd.



Badanie	Grupa	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek w latach (SD)	Średnie BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wynik w skali PANSS (SD)	Średni wiek w momencie diagnozy schizofrenii w latach (SD)	Wcześniejsze leczenie psychotropowe n (%)	Typ schizofrenii
	RIS-LAI	608	340 (56%)	39 (11,83)	26,4 (5,03)	83,6 (11,28)	27,1 (9,22)	Atypowe LP 422 (69%) Typowe LP 262 (43%) Benzodiazepiny 214 (35%) Anty-EPS 147 (24%) Antydepresanty 105 (17%)	bd.

PP paliperydon;  
 RIS-LAI rysperydon;  
 LP leki przeciwpsychotyczne.

W przypadku badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* około 60% włączonych chorych stanowili mężczyźni, jedynie w próbie *Li 2011* mężczyźni stanowili mniejszość (około 40%). Podobnie, średni wiek pacjentów w tym badaniu był nieco niższy niż w pozostałych – wynosił około 32 lat, w porównaniu do około 40 lat w próbach *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*. Włączonych chorych charakteryzowała prawidłowa masa ciała, bądź lekka nadwaga – wartości wskaźnika BMI w poszczególnych badaniach mieściły się w granicach 23-28 kg/m<sup>2</sup>.

Chorzy włączeni do analizowanych badań charakteryzowali się podobnym wyjściowym wynikiem oceny nasilenia objawów choroby według skali PANSS – mieścił się on w granicach 81-84 punktów, co wskazywało na stosunkowo niewielkie nasilenie objawów (maksymalny wynik dla tej skali, oznaczający najgorsze nasilenie objawów, wynosi 210 punktów), również diagnoza schizofrenii nastąpiła w podobnym wieku, około 27-28 lat (w badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*, w przypadku próby *Li 2011* nie przedstawiono informacji o wieku chorego w momencie diagnozy).

Większość chorych (ponad 50%) włączonych do badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* stosowała wcześniej leki psychotropowe, podczas gdy w badaniu *Li 2011* leczenie takie otrzymywało mniej niż 30% włączonych chorych. Ponadto, w badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011* podano informacje o odsetku chorych z poszczególną postacią schizofrenii – w próbach tych najczęstszą postacią choroby była schizofrenia paranoidalna (występująca u ponad 60% chorych), natomiast najrzadziej obserwowano schizofrenię katatoniczną (około 1% chorych).

### 2.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych próbach klinicznych chorzy włączeni byli do dwóch grup z aktywnymi interwencjami – w jednej był to palmitynian paliperydonu podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, a w drugiej rysperydon długo działający podawany co 2 tygodnie w iniekcji (LAI, z ang. *long-acting injectable*). W przeciwieństwie do rysperydonu, paliperydon podawany był bez dodatkowej doustnej suplementacji. Obydwa leki administrowano chorym w indywidualnie dopasowanych dawkach.

W poniższej tabeli zestawiono zbiorczo informacje odnośnie interwencji stosowanych w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*.

Tabela 142. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach RCT porównujących paliperydon z rysperydonem; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
Fleischhacker 2012	<p><b>Paliperydon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 50, 75 lub 100 mg eq.</b>), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano 50 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana.</p> <p>Dopasowane do rysperydonu <b>placebo</b> w iniekcji oraz w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydonu.</p>	<p><b>Rysperydon LAI</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 37,5 lub 50 mg</b>), podawany w iniekcji co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). W 8 i 22 dniu administrowano 25 mg tego leku, potem dawka dopasowywana.</p> <p>Dopasowane do paliperydonu <b>placebo</b> (20% Intralipid™ 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Sweden).</p>	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwparkinsonowskie (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach) jako leczenie ratunkowe w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS)</li> <li>doustny lorazepam (2-6 mg/dziennie) i inne krótko działające benzodiazepiny w stanach pobudzenia, lęku, zaburzeniach snu</li> <li>doustny propanolol w przypadku akatyzzji</li> <li>antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem</li> </ul> <p><b>Leki zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe</li> </ul>
Li 2011	<p><b>Paliperydon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>50, 100 lub 150 mg eq.</b>), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana.</p>	<p><b>Rysperydon LAI</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 37,5 lub 50 mg</b>), podawany w iniekcji co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie).</p>	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwparkinsonowskie w nagłym wypadku i w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS) takie jak triheksyfenidyl, beznatropina, biperydyna</li> <li>leki przeciwhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym</li> <li>benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), ale nie w czasie do 6 godzin przed jakimkolwiek pomiarem skuteczności i bezpieczeństwa</li> <li>beta-blokery</li> <li>leczenie bezsenności (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon)</li> <li>miejscowe kremy znieczulające</li> <li>antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem</li> </ul> <p><b>Leki zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki stabilizujące nastrój, leki przeciwparkinsonowskie, beta-blokery, leki bez recepty i preparaty ziołowe o właściwościach psychoaktywnych</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<i>Pandina 2011</i>	<p><b>Paliperydon</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>50, 100 lub 150 mg eq.</b>), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana. Dopasowane do rysperydonu <b>placebo</b> w iniekcji, dostarczane w 2 ml ampułko-strzykawkach oraz placebo w tabletkach.</p>	<p><b>Rysperydon LAI</b> w dawce dopasowanej indywidualnie (<b>25, 37,5 lub 50 mg</b>), podawany w iniekcji co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie).</p> <p>Dopasowane do paliperydonu <b>placebo</b> (20% Intralipid™ 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden).</p>	<p><b>Leki dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem</li> <li>• leki przeciwparkinsonowskie na złagodzenie objawów pozapiramidowych (EPS)</li> <li>• doustne benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), chociaż rekomendowane było, aby potrzeba stosowania leków przeciwparkinsonowskich była oszacowana przed włączeniem do badania</li> <li>• lorazepam (ze względu na jego krótki czas półtrwania, brak aktywnych metabolitów i nieskomplikowany metabolizm)</li> </ul>

Ponieważ dawka paliperydonu może być wyrażona w mg eq. (z ang. *milligram equivalents*) farmakologicznie aktywnej frakcji paliperydonu lub w mg palmitynianu paliperydonu, dawki wyrażone jako 25, 50, 100 lub 150 mg eq. paliperydonu są równoważne odpowiednio 39, 78, 156 i 234 mg palmitynianu paliperydonu.

Każde z analizowanych badań rozpoczęło się siedmiodniową fazą wstępną (skryning), podczas której następowało wymywanie dotychczas stosowanych leków przeciwpsychotycznych oraz ocena tolerancji paliperydonu i rysperydonu. W badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* zaznaczono, że chorzy, którzy nie mieli udokumentowanej wcześniejszej ekspozycji na doustny rysperydon, doustny paliperydon oraz osoby aktualnie nie przyjmujące innych leków przeciwpsychotycznych, przez 4 do 6 dni otrzymywali doustny paliperydon ER (z ang. *extended release*) w dawce 6 mg dziennie, w celu oceny tolerancji leku.

We wszystkich trzech ocenianych badaniach paliperydon podawany był w dopasowanej indywidualnie dawce, przy czym zakres podawanych dawek różnił się między nimi: w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* dozwolone dawki wynosiły 50, 100 lub 150 mg eq., natomiast w próbie *Fleischhacker 2012* stosowano dawki w nieco niższym zakresie: 25, 50, 75 lub 100 mg eq. Różnice te przekładały się na ogólnie niższą średnią dawkę paliperydonu, jaką zastosowano w poszczególnych badaniach – w przypadku prób *Li 2011* oraz *Pandina 2011* była ona wyższa niż 100 mg eq. i wyniosła odpowiednio 115,8 (SD: 9,07) oraz 104,5 (SD: 30,51) mg eq., podczas gdy w próbie *Fleischhacker 2012* była niemal o połowę niższa, wynosząc 63,5 (SD: 14,40) mg eq.

W trakcie właściwej fazy badań *Li 2011* oraz *Pandina 2011*, chorzy z grupy paliperydonu w 1. i 8. dniu mieli administrowane odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku – podobnie postępowano w badaniu *Fleischhacker 2012*, z tym że w obu tych dniach chorzy otrzymali jedynie 50 mg eq. paliperydonu. Następnie chorzy otrzymywali paliperydon w comiesięcznych iniekcjach w mięsień naramienny lub pośladowy. Pacjenci z badań *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*, gdzie stosowano zaślepienie, dodatkowo otrzymywali placebo dopasowane do rysperydonu – zarówno w iniekcji, jak również w postaci doustnych tabletek (podawane w dniach administracji rysperydonu).

Natomiast w grupie rysperydonu każdego z badań chorzy otrzymywali pierwszą dawkę leku (25 mg) w 8. dniu, kolejną w 22. dniu, a następnie lek podawany był w odstępach dwutygodniowych w dawkach 25 mg, 37,5 mg lub 50 mg (dopasowywana do pacjenta). Dodatkowo przez pierwsze 4 tygodnie chorzy otrzymywali doustny rysperydon w tabletkach w dawce 1-6 mg dziennie. W przypadku zwiększenia dawki rysperydonu w dniach 36 i 64, możliwe było kontynuowanie stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1 do 2 lub 4 mg w przypadku badania dziennie *Fleischhacker 2012*). Ponadto pacjenci z badań gdzie zastosowano zaślepienie otrzymywali iniekcje placebo dopasowanego do paliperydonu (podawane w dniach administracji paliperydonu).

Z uwagi na fakt, iż paliperydon oraz rysperydon podawane są w różnych strzykawkach i do iniekcji stosuje się różnej grubości igły, w celu utrzymania zaślepienia, w badaniu *Pandina 2011* zastosowano również podwójne maskowanie. W przypadku drugiego badania z podwójnym zaślepieniem, *Fleischhacker 2012*, zaznaczono że utrzymywano podwójne zaślepienie, jednak nie wspomniano o podwójnym maskowaniu.

W trakcie analizowanych badań dozwolone było stosowanie antydepresantów (z wyjątkiem nioselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej), pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem. Ponadto dozwolone było przyjmowanie leków przeciwparkinsonowskich na złagodzenie objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*) oraz doustnych benzodiazepin (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach). W badaniach chorzy mogli otrzymać również leki stosowane w leczeniu bezsenności. W badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011* stosowano również niektóre beta-blokery.

#### 2.6.4 Skuteczność kliniczna

Bezpośrednią ocenę skuteczności klinicznej paliperydonu w porównaniu do rysperydonu (obydwa w postaci domięśniowej) wykonano w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*. Badania miały na celu wykazanie, że paliperydon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon (tzw. ocena „*non-inferiority*”), co stwierdzano w przypadku uzyskania wartości dolnego przedziału ufności, obliczonego

dla różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy analizowanymi grupami (rysperydon vs paliperydon), większego niż -5 (kryterium „noninferiority”), a w badaniu *Li 2011* -5,5. Aby przedstawić porównanie paliperydonu z rysperydonem wynik uzyskany przez autorów pomnożono przez -1, w tym układzie kryterium „noninferiority” będzie spełnione gdy górny przedział ufności będzie mniejszy niż 5 (5,5 w próbie *Li 2011*).

Odnaleziono również publikację *Gopal 2011a* oraz doniesienie konferencyjne *Sliwa 2011a*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *Pandina 2011* – analizy *post-hoc*. W publikacji *Gopal 2011a* analizowano wyniki pierwszego miesiąca – porównano skuteczność paliperydonu podawanego w iniekcji bez doustnej suplementacji ze skutecznością rysperydonu domięśniowego podawanego wraz z doustną suplementacją rysperydonem, podawanym jako terapia wprowadzająca w czasie pierwszego miesiąca. Natomiast w doniesieniu *Sliwa 2011a* wykonano ocenę w podgrupie chorych z diagnozą schizofrenii w czasie  $\leq 5$  lat przed udziałem w badaniu.

We wszystkich badaniach głównym punktem końcowym była ocena zmian całkowitego uzyskanego w skali PANSS, na tej podstawie oceniano skuteczność leków w zmniejszaniu nasilenia objawów schizofrenii. W badaniach analiza głównego punktu końcowego przeprowadzona została w oparciu o populację *per-protocol*, jednak w każdej z prób populacja ta została inaczej zdefiniowana. We wszystkich badaniach do populacji *per-protocol* włączano chorych bez poważnego naruszenia protokołu, poddanych randomizacji, którzy oprócz początkowego mieli wykonany przynajmniej jeszcze jeden pomiar. W badaniach *Li 2011* i *Fleischhacker 2012* wymagano także, aby pacjenci otrzymali przynajmniej 2 iniekcje leku (w drugiej próbie określono to kryterium jako  $\geq 4$  dawki interwencji, czyli łącznie z placebo; w badaniu *Li 2011* nie zastosowano zaślepienia, więc chorzy nie otrzymywali placebo) oraz aby czas pomiędzy jakimikolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni dla paliperydonu i 21 dni dla rysperydonu (w próbie *Li 2011*), a w próbie *Fleischhacker 2012* czas ten miał być nie dłuższy niż 35 dni. Ponadto w badaniach *Pandina 2011* i *Li 2011* zaznaczono, że w analizie tej uwzględniano chorych z czasem ekspozycji na lek wynoszącym przynajmniej 5 tygodni. Z kolei w analizie ITT we wszystkich badaniach uwzględniano chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar oprócz początkowego. Dla brakujących danych stosowano metodę LOCF (z ang. *last observation carried forward*), czyli imputację danych polegającą na zastępowaniu brakujących danych ostatnim dostępnym pomiarem. Zmiany, w stosunku do wartości wyjściowych, wyników poszczególnych skal (zarówno dla głównego, jak również dodatkowych punktów końcowych) analizowano za pomocą modelu ANCOVA, gdzie czynnikami była interwencja (a w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* także kraj), natomiast wynik wyjściowy stanowił kowariatę. Z tego względu w przeprowadzonych w niniejszym raporcie metaanalizach nie wykorzy-

stywano wyjściowych danych z badań, tylko przeprowadzono obliczenia metodą odwrotnych wariacji (na podstawie wyników przedstawionych przez autorów badań).

W badaniu *Fleischhacker 2012* 177 pacjentów włączonych do grupy rysperydonu w wyniku błędu interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive voice response system*) w 8 dniu zamiast rysperydonu miało podane placebo. IVRS został naprawiony i badanie kontynuowano według planu. Zaistniały błąd nie został uznany za poważne naruszenie protokołu i tych pacjentów nie wykluczono z analizy *per-protocol*.

#### 2.6.4.1 Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS

Głównym punktem końcowym ocenianym we wszystkich badaniach była różnica pomiędzy grupami średniej zmiany całkowitego wyniku skali PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*). Skala ta ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów psychopatologicznych u chorych ze schizofrenią. Każdemu z objawów nadaje się siedmiopunktową ocenę – przy czym 0 oznacza brak danego objawu w obrazie choroby, a 7 jego ekstremalnie ciężkie nasilenie. W związku z tym zwiększenie wyniku w tej skali oznacza pogorszenie stanu chorego i nasilenie choroby (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). W każdym z badań analiza dla tego punktu końcowego wykonywana była w obrębie populacji *per-protocol*. Dodatkowo w próbach *Li 2011* i *Pandina 2011* przedstawiono wyniki dla populacji ITT. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące tego punktu końcowego. Przedstawiono również wyniki analizy *noninferiority*, „+” oznaczając wykazanie nie mniejszej skuteczności paliperydonu od rysperydonu. W przypadku znamiennej różnicy pomiędzy grupami, wynik przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 143. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)	Analiza <i>noninferiority</i>
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)		
<b>Analiza <i>per-protocol</i></b>									
<i>Fleischhacker 2012</i> <sup>1</sup>	13 tyg.	288	82,1 (12,35)	-8,56 (16,9) <sup>^</sup>	282	81,3 (13,01)	-11,39 (16,7) <sup>^</sup>	<b>2,83 (0,07; 5,59); IS*</b>	-
	53 tyg.	288	82,1 (12,35)	-11,6 (21,22)	282	81,3 (13,01)	-14,4 (19,76)	2,6 (-0,61; 5,84); NS	-
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	82,1 (11,95)	-23,6 (16,28)	208	84,4 (12,69)	-26,9 (15,43)	2,3 (-0,63; 5,20); NS	+



Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)	Analiza noninferiority
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)		
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	389	84,9	-18,6 (15,45)	376	83,5	-17,9 (14,24)	-0,4 (-2,38; 1,62); NS	+
<b>Analiza ITT</b>									
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	228	bd.	bd.	218	bd.	bd.	<b>4,0 (0,89; 7,13); IS</b>	+
<i>Pandina 2011</i>	5 tyg. <sup>2</sup>	453	84,7 (11,85)	-12,8	460	84,4 (11,25)	-11,6	NS	bd.
	13 tyg.	453	84,7 (11,85)	bd.	460	84,4 (11,25)	bd.	-1,2 (-3,16; 0,78); NS	+

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu;

<sup>1</sup> wyniki uzyskane dla populacji ITT były zgodne z wynikami dla populacji *per-protocol*, autorzy podali również informację, że uwzględnienie w analizie ITT danych z dwóch wykluczonych ośrodków nie zmieniło wnioskowania;

<sup>2</sup> dane pochodzą z publikacji *Gopal 2011a*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach w każdej z grup całkowity wynik skali PANSS zmniejszył się w czasie, co oznacza, że uzyskano poprawę objawów choroby. We wszystkich badaniach zmiany były porównywalne w grupach z paliperydonem i z rysperydonem i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie w badaniu *Fleischhacker 2012* dla oceny w 13 tygodniu wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (obliczenia na podstawie danych odczytanych z wykresu) – średnia redukcja wyniku w grupie paliperydonu była mniejsza niż w grupie rysperydonu (-8,56 vs -11,39), różnica zmian wyniosła 2,83 (95% CI: 0,07; 5,59) i wskazywała na większą skuteczność rysperydonu w zmniejszaniu wyniku skali PANSS.

W badaniu *Pandina 2011* analiza populacji ITT potwierdziła wynik uzyskany dla populacji *per-protocol* – różnica zmian pomiędzy grupami nie była statystycznie znamienne. Natomiast analiza ITT wykonana w badaniu *Li 2011* wskazywała na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon, MD = 4,0 (95% CI: 0,89; 7,13), na korzyść rysperydonu.

W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano, że paliperydon ma nie mniejszą skuteczność niż rysperydon – w obydwu badaniach górny przedział ufności był mniejszy niż odpowiednio 5,5 i 5. Natomiast w próbie *Fleischhacker 2012* kryterium „noninferiority” nie zostało spełnione, górny przedział ufności dla różnicy zmian pomiędzy grupami był większy niż 5, zarówno w ocenie autorów dla okresu obserwacji wynoszącego 53 tygodnie, jak również w obliczeniach wykonanych dla 13 tygodnia leczenia.

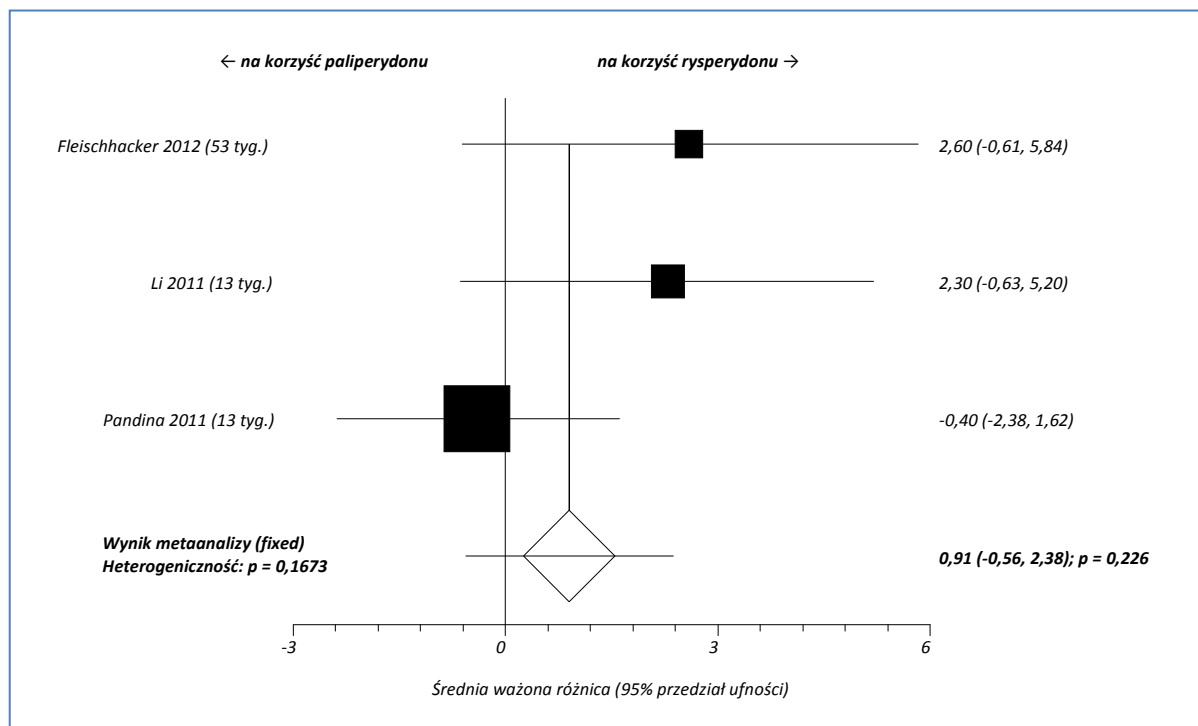


Analiza pierwszych 36 dni badania *Pandina 2011* (wyniki analizy *post-hoc* przedstawione w publikacji *Gopal 2011a*) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian wyniku PANSS u chorych leczonych paliperydonem domięśniowym bez doustnej suplementacji w porównaniu do pacjentów otrzymujących doustny rysperydon w trakcie wprowadzania rysperydonu domięśniowego (odpowiednio -12,8 vs -11,6). Jedyne istotne statystycznie różnice odnotowano w trakcie pomiarów wykonanych w 4 dniu – wynik skali PANSS uległ większej redukcji u chorych z grupy paliperydonu, różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła -0,7 (95% CI: -1,27; -0,03), ale w kolejnych pomiarach (w dniach 15, 22 i 36) różnice już nie były istotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* wykonano również analizę *post-hoc* zależności wartości wskaźnika BMI ze zmianą uzyskiwanego całkowitego wyniku skali PANSS – u otyłych chorych leczonych paliperydonem obserwowano mniejszą zmianę wyniku PANSS niż u chorych o prawidłowej masie ciała i z nadwagą, co świadczy o mniejszej skuteczności leczenia u otyłych chorych, efektu takiego nie obserwowano w grupie leczonej rysperydonem. Podobnie jak w głównej analizie u chorych z prawidłową masą ciała lub nadwagą nie zaobserwowano mniejszej skuteczności paliperydonu w stosunku do rysperydonu, MD = -0,5 (95% CI: -4,01; 3,08), natomiast w podgrupie chorych otyłych lek ten charakteryzował się istotnie mniejszą skutecznością, gdyż dolna granica przedziału ufności przekroczyła margines nie-mniejszej skuteczności wynoszący -5 punktów, MD = -7,5 (95% CI: -12,1; -2,82). W badaniu *Li 2011* w analizie eksploracyjnej dla głównego punktu końcowego u chorych leczonych paliperydonem wykazano mniejszą poprawę wyniku skali PANSS wraz ze wzrostem wartości wskaźnika BMI, w grupie rysperydonu nie zaobserwowano takiej zależności. Jednak nie wykazano istotnej statystycznie interakcji leczenia z wyjściową wartością BMI przy założeniu 10% poziomu istotności.

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji dla populacji *per-protocol*.

Wykres 115. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.



Otrzymana w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS w grupie paliperydonu w porównaniu do rysperydonu wyniosła 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,226$ ) i wskazuje na podobny wpływ paliperydonu i rysperydonu na poprawę objawów choroby. Metaanaliza została wykonana na podstawie modelu efektów stałych, ponieważ nie wykazano istotnej heterogeniczności danych ( $p = 0,1673$ ).

Uwzględnienie w metaanalizie danych z 13 tygodnia leczenia w badaniu *Fleischhacker 2012* nie zmieniło jakościowo wyniku, średnia ważona różnica zmian wyniosła 1,09 (95% CI: -0,33; 2,50), a wynik nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,1325$ ).

#### **Analiza *post-hoc* badania Pandina 2011**

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* zaprezentowali dane na temat zmian wyniku ogólnego skali PANSS wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 144. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			MD paliperydon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Sliwa 2011a	13 tygodni	134	83,8 (10,0)	-21,1 (24,31*)	142	81,6 (10,3)	-20,1 (25,02*)	-1 (-6,83; 4,83); p = 0,589

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych w obu grupach odnotowano zmniejszenie wyniku ogólnego skali PANSS, średnio o 21,1 (SD: 24,31) w grupie paliperydonu i o 20,1 (SD: 25,02) w grupie rysperydonu. Różnica zmian między grupami wyniosła -1 (95% CI: -6,83; 4,83) i nie był to wynik istotny statystycznie,  $p=0,589$ .

#### 2.6.4.1.1 Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne

W badaniu Li 2011 przedstawiono dane dotyczące średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne. Poprawa stanu chorego reprezentowana jest przez zmniejszenie wyniku. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące opisywanego punktu końcowego, wyniki znamienne pogrubiono.

Tabela 145. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
Li 2011	13 tyg.	205	20,6 (5,59)	-7,7 (6,26)	208	20,7 (4,86)	-9,0 (5,83)	<b>1,2 (0,21; 2,14); IS</b>

IS istotne statystycznie.

W grupie paliperydonu odnotowano istotnie mniejszą redukcję wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne niż w grupie rysperydonu, różnica średnich zmian wyniosła 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14). Wynik był istotny statystycznie.

#### 2.6.4.1.2 Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne. Takie dane odnaleziono w badaniu Li 2011.

Tabela 146. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca negatywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
Li 2011	13 tyg.	205	21,3 (6,46)	-5,2 (5,85)	208	22,2 (6,98)	-5,6 (5,68)	0,0 (-0,93; 0,95); NS

NS nieistotne statystycznie.

Średnie zmiany wyniku opisywanej podskali PANSS były podobne w grupie paliperydonu i rysperydonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic zmian pomiędzy grupami, MD = 0,0 (95% CI: -0,93; 0,95).

#### 2.6.4.1.3 Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne

Dane dotyczące średnich zmian wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne odnaleziono w badaniu Li 2011 i zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 147. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
Li 2011	13 tyg.	205	40,2 (6,57)	-9,5 (9,27)	208	41,4 (6,76)	-12,3 (8,04)	0,9 (-0,55; 2,30); NS

NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano aby paliperydon w sposób istotny bardziej niż rysperydon zmniejszał wynik opisywanej podskali PANSS, średnie zmiany wyniku w stosunku do wartości początkowych były porównywalne w obu grupach, MD = 0,9 (95% CI: -0,55; 2,30).

#### 2.6.4.1.4 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy

W badaniu Pandina 2011 jednym z dodatkowych punktów końcowych była ocena zmian pomiędzy grupami wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii, czyli związane z omamami i urojeniami. Ze względu na złożony obraz psychopatologiczny choroby, wyjściowy podział składowych skali PANSS jest modyfikowany – w tym przypadku skala dzielona jest na pięć domen; podział nazywany jest, od nazwiska autora, PANSS Marder factor scores (szczegóły w załączniku).

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące opisywanego punktu końcowego – w przypadku znamienych różnic pomiędzy grupami, wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 148. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.

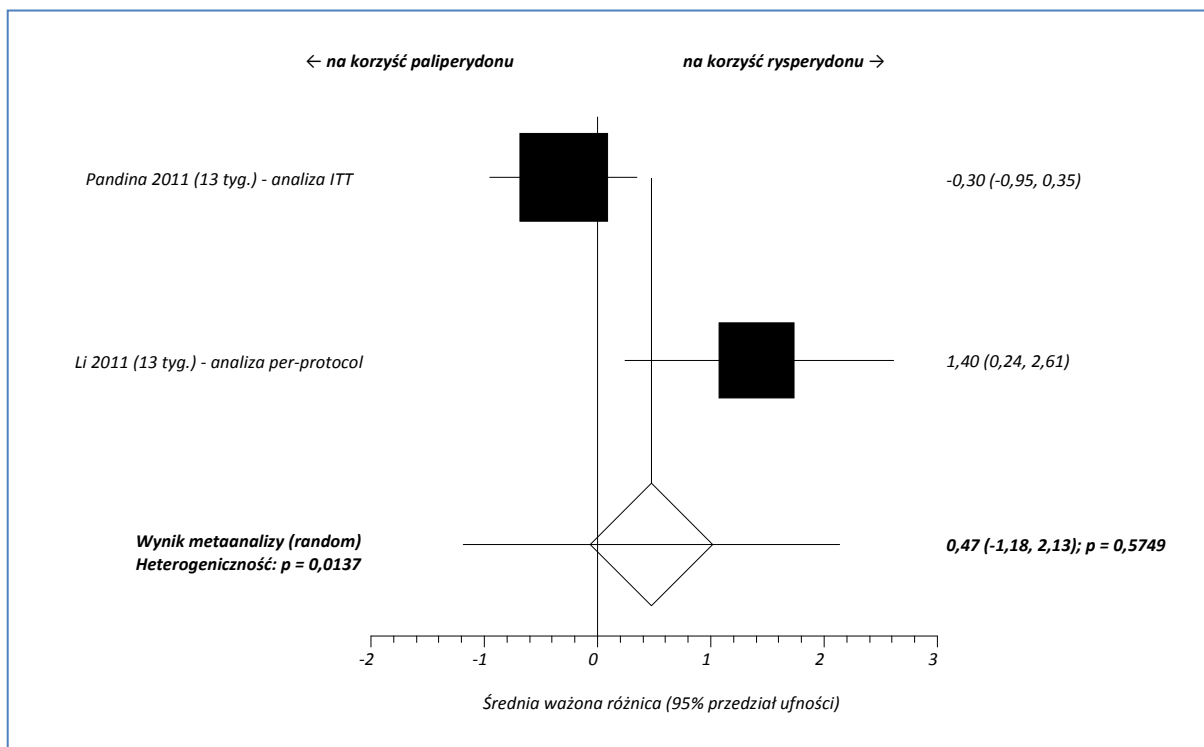
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza <i>per-protocol</i> z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	26,7 (6,08)	-9,1 (7,28)	208	27,3 (5,91)	-10,9 (7,07)	<b>1,4 (0,24; 2,61); IS</b>
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	24,1 (4,76)	-5,6 (5,53)	460	24,1 (4,76)	-5,3 (5,04)	-0,3 (-0,95; 0,35); NS

IS istotne statystycznie  
 NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach w obu grupach średni wynik domeny skali PANSS oceniającej pozytywne objawy schizofrenii obniżył się, co oznacza, że w wyniku leczenia paliperydonem oraz rysperydonem uzyskano zmniejszenie nasilenia choroby. Autorzy próby klinicznej *Li 2011* wykazali, że paliperydon w mniejszym stopniu niż rysperydon redukuje objawy pozytywne, co jest widocznie na podstawie wielkości zmian wyniku w grupach (odpowiednio -9,1 i -10,9) – różnica średnich zmian wyniosła 1,4 (95% CI: 0,24; 2,61), a wynik był istotny statystycznie. Z kolei w badaniu *Pandina 2011* wielkość zmian była podobna w obydwu grupach, a różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, MD = -0,3 (95% CI: -0,95; 0,35).

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji ITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 116. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne u chorych leczonych paliperydonem w stosunku do grupy otrzymującej rysperydon wyniosła 0,47 (95% CI: -1,18; 2,13). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5749$ ). Ze względu na znamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,0137$ ), obliczenia wykonano modelem efektów losowych.

#### 2.6.4.1.5 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej negatywne objawy

Zmiana wyniku domeny skali PANSS oceniającej negatywne objawy schizofrenii stanowiła jeden z punktów końcowych prób klinicznych Li 2011 i Pandina 2011. W pierwszym badaniu autorzy podali wynik dla populacji *per-protocol*, a w drugim dla populacji ITT. Domena ta ma na celu ocenę nasilenia tzw. negatywnych objawów choroby, czyli związanych z wycofaniem emocjonalnym i społecznym, stopniem afektywnym i zubożeniem kontaktu – zmniejszenie wyniku oznacza poprawę (szczegółowy opis w załączniku). Wszelkie dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 149. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza <i>per-protocol</i> z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	22,2 (6,87)	-5,3 (6,39)	208	23,0 (7,45)	-5,6 (5,96)	0,0 (-1,05; 0,96); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	22,0 (4,80)	-3,8 (4,61)	460	21,9 (4,69)	-3,8 (4,61)	0,0 (-0,54; 0,55); NS

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach wykazano, że zarówno paliperydon, jak również rysperydon powodują zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych choroby. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w wielkości zmian wyniku tej domeny – wynik różnicy pomiędzy paliperydonem a rysperydonem w obydwu badaniach nie był istotny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy odwrotnych wariancji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji ITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 117. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami paliperydon vs rysperydon w zmniejszaniu wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne – WMD = 0,00 (95% CI: -0,48; 0,48),  $p > 0,9999$ . Metaanalizę wykonano na podstawie modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie ( $p > 0,9999$ ).

#### 2.6.4.1.6 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia

Domena skali PANSS oceniająca dezorganizację myślenia dotyczy objawów schizofrenii związanych z trudnościami w myśleniu abstrakcyjnym i koncepcyjnym, zubożeniu uwagi i dezorientacji (szczegóły w załączniku). Dane związane z oceną tego punktu końcowego, pochodzące z badań Li 2011 (analiza per-protocol) i Pandina 2011 (analiza ITT), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 150. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon		Rysperydon		Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	N	Wynik wyjściowy	
<b>Analiza per-protocol</b>						
Li 2011	13 tyg.	205	16,2 (4,52)	208	16,8 (4,76)	0,1 (-0,54; 0,77); NS



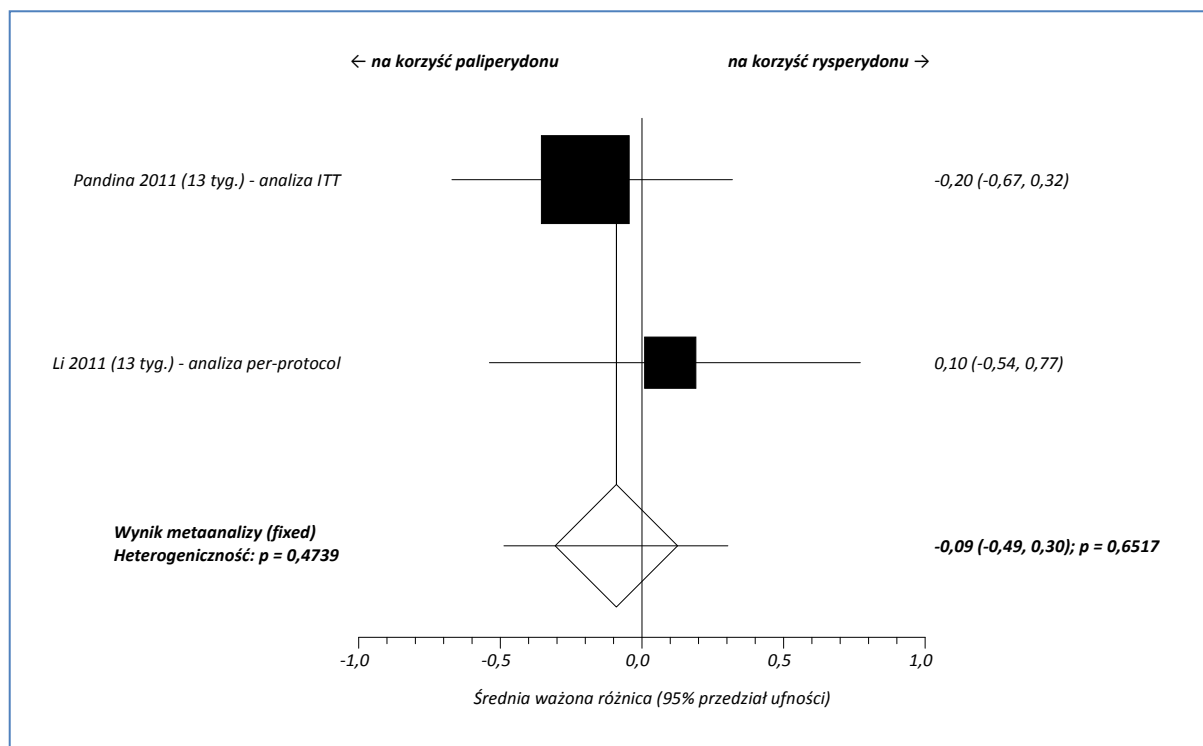
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon		Rysperydon		Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)		
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N		Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	20,0 (3,81)	-3,4 (4,14)	460	19,8 (3,62)	-3,2 (3,92)	-0,2 (-0,67; 0,32); NS

NS nieistotne statystycznie.

Średnie zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia były podobne w grupach leczonych paliperydonem i grupach otrzymujących rysperydon. W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Natomiast wykazano, że oba leki wpływają na redukcję objawów ocenianych za pomocą tej domeny (w każdej z grup zaobserwowano redukcję wyników w czasie).

Wykres poniżej przedstawia wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji ITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 118. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia (metoda odwrotnych wariacji); paliperydon vs rysperydon; badania *Li 2011* i *Pandina 2011*.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi paliperydon w porównaniu do rysperydonu w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia, WMD = -0,09 (95% CI: -0,49; 0,30), p = 0,6517. Obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,4739).

#### 2.6.4.1.7 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie

Jednym z punktów końcowych uwzględnionych w próbach klinicznych *Li 2011* i *Pandina 2011* była analiza zmian wartości uzyskanych dla domeny skali PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie u chorych ze schizofrenią, czyli cech takich jak podniecenie, wrogość, brak współpracy oraz osłabienie kontroli impulsów. Zmniejszenie nasilenia tych objawów związane jest z redukcją wyniku danej domeny. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego – autorzy badania *Li 2011* przedstawili wyniki analizy *per-protocol*, a badania *Pandina 2011* – analizy ITT.

Tabela 151. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	8,9 (3,85)	-3,1 (3,71)	208	8,8 (3,80)	-3,4 (3,67)	0,4 (-0,07; 0,86); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	8,5 (2,98)	-1,7 (3,01)	460	8,6 (2,89)	-1,5 (2,97)	-0,2 (-0,56; 0,14); NS

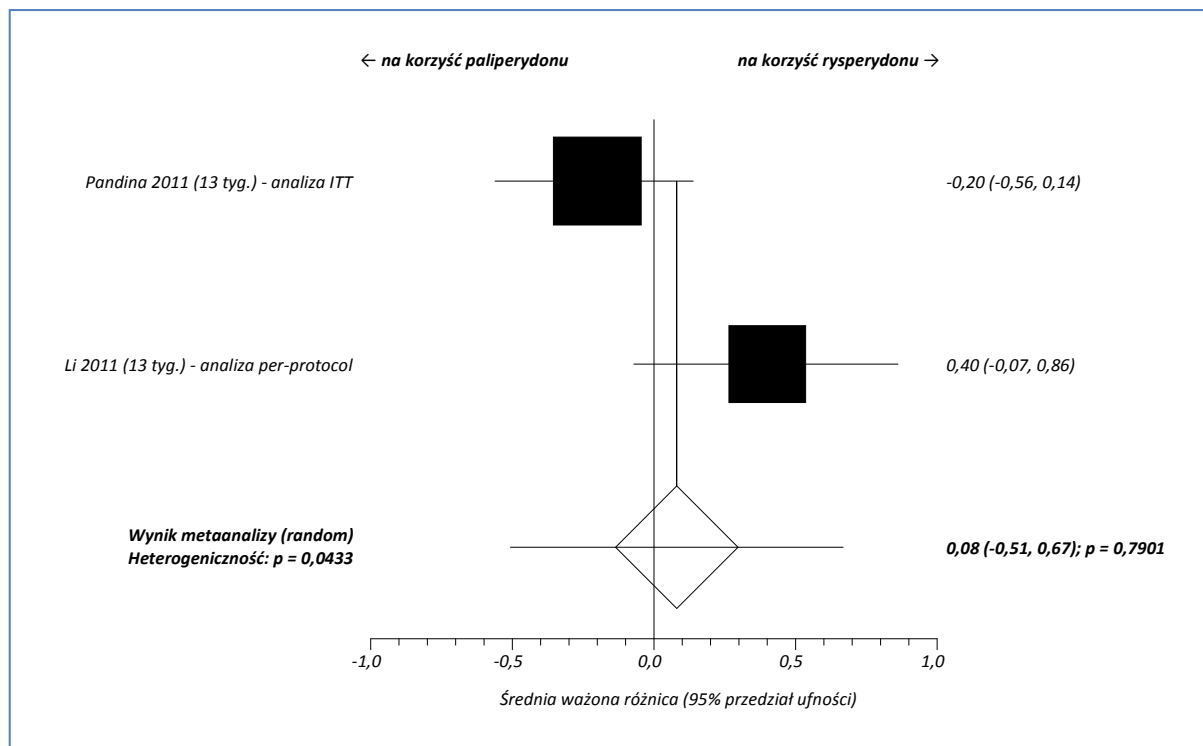
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno u pacjentów leczonych paliperydonem, jak również rysperydonem wynik domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie zmniejszał się w czasie, co oznacza, że leki te skutecznie zmniejszają opisywane objawy schizofrenii. W obu badaniach wielkość tych zmian była podobna w obydwu grupach – oszacowane przez autorów różnice zmian pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Na poniższym wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej objawy niekontrolowaną wrogość i pobudzenie grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym

badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji ITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 119. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



Oszacowana różnica średnich zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie pomiędzy grupami leczonymi paliperydonem a rysperydonem wyniosła 0,08 (95% CI: -0,51; 0,67). Wynik metaanalizy nie był istotny statystycznie ( $p = 0,7901$ ). Ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,0433$ ), obliczenia wykonano metodą efektów losowych.

#### 2.6.4.1.8 Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję

Zmiana nasilenia objawów schizofrenii w postaci lęku, napięcia, depresji stanowiła jeden z punktów końcowych badań Li 2011 i Pandina 2011 – ocena na podstawie zmiany wyniku domeny skali PANSS dotyczącej takich objawów (w pierwszym badaniu przedstawiono wyniki analizy w obrębie populacji *per-protocol*, a w drugim – ITT). Tabela poniżej zawiera dane związane z tym punktem końcowym.

Tabela 152. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

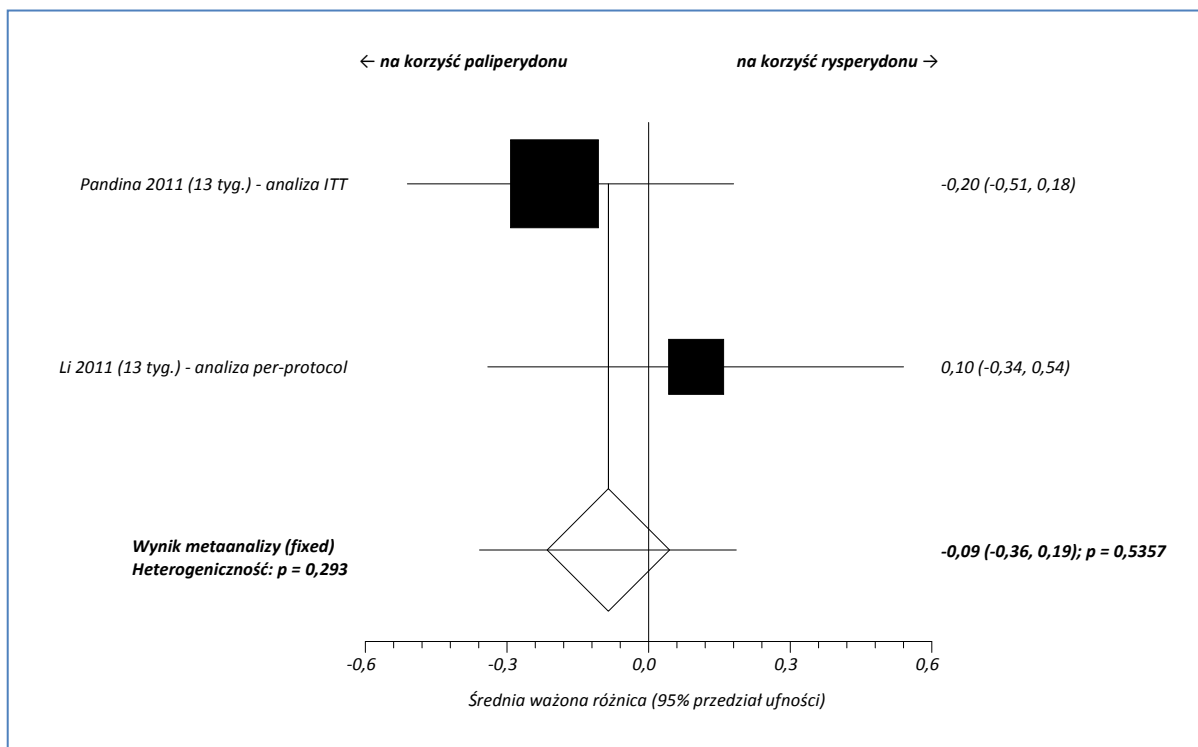
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	8,1 (3,02)	-1,9 (3,02)	208	8,5 (3,10)	-2,3 (3,16)	0,1 (-0,34; 0,54); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	10,1 (2,64)	-2,7 (3,15)	460	10,0 (2,60)	-2,4 (2,88)	-0,2 (-0,51; 0,18); NS

NS nieistotne statystycznie.

W każdej z grup uzyskano redukcję wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperydon vs rysperydon) w wielkości tych zmian. Może to świadczyć o podobnym wpływie obu leków na objawy schizofrenii takie jak stany lękowe i depresja.

Poniższy wykres przedstawia wynik metaanalizy odwrotnych wariacji porównującej zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a grupą stosującą rysperydon z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*. W pierwszym badaniu autorzy oszacowali wynik w populacji ITT, natomiast w drugim ocena wykonana została w obrębie populacji *per-protocol*.

Wykres 120. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon w zmniejszaniu wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję, WMD = -0,09 (95% CI: -0,36; 0,19), p = 0,5357. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienna (p = 0,293).

#### 2.6.4.2 Zmiana wyniku skali PSP

Ocenę problemów związanych z relacjami społecznymi i osobistymi, zdolnością do zadbania o siebie, zachowaniami agresywnymi oraz zajęciami użytecznymi społecznie (praca, nauka) oraz wyników leczenia chorych ze schizofrenią we wszystkich próbach klinicznych wykonano za pomocą skali PSP (z ang. *Personal and Social Performance Scale*). Zwiększenie wyniku uzyskanego w tej skali oznacza poprawę funkcjonowania chorego (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). Zmiana wyniku skali PSP stanowiła jeden z dodatkowych punktów końcowych – dane z nim związane zamieszczono w poniższej tabeli. W badaniu Li 2011 autorzy podali wyniki dla analizy *per-protocol*, a w pozostałych dwóch próbach przeprowadzono analizy w populacji ITT.

Tabela 153. Zmiany wyniku skali PSP; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	184	47,8 (12,42)	16,8 (14,76)	190	45,3 (11,29)	18,6 (13,92)	-0,5 (-3,12; 2,14); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	322	55,5 (14,19)	3,7 (16,39)	323	55,3 (14,10)	5,2 (15,13)	-1,7 (-3,97; 0,61); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	448	54,6 (12,46)	8,5 (11,82)	452	54,7 (12,52)	8,8 (11,65)	-0,2 (-1,69; 1,22); NS

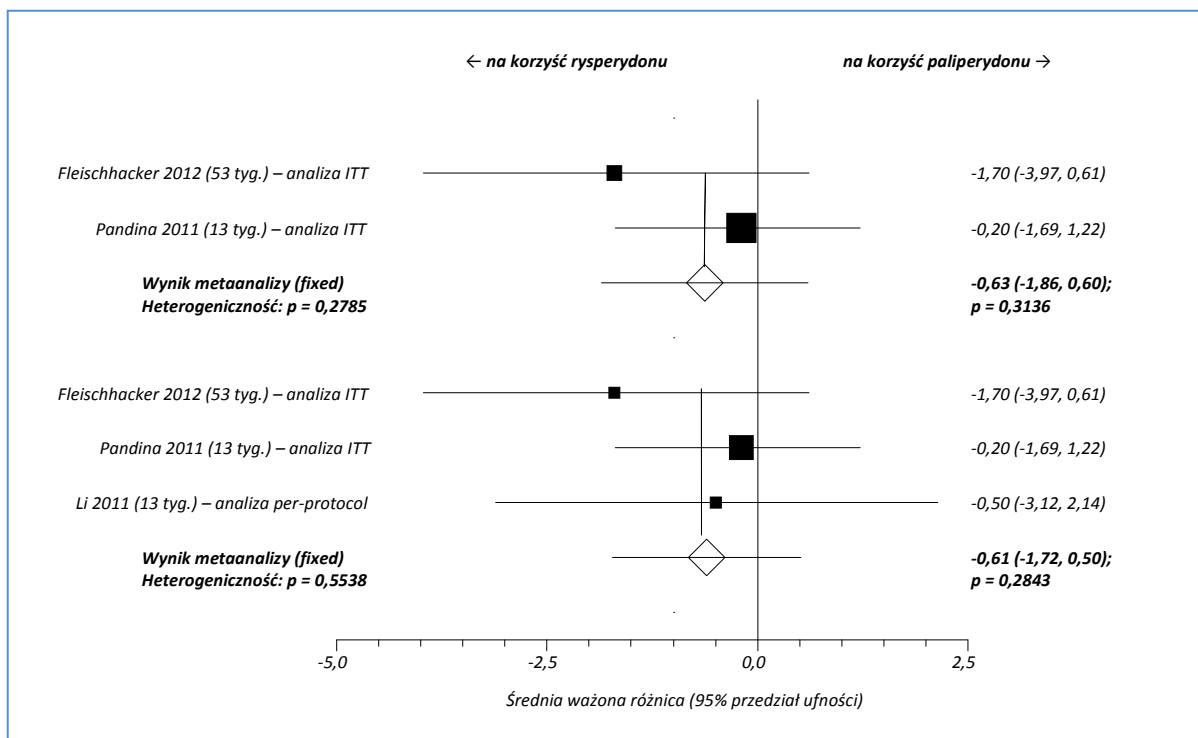
NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach zarówno w grupie leczonej rysperydonem, jak również w grupie otrzymującej paliperydon, średni wynik skali PSP zwiększył się w stosunku do wartości początkowych wskazując na poprawę stanu pacjentów. Oszacowane różnice średnich zmian pomiędzy grupami (paliperydon vs rysperydon) nie były istotne statystycznie.

W czasie pierwszych 36 dni badania *Pandina 2011* w żadnym punkcie pomiarowym nie wykazano, aby wielkości zmian wyniku skali PSP różniły się statystycznie znamienne w grupie chorych otrzymujących domięśniowy paliperydon (bez doustnej suplementacji) w porównaniu z grupą stosującą doustny rysperydon w trakcie wprowadzania domięśniowej postaci tego leku (wyniki analizy *post-hoc* z publikacji *Gopal 2011a*).

Dane z badań oceniających zmiany funkcjonowania chorych na schizofrenię według skali PSP umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz pomiędzy grupami pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon. Przeprowadzono dwie metaanalizy – na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*, w których autorzy przedstawili wyniki dla populacji ITT oraz analizę uwzględniającą także wyniki badania *Li 2011* (populacja *per-protocol*). Uzyskane wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 121. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Średnia ważona różnica zmian wyniku skali PSP obliczona dla danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* (analizy w oparciu o populację *per-protocol*) wyniosła -0,63 (95% CI: -1,86; 0,60), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,3136$ ). W przypadku uwzględnienia danych z badania *Li 2011* (analiza w obrębie populacji ITT) uzyskany wynik nie zmienił się jakościowo – WMD = -0,61 (95% CI: -1,72; 0,50),  $p = 0,2843$ . Obydwie metaanalizy przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (odpowiednio  $p = 0,2785$  i  $p = 0,5538$ ).

#### 2.6.4.2.1 Poprawa wyniku skali PSP

Autorzy badania *Fleischhacker 2012* podali dane na temat odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę wyniku skali PSP. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 154. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę wyniku skali PSP; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	322	138	43%	323	148	46%	0,94 (0,79; 1,11); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach u podobnego odsetka chorych (43-46%) odnotowano poprawę wyniku skali PSP. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku skali PSP u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do stosowania rysperydonu nie różniło się znamienne, RB = 0,94 (95% CI: 0,79; 1,11).

### 2.6.4.3 Zmiana wyniku skali CGI-S

Jednym z punktów końcowych wszystkich trzech badań była ocena zmian wyniku skali CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), która skupia się na oszacowaniu stopnia ciężkości choroby w danym momencie. Większy wynik świadczy o gorszym stanie pacjenta (szczegółowy opis skali znajduje się w załączniku). Dane dotyczące zmian tego punktu końcowego w trakcie badania przedstawiono w tabeli poniżej – znamienne wyniki zaprezentowano pogrubioną czcionką. Autorzy próby *Li 2011* przedstawili wynik w oparciu o populację *per-protocol*, a w *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* – w obrębie populacji ITT.

Tabela 155. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza per-protocol</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	204	4,9 (0,82)	-1,5 (1,24)	207	5,0 (0,81)	-1,7 (1,16)	0,1 (-0,10; 0,33); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	343	4,3 (0,83)	-0,4 (1,25)	331	4,2 (0,91)	-0,6 (1,24)	<b>0,2 (0,06; 0,41); IS</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	4,2 (0,68)	-0,9 (0,97)	460	4,3 (0,70)	-0,9 (0,93)	0,0 (-0,17; 0,07); NS

IS istotne statystycznie;  
 NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach (rysperydon i paliperydon) wykazano niewielką poprawę stanu pacjentów – w punkcie końcowym średni wynik skali CGI-S zmniejszył się w każdej z grup we wszystkich bada-

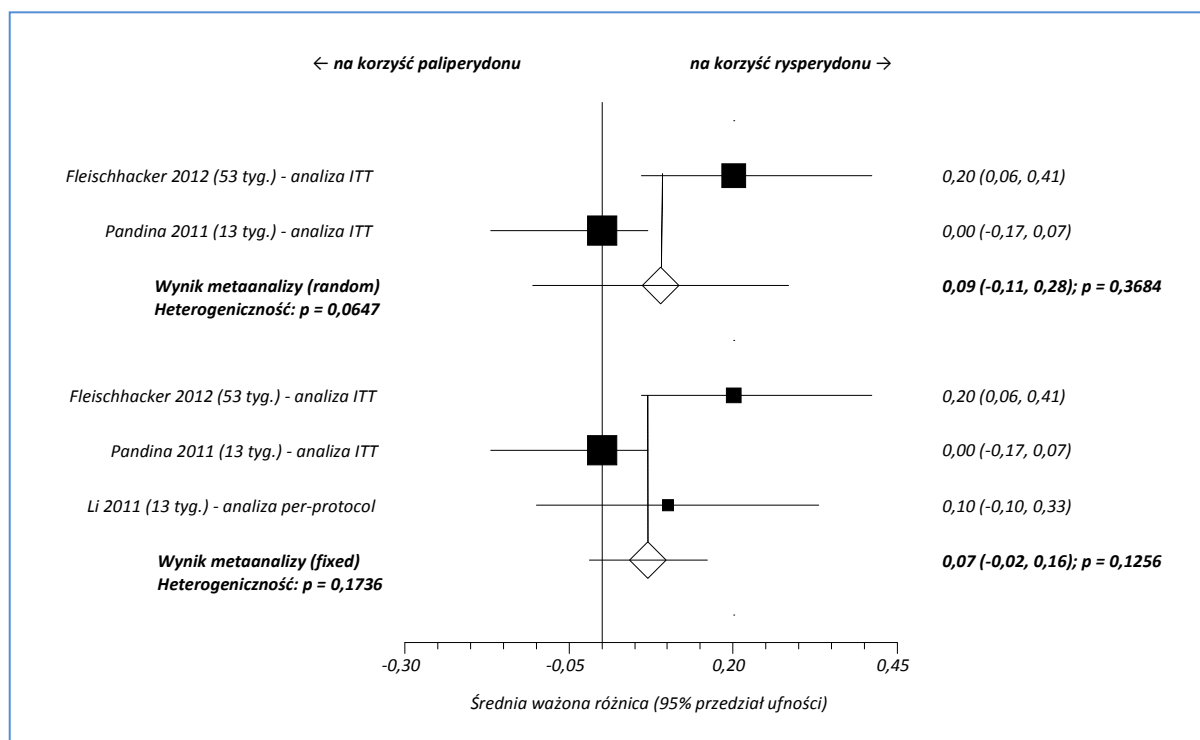


niach. Jednak różnice pomiędzy grupami w wielkości tych zmian nie okazały się statystycznie znaczne.

W trakcie pierwszych 36 dni badania *Pandina 2011* (analiza *post-hoc* opisana w publikacji *Gopal 2011a*) w żadnym punkcie pomiarowym nie wykazała istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian wyniku skali CGI-S u chorych otrzymujących wyłącznie domięśniowy paliperydon (bez doustnej suplementacji) a pacjentami otrzymującymi doustny rysperydon w trakcie wprowadzania rysperydonu domięśniowego.

Dane z badań oceniających zmiany funkcjonowania chorych na schizofrenię według skali CGI-S umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz pomiędzy grupami pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon. Przeprowadzono dwie metaanalizy, jedną w oparciu o wyniki badań dla populacji ITT (badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*), drugą uwzględniającą także wyniki przedstawione dla populacji *per-protocol* z badania *Li 2011*. Uzyskane wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 122. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali CGI-S; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*, *Pandina 2011*.



W wyniku metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi paliperydon w porównaniu do rysperydonu w zmniejszaniu wyniku skali CGI-S, WMD = 0,09 (95% CI: -0,11; 0,28),  $p = 0,3684$ . Obydwa leki w podobny sposób wpływają na nasilenie schizofrenii. Dodatkowa analiza, poszerzona o dane

z badania *Li 2011*, potwierdziła to wnioskowanie – oszacowana różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, WMD = 0,07 (95% CI: -0,02; 0,16),  $p = 0,1256$ . Pierwsza analiza ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,0647$ ) wykonana była modelem efektów losowych, a druga wykorzystywała model efektów stałych, ponieważ dane nie były istotnie heterogeniczne ( $p = 0,1736$ ).

#### 2.6.4.4 Zmiana wyniku skali SDS

W próbie klinicznej oceniano u chorych zmianę wyniku skali SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*), czyli oceniano czy objawy negatywne związane ze schizofrenią zmniejszają się (zmniejszenie wyniku skali oznacza poprawę) w różnym stopniu w wyniku leczenia paliperydonem i rysperydonem – szczegółowy opis skali zamieszczono w załączniku. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego. Istotne różnice przedstawione zostały pogrubioną czcionką.

Tabela 156. Zmiany wyniku skali SDS; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			Różnica zmian paliperydon vs rysperydon (95% CI)
		N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	N	Wynik wyjściowy	Średnia zmiana (SD)	
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	447	12,5 (4,49)	-1,9 (3,03)	452	12,3 (4,39)	-1,8 (2,91)	0,0 (-0,38; 0,36); NS

NS nieistotne statystycznie.

W trakcie leczenia obydwoma lekami (rysperydonem i paliperydonem) uzyskano poprawę objawów negatywnych u chorych, o czym świadczy ujemna zmiana wyniku skali SDS w obydwu grupach – odpowiednio -1,8 (SD: 2,91) i -1,9 (SD: 3,03). Leki w podobny sposób wpływały na zmianę wyniku tej skali – nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zmian, MD = 0,0 (95% CI: -0,38; 0,36).

#### 2.6.4.5 Odpowiedź na leczenie

Jednym z punktów końcowych ocenianych we wszystkich próbach klinicznych była odpowiedź na leczenie, porównywana pomiędzy grupami za pomocą odsetka chorych uzyskujących przynajmniej 30% redukcję całkowitego wyniku skali PANSS w momencie punktu końcowego w stosunku do wartości wyjściowej (kryterium odpowiedzi). Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie. W przypadku znamienych różnic pomiędzy grupami, wynik przedstawiono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 157. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<b>Analiza per-protocol z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tyg.	205	145*	70,7%	208	163*	78,4%	0,9 (0,81; 1,01); NS
<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tyg.	343	152	44%	329	179	54%	<b>0,8 (0,70; 0,95); IS</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tyg.	453	240*	53%	460	223*	48,5%	1,1 (0,97; 1,25); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

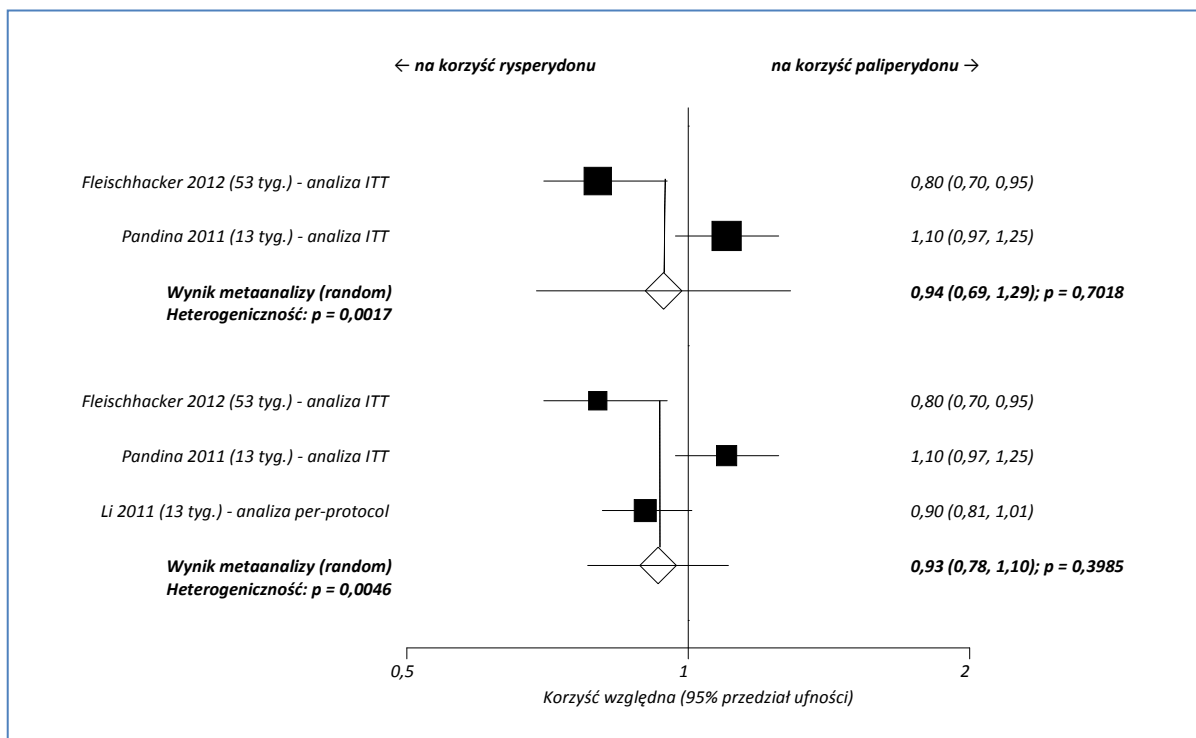
NS nieistotne statystycznie.

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* odpowiedź na leczenie wykazywało ponad 40% do ponad 50% chorych. Natomiast w próbie *Li 2011*, w której analiza wykonana była w obrębie populacji *per-protocol*, odsetek ten wynosił 70-80%. Istotnie statystycznie różnice w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wykazali tylko autorzy badania *Fleischhacker 2012*, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było statystycznie istotnie mniejsze u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu, RB = 0,8 (95% CI: 0,70; 0,95).

Od 4 do 36 dnia badania *Pandina 2011* w każdym pomiarze nieznacznie więcej chorych leczonych domięśniowym paliperydonem było klasyfikowanych jako wykazujący odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi w trakcie wprowadzania domięśniowego rysperydonu doustną postać tego leku (wyniki analizy *post-hoc* opisane w publikacji *Gopal 2011a*). Jednak w żadnym punkcie czasowym tej analizy różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Ze względu na fakt, że autorzy badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* przedstawili wyniki dla populacji ITT, a badania *Li 2011* dla populacji *per-protocol*, wykonano dwie metaanalizy – jedną dla danych z dwóch pierwszych badań, drugą uwzględniającą także wyniki próby *Li 2011*. Poniższy wykres prezentuje wyniki tych metaanaliz.

Wykres 123. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Fleischhacker 2012, Pandina 2010.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie paliperydonem w porównaniu do rysperydonu wyniosło 0,94 (95% CI: 0,69; 1,29), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,7018$ ). Druga metaanaliza, uwzględniająca dane z badania *Li 2011*, potwierdziła uzyskane wyniki,  $RB = 0,93$  (95% CI: 0,78; 1,10),  $p = 0,3985$ . Obydwie metaanalizy wykonano modelem efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była statystycznie znamienne (odpowiednio  $p = 0,0017$  i  $p = 0,0046$ ).

### 2.6.5 Bezpieczeństwo

We wszystkich próbach klinicznych (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*) przedstawiono szczegółową ocenę bezpieczeństwa stosowania paliperydonu podawanego domięśniowo w porównaniu z rysperydonem długo działającym w postaci domięśniowej. W przypadku niektórych działań niepożądanych, konieczne były odczytanie danych z wykresu, ponieważ w publikacjach nie przedstawiono informacji o liczbie chorych lub odsetkach, u których je odnotowano (każdorazowo dane odczytane z wykresu zostały odpowiednio zaznaczone). Autorzy badań przedstawili głównie dane dotyczące działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniali chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizy wyjściowych danych z poszczególnych badań.

Dodatkowo autorzy doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* zaprezentowali analizę *post-hoc* do badania *Pandina 2011*, w której przedstawili ocenę bezpieczeństwa paliperydonu i rysperydonu w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat do momentu rozpoczęcia badania).

### 2.6.5.1 *Jakiegokolwiek działania niepożądane obserwowane podczas leczenia (TEAEs, z ang. treatment-emergent adverse events)*

We wszystkich badaniach przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) u chorych leczonych paliperydonem oraz rysperydonem – informacje na ten temat zawiera poniższa tabela.

*Tabela 158. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	289	76%	368	289	79%	0,97 (0,90; 1,05); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	168*	73,4%	223	167*	74,9%	0,98 (0,88; 1,09); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	351*	57,9%	608	321*	52,8%	1,10 (0,99; 1,21); NS

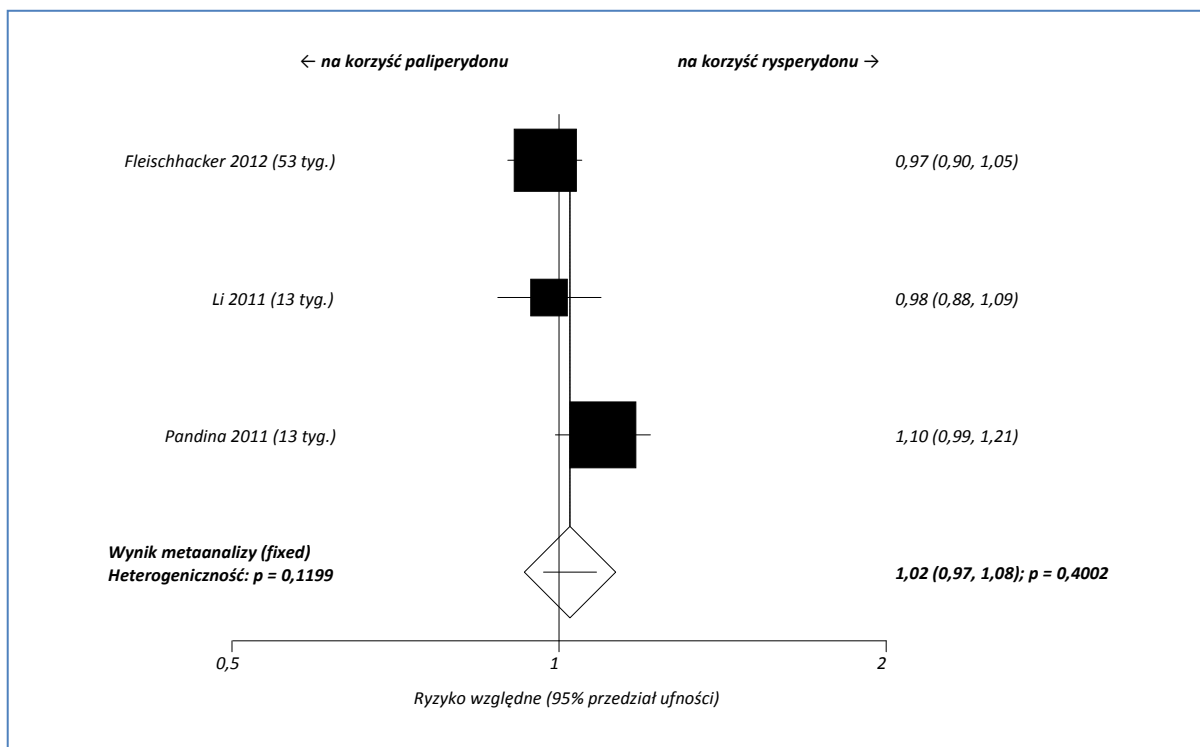
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach u podobnego odsetka chorych (> 50% w badaniu *Pandina 2011* i > 70% w pozostałych dwóch badaniach) wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w trakcie leczenia paliperydonem lub rysperydonem. Oszacowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W trakcie pierwszych 36 dni badania *Pandina 2011* (analiza *post-hoc* opisana w publikacji *Gopal 2011a*) wskazywała na podobną częstość TEAEs u chorych leczonych domięśniowym paliperydonem (bez doustnej suplementacji) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi doustny rysperydon w trakcie wprowadzania rysperydonu domięśniowego. Wyjątek stanowiły takie działania niepożądane jak bezsenność, lęk i ból w miejscu iniekcji, które występowały częściej (różnica  $\geq 2\%$ ) w grupie paliperydonu.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 124. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08), p = 0,4002. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,1199).

### 2.6.5.2 Poważne TEAEs

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby odsetka chorych z badania *Pandina 2011*, u których obserwowano poważne działania niepożądane.

Tabela 159. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	111	29%	368	80	22%	<b>1,35 (1,05; 1,73); NNH = 14 (8; 78)</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	3	1,3%	223	8	3,6%	0,37 (0,11; 1,25); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	41*	6,8%	608	29*	4,8%	1,42 (0,90; 2,24); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

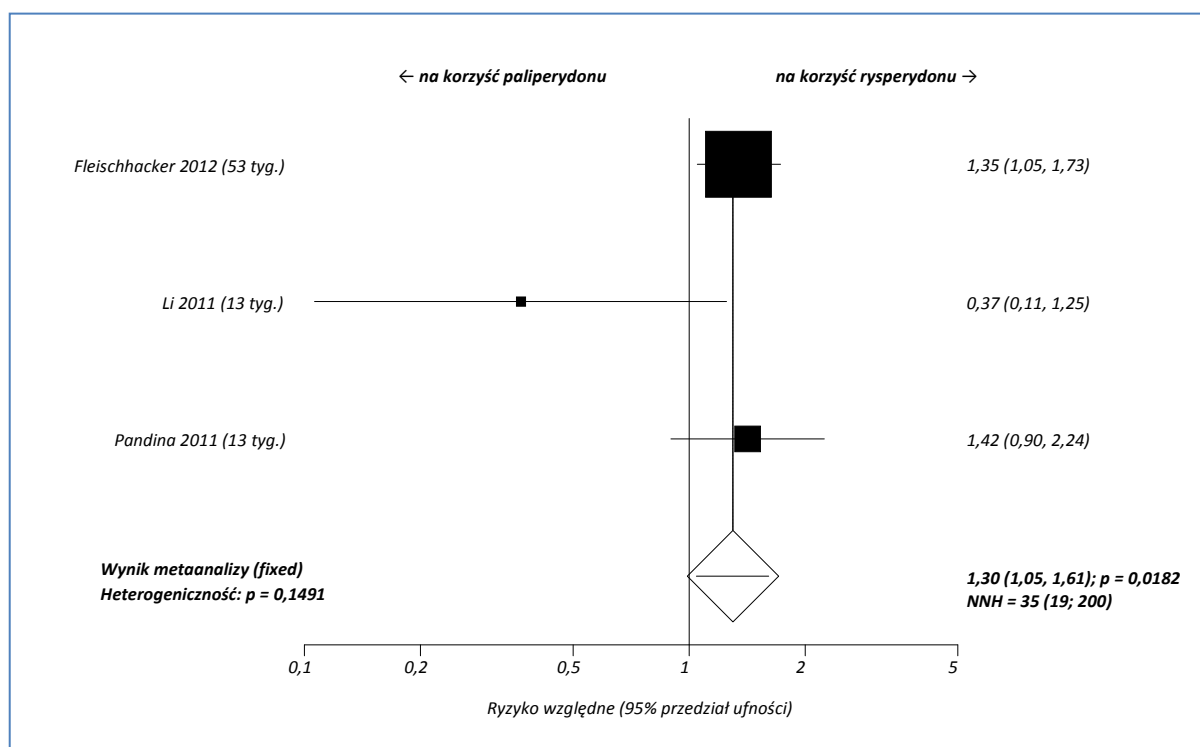
Szacowane różnice ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą leczoną paliperydonem a rysperydonem nie były istotne statystycznie.

Najczęściej odnotowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi były: pogorszenie schizofrenii i zaburzenia psychiatryczne – opisane w poniższych podrozdziałach. W badaniu *Fleischhacker 2012* podano informację, że wśród odnotowanych poważnych TEAEs większość związana była z zaburzeniami psychiatrycznymi u 20-25% chorych (n = 72-96) – najczęstszymi były zaburzenia psychotyczne (8-9%) i pogorszenie schizofrenii (6-8%).

Autorzy badania *Li 2011* podali także informacje o poważnych działaniach niepożądanych – w grupie paliperydonu u jednego pacjenta wystąpiło pogorszenie schizofrenii, a w grupie rysperydonu u 3 chorych raportowano nudności i wymioty, napad padaczkowy oraz przedawkowanie benzheksolu.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne TEAEs na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 125. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych TEAEs; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*, *Pandina 2011*.



Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było o 30% większe u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do terapii rysperydonem, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61). Wynik był statystycznie znamienne, p = 0,0182. Lecząc 35 chorych ze schizofrenią paliperydonem zamiast rysperydonem w czasie do 53 tygodni należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poważ-

nych TEAEs, NNH = 35 (95% CI: 19; 200). Metaanaliza została wykonana na podstawie założeń modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych była nieistotna ( $p = 0,1491$ ).

#### 2.6.5.2.1 Poważne pogorszenie schizofrenii

Dane dotyczące pogorszenia schizofrenii, ocenionego jako poważne działanie niepożądane, odnaleziono w badaniu *Pandina 2011* i zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 160. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne pogorszenie schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; badanie *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	15*	2,5%	608	13*	2,1%	1,16 (0,56; 2,38); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS – nieistotne statystycznie.

Poważne pogorszenie schizofrenii odnotowano u 2,5% i 2,1% pacjentów leczonych odpowiednio paliperydonem i rysperydonem. Oszacowane pomiędzy grupami różnice ryzyka wystąpienia poważnego pogorszenia schizofrenii nie były istotne statystycznie.

#### 2.6.5.2.2 Poważne zaburzenia psychiatryczne

Poważne działania niepożądane w postaci zaburzeń psychiatrycznych obserwowano u niewielkiego odsetka chorych w badaniu *Pandina 2011* – dane w poniższej tabeli.

Tabela 161. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zaburzenia psychiatryczne; paliperydon vs rysperydon; badanie *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	13*	2,1%	608	7*	1,2%	1,86 (0,77; 4,51); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS – nieistotne statystycznie.

Poważne zaburzenia psychiatryczne wystąpiły u trochę większego odsetka chorych leczonych paliperydonem niż rysperydonem, odpowiednio 2,1% vs 1,2%. Jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi paliperydonem a rysperydonem w ryzyku wystąpienia poważnych zaburzeń psychicznych.



### 2.6.5.2.3 Poważne TEAEs związane z nawrotem

Autorzy badania *Fleischhacker 2012* przedstawili dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych z nawrotem. Dane te zebrano w poniższej tabeli. Wynik znamieny pogrubiono.

Tabela 162. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs związane z nawrotem; paliperydon vs rysperydon; badanie *Fleischhacker 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	95	25%	368	67	18%	<b>1,38 (1,04; 1,82); NNH = 15 (8; 106)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W trakcie badania *Fleischhacker 2012* 25% chorych leczonych paliperydonem i 18% chorych stosujących rysperydon doświadczyło poważnych działań niepożądanych związanych z nawrotem. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia takich TEAEs było statystycznie istotnie większe w grupie paliperydonu, RR = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,82). Wskaźnik NNH = 15 (95% CI: 8; 106) oznacza, że lecząc 15 pacjentów ze schizofrenią paliperydonem zamiast rysperydonem w czasie 53 tygodni u jednego chorego więcej wystąpią poważne TEAEs.

### 2.6.5.3 TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

Dane dotyczące działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odnaleziono w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Li 2011*. Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych z takimi TEAEs.

Tabela 163. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Li 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	27*	7%	368	22*	6%	1,19 (0,70; 2,04); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	8	3,5%	223	9	4%	0,87 (0,35; 2,14); NS

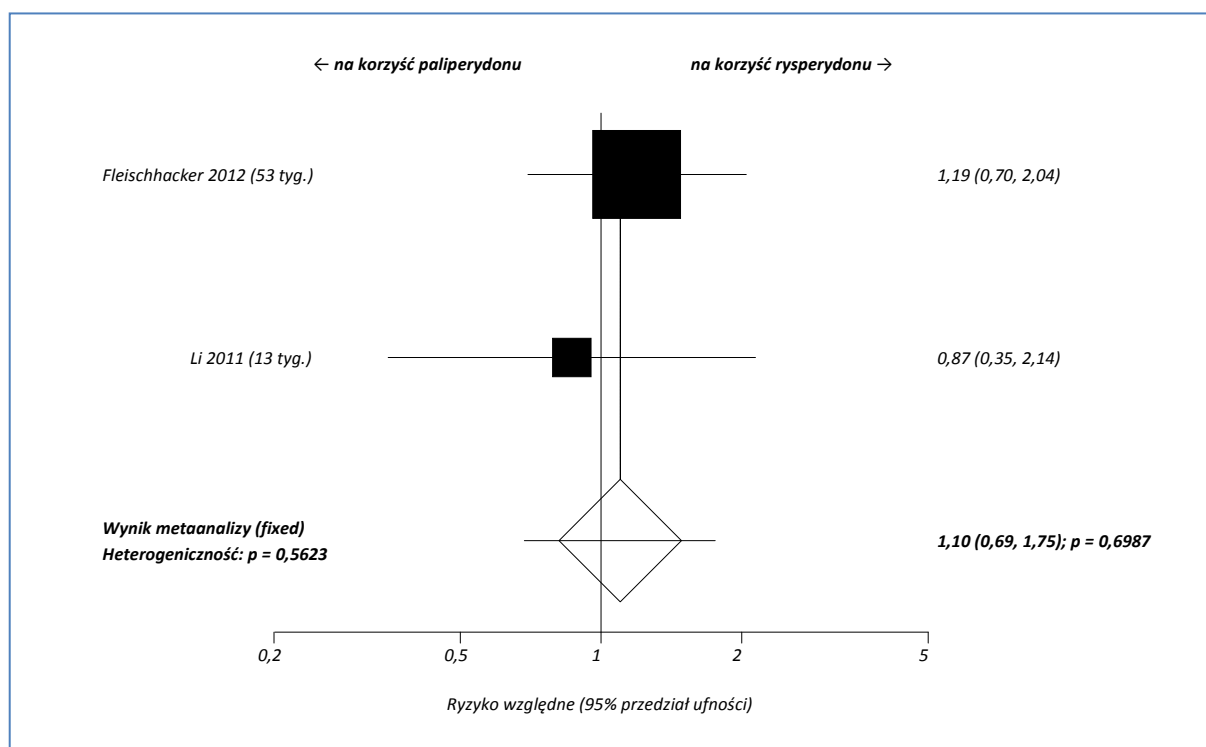
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach kilka procent chorych z obu grup zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperydon vs rysperydon) w ryzyku zakończenia leczenia z powodu TEAEs.

Najczęstszymi AEs prowadzącymi do zakończenia leczenia w badaniu *Li 2011* były drażliwość i objawy psychiatryczne.

Dane z badań *Fleischhacker 2012* i *Li 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 126. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Li 2011*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 1,10 (95% CI: 0,69; 1,75). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,6987$ ). Ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,5623$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

#### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2011*

W doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a* przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 164. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011a</i>	13 tygodni	134	1*	0,8%	142	3*	2,1%	0,35 (0,05; 2,43); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych kończących leczenie w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, w obrębie podgrupy pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią, wynosił 0,8% w grupie paliperydonu i 2,1% w grupie rysperydonu. Oszacowane ryzyko względne pomiędzy grupami nie było istotne statystycznie, RR = 0,35 (95% CI: 0,05; 2,43).

#### 2.6.5.4 Poważne TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

W próbie klinicznej *Pandina 2011* przedstawiono dane dotyczące częstości kończenia leczenia z powodu poważnych TEAEs. Wszelkie dostępne na ten temat dane zamieszczone zostały w tabeli poniżej.

Tabela 165. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; badanie Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	18*	3%	608	10*	1,6%	1,81 (0,86; 3,82); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano, aby ryzyko wystąpienia poważnych działań prowadzących do przerwania leczenia różniło się znamienne pomiędzy grupami. Najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia (0,3% do 0,5%) były działania niepożądane w postaci pogorszenia schizofrenii, pobudzenia, paranoi oraz zaburzeń psychotycznych.

#### 2.6.5.5 Bezsenna

Autorzy wszystkich badań przedstawili informacje o częstości występowania bezsenności. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła bezsenność.

Tabela 166. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

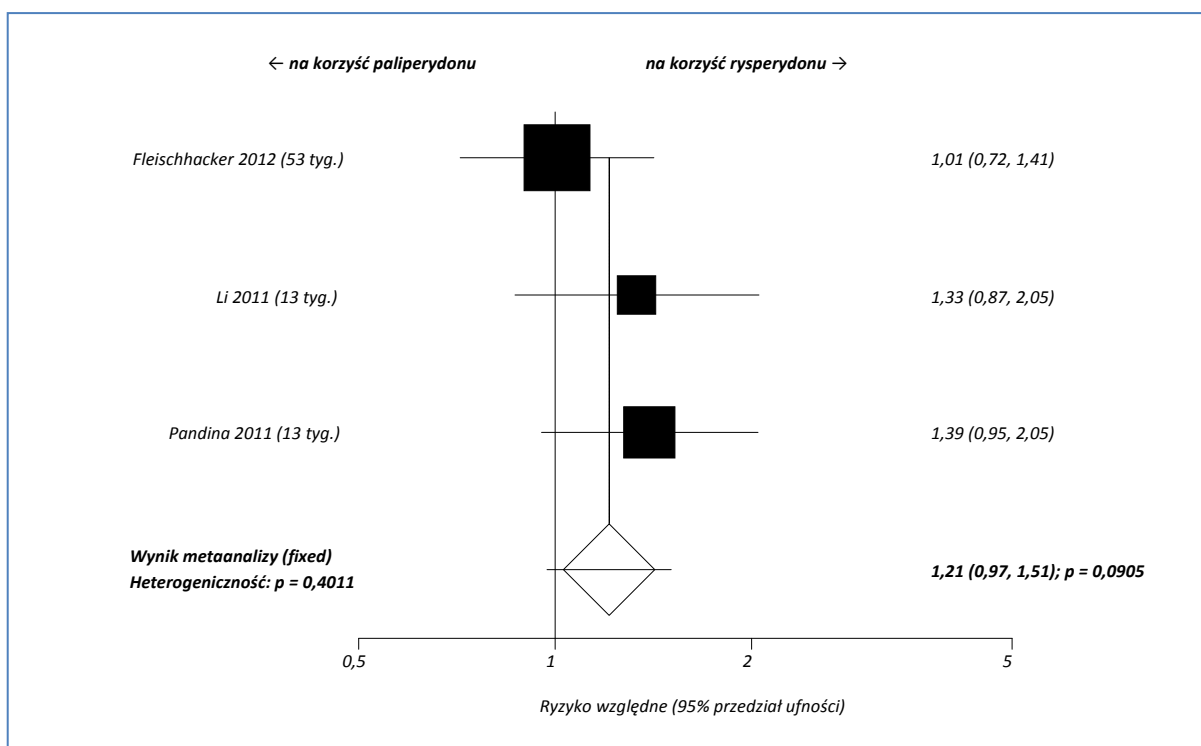
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	57*	15%	368	55*	15%	1,01 (0,72; 1,41); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	41*	17,9%^	223	30*	13,4%^	1,33 (0,87; 2,05); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	57*	9,4%	608	41*	6,7%	1,39 (0,95; 2,05); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyko wystąpienia bezsenności było porównywalne w grupach paliperydonu i rysperydonu (odsetki chorych z tym działaniem niepożądanym wyniosły odpowiednio kilka procent w badaniu *Pandina 2011* i kilkanaście w pozostałych próbach). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których raportowano wystąpienie bezsenności na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 127. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Oszacowane ryzyko wystąpienia bezsenności było porównywalne pomiędzy grupami, wyniosło 1,21 (95% CI: 0,97; 1,51), a wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,0905$ ). Ponieważ heterogeniczność

danych nie była istotna statystycznie ( $p = 0,4011$ ), w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych.

### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2011*

W doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a*, w którym oceniano podgrupę chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące chorych z bezsennością. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 167. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie *Pandina 2011* (doniesienie *Sliwa 2011a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011a</i>	13 tygodni	134	8*	6,0%	142	9*	6,3%	0,94 (0,39; 2,30); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Podobny odsetek (6,0% vs 6,3%) chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu raportował występowanie bezsenności. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie, RR = 0,94 (95% CI: 0,39; 2,30).

### 2.6.5.6 Ból głowy

Liczby i odsetki chorych odczuwających bóle głowy w trakcie badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 168. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	34*	9%	368	40*	11%	0,83 (0,54; 1,27); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	43*	7,1%^	608	44*	7,2%^	0,98 (0,66; 1,47); NS

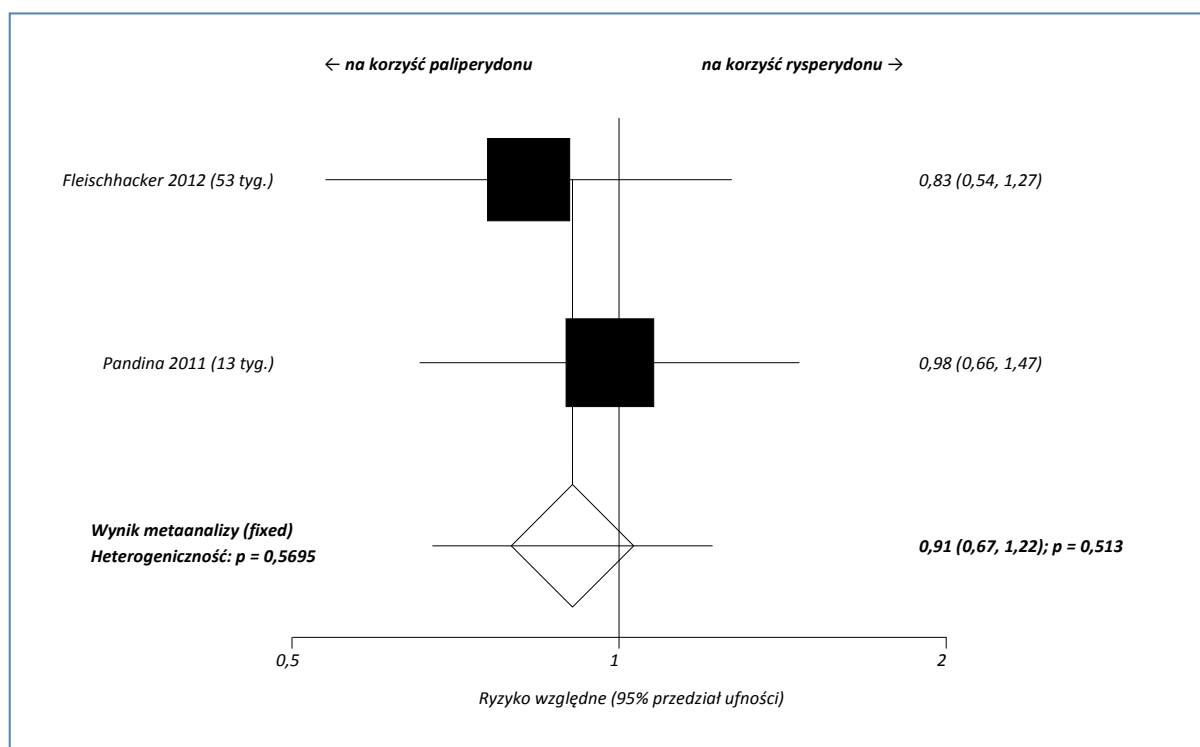
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 ^ dane odczytane z wykresu;  
 NS nieistotne statystycznie.

Podobny odsetek pacjentów leczonych paliperydonem i rysperydonem (odpowiednio 9% i 11% w badaniu *Fleischhacker 2012*, oraz 7,1% i 7,2% w badaniu *Pandina 2011*) odczuwał bóle głowy

z trakcie badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia bólu głowy.

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia bólu głowy u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych otrzymujących iniekcje rysperydonu. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 128. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Pandina 2011*.



Ryzyko wystąpienia bólu głowy było o 9% mniejsze u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,22), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,513$ ). Metaanaliza wykonana została na podstawie modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna ( $p = 0,5695$ ).

#### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2011*

Dane dotyczące bólu głowy w obrębie podgrupy chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 169. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Sliwa 2011a	13 tygodni	134	9*	6,7%	142	10*	7,0%	0,95 (0,41; 2,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów z niedawną diagnozą schizofrenii ból głowy odnotowano u podobnego odsetka, 6,7% i 7,0% odpowiednio w grupach paliperydonu i rysperydonu. Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 0,95 (95% CI: 0,41; 2,22) i był to wynik nieistotny statystycznie.

### 2.6.5.7 Senność

Dane na temat częstości występowania senności przedstawili autorzy badań Li 2011 i Pandina 2011. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące liczby i odsetka chorych odczuwających senność.

Tabela 170. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

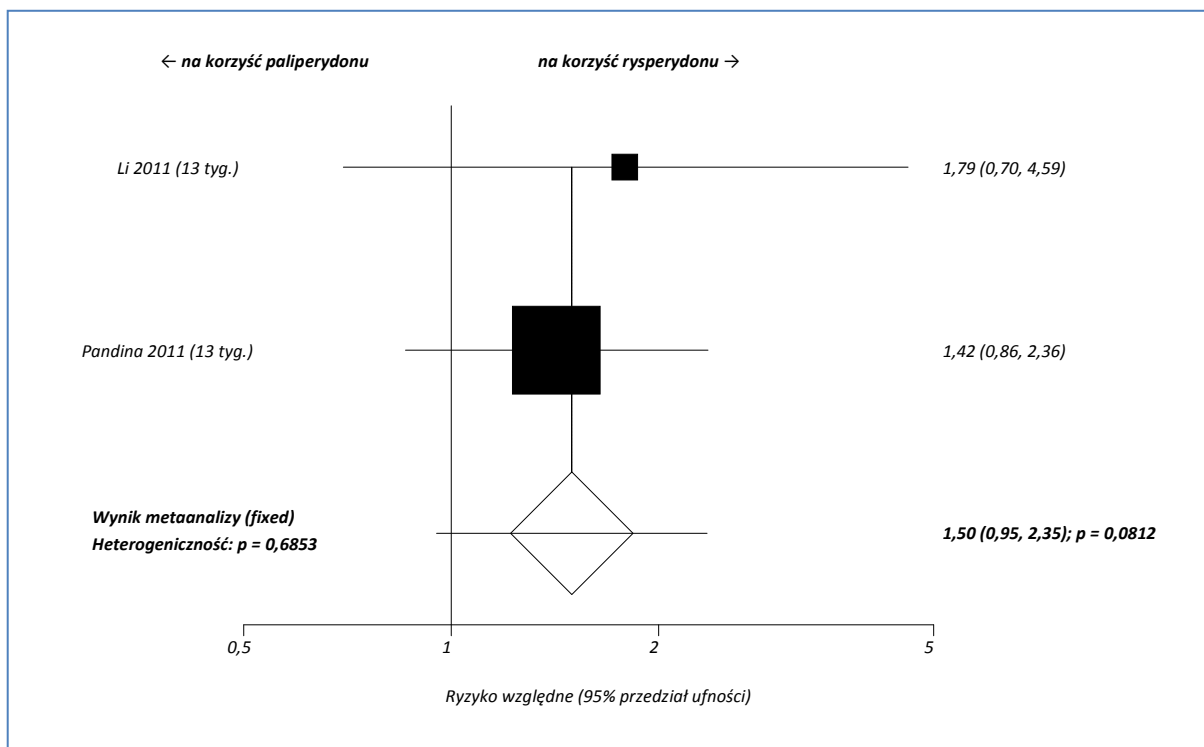
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	11	4,8%	223	6	2,7%	1,79 (0,70; 4,59); NS
Pandina 2011	13 tygodni	606	34*	5,6%^	608	24*	3,9%^	1,42 (0,86; 2,36); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 ^ dane odczytane z wykresu;  
 NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach senność raportowano u kilku procent chorych w obydwu grupach. Ryzyko wystąpienia senności było porównywalne pomiędzy grupami – różnice nieistotne statystycznie.

Dane z badań Li 2011 i Pandina 2011 umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia senności w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 129. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia senności u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych stosujących rysperydon wyniosło 1,50 (95% CI: 0,95; 2,35). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,0812$ ). Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,6853$ ), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

#### Analiza *post-hoc* badania Pandina 2011

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* przedstawili dane dotyczące częstości występowania senności w podgrupie chorych z nowo zdiagnozowaną schizofrenią. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 171. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie *Sliwa 2011a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011a</i>	13 tygodni	134	5*	3,7%	142	8*	5,6%	0,66 (0,23; 1,88); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie  $\leq 5$  przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* senność odczuwało 3,7% chorych leczonych paliperydonem i 5,6% chorych z grupy rysperydonu.



Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie, RR = 0,66 (95% CI: 0,23; 1,88).

### 2.6.5.8 Pogorszenie lub nawrót schizofrenii

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano pogorszenie lub nawrót schizofrenii w trakcie badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Tabela 172. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie lub nawrót schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	45*	12%	368	33*	9%	1,32 (0,87; 2,02); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	29*	4,8%^	608	30*	4,9%^	0,97 (0,59; 1,59); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

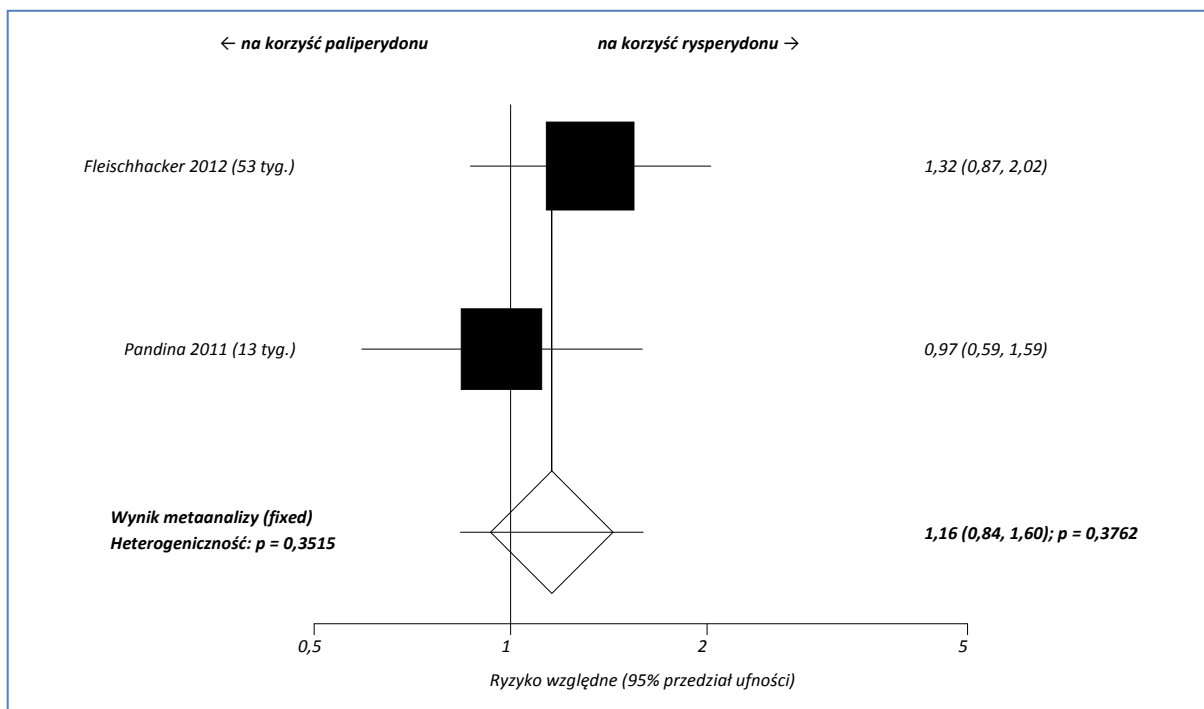
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Objawy pogorszenia schizofrenii stwierdzono u około 5% chorych w obydwu grupach badania *Pandina 2011* oraz u 12% i 9% chorych odpowiednio z grup paliperydon, rysperydon badania *Fleischhacker 2012*. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie paliperydonu w porównaniu do rysperydonu.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły pogorszenie lub nawrót schizofrenii na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Wykres 130. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia lub nawrotu schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia pogorszenia lub nawrotu schizofrenii było o 16% większe u chorych otrzymujących paliperydon w porównaniu do grupy stosującej rysperydon, RR = 1,16 (95% CI: 0,84; 1,60), ale wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,3762). Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,3515).

#### Analiza post-hoc badania Pandina 2011

Dane dotyczące częstości występowania pogorszenia objawów schizofrenii w podgrupie pacjentów z diagnozą tej choroby w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania Pandina 2011 zaprezentowali autorzy doniesienia konferencyjnego Sliwa 2011a. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 173. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Sliwa 2011a	13 tygodni	134	3*	2,2%	142	9*	6,3%	0,35 (0,10; 1,18); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych 2,2% pacjentów leczonych paliperydonem i 6,3% stosujących rysperydon raportowało pogorszenie objawów schizofrenii. Oszacowane ryzyko względne

wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie, RR = 0,35 (95% CI: 0,10; 1,18).

### 2.6.5.9 Lęk

We wszystkich badaniach odnotowano przypadki lęku w trakcie leczenia paliperydonem i rysperydonem. Dane dotyczące chorych, u których obserwowano to działanie niepożądane, zamieszczono w tabeli poniżej. W przypadku znamiennego wyniku wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 174. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

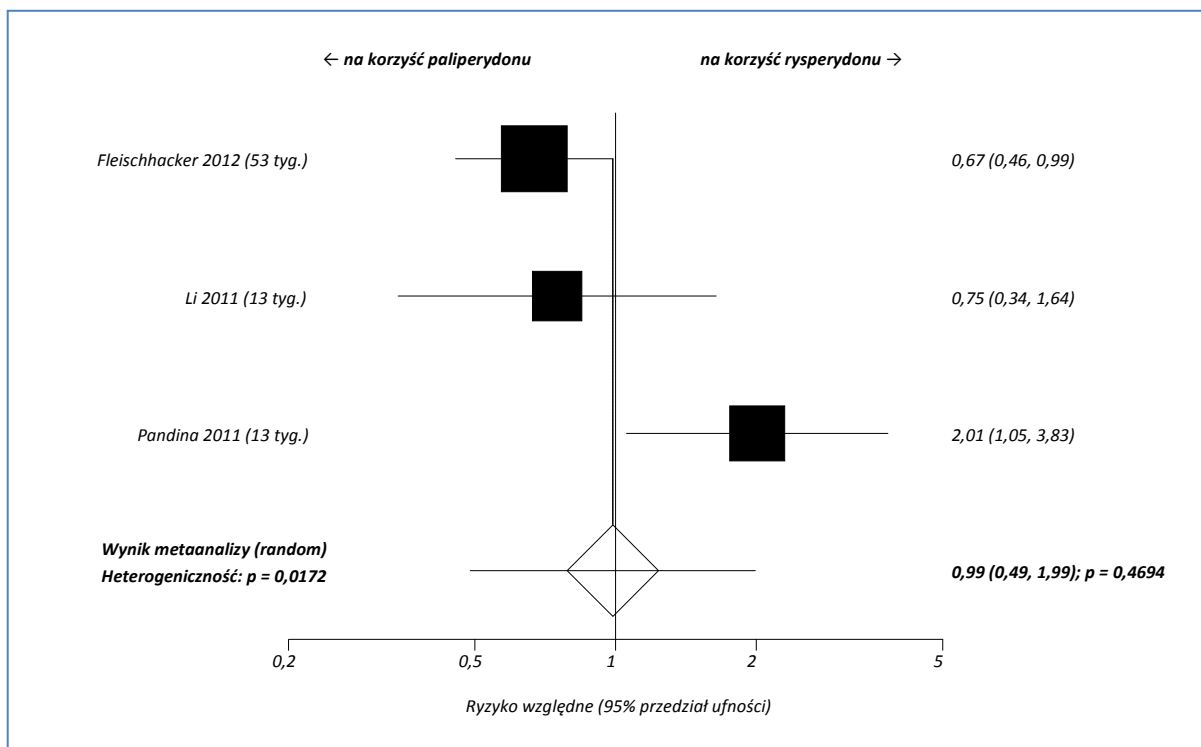
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	38*	10%	368	55*	15%	<b>0,67 (0,46; 0,99); NNT = 21 (11; 548)</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	10*	4,3%^	223	13*	5,8%^	0,75 (0,34; 1,64); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	26*	4,3%	608	13*	2,1%	<b>2,01 (1,05; 3,83); NNH = 47 (24; 570)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Istotnie mniej chorych z grupy paliperydonu w porównaniu do grupy rysperydonu zgłaszało wystąpienie lęku w trakcie leczenia w badaniu *Fleischhacker 2012*, RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99). Lecząc 21 chorych na schizofrenię paliperydonem zamiast rysperydonem przez 53 tygodnie unikniemy jednego więcej przypadku lęku, NNT = 21 (95% CI: 11; 548). Natomiast w badaniu *Pandina 2011* dwa razy więcej chorych leczonych paliperydonem niż rysperydonem odczuwało lęki. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 2,01 (95% CI: 1,05; 3,83) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 47 (95% CI: 24; 570), co oznacza, że lecząc paliperydonem przez 13 tygodni 47 chorych ze schizofrenią zamiast rysperydonem, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku lęku. W badaniu *Li 2011* obliczony wynik nie był istotny statystycznie.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia lęku w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 131. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia lęku było zbliżone u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy rysperydonu, RR = 0,99 (95% CI: 0,49; 1,99). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,4694). Metaanaliza wykonana została na podstawie założeń modelu efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była istotna (p = 0,0172).

**Analiza post-hoc badania Pandina 2011**

W doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a*, w którym oceniano podgrupę chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*, podano dane dotyczące chorych odczuwających lęk. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 175. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie *Sliwa 2011a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011a</i>	13 tygodni	134	7*	5,2%	142	2*	1,4%	3,71 (0,89; 15,54); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obrębie podgrupy z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią lęk odczuwało 5,2% chorych stosujących paliperydon i 1,4% pacjentów otrzymujących rysperydon. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 3,71 (95% CI: 0,89; 15,54), nie był to jednak wynik statystycznie znamienny.

### 2.6.5.10 Akatyżja

Dane dotyczące akatyżji, obserwowanej u chorych z prób klinicznych *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, zamieszczono w poniższej tabeli. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 176. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyżja; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	18*	4,7%^	368	31*	8,3%^	<b>0,56 (0,32; 0,98); NNT = 28 (14; 803)</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	30	13,1%	223	44	19,7%	0,66 (0,43; 1,01); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	26*	4,3%^	608	28*	4,6%^	0,93 (0,56; 1,56); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

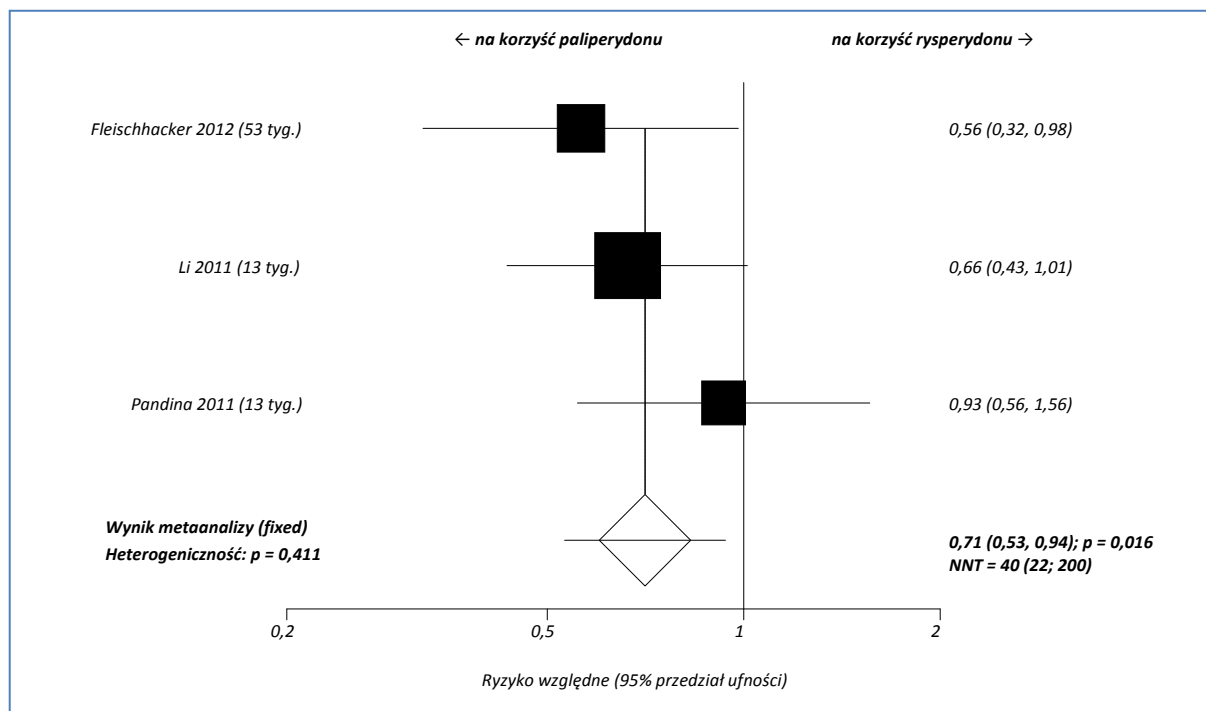
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich badaniach akatyżja występowała rzadziej u chorych leczonych paliperydonem niż u pacjentów otrzymujących rysperydon. Wyniki istotne statystycznie uzyskano tylko w badaniu *Fleischhacker 2012* – oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,56 (95% CI: 0,32; 0,98). Lecząc 28 chorych ze schizofrenią paliperydonem zamiast rysperydonem przez 53 tygodnie unikniemy jednego przypadku akatyżji więcej, NNT = 28 (95% CI: 0,32; 0,98).

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia akatyżji u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 132. Metaanaliza ryzyka wystąpienia akatyzzji; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia akatyzzji było o 29% mniejsze u chorych leczonych paliperydonem niż rysperydonem, RR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94). Uzyskany wynik był istotny statystycznie (p = 0,016). Wskaźnik NNT wyniósł 40 (95% CI: 22; 200), co oznacza, że lecząc 40 pacjentów ze schizofrenią paliperydonem do 53 tygodni zamiast podawać w tym czasie rysperydon unikniemy jednego dodatkowego przypadku akatyzzji. Z powodu nieznamiennej heterogeniczności danych (p = 0,411), do wykonania metaanalizy użyto modelu efektów stałych.

### 2.6.5.11 Niepokój

Dane dotyczące częstości występowania niepokoju (z ang. *restlessness*) odnaleziono tylko w badaniu Li 2011. Tabela poniżej przedstawia liczby i odsetki chorych z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 177. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	16*	7,0%^	223	22*	9,8%^	0,71 (0,39; 1,30); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

W grupie paliperydonu niepokój raportowało 7% pacjentów, natomiast w grupie rysperydonu to działanie niepożądane odnotowano u prawie 10% chorych. Oszacowane ryzyko wystąpienia niepokoju było mniejsze u pacjentów leczonych paliperydonem, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

### 2.6.5.12 Spowolnienie ruchowe

Dane na temat częstości występowania spowolnienia ruchowego (z ang. *bradykinesia*) odnaleziono w jednym badaniu, *Li 2011*. Liczby i odsetki chorych raportujących to działanie niepożądane zamieszczono poniżej w tabeli.

Tabela 178. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło spowolnienie ruchowe; paliperydon vs rysperydon; badanie *Li 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	16*	7,0%^	223	9*	4,0%^	1,73 (0,80; 3,77); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Spowolnienie ruchowe odnotowano u kilku procent w obu grupach (7% u chorych stosujących paliperydon i 4% z grupy rysperydonu). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami.

### 2.6.5.13 Sztywność mięśniowo-szkieletowa

Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące częstości występowania sztywności mięśniowo-szkieletowej, dane te pochodzą z badania *Li 2011*.

Tabela 179. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła sztywność mięśniowo-szkieletowa; paliperydon vs rysperydon; badanie *Li 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	10*	4,3%^	223	16*	7,1%^	0,61 (0,29; 1,29); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Sztywność mięśniowo-szkieletowa występowała u kilku procent chorych w obydwu grupach badania *Li 2011*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (paliperydon vs rysperydon) w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego.

## 2.6.5.14 Zaburzenia psychotyczne

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych w postaci zaburzeń psychotycznych – dane dotyczące odsetka i liczby chorych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 180. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	53*	14%	368	44*	12%	1,17 (0,81; 1,70); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	16*	2,6%^	608	9*	1,5%^	1,78 (0,81; 3,93); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

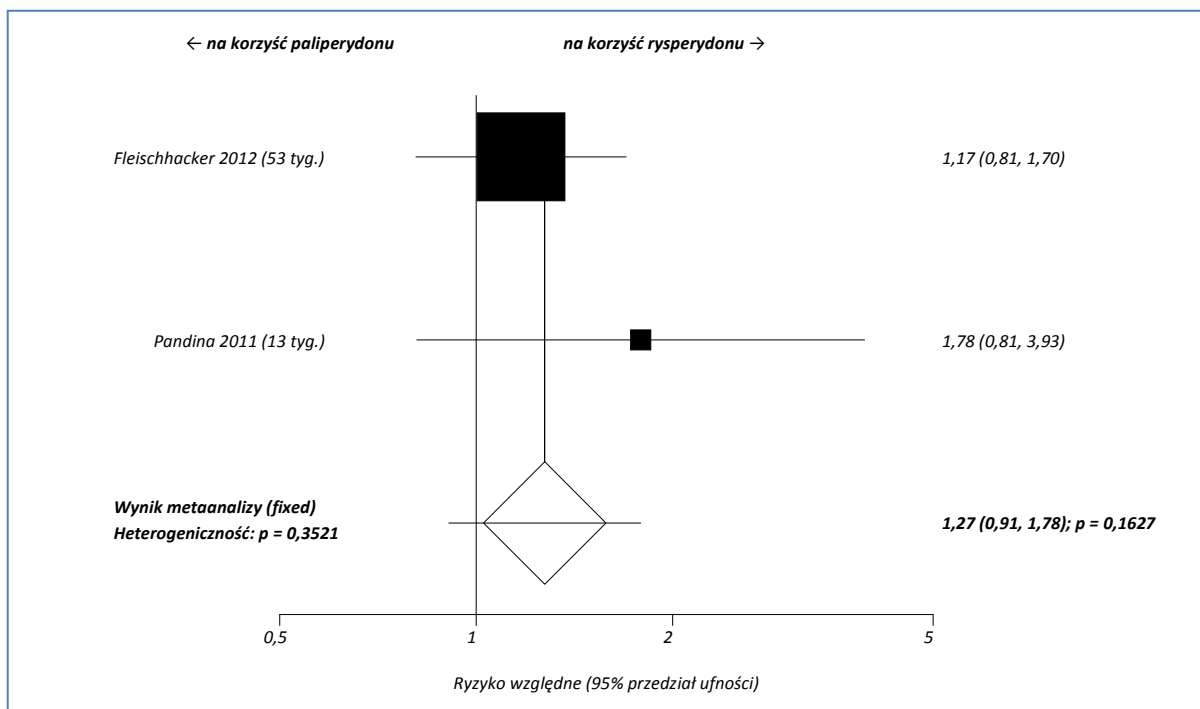
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* zaburzenia psychotyczne raportowano u kilkunastu procent chorych, a w próbie *Pandina 2011* u < 3%. Trochę więcej chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon miało zaburzenia psychotyczne, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.



Wykres 133. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011.



U chorych leczonych paliperydonem ryzyko wystąpienia zaburzeń psychotycznych było o 27% większe niż w grupie z rysperydonem, RR = 1,27 (95% CI: 0,91; 1,78), jednak wynik nie okazał się znamienny statystycznie (p = 0,1627). Ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych (p = 0,3521), metaanalizę wykonano z użyciem modelu efektów stałych.

### 2.6.5.15 Drżenie

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące chorych, u których odnotowano działanie niepożądane w postaci drżenia. Dane pochodzą z badań Li 2011 i Pandina 2011.

Tabela 181. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.

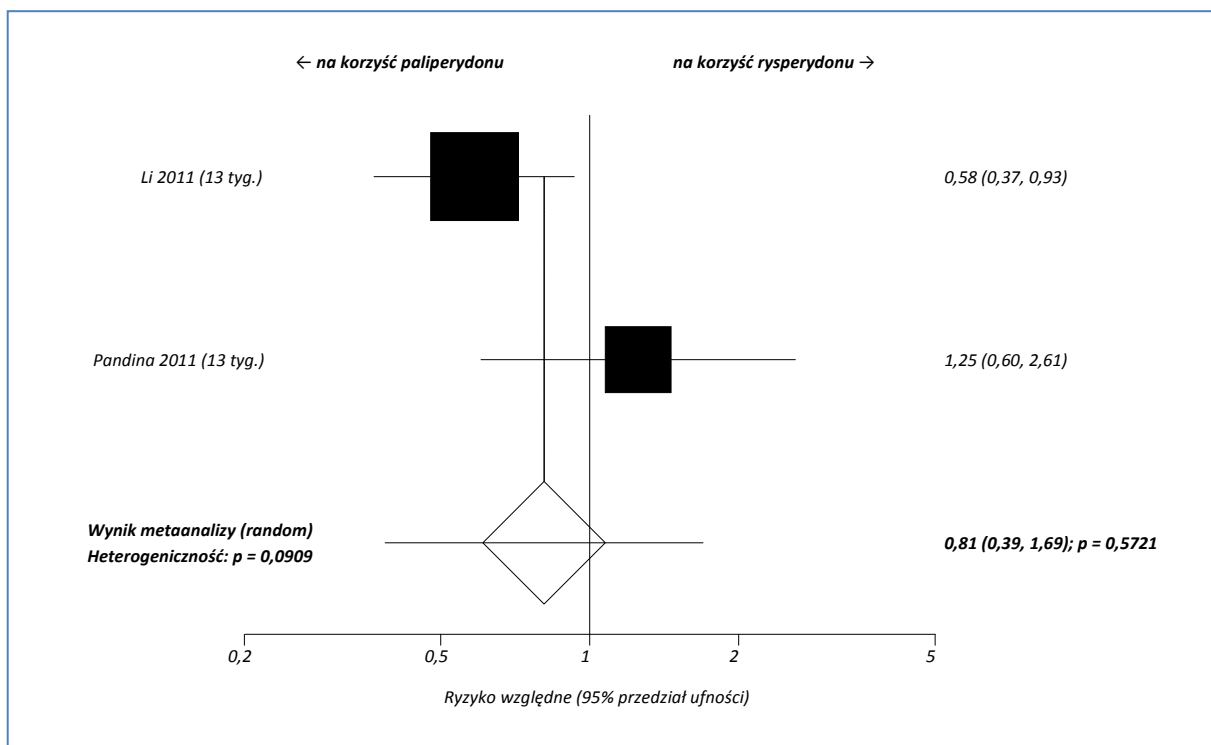
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	24	10,5%	223	40	17,9%	<b>0,58 (0,37; 0,93);</b> <b>NNT = 14 (8 ; 97)</b>
Pandina 2011	13 tygodni	606	15*	2,5%^	608	12*	2,0%^	1,25 (0,60; 2,61); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ dane odczytane z wykresu;  
NS nieistotne statystycznie.

Drżenie odnotowano u podobnego odsetka chorych w grupie paliperydonu i rysperydonu, odpowiednio u 2,5% vs 2,0% pacjentów. Oszacowane ryzyko wystąpienia drżenia u chorych leczonych paliperydonem nie różniło się znacząco w porównaniu do pacjentów z grupy rysperydonu.

Na podstawie danych z badań *Li 2011* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia drżenia u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 134. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drżenia; paliperydon vs rysperydon; badania *Li 2011*, *Pandina 2011*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia drżenia było 19% mniejsze w grupie paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, RR = 0,81 (95% CI: 0,39; 1,69). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5721$ ). Wynik obliczony został na podstawie modelu efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była istotna ( $p = 0,0909$ ).

#### 2.6.5.16 Pobudzenie

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* odnotowano przypadki chorych, których wystąpiło pobudzenie. Dane dotyczące tego działania niepożądanego zawiera tabela poniżej.

Tabela 182. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	19*	5%^	368	18*	5%^	1,02 (0,55; 1,90); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	12*	2,0%^	608	9*	1,5%^	1,34 (0,58; 3,08); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

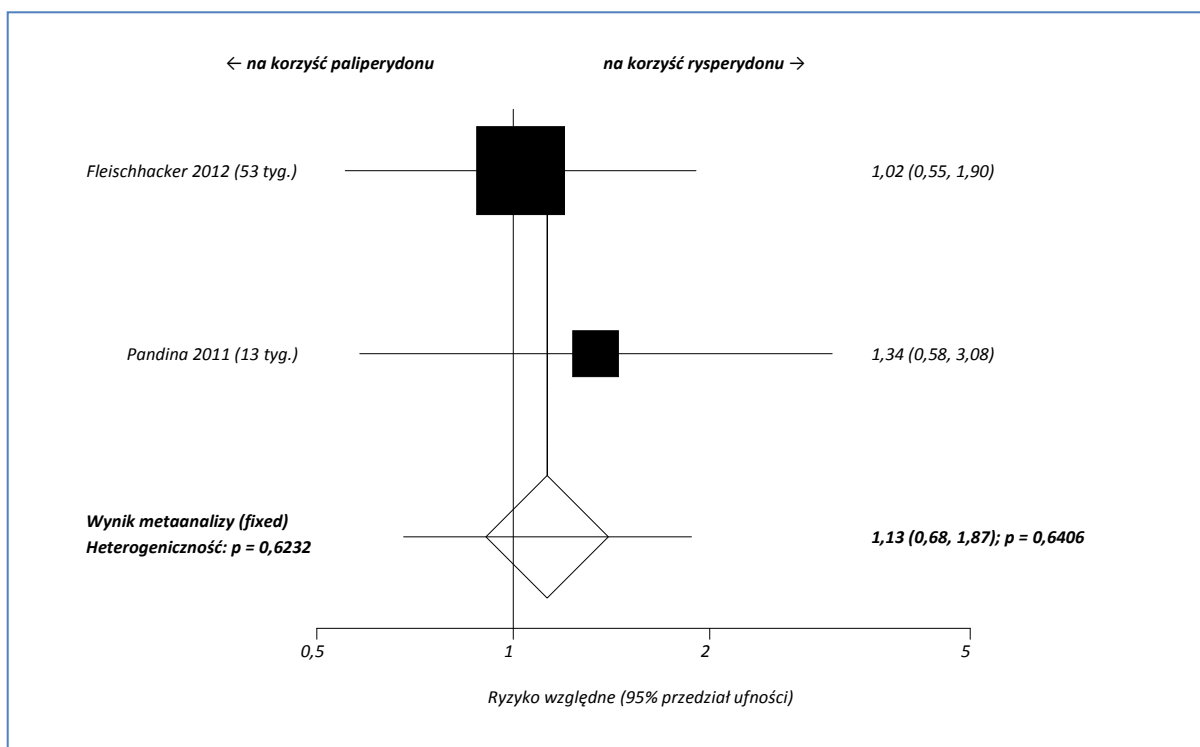
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych leczonych paliperydonem i rysperydonem odczuwających pobudzenie wynosił w badaniu *Fleischhacker 2012* 5%, a w *Pandina 2011* 1,5-2%. Oszacowane różnice ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Dane z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia pobudzenia w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 135. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia pobudzenia u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 1,13 (95% CI: 0,68; 1,87), ale wynik nie był istotny statystycznie

( $p = 0,6406$ ). Metaanalizę przeprowadzono modelem efektów stałych, ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,6232$ ).

### 2.6.5.17 Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* zamieszczono dane dotyczące chorych, u których w trakcie leczenia odnotowano zwiększenie masy ciała (jakikolwiek oraz  $\geq 7\%$ ), ponadto w pierwszej próbie przedstawiono również dane dotyczące liczby chorych, u których masa ciała zmniejszyła się o  $\geq 7\%$ . Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała.

Tabela 183. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Jakiegokolwiek zwiększenie masy ciała</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	24*	6,3%^	368	29*	7,9%^	0,80 (0,48; 1,35); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	21*	3,5%^	608	13*	2,1%^	1,62 (0,83; 3,17); NS
<b>Zwiększenie masy ciała <math>\geq 7\%</math></b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	346	50	14%	338	52	15%	0,94 (0,66; 1,34); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	32	15,5%	223	35	17,3%	0,89 (0,57; 1,38); NS
<b>Zmniejszenie masy ciała <math>\geq 7\%</math></b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	2	1,0%%	223	3	3,0%%	0,65 (0,13; 3,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

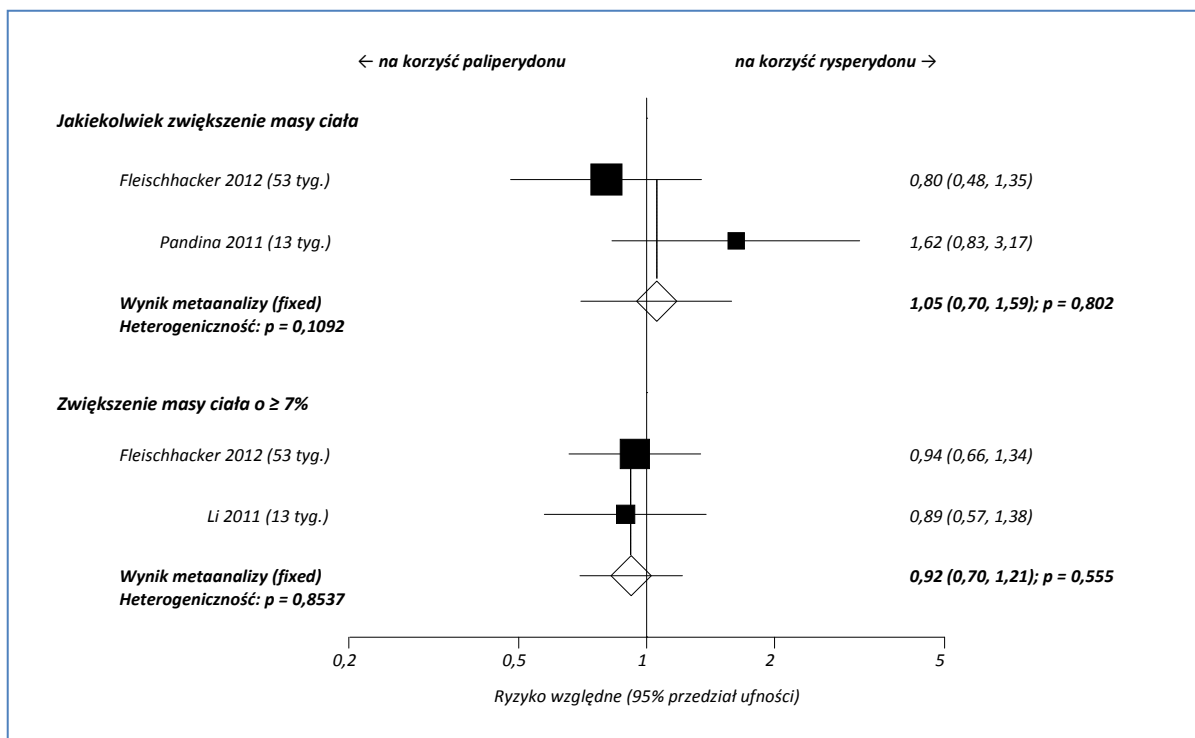
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Zwiększenie masy ciała obserwowano u podobnego odsetka chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do tych stosujących rysperydon (odpowiednio 3,5% vs 2,1%) – oszacowana różnica ryzyka pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu podano również informacje na temat średnich zmian masy ciała chorych, które zamieszczono w tabeli poniżej.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała (jakikolwiek lub  $\geq 7\%$ ) na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 136. Metaanaliza ryzyka zwiększenia masy ciała – jakiegokolwiek oraz o  $\geq 7\%$ ; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Ryzyko jakiegokolwiek zwiększenia masy ciała u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy otrzymującej rysperydon wyniosło 1,05 (95% CI: 0,70; 1,59), wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,802$ ). Również ryzyko zwiększenia masy ciała o  $\geq 7\%$  nie było istotne statystycznie  $p = 0,555$ , RR = 0,92 (95% CI: 0,70; 1,21). Obydwie metaanalizy przeprowadzono z użyciem modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (odpowiednio  $p = 0,1092$  i  $p = 0,8537$ ).

#### 2.6.5.17.1 Średnie zwiększenie masy ciała

Autorzy wszystkich trzech badań przedstawili dane dotyczące średniego zwiększenia masy ciała u chorych w poszczególnych grupach. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 184. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			MD paliperydon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowych [kg]	SD	N	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowych [kg]	SD	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	346	-0,2	6,01	338	0,8	5,65	<b>-1,00</b> <b>(-1,87; -0,13);</b> <b>IS</b>
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1,5	3,10	223	1,5	3,24	0,00 <b>(-0,58; 0,58);</b> <b>NS</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	1,1	3,36	608	1,0	3,14	0,10 <b>(-0,27; 0,47);</b> <b>NS</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IS istotne statystycznie;

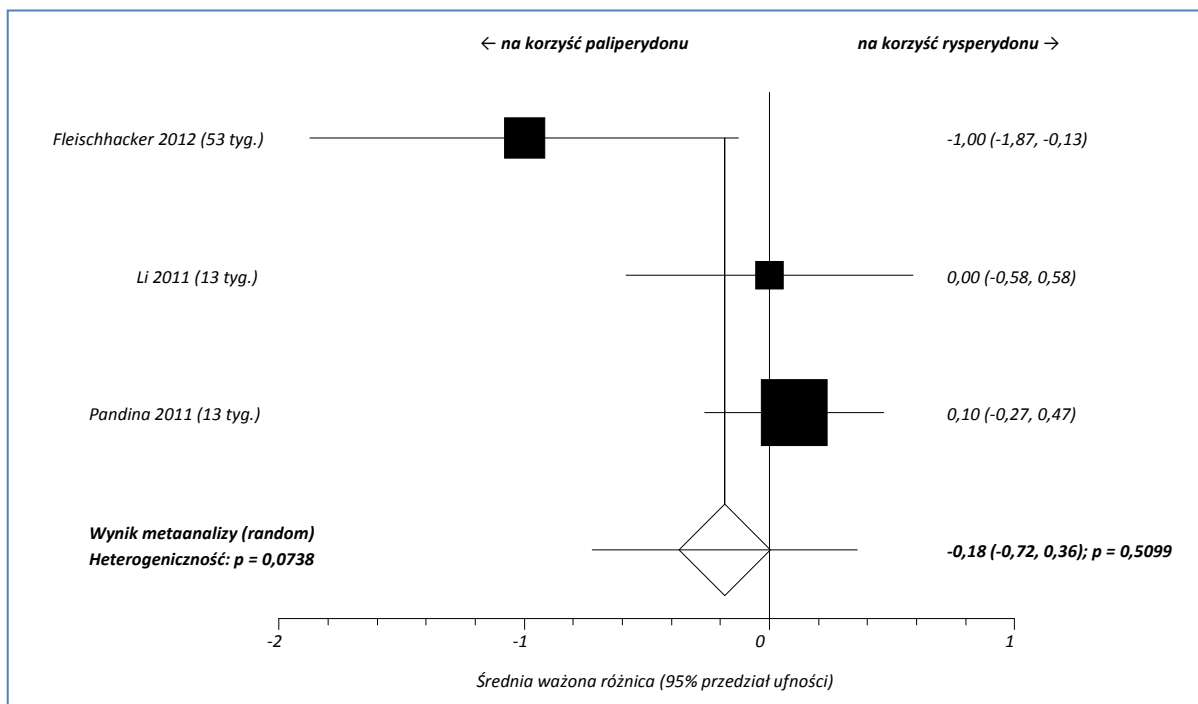
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie paliperydonu średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,2 (SD: 6,01), a w grupie rysperydonu 0,8 (SD: 5,65). Różnica średnich zmian pomiędzy grupami wyniosła -1,00 (95% CI: -1,87; -0,13), wynik był istotny statystycznie.

W pozostałych dwóch badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę zmian średniego zwiększenia masy ciała u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych otrzymujących rysperydon. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 137. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami średniego zwiększenia masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Oszacowana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian masy ciała pomiędzy grupami wyniosła -0,18 (95% CI: -0,72; 0,36), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5099$ ). Obliczenia wykonano modelem efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych była istotna statystycznie ( $p = 0,0738$ ).

#### Analiza post-hoc badania Pandina 2011

Autorzy doniesienia konferencyjnego Sliwa 2011a zaprezentowali dane na temat zmian masy ciała wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania Pandina 2011. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 185. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			MD paliperydon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowych [kg]	SD	N	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowych [kg]	SD	
Sliwa 2011a	13 tygodni	134	1,7	4,63*	142	1,7	4,77*	0 (-1,11; 1,11); $p = 0,981$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych odnotowano zwiększenie masy ciała średnio o 1,7 kg w obu grupach. Różnica zmian między grupami wyniosła 0 (95% CI: -1,11; 1,11) i nie był to wynik istotny statystycznie,  $p = 0,981$ .

### 2.6.5.18 Zapalenie nosogardzieli

Liczby i odsetki chorych, u których w trakcie badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* wystąpiło zapalenie nosogardzieli, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 186. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodnie	379	16*	4,2%^	368	31*	8,4%^	<b>0,50 (0,28; 0,89); NNT = 24 (13; 136)</b>
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	12*	2%	608	12*	2%	1,00 (0,46; 2,17); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

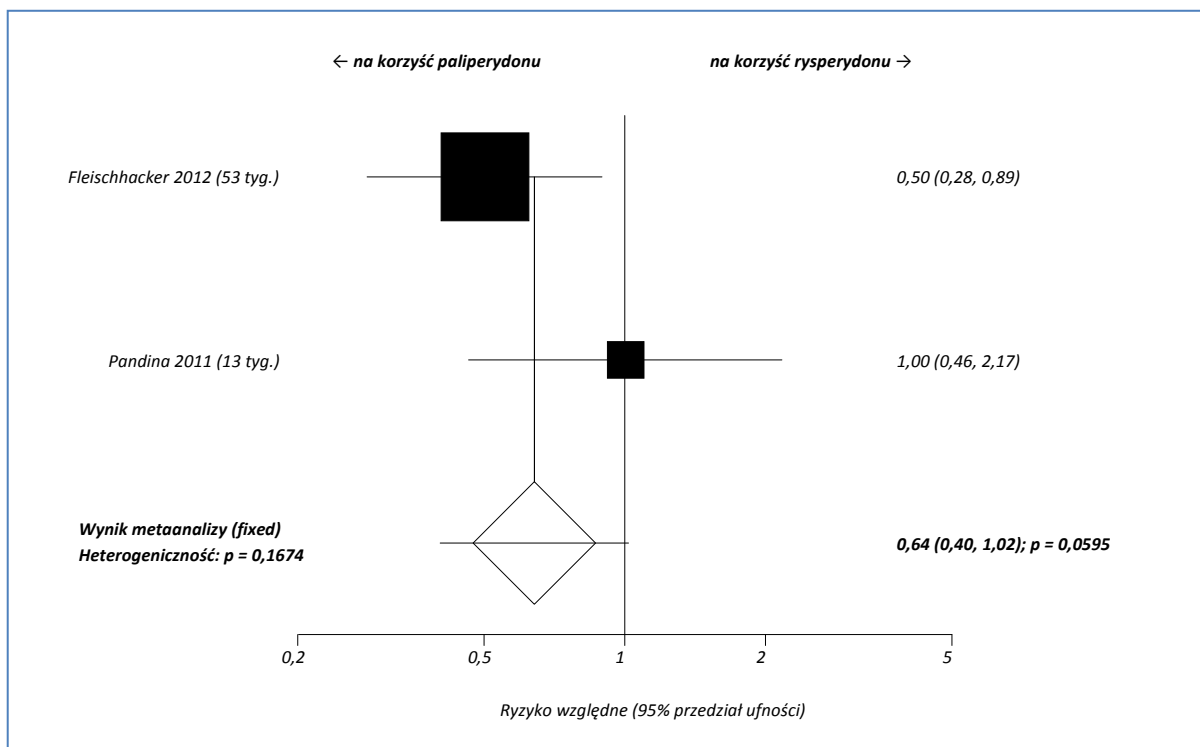
NS nieistotne statystycznie.

Istotnie mniej chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu miało zapalenie nosogardzieli, oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 0,50 (95% CI: 0,28; 0,89). Lecząc 24 chorych ze schizofrenią paliperydonem przez 53 tygodnie zamiast rysperydonem unikniemy jednego dodatkowego przypadku zapalenia nosogardzieli, NNT = 24 (95% CI: 13; 136). W badaniu *Pandina 2011* zapalenie nosogardzieli odnotowano z taką samą częstością w obu grupach.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.



Wykres 138. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011.



Oszacowane ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli było o 36% mniejsze w grupie paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, RR = 0,64 (95% CI: 0,40; 1,02). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,0595). Ze względu na nieznamienne heterogeniczność (p = 0,1674), obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych.

### 2.6.5.19 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Dane na temat częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, zamieszczone w poniższej tabeli, odnaleziono w badaniu Li 2011.

Tabela 187. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Li 2011	13 tygodni	229	18*	7,8%^	223	13*	5,8%^	1,35 (0,69; 2,66); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotne statystycznie.

Zakażenie górnych dróg oddechowych stwierdzono u kilku procent chorych w grupie paliperydonu i rysperydonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupami.

## 2.6.5.20 Zaparcia

Jednym z działań niepożądanych obserwowanych w próbach klinicznych *Li 2011* i *Pandina 2011* były zaparcia. Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 188. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	17*	7,4%^	223	12*	5,3%^	1,54 (0,78; 3,07); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	5*	0,8%^	608	19*	3,1%^	<b>0,26 (0,10; 0,68); NNT = 44 (25; 126)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

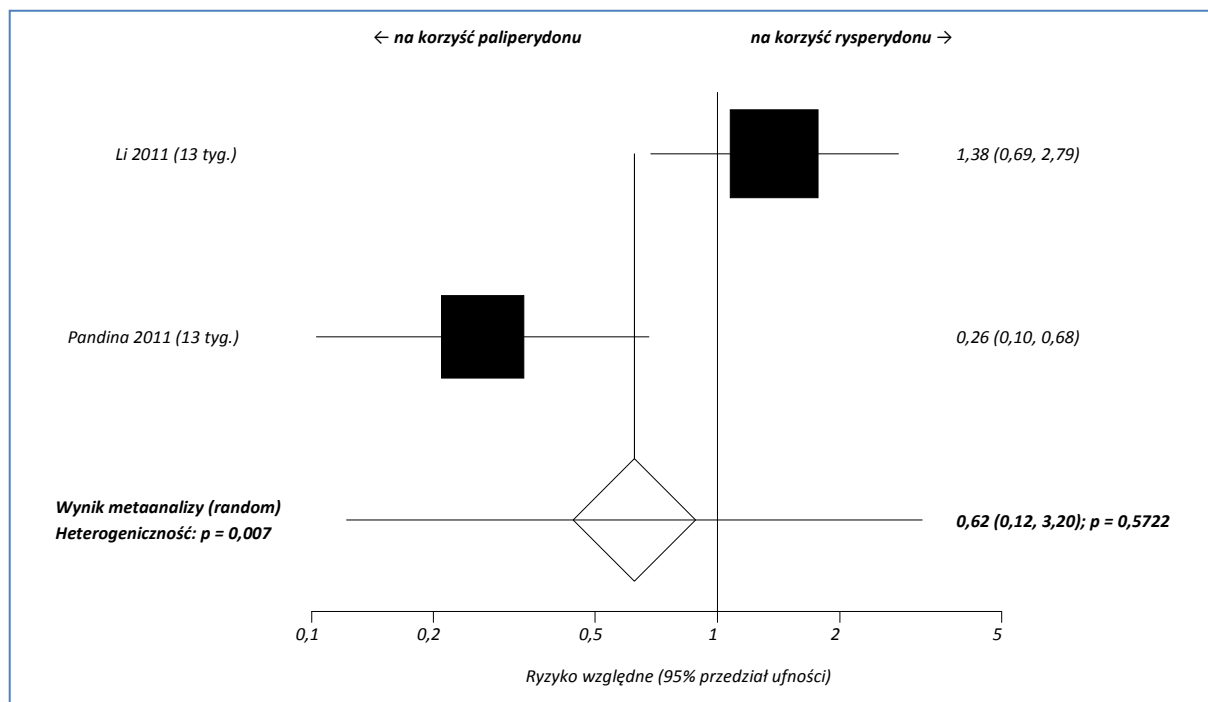
^ dane odczytane z wykresu;

NS nieistotnie statystycznie.

W badaniu *Pandina 2011* zaparcia odnotowano istotnie rzadziej u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy stosującej rysperydon, RR = 0,26 (95% CI: 0,10; 0,68). Wskaźnik NNT wyniósł 44 (95% CI: 25; 126), co oznacza, że lecząc 44 chorych ze schizofrenią paliperydonem przez 13 tygodni zamiast podawać w tym czasie rysperydon unikniemy jednego dodatkowego przypadku zaparcia. W badaniu *Li 2011* częstość występowania tego działania niepożądanego była podobna w obu grupach.

Dane z badań *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zaparcia w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 139. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011.



Ryzyko wystąpienia zaparcia było o 38% mniejsze u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do stosowania rysperydonu, RR = 0,62 (95% CI: 0,12; 3,20) Wynik nie był istotny statystycznie,  $p = 0,5722$ . Obliczenia przeprowadzono modelem efektów losowych, ze względu na znamiennej heterogeniczność danych ( $p = 0,007$ ).

#### 2.6.5.21 Reakcje w miejscu iniekcji

Według oceny badaczy okolice administracji leków oraz placebo wyglądały podobnie w obydwu grupach w badaniu *Pandina 2011*. W ocenie pacjentów, w obydwu grupach ból w miejscu iniekcji osiągał najwyższe wartości (według oceny w skali VAS, z ang. *Visual Analogue Scale*) po podaniu pierwszego zastrzyku. Mimo iż istotnie mniej chorych otrzymywało iniekcje w mięsień pośladkowy niż naramienny, średni wynik był mniejszy (wskazując na mniejszy ból) kiedy paliperydon był podawany w mięsień pośladkowy, niż mięsień naramienny. Większość iniekcji paliperydonu i dopasowanego placebo ( $\geq 85\%$ ) w mięsień naramienny było administrowanych w dniach 36 i 64.

Z kolei autorzy badania *Li 2011* podali, że ogółem tolerancja w miejscu iniekcji była dobra. Większość działań niepożądanych związanych z miejscem podania była łagodna.

## 2.6.5.21.1 Ból w miejscu iniekcji

Informacje na temat bólu w miejscu iniekcji, który obserwowano u chorych w trakcie badania przedstawili autorzy wszystkich prób klinicznych. Wszelkie dostępne dane zawiera tabela poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotny wynik.

Tabela 189. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ból w miejscu iniekcji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	6*	2,6%	223	1*	0,4%	5,84 (0,93; 36,81); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	31*	5,1%	608	5*	0,8%	<b>6,22 (2,52; 15,42); NNH = 24 (16; 40)</b>
<b>Stwardnienie w miejscu iniekcji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	2*	0,9%	223	0	0%	4,87 (0,44; 54,09); NS
<b>Opuchlizna w miejscu iniekcji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	4*	1,7%	223	0	0%	8,76 (0,85; 91,33); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było większe u chorych otrzymujących paliperydon w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon. Jednak istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko dla danych z badania *Pandina 2011*, RR = 6,22 (95% CI: 2,52; 15,42), NNH = 24 (95% CI: 16; 40). Pozostałe reakcje w miejscu iniekcji (takie jak stwardnienie i opuchlizna) występowały z podobną częstością w obu grupach.

W obydwu badaniach (*Li 2011* i *Pandina 2011*) około sześciokrotnie więcej chorych leczonych paliperydonem odczuwało ból w miejscu iniekcji w porównaniu do administrowania rysperydonu. Jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko dla porównania danych z badania *Pandina 2011*, gdzie oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 6,22 (95% CI: 2,52; 15,42). Podając paliperydon, zamiast rysperydonu, 24 chorym ze schizofrenią przez 13 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu iniekcji, NNH = 24 (95% CI: 16; 40).

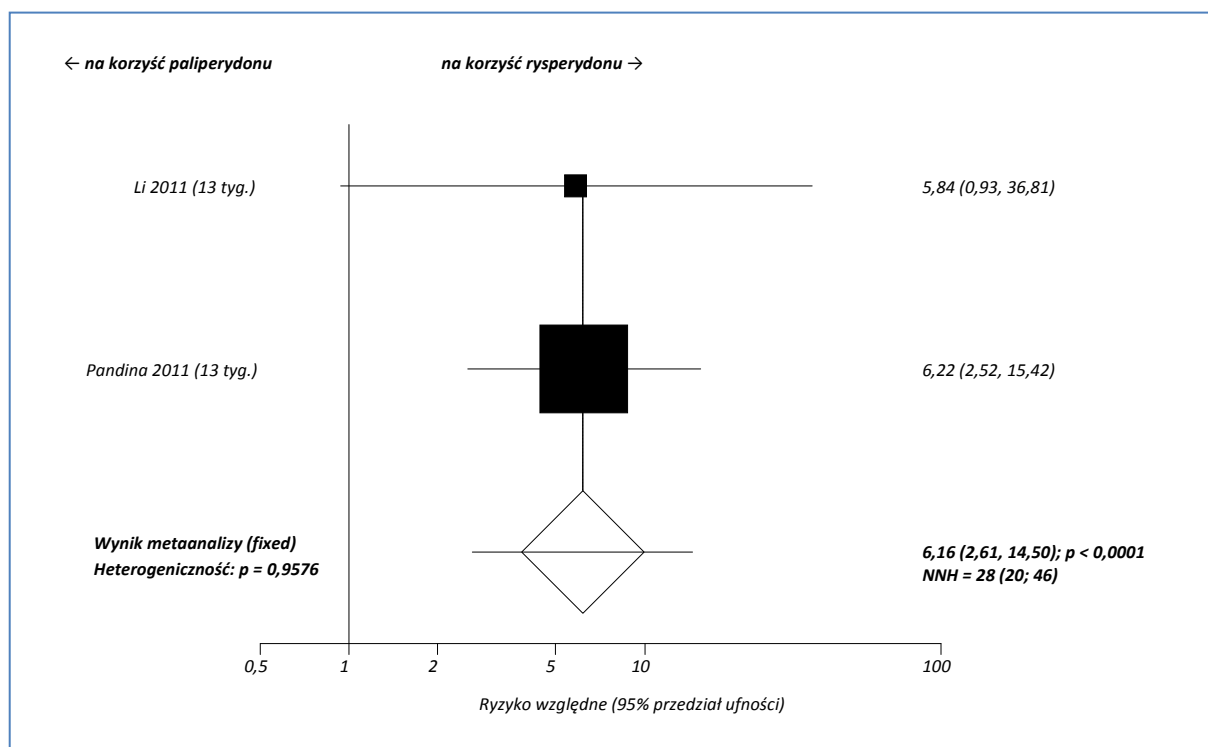
W badaniu *Fleischhacker 2012* podano jedynie, że ból w miejscu iniekcji raportowano z podobną częstością w obydwu grupach (2-3%). W opinii badaczy liczba chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaczerwienieniem, bólem lub opuchlizną w miejscu iniekcji była mniejsza na końcu badania w porów-

naniu do początku. Ocena bólu w miejscu iniekcji za pomocą skali VAS (0-100 mm) wskazywała na jego zmniejszenie w czasie – w grupie paliperydonu wynik zmniejszył się z 7,8 (SD: 14,12) do 3,4 (SD: 7,22), a w grupie rysperydonu z 9,6 (SD: 14,3) do 3,4 (SD: 7,64), autorzy nie podali informacji o liczbie chorych, dla których wykonana została ta ocena, więc niemożliwe było obliczenie różnicy średnich zmian między grupami. Żaden z chorych nie zakończył leczenia z powodu bólu w miejscu iniekcji.

Autorzy badania *Li 2011* stwierdzili, że działania niepożądane w miejscu iniekcji (stwardnienie, opuchlizna i zaczerwienienie) były głównie łagodne i wystąpiły u < 12% chorych w obydwu grupach. Na podstawie oceny pacjentów wykazano, że ból w miejscu iniekcji był największy w pierwszym dniu podawania interwencji i średnie nasilenie bólu zmniejszało się w czasie w obu grupach, ale zmiany te nie były istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji na podstawie danych z badań *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 140. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperydon vs rysperydon; badania *Li 2011*, *Pandina 2011*.



Oszacowane ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było ponad 6-krotnie większe u chorych leczonych paliperydonem w porównania do pacjentów otrzymujących rysperydon, RR = 6,16 (95% CI: 2,61; 14,50). Wynik był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Lecząc 28 chorych ze schizofrenią paliperydonem zamiast rysperydonem przez 13 tygodni ryzykujemy wystąpienia jednego dodatkowego przy-

padku bólu w miejscu iniekcji, NNH = 28 (95% CI: 20; 46). Ze względu na brak istotnych różnic w heterogeniczności danych ( $p = 0,9576$ ), obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2011*

W doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a* przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych raportujących ból w miejscu iniekcji, w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 190. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie *Pandina 2011* (doniesienie *Sliwa 2011a*).

Badanie <i>Pandina 2011</i>	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Sliwa 2011a</i>	13 tygodni	134	7*	5,2%	142	1*	0,7%	<b>7,42 (1,21; 45,93); NNH = 23 (11; 142)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych raportujących ból w miejscu iniekcji, w obrębie podgrupy pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią, był istotnie większy u chorych otrzymujących iniekcje paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, odpowiednio 5,2% vs 0,7%. Oszacowane pomiędzy grupami ryzyko względne wyniosło 7,42 (95% CI: 1,21; 45,93) i był to wynik istotny statystycznie. Podając 23 chorym z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią paliperydon w iniekcji zamiast rysperydon przez 13 tygodni możemy ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu podania, NNH = 23 (95% CI: 11; 142).

### 2.6.5.22 TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi

Informacje o działaniach niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi (EPS) odnaleziono w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Pandina 2011*. W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat częstości występowania hiperkinezy u pacjentów z badania *Fleischhacker 2012*.

Tabela 191. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkineza; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	23*	6%	368	37*	10%	<b>0,60 (0,37; 0,99); NNT = 26 (13; 11157)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowana w próbie klinicznej *Fleischhacker 2011* częstość TEAEs związanych z EPS była mała i podobna pomiędzy obydwoma grupami, z wyjątkiem hiperkinezy, którą stwierdzono u 6% i 10% chorych odpowiednio w grupie paliperydonu i rysperydonu. Oszacowane ryzyko wystąpienia hiperkinezy wyniosło 0,60 (95% CI: 0,37; 0,99) i wynik był statystycznie znamienne. Lecząc przez 53 tygodnie 26 pacjentów ze schizofrenią paliperydonem zamiast rysperydonem unikniemy wystąpienia jednego przypadku hiperkinezy więcej, NNT = 26 (95% CI: 13; 11157). Akatyzyja (poważne TEAE) wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy paliperydonu, ale nie skutkowała zakończeniem leczenia. Ponadto odnotowano jeden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego, w wyniku którego pacjent zakończył przedwcześnie leczenie. Nie odnotowano przypadków dyskinez późnych.

W badaniu *Pandina 2011* odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był podobny w obydwu grupach, żaden odnotowany przypadek nie był poważny. Akatyzyja występowała u mniej niż 5% pacjentów w obydwu grupach, a drżenie u mniej niż 3%. W trakcie badania u dwóch chorych (po jednym w każdej z grup) zaobserwowano dyskinezy późne. Żaden z przypadków nie był ciężki ani poważny. U chorego z grupy paliperydonu działanie niepożądane ustąpiło po 19 dniach od wystąpienia, w późniejszym czasie chory otrzymał jeszcze dwie iniekcje leku, a całkowity wynik skali AIMS (z ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) nie pogorszył się. Z kolei chory z grupy rysperydonu stosował wcześniej flufenazynę, która również może prowadzić do wystąpienia dyskinez późnych – nie jest więc wiadome, który z leków był przyczyną wystąpienia tego działania niepożądanego. Ten pacjent mimo kontynuowania leczenia rysperydonem uzyskał poprawę wyniku skali AIMS. W badaniu podano również informację, że nie odnotowano istotnych zmian w wyniku skali oceniającej objawy pozapiramidowe. Autorzy doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* podali, że wśród chorych z diagnozą schizofrenii w czasie 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* średnie wyniki oceny objawów pozapiramidowych w skalach SAS, BARS i AIMS wynosiły < 1 w obu grupach (paliperydon i rysperydon) w trakcie całego okresu obserwacji, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zmianie wyników w czasie.

#### 2.6.5.22.1 Pogorszenie EPS

Ocena objawów pozapiramidowych wykonywana jest za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Pierwsza skala służy do oceny występowania parkinsonizmu, druga opisuje nasilenie akatyzyji, a w trzeciej ocenie poddaje się nasilenie ruchów mimowolnych (tzw. dyskinez późnych). W każdej z nich zwiększenie uzyskanego wyniku wskazuje na pogorszenie się stanu chorego i nasilenie objawów. W tabeli poniżej przedstawiono dane z badania *Fleischhacker 2012* dotyczące odsetków chorych, u których stwierdzono zwiększenie wyników w poszczególnych skalach oceniających nasilenie objawów EPS.

Tabela 192. Liczba oraz odsetek pacjentów ze zwiększonymi wynikami w skalach SAS, BARS, AIMS; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Skala SAS</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	47	12%	368	53	14%	0,86 (0,60; 1,24); NS
<b>Skala BARS</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	24	6%	368	24	7%	0,97 (0,57; 1,67); NS
<b>Skala AIMS</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	15	4%	368	12	3%	1,21 (0,59; 2,52); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
 NS - nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku pogorszenia objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Ogółem otrzymane wyniki wskazują, że leczenie paliperydonem lub rysperydonem wiązało się z małą częstością działań niepożądanych związanych z EPS.

#### 2.6.5.22.2 Zużycie leków anti-EPS

Na początku badania *Pandina2011* w grupie paliperydonu 28% chorych stosowało leki anti-EPS, a w grupie rysperydonu 24%. W trakcie badania 33% chorych w grupie PP i 29% w grupie RIS-LAI używało benzodiazepiny – najczęściej stosowano lorazepam. Po 13 tygodniach leczenia odnotowano istotne zmniejszenie zużycia dodatkowych leków w obydwu grupach. Na końcu okresu obserwacji odsetek chorych stosujących takie leki wynosił odpowiednio 7% i 5%. Również w badaniu *Fleischhacker 2012* odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na stosowanie leków anti-EPS w miarę upływu czasu trwania terapii – w grupie paliperydonu odsetek pacjentów stosujących takie leki dodatkowe zmniejszył się 21% do 9%, a w grupie rysperydonu z 19% do 12%. W badaniu tym w trakcie fazy z randomizacją leki anti-EPS podawano 18% chorym z grupy paliperydonu i 21% chorym z grupy rysperydonu. Dane na ten temat przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 193. Liczba oraz odsetek pacjentów stosujących leki anty-EPS; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>W trakcie badania</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	68*	18%	368	77*	21%	0,86 (0,64; 1,15); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	72*	31,4%	223	103*	46,2%	<b>0,68 (0,54; 0,86); NNT = 7 (5; 18)</b>
<i>Pandina 2011</i>	5 tygodni <sup>1</sup>	453	118*	26%	460	92*	20%	<b>1,30 (1,03; 1,66); NNH = 17 (9; 171)</b>
	13 tygodni	606	170*	28%	688	165*	24%	1,17 (0,97; 1,41); NS
<b>Na końcu okresu obserwacji</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	36	9%	368	44	12%	0,79 (0,53; 1,20); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	42*	7%	608	30*	5%	1,40 (0,90; 2,21); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> dane pochodzą z analizy *post-hoc* opisaney w publikacji *Gopal 2011a*;

NS nieistotne statystycznie.

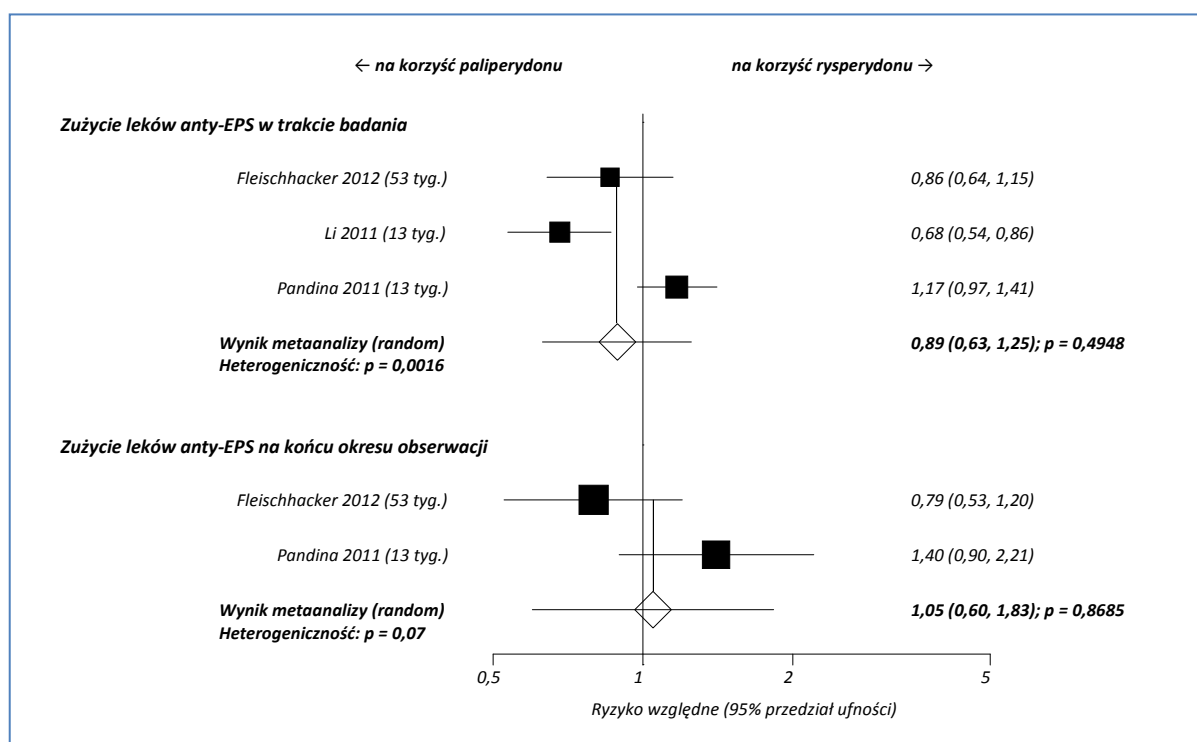
W badaniu *Li 2011* istotnie mniej chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy rysperydonu stosowało dodatkowo leki anty-EPS. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86). Wskaźnik NNT wyniósł 7 (95% CI: 5; 18), co oznacza, że lecząc 7 chorych ze schizofrenią paliperydonem zamiast rysperydonem unikniemy jednego przypadku stosowania leków anty-EPS więcej. W pozostałych próbach klinicznych odsetek pacjentów korzystających z leków anty-EPS w trakcie badania nie różnił się znamienne pomiędzy grupami.

Autorzy publikacji *Gopal 2011a* podali, że w czasie pierwszych 35 dni badania *Pandina 2011* podobny odsetek chorych leczonych paliperydonem domięśniowym i otrzymujących doustny rysperydon (w trakcie wprowadzania rysperydonu domięśniowego) stosował dodatkowo benzodiazepiny. Obliczone ryzyko względne wskazywało na istotnie większe prawdopodobieństwo stosowania takich leków u chorych z grupy paliperydonu, a wynik był istotny statystycznie, należy mieć jednak na uwadze, że autorzy badania w obliczeniach posługiwali się modelem ANCOVA i uwzględniali różne czynniki dopasowania, co może być przyczyną rozbieżności z obliczeniami przeprowadzonymi w niniejszej analizie. Ogółem w trakcie całego badania *Pandina 2011* podobny odsetek chorych przyjmował dodatkowo leki anty-EPS co w trakcie pierwszych 5 tygodni (28% vs 26%), natomiast w grupie rysperydonu odsetek ten zwiększył się (24% vs 20%).

Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS na końcu okresu obserwacji nie różnił się w sposób znamieny pomiędzy grupami. Oszacowane ryzyko względne pomiędzy grupami paliperydon vs rysperydon nie było znamienne statystycznie.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka konieczności stosowania leków anty-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji (w tym przypadku dane pochodziły z dwóch badań – *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*) u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 141. Metaanaliza ryzyka konieczności stosowania leków anty-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*, *Pandina 2011*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko konieczności stosowania leków anty-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji wyniosło odpowiednio  $RR = 0,89$  (95% CI: 0,63; 1,25) i  $RR = 1,05$  (95% CI: 0,60; 1,83). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (odpowiednio  $p = 0,4948$  i  $p = 0,8685$ ). Ze względu na znamienne heterogeniczność danych z badań (odpowiednio  $p = 0,0016$  i  $p = 0,07$ ), obydwie metaanalizy przeprowadzono modelem efektów losowych.

**2.6.5.23 TEAEs związane z metabolizmem glukozy**

Dane na temat działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy odnaleziono w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano takie działania niepożądane.

*Tabela 194. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z glukozą; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.*

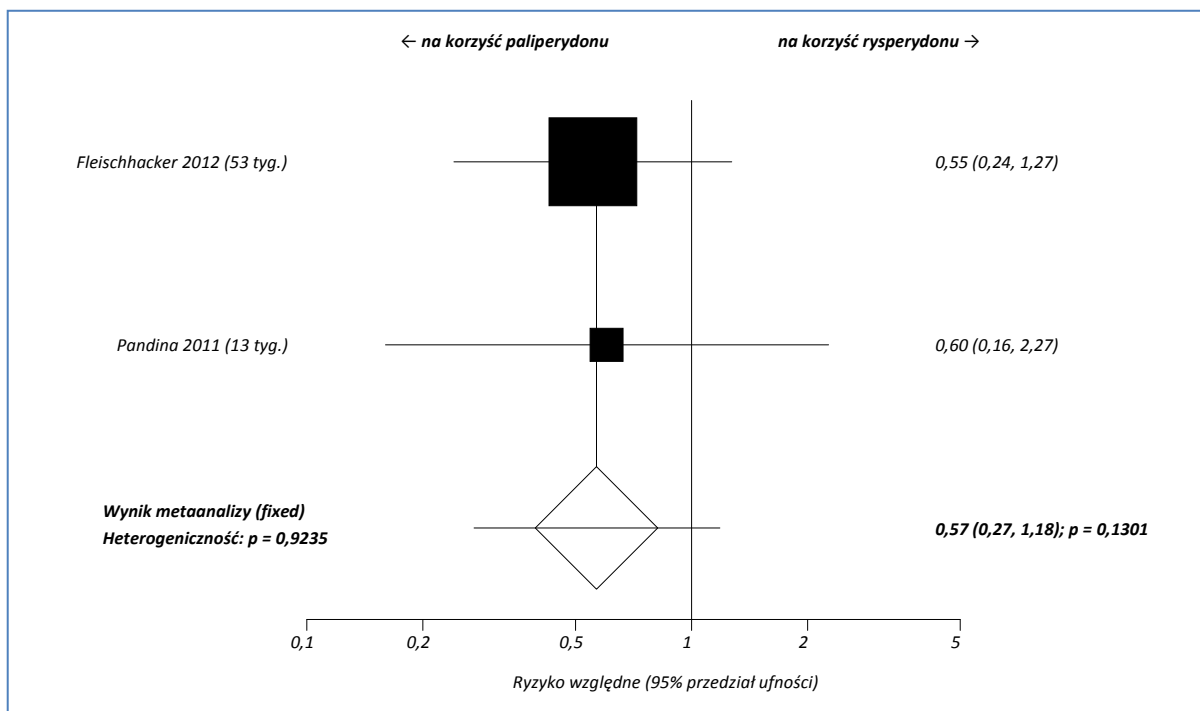
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	8	2,1%*	368	14	3,8%*	0,55 (0,24; 1,27); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	3*	0,5%	608	5*	0,8%	0,60 (0,16; 2,27); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z glukozą było mniejsze w grupie paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie. Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obydwu badaniach (< 4%).

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy łącznej liczby chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z glukozą na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.

Wykres 142. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z glukozą; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych związanych z glukozą u chorych z grupy paliperydonu w porównaniu do chorych z grupy rysperydonu wyniosło 0,57 (95% CI: 0,27; 1,18). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,1301$ ). Obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne ( $p = 0,8235$ ).

#### 2.6.5.23.1 Zwiększone stężenie glukozy we krwi

W badaniach *Fleischhacker 2012* i *Li 2011* przedstawiono dane na temat liczby i odsetka chorych, u których stężenie glukozy we krwi zwiększyło się. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 195. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększone stężenie glukozy we krwi; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	4	1,1%*	368	6	1,6%*	0,65 (0,20; 2,12); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1	0,4%	223	2	0,9%	0,49 (0,06; 3,69); NS

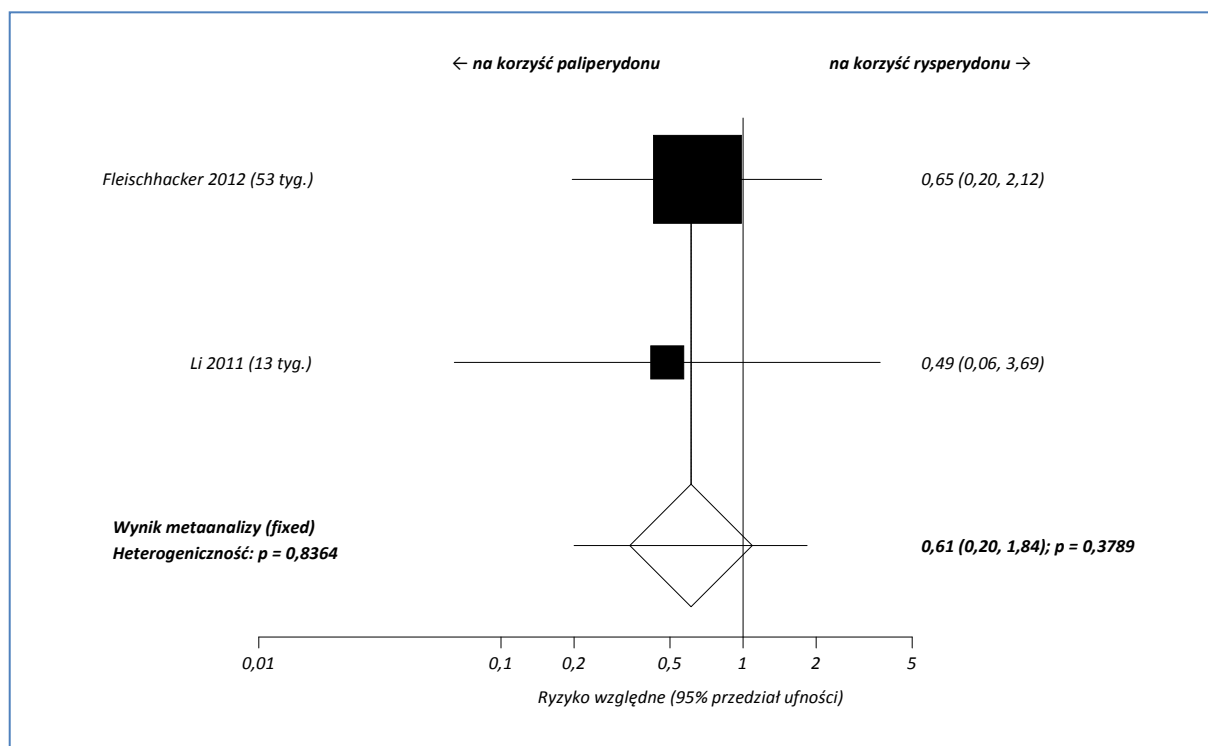
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zwiększone stężenie glukozy we krwi odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w grupach paliperydonu i rysperydonu (< 2%). W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami.

Autorzy badania *Pandina 2011* podali informację, że w trakcie badania nie odnotowano przypadków nieprawidłowego stężenia glukozy i tylko niewielki odsetek chorych ( $\leq 0,1\%$ ) miał nieprawidłowe stężenie lipidów.

Na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* przeprowadzono metaanalizę ryzyka zwiększenia stężenia glukozy u pacjentów leczonych paliperydonem w porównaniu do chorych otrzymujących iniekcje rysperydonu. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 143. Metaanaliza ryzyka zwiększenia stężenia glukozy we krwi; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*.



Ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi było o 39% mniejsze u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy rysperydonu, RR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,84), ale wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,3789$ ). Metaanalizę wykonano w oparciu o model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna ( $p = 0,8364$ ).

#### 2.6.5.23.2 Poszczególne TEAEs związane z metabolizmem glukozy

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat poszczególnych działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy odnotowanych w badaniu *Fleischhacker 2012*.

Tabela 196. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z glukozą; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012.

TEAEs	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Hiperglikemia	53 tygodni	379	3	0,8%*	368	4	1,1%*	0,73 (0,18; 2,89); NS
Cukrzyca	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	4	1,1%*	0,24 (0,04; 1,61); NS
Cukromocz	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	0	0%*	2,91 (0,24; 35,39); NS
Ketonuria	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	0	0%*	2,91 (0,24; 35,39); NS
Ciała ketonowe w moczu	53 tygodni	379	1	0,3%*	368	0	0%*	2,91 (0,24; 35,39); NS
Hipoglikemia	53 tygodni	379	0	0%*	368	1	0,3%*	0,32 (0,03; 3,92); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> cukrzyca insulino-niezależna

NS nieistotne statystycznie.

U pacjentów leczonych w trakcie badania *Fleischhacker 2012* paliperydonem wystąpiły przypadki hiperglikemii, cukrzycy, cukromoczu, ketonurii oraz ciał ketonowych w moczu, natomiast w grupie rysperydonu raportowano hiperglikemię, cukrzycę i hipoglikemię. Żadne z tych działań niepożądanych nie występowało częściej niż 1% chorych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy grupami. U jednego chorego z grupy rysperydonu przypadek cukrzycy był poważnym działaniem niepożądanym, uznano że wynikał z nieprzestrzegania przepisanej lekczenia cukrzycy.

#### 2.6.5.24 TEAEs związane z prolaktyną

W badaniu *Pandina 2011* najczęstszymi działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z prolaktyną były zaburzenia erekcji u mężczyzn oraz brak menstruacji u kobiet. Z kolei w badaniu *Fleischhacker 2012* podano, że TEAEs prawdopodobnie związane z prolaktyną występowały z podobną częstością w obydwu grupach i nie były częste (< 4%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u żadnej z płci w ocenie sprawności seksualnej (ocena za pomocą skali *Global Impression of Sexual Function*).

W tabeli poniżej zaprezentowano liczby i odsetki chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z prolaktyną odnotowanymi w próbach *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Tabela 197. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

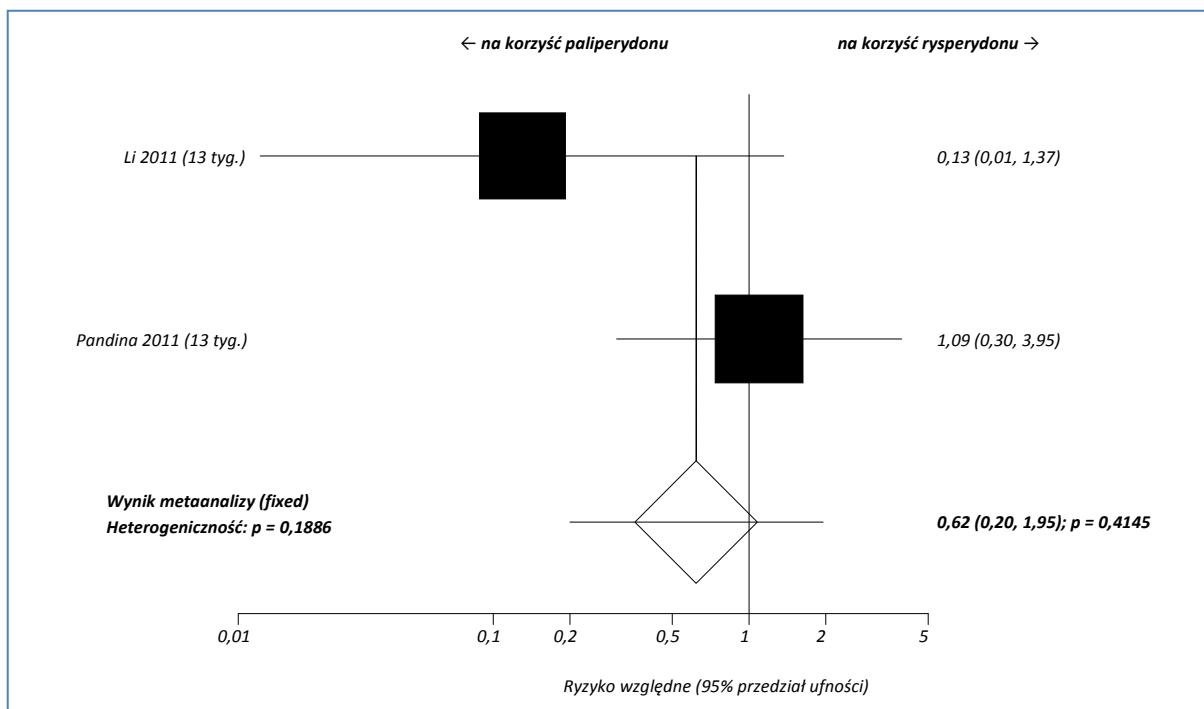
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	19	8,3%	223	20	9,0%	0,93 (0,51; 1,67); NS
<b>Mlekokot</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1	0,4%	223	1	0,4%	0,97 (0,10; 9,29); NS
<b>Hiperprolaktynemia</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	1	0,4%	223	5	2,2%	0,194 (0,03; 1,24); NS
<b>Zespół braku miesiączki i mlekokotu</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	142	0	0%	129	1	0,8%	0,30 (0,02; 3,66); NS
<b>Zaburzenia erekcji</b>								
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	361	4	1,1%*	340	3	0,9%*	1,26 (0,32; 4,98); NS
<b>Brak menstruacji</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	142	0	0%	129	3	2,3%	0,13 (0,01; 1,37); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	245	4	1,6%*	268	4	1,5%*	1,09 (0,30; 3,95); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w przypadku ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji u mężczyzn, jak również braku menstruacji u kobiet, różnice pomiędzy grupą paliperydonu a rysperydonu nie były statystycznie znamienne i występowały u niewielkiego odsetka chorych (do 1,6%). Ogółem w badaniu *Li 2011* działania niepożądane związane z prolaktyną odnotowano u 8% chorych z grupy paliperydonu i 9% pacjentów leczonych rysperydonem – oprócz opisanych powyżej odnotowano przypadki mlekokotu, hiperprolaktynemii oraz zespołu braku miesiączki i mlekokotu. Częstość poszczególnych działań niepożądanych była mała (< 3%) i nie różniła się znamienne pomiędzy grupami.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia braku menstruacji u kobiet w trakcie leczenia paliperydonem w porównaniu do stosowania rysperydonu na podstawie danych z badań *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Wykres 144. Metaanaliza ryzyka wystąpienia braku menstruacji u kobiet; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia braku menstruacji u kobiet leczonych paliperidonem w porównaniu do stosowania rysperydonu wyniosło 0,62 (95% CI: 0,20; 1,95), wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,4145$ ). Ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych ( $p = 0,1886$ ), obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

#### 2.6.5.24.1 Zwiększenie stężenia prolaktyny

W badaniu *Fleischhacker 2012* dane dotyczące chorych, u których zaobserwowano wzrost stężenia prolaktyny przedstawiono oddzielnie dla kobiet i mężczyzn, natomiast w *Li 2011* ogółem dla całej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z nieprawidłowym stężeniem prolaktyny (zbyt wysokie).

Tabela 198. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło nieprawidłowo wysokie stężenie prolaktyny; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>								
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	17	7,4%	223	12	5,4%	1,38 (0,69; 2,79); NS
<b>Kobiety</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	161	68	42%	133	68	51%	0,83 (0,65; 1,06); NS



Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>Mężczyźni</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	205	64	31%	219	115	53%	<b>0,59 (0,47; 0,75); NNT = 5 (4; 9)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie rysperydonu odsetek chorych z nieprawidłowo wysokim stężeniem prolaktyny był podobny w podgrupie kobiet i mężczyzn (wynosił 51-53%), natomiast w grupie paliperydonu odsetek ten był mniejszy u mężczyzn niż u kobiet (31% vs 42%). W podgrupie mężczyzn wykazano, że ryzyko podwyższenia stężenia prolaktyny powyżej normy jest istotnie mniejsze u chorych leczonych paliperydonem przez 53 tygodnie niż rysperydonem, RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,75), NNT = 5 (95% CI: 4; 9). W podgrupie kobiet nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Również w badaniu *Li 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieprawidłowego stężenia prolaktyny u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do rysperydonu.

W badaniu *Li 2011* autorzy przedstawili szczegółowe dane dotyczące chorych ze stężeniem prolaktyny powyżej górnej granicy normy ( $> 1 \times \text{GGN}$ ,  $> 2 \times \text{GGN}$  oraz  $> 5 \times \text{GGN}$ ) oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 199. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło stężenie prolaktyny  $> 1$ ,  $> 2$  i  $> 5 \times \text{GGN}$ ; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.*

Badanie	Okres obserwacji	Płeć	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>Wyjściowe stężenie <math>\leq 1 \times \text{GGN}</math>; końcowe <math>&gt; 1 \times \text{GGN}</math></b>									
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	kobiety	120	30	25%	103	30	29%	0,86 (0,56; 1,32); NS
		mężczyźni	76	17	22%	80	24	30%	0,75 (0,44; 1,26); NS
<b>Wyjściowe stężenie <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math>; końcowe <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math></b>									
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	kobiety	120	43	36%	103	41	40%	0,90 (0,64; 1,26); NS
		mężczyźni	76	21	28%	80	25	31%	0,88 (0,54; 1,43); NS
<b>Wyjściowe stężenie <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math>; końcowe <math>&gt; 5 \times \text{GGN}</math></b>									
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	kobiety	120	25	21%	103	28	27%	0,77 (0,48; 1,22); NS
		mężczyźni	76	7	9%	80	6	8%	1,23 (0,45; 3,35); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Dla żadnego przeprowadzonego porównania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania stężenie prolaktyny przekraczającego górną granicę normy pomiędzy grupami leczonymi paliperydonem a rysperydonem. Dla stężenia prolaktyny było  $> 1 \times$  GGN odsetek kobiet i mężczyzn był podobny, ale już dla większego stężenia ( $> 2 \times$  GGN i  $> 5 \times$  GGN) odsetki były większe w podgrupie kobiet.

#### 2.6.5.24.2 Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny

We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące średniego wzrostu stężenia prolaktyny oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. W tabeli poniżej zamieszczono informacje o zmianach tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych oraz policzono różnicę średnich zmian pomiędzy grupami.

Tabela 200. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

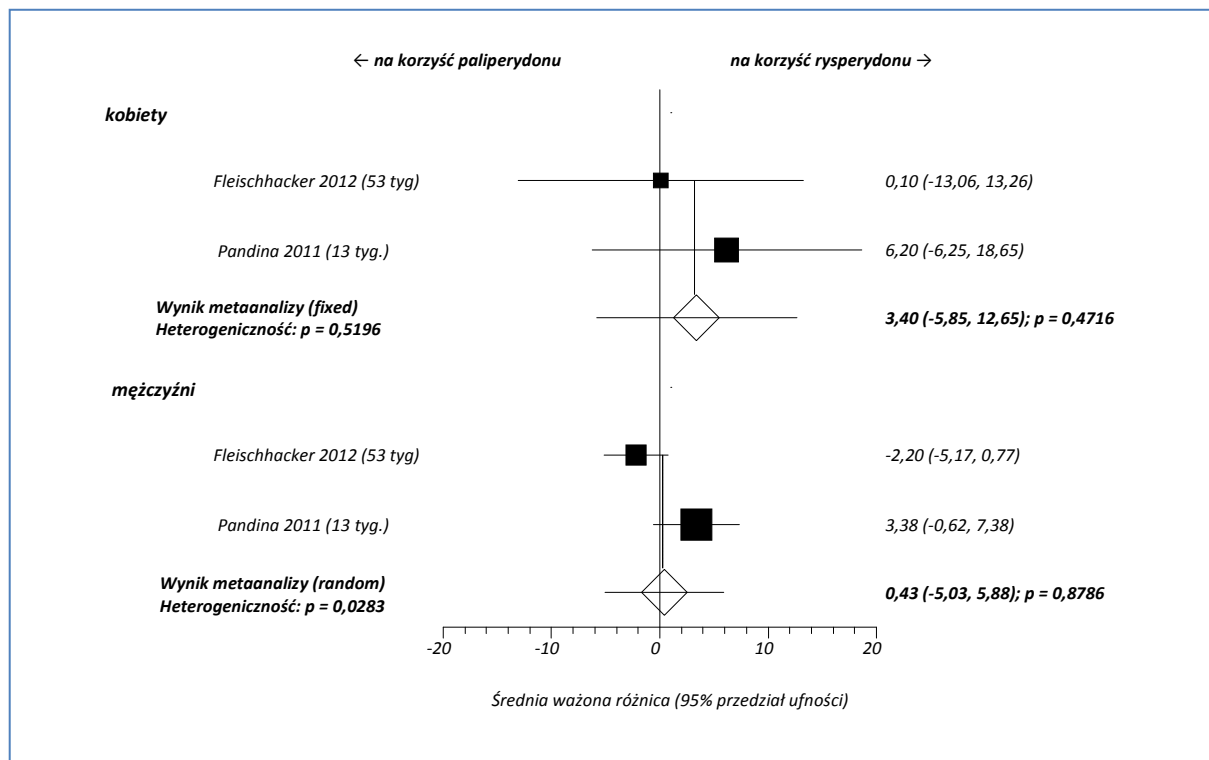
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			MD paliperydon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Średnia różnica w stos. do wartości wyjściowych[ng/ml]	SD	N	Średnia różnica w stos. do wartości wyjściowych[ng/ml]	SD	
<b>Kobiety</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	161	22,5	45,89	133	22,4	68,65	0,1 (-13,06; 13,26); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	120	37,7	bd.	103	31,1	bd.	6,6 (bd.)
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	245	21,8	80,34	268	15,6	63,12	6,2 (-6,25; 18,65); NS
<b>Mężczyźni</b>								
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	205	6,9	16,73	219	9,1	14,46	-2,2 (-5,17; 0,77); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	76	9,8	bd.	80	8,2	bd.	1,6 (bd.)
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	361	9,38	27,80	340	6,0	26,18	3,38 (-0,62; 7,38); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn różnice pomiędzy grupami w zmianach stężenia prolaktyny nie były istotne statystycznie. W obydwu grupach odnotowano wzrost stężenia prolaktyny, był on większy u kobiet niż u mężczyzn.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy różnicy w średnim wzroście stężenia prolaktyny w stosunku do wartości początkowych na podstawie danych z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*. Wyniki zaprezentowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn.

Wykres 145. Metaanaliza różnicy zmian pomiędzy grupami w średnim wzroście stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych; podgrupa kobiet i podgrupa mężczyzn; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011*.



Różnica średnich zmian stężenia prolaktyny u kobiet leczonych paliperydonem w porównaniu do stosujących rysperydon wyniosła 3,40 (95% CI: -5,85; 12,65), a w podgrupie mężczyzn MD = 0,43 (95% CI: -5,03; 5,88). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (odpowiednio  $p = 0,4716$  i  $p = 0,8786$ ). Pierwszą metaanalizę, ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych ( $p = 0,5196$ ), wykonano modelem efektów stałych, natomiast w drugiej posłużono się założeniami modelu efektów losowych, ponieważ dane były istotnie heterogeniczne ( $p = 0,0283$ ).

#### Analiza *post-hoc* badania *Pandina 2011*

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* zaprezentowali dane na temat zmian stężenia prolaktyny wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011*. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 201. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu  $\leq 5$  lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).

Badanie Pandina 2011	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			MD paliperydon vs rysperydon (95% CI)*
		N	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowych [ng/ml]	SD	N	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowych [ng/ml]	SD	
Sliwa 2011a	13 tygodni	134	7,8	61,35*	142	14,2	63,16*	-6,4 (-21,10; 8,30); p = 0,166

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wśród niedawno zdiagnozowanych chorych odnotowano zwiększenie stężenia prolaktyny średnio o 7,8 (SD: 61,35)ng/ml w grupie paliperydonu i o 14,2 (SD: 63,16) ng/ml w grupie rysperydonu. Różnica zmian między grupami wyniosła -6,4 (95% CI: -21,10; 8,30) i nie był to wynik istotny statystycznie, p = 0,166.

#### 2.6.5.25 Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W trakcie próby klinicznej *Fleischhacker 2012* odnotowano trzy przypadki niedokrwienności – niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca (skutkujący zgonem) i przemijający atak niedokrwienności (poważny). Odnotowano również łagodny przypadek dławicy piersiowej. Przypadek niedokrwienności mięśnia sercowego wystąpił u chorego z grupy rysperydonu, pozostałe odnotowano w grupie paliperydonu. Dławica piersiowa i atak niedokrwienności prawdopodobnie były związane ze stosowanym leczeniem, pozostałe AEs uznano za niezwiązane z leczeniem. U 12 chorych z grupy paliperydonu (3%) i 4 (1%) z grupy rysperydonu stwierdzono obecność tachykardii, ale żaden z przypadków nie był poważny i nie skutkował zakończeniem leczenia. Nie odnotowano przypadków częstoskurczu komorowego i migotania komór, *torsade de pointes*, ani zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Żaden pacjent nie miał wartości QTcLD  $\geq 480$  ms w trakcie leczenia ani też wzrostu o  $> 60$  ms w stosunku do wartości początkowej.

Autorzy próby klinicznej *Li 2011* podali informację, że w trakcie badania nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z sercem. Częstość występowania tachykardii związanej z leczeniem była podobna w obydwu grupach (u 4 pacjentów w każdej z grup,  $< 2\%$ ). Żaden z chorych nie miał związanego z leczeniem niedociśnienia ortostatycznego (zdefiniowanego jako zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi o  $> 20$  mmHg, rozkurczowego o  $> 10$  mmHg podczas pomiarów wykonanych po przynajmniej 2 minutach spędzonych w pozycji stojącej i wzrost tętna o  $> 15$  bpm w porównaniu do wartości uzyskanej podczas pomiarów w pozycji leżącej). Odnotowano jeden przypadek łagodnego niedociśnienia ortostatycznego u pacjenta z grupy paliperydonu w dniu 64 (dzień admini-

stracji leku). Żaden z pacjentów nie doświadczył istotnych klinicznie zmian wartości odstępu QTc. Nie odnotowano przypadków częstoskurczu komorowego, migotania komór, *torsade de pointes*, hipertermii, reakcji anafilaktycznych, działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki, złośliwego zespołu neuroleptycznego, zdarzeń potencjalnie związanych z rabdomiolizą, ani zdarzeń potencjalnie związanych z nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego.

W badaniu *Pandina 2011* podano jedynie informację, że przypadki zaburzenia rytmu serca, odstępu QT, niedokrwienia i zdarzeń sercowo-naczyniowych były rzadkie i występowały z podobną częstością w obydwu grupach. Podano również, że w żadnej z grup nie odnotowano klinicznie istotnych zmian oznak życiowych, EKG oraz innych parametrów laboratoryjnych (włącznie ze stężeniem glukozy i lipidów).

#### 2.6.5.26 Zmiany parametrów laboratoryjnych

W badaniu *Pandina 2011*, że nie odnotowano istotnych zmian oznak życiowych, EKG i innych parametrów laboratoryjnych (włącznie ze stężeniem glukozy na czczo, stężeniem lipidów w surowicy). Również w próbie *Li 2011* nie odnotowano klinicznie istotnych zmian oznak życiowych i hematologicznych parametrów laboratoryjnych. Tylko u jednego pacjenta z grupy paliperydonu na końcu badania wystąpiła nieprawidłowo wysoka aktywność AIAT (w trakcie skryningu 15 U/l, na końcu badania 341 U/l, zakres 0-55 U/l), a u jednego chorego z grupy rysperydonu nieprawidłowo wysokie stężenie bilirubiny (w trakcie skryningu 17,8 μmol/l, na końcu badania 134 μmol/l, zakres 0-20,5 μmol/l).

#### 2.6.5.27 Działania niepożądane związane z próbą samobójczą

Dan na temat działań niepożądanych związanych z próbą samobójczą odnaleziono w badaniu *Li 2011*. Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych z takimi działaniami niepożądanymi.

Tabela 202. Liczba oraz odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z próbą samobójczą; paliperydon vs rysperydon; badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	0	0%	223	3	1,3%*	0,14 (0,01; 1,47); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Li 2011* działania niepożądane związane z próbą samobójczą odnotowano tylko u jednego pacjenta z grupy rysperydonu, w grupie paliperydonu nie stwierdzono takich działań niepożądanych. Oszacowane ryzyko nie różniło się pomiędzy grupami.

## 2.6.5.28 Zgony

Dane na temat częstości występowania zgonów przedstawili autorzy wszystkich trzech badań – dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 203. Liczba oraz odsetek zgonów; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.

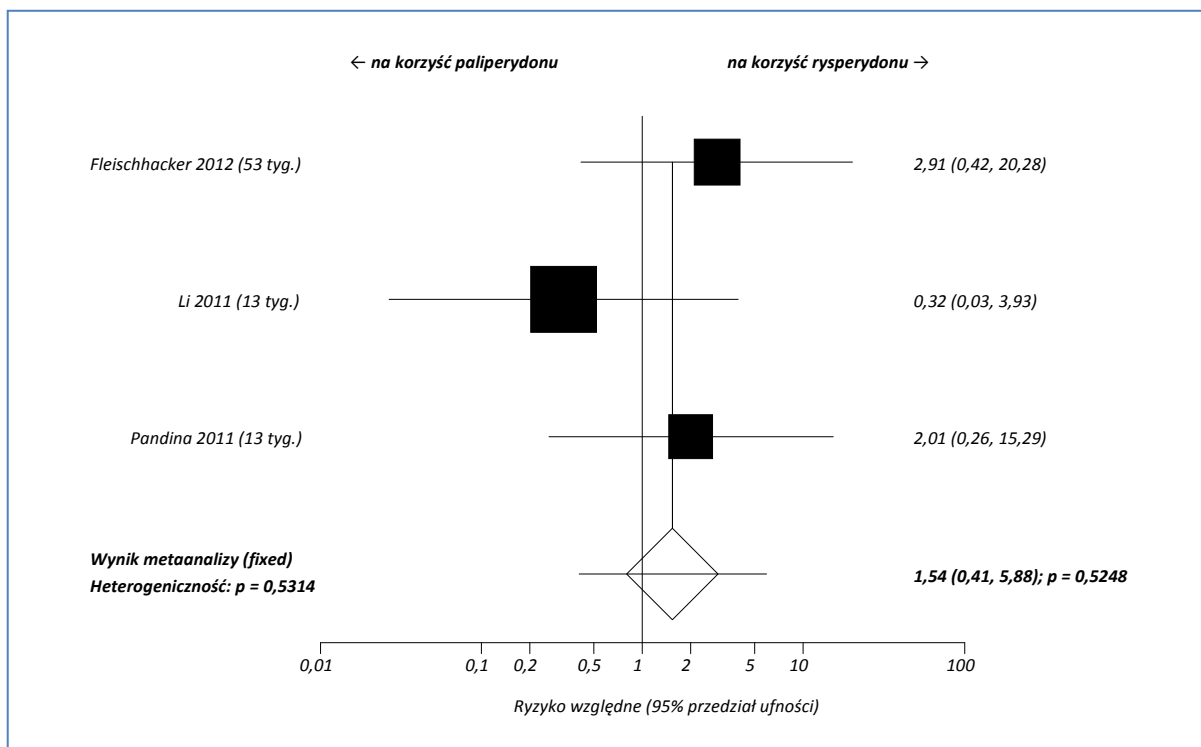
Badanie	Okres obserwacji	Paliperydon			Rysperydon			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Fleischhacker 2012</i>	53 tygodni	379	3	0,8%*	368	1	0,3%*	2,91 (0,42; 20,28); NS
<i>Li 2011</i>	13 tygodni	229	0	0%	223	1	0,5%*	0,32 (0,03; 2,93); NS
<i>Pandina 2011</i>	13 tygodni	606	2	0,3%*	608	1	0,2%*	2,01 (0,26; 15,29); NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyko wystąpienia zgonu nie różniło się w sposób znamieny statystycznie pomiędzy grupami w żadnym z badań. Spośród dwóch zgonów odnotowanych w próbie *Pandina 2011* w grupie paliperydonu, jeden nastąpił w wyniku samobójstwa, natomiast przyczyna drugiego nie była znana. Z kolei zgon chorego leczonego rysperydonem wystąpił po ukończeniu badania i spowodowany był zatorem tętnicy płucnej. W badaniu *Li 2011* odnotowano jeden zgon – pacjent z grupy rysperydonu popełnił samobójstwo. W badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie paliperydonu przyczynami zgonów był ostry zawał serca, udławienie (*food aspiration*), a w jednym przypadku przyczyna była nieznana, natomiast w grupie rysperydonu pacjent zmarł w wyniku raka płuc – zgony nie były uznane za związane z leczeniem, jedynie udławienie było rozważane jako mało prawdopodobnie związane z leczeniem.

Dane z badań *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych leczonych rysperydonem. Wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 146. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia zgonu u chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 1,54 (95% CI: 0,41; 5,88). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,5248$ ). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienne ( $p = 0,5314$ ).

## 2.7 Paliperydon – poszerzona ocena

### 2.7.1 Opis metodyki włączonych badań

W celu poszerzenia oceny efektywności paliperydonu podawanego w postaci domięśniowej, do niniejszego raportu włączono publikację *Hough 2009* opisującą porównanie dwóch miejsc podawania leku – w mięsień naramienny (D, z ang. *deltoid*) lub pośladowy (G, z ang. *gluteal*). Dodatkowo w niniejszym porównaniu uwzględniono również dane z próby klinicznej *Hough 2010*, z etapów poprzedzających fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, czyli z otwartego etapu przejściowego (z ang. *transition phase*) oraz fazy ustalania dawki (z ang. *maintenance phase*). Odnaleziono także jedno badanie obserwacyjne (próba bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia), oceniające efektywność paliperydonu stosowanego u chorych ze schizofrenią - próbę *Coppola 2012*. Było to wielośrodkowe, prospektywne badanie I fazy, gdzie oceniano paliperydon podawany w maksymalnej dopuszczalnej dawce 150 mg eq. (obecna była również grupa chorych, gdzie lek dawkowano elastycznie w dawkach 50, 100 lub 150 mg eq., do której przechodzili chorzy nie tolerujący stałej dawki 150 mg eq., lub chorzy nie wyrażający zgody na leczenie taką dawką).

Celem badania *Hough 2009* była ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania paliperydonu administrowanego w mięsień naramienny w porównaniu do iniekcji w mięsień pośladowy. Była to prospektywna, otwarta próba z randomizacją, prowadzona w układzie naprzemiennym (z ang. *crossover*). Badanie prowadzone było od lipca 2005 do listopada 2006 w 34 ośrodkach na terenie 6 krajów (Belgii, Bułgarii, Czech, Niemiec, Słowacji i USA). Właściwy etap badania poprzedzony był 7-dniowym okresem skryningu, w czasie którego następowało wypłukiwanie niedozwolonych leków psychotropowych (z ang. *washout*), oraz dodatkowo u chorych, którzy nie posiadali dokumentacji stwierdzającej wcześniejszą ekspozycję na przynajmniej 4 dawki doustnego rysperydonu lub paliperydonu albo jedną iniekcję długo działającego rysperydonu lub paliperydonu podawanych domięśniowo, przeprowadzano 4-dniowy test tolerancji leku (podawano paliperydon o przedłużonym uwalnianiu, ER, z ang. *extended release*). Następnie chorzy poddawani byli randomizacji, w wyniku której włączani byli do trzech grup z różnymi dawkami paliperydonu (50, 75 lub 100 mg eq.) oraz, wewnątrz tych grup, do jednej z dwóch sekwencji podawania leku: DG lub GD (DG – najpierw w mięsień naramienny, a następnie pośladowy albo odwrotnie – GD). Proces randomizacji generowany był przez komputer (zbalansowany za pomocą permutacji blokowej, stratyfikacja w oparciu o ośrodek), a wdrożony za pomocą interaktywnego systemu głosowego. Właściwy etap badania trwał 25 tygodni – podzielony był na dwa okresy: pierwszy (13 tygodni) i drugi (12 tygodni), w czasie którego zmieniano miejsce podawania leku.



Natomiast wieloośrodkowe badanie *Hough 2010* składało się z 5 etapów: skryningu (okres wyłukiwania niedozwolonych substancji oraz ocena tolerancji leku), 9-tygodniowego otwartego etapu przejściowego (zmiana dotychczasowych leków przeciwpsychotycznych na domięśniowe iniekcje paliperydonu), 24-tygodniowy etap ustalania dawki (wybór i stabilizacja dawki leku), etapu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (właściwy etap badania) oraz dodatkowego, otwartego 52-tygodniowego etapu wydłużonego (opcjonalnie). W niniejszej części raportu skupiono się na etapach poprzedzających fazę z randomizacją.

W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystyki badań uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperydonu.

*Tabela 204. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych poszerzonej ocenie paliperydonu – Hough 2009 i Hough 2010.*

Bada- nie	RCT	Zaśle- pienie	Okres obserwacji	Grupa kontrol- na	Punktacja Jadad/NICE	Klasyfi- kacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Hough 2009</i>	Tak	Brak <sup>1</sup>	25 tyg. (13 + 12 tyg.)	Miejsce poda- wania leku lub sekwencja podawania	Jadad: 3 (R2;B0;W1)	IIA	34 ośrodki (6 krajów)	Johnson & Johnson
<i>Hough 2010</i>	Nie <sup>2</sup>	Brak <sup>2</sup>	I etap: do 5 dni; II etap: 9 tyg.; III etap: 24 tyg.; IV etap: zmienny; V etap: 52 tyg.	Brak <sup>2</sup>	nie dotyczy <sup>3</sup>	IIA	56 ośrod- ków (9 krajów)	Johnson & Johnson
<i>Coppo- la 2012</i>	Nie	Brak	1 rok	Brak	NICE: 6/8	IVA	30 (10 krajów)	Johnson & Johnson

<sup>1</sup> brak zaślepienia sekwencji podawania leku, zaślepienie było obecne jedynie w przypadku dawki paliperydonu;

<sup>2</sup> właściwy etap badania (IV) był RCT, posiadał podwójne zaślepienie oraz grupę kontrolną, ale etapy uwzględnione w niniejszej ocenie (II, III) były fazami bez randomizacji, zaślepienia i grupy kontrolnej;

<sup>3</sup> właściwy etap badania *Hough 2010* oceniony został na 5 punktów wg Jadad, natomiast etapy uwzględnione w niniejszej ocenie ze względu na brak grupy kontrolnej nie podlegają ocenie w tej skali.

Próba kliniczna *Hough 2009* ze względu na brak zaślepienia sekwencji podawania (DG vs GD) miała obniżoną ocenę według skali Jadad na 3 punkty. Chorzy byli jedynie zaślepieni w stosunku do dawki podawanego paliperydonu. Natomiast etapy badania *Hough 2010*, uwzględnione w niniejszej ocenie, nie mogą być oceniane według skali Jadad, ze względu na brak grupy kontrolnej. Metodyka badania *Coppola 2012* została oceniona na 6 punktów w 8-punktowej skali NICE (służącej do oceny badań bez grupy kontrolnej).

W badaniu *Hough 2009* populację ITT (z ang. *intention-to-treat*) stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną iniekcję paliperydonu. Ponadto wyróżniono również populację MITT (z ang. *matched intention-to-treat*), w skład której wchodziła pacjenci, którzy w każdym z okresów (1 i 2) otrzy-

mali przynajmniej dwie iniekcje leku. Ocena tolerancji i bezpieczeństwa podawania leku w mięsień naramienny wykonana była w oparciu o populację ITT. Natomiast ocena tolerancji i bezpieczeństwa zmiany miejsca podawania leku oraz całkowita ocena po zmianie miejsca podawania przeprowadzona została w oparciu o populację MITT. Wszystkie pozostałe analizy bezpieczeństwa wykonano dla populacji ITT. Natomiast w próbie klinicznej *Hough 2010* do analizy efektywności paliperydonu dla fazy wstępnej oraz fazy ustalania dawki włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedno domięśniowe wstrzyknięcie leku w trakcie fazy wstępnej (populacja ITT).

Celem badania *Coppola 2012* była długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki stosowania paliperydonu w maksymalnej dostępnej dawce. Okres obserwacji badania wynosił jeden rok i chorych poddano ocenie w 30 ośrodkach z 10 krajów (Belgia, Chorwacja, Hiszpania, Republika Korei, Malezja, Polska, Słowacja, Tajlandia, Tajwan, USA). Badanie składało się z 21-dniowej fazy skryningu oraz wypłukiwania z organizmu poprzednich terapii (w tej fazie wykonywano również test na tolerancję paliperydonu, przy pomocy doustnego paliperydonu ER podawanego w dawce 6 mg/dzień przez 4-6 kolejne dni, u chorych bez udokumentowanej wcześniejszej ekspozycji na rysperydon bądź paliperydon), a także 53-tygodniowej fazy właściwego leczenia (łącznie około 56 tygodni). Skuteczność kliniczną oceniano w tym badaniu w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, i mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę psychiatryczną (poza wyjściową). Populację bezpieczeństwa stanowili chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku. Wyniki przedstawiono w sposób opisowy, bez analizy statystycznej.

Wszystkie trzy próby kliniczne sponsorowane były przez firmę Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.

### **2.7.2 Charakterystyka ocenianej populacji – kryteria selekcji oraz wyjściowa charakterystyka włączonych pacjentów**

W trzech rozpatrywanych próbach klinicznych (*Hough 2009*, *Hough 2010*, *Coppola 2012*) uczestniczyli chorzy ze schizofrenią zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*), której diagnoza postawiona była przynajmniej rok przed skryningiem. Ogólnie opis kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w próbie klinicznej *Hough 2010* przedstawiono we wcześniejszym rozdziale, opisującym charakterystykę populacji włączonej do porównania paliperydonu z placebo. Do fazy przejściowej (z ang. *transition phase*) włączano chorych spełniających kryteria włączenia z całkowitym wynikiem według skali PANSS poniżej 120 punktów. Natomiast do fazy ustalania dawki (z ang. *maintance phase*) włączani byli pacjenci, którzy w 9 tygodniu poprzedniej fazy uzyskali wynik w skali PANSS  $\leq 75$ .

Z kolei do próby klinicznej *Hough 2009* włączano osoby o ogólnie dobrym stanie zdrowia (poza obecnością schizofrenii), u których wskaźnik BMI (z ang. *body mass index*) był większy niż 17,0 kg/m<sup>2</sup>. Chorzy powinni być leczeni ambulatoryjnie i być stabilni pod względem objawów (całkowity wynik w skali PANSS ≤ 70) – ponieważ celem badania była głównie ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku, a nie jego skuteczności. Z badania tego wykluczano chorych z głównym zdiagnozowanym schorzeniem (według DSM-IV) innym niż schizofrenia, a także hospitalizowanych z powodu nawrotu objawów schizofrenii w ciągu 90 dni poprzedzających skryning oraz osoby, które w trakcie 45 dni przed skryningiem miały zmienioną dawkę lub typ leków przeciwpsychotycznych. W badaniu nie mogli wziąć udziału również chorzy oporni na leczenie, które było stwierdzane w przypadku braku odpowiedzi na przynajmniej 4-tygodniową terapię dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi w ciągu 12 poprzedzających miesięcy. Nie włączano również pacjentów, u których istniało poważne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa, wystąpienia agresywnego toku myślenia lub zachowania (według oceny badacza), a także chorych z ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, wyjściowego wydłużonego odstępu QT lub skorygowanego (QTc) > 450 ms, skurczowego ciśnienia krwi < 90 mmHg lub rozkurczowego < 55 mmHg (mierzonego w pozycji leżącej, na plecach) w trakcie skryningu.

Do badania *Coppola 2012* włączono zarówno kobiety, jak i mężczyzn w wieku 18-65 lat (włącznie), u których zdiagnozowano schizofrenię według kryteriów DSM-IV przynajmniej na rok przed wizytą skryningową w ramach rekrutacji do badania. Wymagano, by chorzy włączeni do badania charakteryzowali się wyjściowym wynikiem całkowitym skali PANSS ≤ 70 punktów w momencie skryningu. Kryteriami włączenia był również odpowiedni wynik BMI (≥ 17 kg/m<sup>2</sup>), a także możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu, włączając w to możliwość wyrażenia zgody na dodatkowe badania z zakresu farmakogenomiki. Z badania wykluczono chorych z diagnozą inną niż schizofrenia, chorych z przymusową hospitalizacją w zakładzie psychiatrycznym, a także chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie lekami antypsychotycznymi podawanymi w formie iniekcji (poza paliperydonem i rysperydonem) z odstępem co najmniej 1 iniekcji w pierwszym dniu rozpoczęcia badania, wcześniejsze leczenie paliperydonem domięśniowym w okresie 10 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub rysperydonem domięśniowym na 100 dni przed rozpoczęciem badania. Wykluczono również chorych, u których istniało istotne ryzyko wystąpienia zachowania agresywnego lub prób samobójczych, złośliwy zespół neuroleptyczny lub późna dyskineza w wywiadzie, nadwrażliwość na rysperydon, paliperydon lub substancje pomocnicze stosowane w podawanych preparatach, istotne kliniczne lub nieustabilizowane schorzenia ogólnoustrojowe w wywiadzie oraz u których stwierdzono obecność schorzeń, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia *torsade de pointes* lub nagłego zgonu związanego z użyciem leków wydłużających odstęp QT.

Niemożliwe było przedstawienie charakterystyki chorych uczestniczących w fazie przejściowej oraz ustalania dawki badania *Hough 2010*, ponieważ w publikacji przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów włączonych do fazy z randomizacją – podano jedynie informację, że średnie wyniki skali PANSS i CGI-S uzyskane w fazie przejściowej sugerują, że populacja chorych była stabilna pod względem objawów i w trakcie fazy ustalania dawki uzyskiwano odpowiednią kontrolę objawów. Średni wynik skali PSP dla 408 chorych włączonych do populacji ITT fazy z randomizacją (czyli dla 48% i 60% pacjentów uczestniczących odpowiednio w fazie przejściowej i ustalania dawki) wynosił 65,2 (SD: 12,08) na początku fazy przejściowej wskazując na łagodne zaburzenia i uległ poprawie – na początku fazy ustalania dawki wynosił 72,4 (SD: 10,65). Stan kliniczny większości tych chorych na początku fazy przejściowej został oceniony jako łagodny lub umiarkowany (według wyniku skali CGI-S). W tabeli poniżej zaprezentowano liczbowy przepływ chorych przez tą próbę kliniczną oraz wszelkie dostępne dane dotyczące charakterystyki pacjentów.

Tabela 205. Liczba pacjentów w poszczególnych etapach badania *Hough 2010*.

	Skrining	Faza przejściowa	Faza ustalania dawki	Faza z randomizacją	Ukończenie badania
Liczba pacjentów	951	849	681	410	352
				Paliperydon n = 206	Paliperydon n = 176
				Placebo n = 204	Placebo n = 176
Liczba wykluczonych	–	102	168	195 + 76*	Paliperydon n = 30 Placebo n = 28

\* 76 było w trakcie fazy ustalania dawki, gdy zakończono badanie.

Spośród 951 chorych poddanych skryningowi, do fazy przejściowej badania *Hough 2010* włączono 89% (N = 849) osób, z czego 80% (N = 681) uczestniczyło w fazie ustalania dawki. Spośród 102 pacjentów, którzy po skryningu nie zostali włączeni do kolejnego etapu, jeden (1%) chory wycofał zgodę, 25 (24,5%) miało działania niepożądane, 76 (74,5%) wykluczono z innych przyczyn. Z kolei 20% (168) uczestników fazy przejściowej nie wzięło udziału w etapie ustalania dawki – 27 (16%) nie spełniło kryteriów, 52 (31%) wycofało zgodę, 25 (15%) z powodu działań niepożądanych, 64 (38%) z innych przyczyn. Natomiast z fazy ustalania dawki do fazy z randomizacją nie włączono 27% (195) pacjentów – 25 (13%) nie spełniło kryteriów, 55 (28%) wycofało zgodę, 26 (13%) wykluczono z powodu działań niepożądanych, 86 (44%) z innych przyczyn, a 3 (1,5%) osoby zmarły. Ponadto 76 (11%) pacjentów było w trakcie fazy ustalania dawki, w momencie gdy badanie zostało zakończone. W etapie z randomizacją wzięło udział 410 pacjentów (206 w grupie paliperydonu i 204 w grupie placebo), 86% (n = 352, po 176 osób w obydwu grupach) ukończyło badanie w całości.

Również w badaniu *Hough 2009* przedstawiono informacje o przepływie chorych. Skryningowi poddano 290 chorych, 38 pacjentów nie spełniło kryteriów selekcji i zostało wykluczonych z udziału w badaniu (3 z powodu działań niepożądanych i 35 z innych przyczyn). Randomizacji poddano 252 chorych: 128 włączono do grupy o schemacie DG (50 mg eq. n = 42, 75 mg eq. n = 40, 100 mg eq. n = 46), 124 do grupy o schemacie GD (50 mg eq. n = 40, 75 mg eq. n = 44, 100 mg eq. n = 40). Fazę podwójnie zaślepioną ukończyło 170 (67,5%) pacjentów, 87 (68,0%) w grupie DG (50 mg eq. n = 27, 75 mg eq. n = 28, 100 mg eq. n = 32) i 83 (70,0%) w grupie GD (50 mg eq. n = 23, 75 mg eq. n = 31, 100 mg eq. n = 29). Głównymi przyczynami przerwania leczenia były działania niepożądane, brak skuteczności terapii oraz wycofanie zgody na udział w badaniu. W obu grupach podobne odsetki chorych przerywały przedwcześnie leczenie. Szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w tym badaniu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 206. Opis utraty chorych w badaniu *Hough 2009*.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Hough2009</i>	DG (N = 128)	41 (32,0%)*	11 (8,6%)*	13 (10,2%)*	5 (3,9%)*	5 (3,9%)*	1 (0,8%)*	6 (4,7%)*
	GD (N = 124)	41 (33,1%)	8 (6,5%)	13 (10,5%)	6 (4,8%)	8 (6,5%)	1 (0,8%)	5 (4,0%)

\* różnica pomiędzy grupami nieistotna statystycznie.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów uczestniczących w badaniu *Hough 2009*.

Tabela 207. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Hough 2009*.

Cechy demograficzne	Sekwencja DG (naramienny-pośladowy)			Sekwencja GD (pośladowy-naramienny)		
	Paliperydon 50 mg eq.	Paliperydon 75 mg eq.	Paliperydon 100 mg eq.	Paliperydon 50 mg eq.	Paliperydon 75 mg eq.	Paliperydon 100 mg eq.
Liczba pacjentów	42	38	46	40	43	40
Średnia wieku w latach (SD)	44 (12,9)	43 (10,3)	44 (13,4)	42 (13,0)	43 (13,9)	41 (13,1)
Liczba mężczyzn (%)	25 (60%)	20 (53%)	21 (46%)	23 (58%)	25 (58%)	27 (68%)
Średni wiek w latach (SD)	44 (12,9)	43 (13,0)	44 (13,4)	42 (13,0)	43 (13,9)	41 (13,1)
Średnia masa ciała w kg (SD)	87 (18,8)	87 (28,6)	83 (21,8)	81 (15,6)	77 (15,0)	89 (18,4)
Średnie BMI w kg/m <sup>2</sup> (SD) <sup>1</sup>	29 (6,3)	29 (8,8)	29 (7,5)	27 (4,5)	26 (4,8)	30 (6,2)
Średni wynik skali PANSS (SD)	55,4 (11,5)	57,2 (11,1)	56,0 (11,1)	58,3 (13,8)	56,8 (11,4)	54,9 (10,2)

Cechy demograficzne		Sekwencja DG (naramienny-poślądkowy)			Sekwencja GD (poślądkowy-naramienny)		
		Paliperydon 50 mg eq.	Paliperydon 75 mg eq.	Paliperydon 100 mg eq.	Paliperydon 50 mg eq.	Paliperydon 75 mg eq.	Paliperydon 100 mg eq.
Rasa n (%)	Biała	34 (91%)	29 (76%)	39 (85%)	33 (83%)	34 (79%)	32 (80%)
	Czarna	6 (14%)	9 (24%)	7 (15%)	6 (15%)	8 (19%)	8 (20%)
	Inna <sup>2</sup>	2 (5%)	0	0	1 (3%)	1 (2%)	0
Typ schizofrenii n (%)	Paranoidalna	35 (83%)	33 (87%)	41 (89%)	37 (93%)	34 (79%)	34 (85%)
	Zdezorganizowana	3 (7%)	0	0	0	6 (14%)	1 (3%)
	Nieźródnicowana	2 (5%)	0	3 (7%)	1 (3%)	2 (5%)	3 (8%)
	Rezydualna	2 (5%)	5 (13%)	2 (4%)	2 (5%)	1 (2%)	2 (5%)
Średni wiek w momencie postawienia diagnozy schizofrenii w latach (SD) <sup>3</sup>		31 (10,7)	27 (8,8)	29 (8,3)	27 (11,4)	29 (10,8)	27 (11,8)
Początkowy wynik skali CGI-S n (%)	Brak choroby/ bardzo łagodny	8 (19%)	2 (5%)	6 (13%)	9 (23%)	7 (16%)	10 (25%)
	Łagodny	13 (31%)	18 (47%)	25 (54%)	9 (23%)	16 (37%)	15 (38%)
	Umiarkowany	16 (38%)	16 (42%)	12 (26%)	18 (45%)	16 (37%)	12 (30%)
	Znamienny/ciężki	5 (12%)	2 (5%)	3 (7%)	4 (10%)	4 (9%)	3 (8%)

<sup>1</sup> N = 42 dla grupy 75 mg eq. GD;

<sup>2</sup> inna: rdzenni mieszkańcy Ameryki i Alaski;

<sup>3</sup> N = 39 dla grupy 50 mg eq. GD i N = 42 dla grupy 75 mg eq. GD.

Nie stwierdzono znamienych różnic w charakterystykach pacjentów włączonych do populacji ITT.

W próbie klinicznej *Hough 2009* populację ITT stanowiło 249 chorych – 126 miało podawany paliperydon w sekwencji DG (50 mg eq. n = 42, 75 mg eq. n = 38, 100 mg eq. n = 46), a 123 w sekwencji GD (50 mg eq. n = 40, 75 mg eq. n = 43, 100 mg eq. n = 40).

W badaniu uczestniczyli chorzy średnio w wieku czterdziestu kilku lat, którzy diagnozę schizofrenii mieli postawioną średnio w wieku 29 lat. Średnia masa ciała pacjentów była trochę większa niż 80 kg, średnia wartość wskaźnika BMI większa niż 25 kg/m<sup>2</sup> (około 28), co oznacza nadwagę. Większość chorych (ponad 76%) było rasy białej, reszta pacjentów była rasy czarnej, dodatkowo około 1% stanowili rdzenni mieszkańcy Ameryki i Alaski. Przeważająca większość (około 80-90%) chorych miała zdiagnozowany paranoidalny typ schizofrenii, pozostałe rodzaje (zdezorganizowana, nieźródnicowana, rezydualna) obecne były u małego odsetka pacjentów (kilka procent). Chorzy uzyskiwali średnio powyżej pięćdziesięciu punktów w skali PANSS. Natomiast w przypadku skali CGI-S, wyniki jej przedstawiono z rozgraniczeniem na stopień nasilenia choroby – większość pacjentów miała schizofrenię łagodną lub umiarkowaną.

Pośród 212 chorych uczestniczących w próbie *Coppola 2012*, 113 (53%) ukończyło badanie. W tabeli poniżej przedstawiono przeptyw chorych w tym badaniu.

Tabela 208. Opis utraty chorych w badaniu *Coppola 2012*.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zakończenie leczenia z powodu AE	Brak skuteczności leczenia	Utrata chorych z obserwacji	Inne
<i>Coppola 2012</i>	Paliperydon 150 mg eq. (N = 186)	86 (46,2%)	27 (14,5%)	23 (12,4%)	15 (8,1%)	9 (4,8%)	12 (6,5%)
	Paliperydon 50-150 mg eq. (N = 26)	13 (50,0%)	2 (7,7%)	5 (19,2%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)

W grupie chorych otrzymujących paliperydon w dawce 150 mg eq. najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia badania było wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 27, 12,4%), natomiast w grupie z elastycznym dawkowaniem – działania niepożądane (n = 5, 19,2%). Ogółem, z obserwacji utracono 12 chorych, 9 (4,8%) w grupie ze stałą dawką paliperydonu, oraz 3 (11,5%) w grupie z elastycznym dawkowaniem. Podobny odsetek chorych w obu grupach zakończył przedwcześnie leczenie z powodu skuteczności: 15 (8,1%) w grupie otrzymującej paliperydon 150 mg eq. oraz 2 (7,7%) w grupie otrzymującej elastyczne dawkowanie. Z powodu innych przyczyn niż wymienione, badanie zakończyło 12 (6,5%) chorych oraz 1 (3,8%) pacjent, odpowiednio w opisywanych grupach.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Coppola 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 209. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Coppola 2012*.

Parametr wyjściowy	Grupa A (paliperydon 150 mg eq.)	Grupa B (paliperydon 50-150 mg eq.)	Wszyscy chorzy
Liczba chorych	186	26	212
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,4 (10,24)	35,7 (8,17)	40,7 (10,17)
Odsetek mężczyzn, n (%)	138 (74%)	16 (62%)	154 (73%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	78,1 (18,55)	73,5 (16,45)	77,5 (18,33)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	170,6 (10,24)	171,0 (9,97)	170,6 (10,18)
BMI, średnia (SD)	26,71 (5,55)	24,91 (4,16)	26,49 (5,42)
BMI < 25, n (%) [kg/m <sup>2</sup> ]	70 (38%)	14 (54%)	84 (40%)
BMI 25-<30, n (%) [kg/m <sup>2</sup> ]	66 (35%)	7 (27%)	73 (34%)
BMI ≥ 30, n (%) [kg/m <sup>2</sup> ]	50 (27%)	5 (19%)	55 (26%)



Parametr wyjściowy	Grupa A (paliperydon 150 mg eq.)	Grupa B (paliperydon 50-150 mg eq.)	Wszyscy chorzy
PANSS, średnia (SD)	55,5 (8,87) (n = 178)	51,5 (9,86) (n = 26)	55,0 (9,08) (n = 204)
PSP, średnia (SD)	67,3 (10,41) (n = 178)	55,5 (8,87) (n = 26)	51,5 (9,86) (n = 204)
CGI-S, mediana (zakres)	3,0 (2-6) (n = 182)	3,0 (2-5) (n = 26)	3,0 (2-6) (n = 208)

W badaniu *Coppola 2012* wzięło udział 212 chorych, wśród których 26 przeszło na elastyczne dawkowanie paliperydonu, natomiast 186 kontynuowało leczenie paliperydonem w dawce 150 mg eq. Średnia wieku chorych uwzględnionych w tym badaniu wynosiła 40,7 (SD: 10,17) lat, a większość (n = 154, 73%) chorych stanowili mężczyźni. Średnia masa ciała włączonych chorych wynosiła 77,5 (18,33) kg i najwięcej chorych (n = 84, 40%) charakteryzowało się prawidłową wartością wskaźnika BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup>), choć odsetki chorych z nadwagą i otyłych były zbliżone – odpowiednio 34% oraz 26%. Dane na temat wskaźników PANSS oraz PSP były dostępne dla n = 204 chorych i średnio wyniosły 55,0 (SD: 9,08) oraz 51,5 (SD: 9,86) punktów. Ocena w skali CGI-S była wykonana z kolei dla n = 208 chorych; mediana wyniku dla tej oceny wyniosła 3,0 (zakres: 2-6).

### 2.7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich trzech badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie paliperydonu chorzy leczeni byli tym lekiem podawanym w iniekcji domięśniowej. W próbie *Hough 2010* lek administrowano w mięsień pośladkowy, podczas gdy w próbie *Hough 2009* miejsce wstrzyknięcia stanowił, oprócz pośladkowego, również mięsień naramienny i porównanie tych dwóch miejsc podawania leku stanowiło cel analizy. W badaniu *Coppola 2012* lek podawano w mięsień pośladkowy lub naramienny.

Szczegóły zastosowanych interwencji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 210. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach *Hough 2009*, *Hough 2010* oraz *Coppola 2012*.

Badanie	Interwencja
<i>Hough 2009</i>	<p><b>Paliperydon</b> w dawce przyporządkowanej dla grupy (<b>50, 75 lub 100 mg eq.</b>); stosowane dawki były ustalone (indywidualne dopasowywanie dawki nie było możliwe).</p> <p>Leki dostarczano w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z odpowiednią długością igły – do iniekcji w mięsień naramienny stosowano igły jednocalowe o średnicy 23, do iniekcji w mięsień pośladkowy igły półtoracalowe o średnicy 22.</p>



Badanie	Interwencja
<i>Hough 2010</i> Faza przejściowa Faza ustalania dawki	<b>Paliperydon</b> w dawce indywidualnie dopasowanej ( <b>25, 50 lub mg eq.</b> ). W 1 i 8 dniu tego etapu chorzy otrzymywali dawkę 50 mg eq. Przez pierwsze 12 tygodni stabilni chorzy otrzymywali <b>paliperydon</b> w dawce dopasowywanej na podstawie potrzeb pacjentów ( <b>25, 50 lub 100 mg eq.</b> ), następnie przez kolejne 12 tygodni leczenia byli ustaloną dawką.
<i>Coppola 2012</i>	<b>Paliperydon</b> w dawce <b>150 mg eq.</b> w miesiąc naramienny (1 dawka). Kolejne dawkowanie zależne od grupy: <b>Grupa ze stałą dawką paliperydonu (150 mg eq.)</b> – druga dawka w miesiąc naramienny, kolejne 12 dawek w miesiąc naramienny lub pośladkowy <b>Grupa z elastycznym dawkowaniem (w zakresie 50-150 mg eq.)</b> – druga i kolejne dawki w miesiąc naramienny lub pośladkowy.

Dawki paliperydonu mogą być wyrażane w postaci ekwiwalentu miligrama (mg eq.) farmakologicznie czynnej frakcji paliperydonu oraz w miligramach (mg) palmitynianu paliperydonu. Dawki 25, 50, 75, 100 lub 150 mg eq. paliperydonu odpowiadają dawkom odpowiednio 39, 78, 117, 156 i 234 mg palmitynianu paliperydonu.

W badaniu *Hough 2009* chorzy byli przyporządkowywani do konkretnej dawki paliperydonu w wyniku randomizacji, dawka ta nie mogła być zmieniona. Natomiast w próbie *Hough 2010*, w każdym z omawianych etapów, pacjenci mieli podawaną indywidualnie dobraną dawkę leku.

Chorzy uczestniczący w próbie klinicznej *Hough 2009* wewnątrz grup z poszczególnymi dawkami leku byli dodatkowo podzieleni na dwie grupy z różnymi sekwencjami podawania paliperydonu – w miesiąc naramienny w trakcie pierwszego okresu (13 tygodni), a następnie w miesiąc pośladkowy (drugi okres, 12 tygodni); drugi schemat podawania był odwrotny. W trakcie pierwszego okresu chorzy otrzymali 4 domięśniowe iniekcje paliperydonu (w dniach 1, 8, 36, 64) w odpowiadający przyporządkowanemu schematowi miesiąc, a w czasie drugiego okresu podano im 3 wstrzyknięcia leku (w dniach 92, 120, 148). W publikacji *Hough 2009* podano informację, że leki dostarczane były w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z odpowiednią długością igły – do iniekcji w miesiąc naramienny stosowano igły jednocalowe o średnicy 23, do iniekcji w miesiąc pośladkowy igły półtoracalowe o średnicy 22. W trakcie kolejnych dawek zmieniano stronę administracji leku.

Pod koniec fazy przejściowej (badanie *Hough 2010*) około połowa chorych (53%) otrzymywała 50 mg eq. paliperydonu lub 100 mg eq. (46%) jako końcową dawkę. W trakcie etapu ustalania dawki u większości pacjentów (69%) końcową dawkę stanowiło 100 mg eq. tego leku, podczas gdy u 28% stosowano 50 mg eq., a u 2% 25 mg eq. Średnia wartość dawki paliperydonu administrowanego chorym

w czasie fazy ustalania dawki wynosiła 82,8 mg eq. (SD: 23,26). Mediana czasu ekspozycji na paliperidon łącznie w fazie przejściowej i fazie ustalania dawki wynosiła 229 dni (zakres, 6-299).

W obydwu badaniach podano minimalne okresy wymywania poszczególnych preparatów zabronionych w trakcie tych prób klinicznych – dla leków przeciwpsychotycznych długo działających (z ang. *depot*) okres ten wynosił 28 i 60 dni (odpowiednio w badaniu *Hough 2010* i *Hough 2009*), 5 tygodni dla rysperydonu długo działającego podawanego w iniekcji. Ponadto w ciągu dwóch dni poprzedzających skryning do badania *Hough 2010* nie wolno było przyjmować doustnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizujących nastrój lub innych preparatów dostępnych na receptę lub bez recepty, a na 4 tygodnie, 60 dni i 10 miesięcy przed rozpoczęciem badania *Hough 2009* nie wolno było stosować odpowiednio antydepresantów będących nieselektywnymi lub nieodwracalnymi inhibitorami oksydaz monoamin, elektrowstrząsów oraz paliperydonu długo działającego. Dodatkowo w trakcie tej próby klinicznej zabronione było przyjmowanie antydepresantów jeśli nie były stosowane w stabilnej dawce w ciągu 30 dni poprzedzających skryning, a także leków wydłużających odstęp QT.

W badaniu *Coppola 2012* wszyscy chorzy początkowo otrzymali dawkę 150 mg eq., jednak w przypadku braku tolerancji takiej dawki lub braku zgody na leczenie wysoką dawką paliperydonu, chorzy otrzymywali paliperidon w elastycznych dawkach (w zakresie 50-150 mg eq.). Wszyscy chorzy otrzymywali początkowo lek w miesiąc naramienny (pierwszego dnia), a kolejną dawkę (8. dzień), w zależności od grupy, w miesiąc naramienny (grupa o stałym dawkowaniu 150 mg eq.) lub naramienny lub pośladkowy (elastyczne dawkowanie). Kolejne dawki (12 wstrzyknięć, co 4 tygodnie) w obu grupach podawano w miesiąc naramienny lub pośladkowy, zmieniając strony (lewa/prawa) przy kolejnych iniekcjach. Wcześniej otrzymywane doustne leki przeciwpsychotyczne (z wyjątkiem rysperydonu, paliperydonu ER oraz klozapiny) musiały być wycofane na 3 dni przed rozpoczęciem badania. Klozapina musiała być wycofana na 6 tygodni przed pierwszym dniem badania, natomiast rysperydon oraz paliperidon ER na przynajmniej 5 dni przed pierwszą iniekcją paliperydonu w ramach badania. Leki przeciw chorobie Parkinsona były dozwolone jedynie w razie konieczności, w pozostałych przypadkach przerywano ich stosowanie na 1 dzień przed skryningiem lub okresem wyplukiwania.

#### 2.7.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Hough 2010* przedstawiono na wykresie średnie zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w poszczególnych etapach badania (informacje dotyczyły 408 chorych, którzy w fazie z randomizacją byli włączeni do populacji ITT). W związku z tym, możliwe było odczytanie z wykresu wartości liczbowych dotyczących średniego wyniku uzyskiwanego przez chorych w momencie rozpoczynania (tydzień 0) i kończenia (tydzień 9) fazy przejściowej, a także na początku (tydzień 9) i pod koniec fazy

ustalania dawki (dostępne były odczyty z 29 tygodnia oraz momentu rozpoczynania fazy z randomizacją, czyli odpowiednio po 20 tygodniach fazy ustalania dawki i po jej zakończeniu). Ponieważ na wykresie prezentowano wartości średnie  $\pm$  błąd standardowy (SE), konieczne więc było przeliczenie błędu na odchylenie standardowe (SD). W tabeli poniżej zaprezentowano zmiany ogólnego wyniku skali PANSS w trakcie fazy przejściowej oraz fazy ustalania dawki w badaniu *Hough 2010*.

Tabela 211. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 9, 29 i 33 tygodniach leczenia; paliperydon; faza przejściowa i faza ustalania dawki badania *Hough 2010*.

Badanie <i>Hough 2010</i> <sup>1</sup>		Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Zmiana (koniec - początek)
Faza przejściowa (tygodnie 0-9)		69,71 (17,82) <sup>^</sup>	59,99 (13,37) <sup>^</sup>	-9,72*
Faza ustalania dawki	(tygodnie 9-29)	59,99 (13,37) <sup>^</sup>	52,86 (12,48) <sup>^</sup>	-7,12*
	(pomiędzy tygodniem 9 a początkiem fazy z randomizacją)	59,99 (13,37) <sup>^</sup>	52,41 (16,00) <sup>^^</sup>	-7,58*

<sup>1</sup> dane dotyczą 408 chorych włączonych do populacji ITT w fazie z randomizacją;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

<sup>^^</sup> na podstawie danych dla obydwu grup wyróżnionych w wyniku randomizacji (które odczytano z wykresu) obliczono wartość średnią;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy, którzy stanowili populację ITT w fazie z randomizacją badania *Hough 2010*, na początku fazy przejściowej mieli średnią wartość całkowitego wyniku skali PANSS wynoszącą 69,71 (SD: 17,82), po odstawieniu poprzednich leków i 9-tygodniowym stosowaniu comiesięcznych iniekcji paliperydonu całkowity wynik tej skali zmniejszył się o 9,72 punktu. Oznacza to, że w wyniku przyjmowania paliperydonu uzyskali oni poprawę objawów choroby. W wyniku kontynuowania leczenia, w trakcie fazy ustalania dawki odnotowano dalszą poprawę, co miało odzwierciedlenie w postępującym zmniejszaniu się średnich wartości całkowitego wyniku skali PANSS. Na początku fazy ustalania dawki średni wynik tej skali wynosił 59,99 (SD: 13,37), a po jej zakończeniu 52,41 (SD: 16,00).

Próba kliniczna *Hough 2009* miała na celu głównie ocenę bezpieczeństwa, a nie skuteczności leczenia paliperydonem, jednakże prowadzono w niej ocenę zmian wyników skali PANSS i CGI-S w celu monitorowania statusu klinicznego chorych i stabilności objawów neuropsychiatrycznych. W tabeli poniżej zaprezentowano zmiany całkowitego wyniku skali PANSS u chorych w poszczególnych grupach.

Tabela 212. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 25 tygodniach leczenia (populacja ITT); paliperydon; badanie *Hough 2009*.

Dawka paliperydonu	Mediana (zakres) zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowej	
	Sekwencja DG	Sekwencja GD
50 mg eq.	-1,5 (-40; 74)	2,0 (-31; 76)
75 mg eq.	-2,0 (-19; 65)	0,0 (-39; 64)

Dawka paliperydonu	Mediana (zakres) zmiany całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowej	
	Sekwencja DG	Sekwencja GD
100 mg eq.	0,0 (-28; 42)	-3,5 (-20; 68)

Mediana zmian (i zakres) całkowitego wyniku skali PANSS wykazała brak lub niewielkie zmiany w poszczególnych grupach.

W przypadku oceny pacjentów za pomocą skali CGI-S, autorzy badania podali odsetki chorych z poszczególnymi wynikami uzyskanymi w tej skali na początku i końcu badania. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 213. Odsetek pacjentów z różnymi ocenami skali CGI-S (populacja ITT); paliperydon; badanie Hough 2009.*

Wynik skali CGI-S	Odsetek pacjentów	
	Na początku badania	Na końcu badania
Ciężka lub znacząca choroba	9%	20%
Umiarkowana lub łagodna choroba	75%	54%
Bardzo łagodna lub brak choroby	17%	25%

Zarówno na początku, jak i końcu badania, większość chorych (odpowiednio 75% i 54%) wykazywała umiarkowany lub łagodny stopień ciężkości choroby. Na podstawie zmian wyników skali CGI-S autorzy badania stwierdzili, że pogorszenie choroby nastąpiło u 21% chorych, a poprawa lub brak zmian u pozostałych 79% pacjentów.

Badanie *Coppola 2012* miało na celu ocenę głównie farmakokinetyki paliperydonu, dlatego punkty końcowe dotyczące oceny objawów psychiatrycznych opisano marginalnie. Z wykresu zamieszczonego w publikacji odczytano wartość całkowitego wyniku skali PANSS po 376 tygodniach – wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 214. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 376 dniach leczenia; paliperydon; badanie Coppola 2012.*

Badanie <i>Coppola 2012</i>	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Zmiana (koniec - początek)
Grupa A (paliperydon w stałej dawce 150 mg eq.) n = 186	55,72 (8,85) <sup>^</sup>	55,64 (14,75) <sup>^</sup>	-0,08*
Grupa B (paliperydon z elastycznym dawkowaniem 50-150 mg eq.) n = 26	51,78 (9,83) <sup>^</sup>	49,08 (13,44) <sup>^</sup>	-2,70*

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Całkowity średni wynik skali PANSS pozostawał stały podczas badania – zmiany od wartości początkowej były niewielkie i wyniosły -0,08 oraz -2,70 punktów, odpowiednio w grupach otrzymujących paliperydon w stałej dawce 150 mg eq. oraz w grupie z elastycznym dawkowaniem (wyniki dla populacji z imputowaniem brakujących wartości metodą LOCF). Spośród 212 chorych uwzględnionych w badaniu, 209 miało przynajmniej jeden wynik oceny objawów psychiatrycznych poza wyjściowym. Autorzy publikacji podali również, że ogółem 30% chorych uzyskało  $\geq 30\%$  poprawę ogólnego wyniku skali PANSS. U 204 chorych stwierdzono pogorszenie wyniku PANSS, 25% tych chorych miało pogorszenie wynoszące  $\geq 30\%$ . Autorzy zaznaczyli, że nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w średnich wartościach wyników PSP oraz CGI-S w analizowanych grupach, a choroba była ustabilizowana podczas okresu leczenia.

### 2.7.5 Bezpieczeństwo

We wszystkich trzech badaniach (*Hough 2010, Hough 2009, Coppola 2012*) przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania paliperydonu podawanego raz w miesiącu za pomocą iniekcji domięśniowej.

#### 2.7.5.1 *Badanie Hough 2010 – ocena bezpieczeństwa w fazie przejściowej oraz w fazie ustalania dawki*

W publikacji opisującej fazę przejściową i fazę ustalania dawki badania *Hough 2010* przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi – w przypadku pojedynczych działań niepożądanych obecnych łącznie w trakcie etapu przejściowego i ustalania dawki informacje przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie, konieczne więc było ich odczytanie.

W tabeli poniżej zamieszczono wszelkie dostępne dane dotyczące działań niepożądanych odnotowanych w trakcie fazy przejściowej i fazy ustalania dawki badania *Hough 2010*.

Tabela 215. Działania niepożądane odnotowane w trakcie fazy przejściowej i ustalania dawki badania Hough 2010.

Badanie Hough 2010	N	Jakiegokolwiek TEAEs n (%)	TEAEs związane z leczeniem <sup>1</sup> n (%)	TEAEs prowadzące do zgonu n (%)	Zgon po zakończeniu badania n (%)	Poważne TEAEs n (%)	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia n (%)	Poszczególne TEAEs n* (%)
Faza przejściowa i faza ustalania dawki	849	569 (67%)	276 (33%)	3 (< 1%)	2 (< 1%)	≥ 1 poważne TEAEs: 116 (14%)	52 (6%)	bezsenność: 130 (15,3%^) lęk: 82 (9,7%^) ból głowy: 78 (9,2%^) wystąpienie objawów schizofrenii: 60 (7,1%^) zwiększenie masy ciała: 55 (6,5%^) zapalenie nosogardzieli: 41 (4,8%^) zaburzenia psychiatryczne: 37 (4,3%^) pobudzenia: 30 (3,5%^) zawroty głowy: 27 (3,2%^) nudności: 25 (2,9%^) zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi: 22 (2,6%^) ból pleców: 22 (2,6%^) akatyzja: 22 (2,6%^) zaparcia: 21 (2,5%^) zakażenia dróg moczowych: 19 (2,2%^) zaburzenia pozapiramidowe: 19 (2,2%^) zwiększenie stężenia glukozy we krwi: 18 (2,1%^) zakażenia górnych dróg oddechowych: 16 (1,9%^) zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi: 15 (1,8%^) drażliwość: 14 (1,6%^) omamy słuchowe: 14 (1,6%^) zmęczenie: 14 (1,6%^) depresja: 13 (1,5%^)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

<sup>1</sup> uważane za możliwie, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z lekiem.

W trakcie fazy przejściowej i fazy ustalania dawki badania *Hough 2010* działania niepożądane odnotowano łącznie u 67% chorych, z czego za prawdopodobnie związane z leczeniem według autorów badania uznano działania niepożądane u 33% pacjentów. Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych był mały – wynosił 6%. Poważne działania niepożądane odnotowano u 14% pacjentów. Natomiast u mniej niż 1% chorych obecne były działania niepożądane prowadzące do zgonu, również zgon po zakończeniu badania odnotowano u < 1% uczestników. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (obserwowanymi u ≥ 5% chorych) była bezsenność (15,3%), lęk (9,7%), ból głowy (9,2%), wystąpienie objawów schizofrenii (7,1%) i zwiększenie masy ciała (6,5%). Pozostałe działania niepożądane obserwowane były u mniej niż 5% chorych.

### 2.7.5.2 Badanie Hough 2009– bezpieczeństwo porównania miejsca podawania leku

W próbie klinicznej *Hough 2009* porównywano częstość działań niepożądanych obserwowanych u chorych, którym w trakcie pierwszego okresu leczenia podawano paliperydon w miesiąc pośladowy z chorymi, którym w tym czasie lek administrowano w miesiąc naramienny. Poniżej w tabeli zaprezentowano dane dotyczące liczby i odsetka chorych z przynajmniej jednym działaniem niepożądanym – dane zaprezentowano oddzielnie dla poszczególnych dawek leku oraz łącznie.

Tabela 216. *Przynajmniej jedno ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie pierwszego okresu obserwacji (populacja ITT); paliperydon; badanie Hough 2009.*

Dawka paliperydonu	Sekwencja GD*			Sekwencja DG*			Różnica proporcji DG-GD (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
50 mg eq.	40	24	60,0%	42	28	66,7%	-6,7 (-23,5; 10,7)
75 mg eq.	43	28	65,1%	38	25	65,8%	-0,7 (-17,6; 16,5)
100 mg eq.	40	23	57,5%	46	28	60,9%	-3,4 (-20,4; 13,8)
łącznie	123	75	61,0%	126	81	64,3%	-3,3 (-13,3; 6,7)

\* w trakcie pierwszego okresu w grupie o sekwencji GD lek podawano w miesiąc pośladowy, a w grupie o sekwencji DG w miesiąc naramienny.

W trakcie pierwszego okresu leczenia u podobnego odsetka chorych, którym podawano paliperydon w miesiąc pośladowy lub naramienny, odnotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane – w grupie GD łącznie u 61,0% chorych wystąpiło przynajmniej jedno, a w grupie DG u 64,3%. Częstość działań niepożądanych była podobna dla różnych dawek leku (50, 75, 100 mg eq.) i mieściła się w zakresie 58%-65% dla grupy GD i 61%-67% w grupie DG.

Badanie *Hough 2009* miało również na celu porównanie częstości ogólnoustrojowych działań niepożądanych odnotowanych u chorych, którym administrowano lek w miesiąc pośladowy wobec tych, którym podawano lek w miesiąc naramienny, w trakcie ostatnich 8 tygodni pierwszego okresu leczenia.



nia z częstościami w ciągu ostatnich 8 tygodni drugiego okresu. Tabela poniżej zawiera dane na ten temat, oddzielnie dla grup GD i DG oraz poszczególnych dawek paliperydonu.

*Tabela 217. Przynajmniej jedno ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie ostatnich 8 tygodni pierwszego i drugiego okresu obserwacji (populacja MITT); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperydon; badanie Hough 2009.*

Dawka paliperydonu	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia			Różnica proporcji G-D (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<b>Sekwencja DG (naramienny vs pośladkowy)</b>							
50 mg eq.	31	14	45,2%	31	10	32,3%	-12,9 (-26,7; 2,4)
75 mg eq.	31	13	41,9%	31	13	41,9%	0,0 (-15; 15)
100 mg eq.	34	11	32,3%	34	10	29,4%	-2,9 (-17,2; 11,7)
<b>łącznie</b>	96	38	39,6%	96	33	34,4%	-5,2 (-13,6; 3,4)
<b>Sekwencja GD (pośladkowy vs naramienny)</b>							
50 mg eq.	27	10	37,0%	27	11	40,7%	-3,7 (-21,4; 14,5)
75 mg eq.	32	10	31,3%	32	10	31,3%	0,0 (-18,7; 18,7)
100 mg eq.	30	12	40,0%	30	9	30,0%	10,0 (-6,6; 25,4)
<b>łącznie</b>	89	32	35,9%	89	30	33,7%	2,2 (-8,2; 12,6)

G-D różnica proporcji pomiędzy podawaniem leku w miesiąc pośladkowy a naramienny (*gluteus - deltoid*).

Nie wykazano istotnych różnic proporcji pacjentów raportujących jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działania niepożądane pomiędzy pierwszym a drugim okresem leczenia (w obydwu przypadkach dotyczyło to ostatnich 8 tygodni), zarówno w grupie DG (łącznie dla wszystkich dawek 39,6% vs 34,4%), jak również GD (łącznie dla wszystkich dawek 35,9% vs 33,7%). Odsetki chorych z jakimkolwiek ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym były podobne pomiędzy grupami z różnymi dawkami leku – wynosiły dla pierwszego okresu 32%-45% i 31%-40% (odpowiednio dla grupy DG i GD), a dla drugiego 29%-42% i 30%-41% (odpowiednio dla grupy DG i GD).

#### 2.7.5.2.1 Preferencja miejsca podawania paliperydonu – badanie Hough 2009

Kwestionariusz dotyczący preferencji miejsca podawania leku wypełniło 195 chorych spośród 249 osób populacji ITT. Zaobserwowano istotną różnicę preferencji miejsca iniekcji – 77% pacjentów z USA i tylko 30% chorych spoza USA preferowało administrację paliperydonu w miesiąc naramienny niż w pośladkowy. Pośród mężczyzn podobny odsetek preferował wstrzykiwanie leku w miesiąc naramienny (49%) i pośladkowy (47%), natomiast kobiety istotnie częściej preferowały wstrzyknięcie w miesiąc pośladkowy (odpowiednio 58% vs 38%). Najczęstszą przyczyną wyboru miejsca iniekcji



w mięsień naramienny (> 25% chorych) była łatwość i szybkość wstrzyknięcia, mniejsze skrępowanie i ból. Natomiast preferencję administracji leku w mięsień pośladkowy (> 25% chorych) chorzy tłumaczyli łatwością administracji oraz mniejszym bólem. Nie wykazano istotnych różnic preferencji miejsca podawania leku pomiędzy poszczególnymi dawkami.

#### 2.7.5.2.2 Reakcje w miejscu iniekcji – badanie Hough 2009

Ocena bólu w miejscu iniekcji wykonywana była przy pomocy wizualnej skali analogowej (VAS, z ang. *Visual Analog Scale*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące różnic w ocenie bólu w trakcie iniekcji w mięsień pośladkowy i naramienny. Dane przedstawiono oddzielnie dla trzech dawek paliperydonu w przypadku znamiennych różnic wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 218. Średnia różnica wyniku skali VAS (ocena bólu w miejscu iniekcji);mięsień pośladkowy vs mięsień naramienny; paliperydon; badanie Hough 2009.

Średnia różnica wyniku skali VAS, mięsień pośladkowy vs naramienny (90% CI)		
Paliperydon 50 mg eq.	Paliperydon 75 mg eq.	Paliperydon 100 mg eq.
<b>-2,1 (-3,44; -0,68); IS</b>	<b>-2,4 (-4,31; -0,57); IS</b>	-1,4 (-3,35; 0,46); NS

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

Chorzy, którym podawano paliperydon w dawce 50 mg eq. oraz 75 mg eq. odczuwali większy ból podczas iniekcji leku w mięsień naramienny niż pośladkowy – różnice wyniku skali VAS pomiędzy mięśniem pośladkowym z naramiennym wyniosły -2,1 (90% CI: -3,44; -0,68) i -2,4 (90% CI: -4,31; -0,57) odpowiednio dla obydwu dawek i były istotne statystycznie. W przypadku największej dawki leku (100 mg eq.) różnica w ocenie bólu pomiędzy obydwo ma miejscami iniekcji nie była znamienna.

Dane dotyczące poszczególnych reakcji w miejscu iniekcji w którymkolwiek momencie pierwszego i drugiego okresu leczenia przedstawiono łącznie dla wszystkich trzech dawek paliperydonu. W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące takich działań niepożądanych. Znamienne różnice proporcji pomiędzy iniekcją w mięsień pośladkowy a naramienny przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 219. Reakcje w miejscu iniekcji łącznie dla trzech dawek leku (populacja MITT);mięsień pośladkowy vs mięsień naramienny; paliperydon; badanie Hough 2009.

Dawka paliperydonu	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia			Różnica proporcji G-D (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<b>Sekwencja DG (naramienny vs pośladkowy)</b>							
<b>Zaczerwienienie</b>	96	20	21%	96	16	17%	-4,2 (-10,5; 2,4)
<b>Ból</b>	96	39	41%	96	25	26%	<b>-14,6 (-21,6; -7,0)</b>

Dawka paliperydonu	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia			Różnica proporcji G-D (90% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<b>Opuchlizna</b>	96	14	15%	96	2	2%	<b>-12,5 (-17,9; -6,5)</b>
<b>Stwardnienie</b>	96	16	17%	96	9	9%	<b>-7,3 (-14,2; -0,1)</b>
<b>Sekwencja GD (poślądkowy vs naramienny)</b>							
<b>Zaczerwienienie</b>	89	15	17%	89	15	17%	0,0 (-6,5; 6,5)
<b>Ból</b>	89	32	36%	89	36	40%	-4,5 (-14,1; 5,3)
<b>Opuchlizna</b>	89	1	1%	89	7	8%	<b>-6,7 (-11,2; -1,9)</b>
<b>Stwardnienie</b>	89	4	4%	89	15	17%	<b>-12,4 (-19,0; -5,2)</b>

G-D różnica proporcji pomiędzy podawaniem leku w mięsień poślądkowy a naramienny (*gluteus - deltoid*).

W żadnej z grup (DG i GD) zaczerwienienie nie było obserwowane znamienne częściej dla jednego ze sposobów administracji leku (w mięsień poślądkowy, czy też naramienny). W grupie DG istotnie więcej chorych odczuwało większy ból w miejscu iniekcji w trakcie okresu administracji leku w mięsień naramienny (41%) niż poślądkowy (26%) – różnica proporcji wyniosła -14,6 (90% CI: -21,6; -7,0). Odsetek pacjentów z opuchlizną oraz stwardnieniem w miejscu iniekcji był znamienne większy w trakcie administracji leku w mięsień naramienny dla obydwu sekwencji (grupy DG i GD). Opuchliznę w miejscu iniekcji w mięsień naramienny odnotowano u 15% i 8% chorych odpowiednio w grupy DG i GD, a w trakcie iniekcji w mięsień poślądkowy to działanie niepożądane wystąpiło odpowiednio u 2% i 1% pacjentów. Natomiast w przypadku stwardnienia, zaobserwowano je u 17% chorych z grupy DG i 17% z grupy GD w okresie podawania leku w mięsień naramienny, a w trakcie administracji w mięsień poślądkowy odpowiednio u 9% i 4% pacjentów. W obydwu przypadkach różnice proporcji pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

#### 2.7.5.2.3 Działania niepożądane w trakcie leczenia – badanie *Hough 2009*

W publikacji *Hough 2009* przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych odnotowanych przynajmniej u 5% chorych w trakcie pierwszego i drugiego okresu leczenia (oddzielnie dla dwóch miejsc podawania paliperydonu – mięsień naramienny i poślądkowy). Dane te zastawiono w tabeli poniżej.

Tabela 220. Działania niepożądane w trakcie leczenia obserwowane u  $\geq 5\%$  chorych w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladkowy, miesiąc naramienny); paliperydon; badanie Hough 2009.

TEAEs	Pierwszy okres leczenia		Drugi okres leczenia	
	Miesiąc pośladkowy	Miesiąc naramienny	Miesiąc pośladkowy	Miesiąc naramienny
	%	%	%	%
Jakiegokolwiek działania niepożądane	63%	64%	46%	51%
Bezsenność	15%	14%	5%	8%
Lęk	7%	13%	< 5%	7%
Ból głowy	10%	12%	< 5%	5%
Pobudzenie	9%	9%	< 5%	< 5%
Zapalenie nosogardzieli	< 5%	5%	< 5%	< 5%
Tachykardia	5%	< 5%	5%	5%
Zwiększenie masy ciała	< 5%	< 5%	< 5%	7%
Ból w miejscu iniekcji	< 5%	< 5%	< 5%	7%
Zaburzenia psychiatryczne	< 5%	< 5%	6%	< 5%

TEAEs działania niepożądane w trakcie leczenia (z ang. *treatment-emergent adverse events*).

Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia było łagodnych lub umiarkowanych (z wyjątkiem zaburzeń psychiatrycznych i pobudzenia), a ich ciężkość nie była związana ze stosowaną dawką paliperydonu. 43% działań niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem. Podczas pierwszego okresu leczenia u osób, którym administrowano lek w miesiąc naramienny jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 64% pacjentów i u 63% chorych, którym lek wstrzykiwano w miesiąc pośladkowy. W trakcie pierwszego okresu leczenia w trakcie administracji paliperydonu w miesiąc pośladkowy najczęstszymi działaniami niepożadanymi były bezsenność (15%), ból głowy (10%), pobudzenie (9%), lęk (7%) i tachykardia (5%), a podczas administracji w miesiąc naramienny bezsenność (14%), lęk (13%), ból głowy (12%), pobudzenie (9%) i zapalenie nosogardzieli (5%). W przypadku drugiego okresu leczenia działania niepożądane obserwowano rzadziej (51% i 46%, odpowiednio podczas iniekcji w miesiąc naramienny i pośladkowy). Najczęściej występowały bezsenność (8%), lęk (7%), zwiększenie masy ciała (7%), ból w miejscu iniekcji (7%), ból głowy (5%) i tachykardia (5%) podczas iniekcji w miesiąc naramienny, a podczas wstrzyknięć w miesiąc pośladkowy – zaburzenia psychiatryczne (6%), bezsenność (5%) i tachykardia (5%).

#### 2.7.5.2.4 Poważne działania niepożądane – badanie *Hough 2009*

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące chorych, u których w trakcie pierwszego i drugiego okresu leczenia (bez względu na miejsce podawania leku) wystąpiło przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane.

*Tabela 221. Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane; pierwszy i drugi okresie leczenia (łącznie miesiąc pośladkowy i miesiąc naramienny); paliperydon; badanie Hough 2009.*

TEAE	Pierwszy okres leczenia			Drugi okres leczenia		
	N	n	%	N	n	%
≥ 1 poważne TEAE	267*	16	6%	200*	4	2%

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane częściej obserwowano w trakcie pierwszego okresu leczenia (6%) niż drugiego (2%), z czego najczęstszymi były zaburzenia psychiczne.

#### 2.7.5.2.5 Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji – badanie *Hough 2009*

W próbie klinicznej *Hough 2009* zaprezentowano dane dotyczące odsetka chorych, u których w trakcie administracji paliperydonu w miesiąc naramienny lub pośladkowy (łącznie dla całego okresu obserwacji) obserwowano działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.

*Tabela 222. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji leku; miesiąc naramienny i pośladkowy (łącznie pierwszy i drugi okresie leczenia); paliperydon; badanie Hough 2009.*

TEAE	Miesiąc naramienny, %	Miesiąc pośladkowy, %
TEAEs związane z miejscem iniekcji	6%	4%

Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji paliperydonu obserwowano u podobnego odsetka pacjentów w trakcie administracji leku w miesiąc naramienny (6%) i w miesiąc pośladkowy (4%). Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia związanym z miejscem iniekcji był ból.

#### 2.7.5.2.6 Działania niepożądane związane z samobójstwem

Działania niepożądane związane z samobójstwem (takie jak popełnienie samobójstwa, myśli i próby samobójcze, samookaleczenia) odnotowano u 5 (2%) chorych (włącznie z pacjentem który popełnił samobójstwo).

## 2.7.5.2.7 Złośliwy zespół neuroleptyczny lub dyskineza późna

W trakcie badania nie wystąpił żaden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego ani dyskinezy późnej.

## 2.7.5.2.8 Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące chorych, u których w trakcie badania *Hough 2009* odnotowano działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*).

Tabela 223. Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladowy, miesiąc naramienny); paliperydon; badanie *Hough 2009*.

TEAEs	Pierwszy okres leczenia		Drugi okres leczenia	
	Miesiąc pośladowy	Miesiąc naramienny	Miesiąc pośladowy	Miesiąc naramienny
	%	%	%	%
TEAEs związane z EPS	10%	7%	6%	2%

W trakcie badania działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi występowały rzadko i w większości były łagodne – w pierwszym okresie leczenia u 10% chorych, którym administrowano lek w miesiąc pośladowy i u 7% pacjentów ze wstrzyknięciami w miesiąc naramienny, wystąpiły takie działania niepożądane, natomiast w czasie drugiego okresu leczenia takie działania odnotowano odpowiednio u 6% i 2% chorych. Liczba działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi nie zwiększała się wraz z dawką. Do najczęstszych ( $\geq 2\%$ ) należały akatyzja (3%,  $n = 8$ ), skurcze mięśni (2%,  $n = 4$ ) i drżenie (2%,  $n = 4$ ). Wyniki skali oceniającej EPS nie uległy klinicznie istotnej zmianie. W trakcie próby klinicznej leki anty-EPS (antychoolinergiki) podawano 25 (10%) pacjentom. Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS był największy w grupie DG z dawką paliperydonu 100 mg eq. (15%), a najmniejszy w grupie GD z dawką 100 mg eq. (3%).

## 2.7.5.2.9 Działania niepożądane związane z prolaktyną

W trakcie badania *Hough 2009* stężenie prolaktyny zwiększyło się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Średni wzrost tego stężenia na końcu badania wynosił od 5,81 do 16,67 ng/ml u mężczyzn i 0,00 do 43,11 ng/ml u kobiet. Większy wzrost stężenia prolaktyny u kobiet odnotowano w grupach stosujących paliperydon w dawce 75 i 100 mg eq. niż w trakcie leczenia dawką 50 mg eq. tego leku. U dwóch chorych w pierwszym okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane prawdopodobnie związane z prolaktyną: mlekotok i zmniejszenie libido.

## 2.7.5.2.10 Działania niepożądane związane z glukozą

Jeden pacjent z grupy DG badania *Hough 2009* stosującej paliperydon w dawce 75 mg eq. miał nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi w dniu 177.

## 2.7.5.2.11 Inne działania niepożądane

W trakcie próby klinicznej *Hough 2009* odnotowano 17 przypadków tachykardii i 3 tachykardii zatokowej łącznie u 19 chorych. Ponadto zaraportowano dwa przypadki działań niepożądanych związanych z niedokrwiennością – udar mózgu (w grupie 50 mg eq. paliperydonu) i chorobę wieńcową (w grupie 100 mg eq.). Nie odnotowano przypadków częstoskurczu komorowego, migotania komór, częstoskurczu typu *Torsade de Pointes*, wzrostu QTcLD > 60 ms lub wartości QTcLD > 480 ms w jakimkolwiek momencie po rozpoczęciu badania.

Nie wystąpiły klinicznie istotne zmiany oznak życiowych. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych była mała we wszystkich grupach (-1,0 do 0,5 kg), z wyjątkiem grupy DG stosującej dawkę 75 mg eq., gdzie odnotowano wzrost masy ciała o 2,6 kg.

2.7.5.2.12 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – badanie *Hough 2009*

W badaniu *Hough 2009* przedstawiono dokładne dane dotyczące chorych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie. Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej i obliczono ryzyko względne, w przypadku znamiennego wyniku wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 224. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperydon; badanie *Hough 2009*.

Przyczyna zakończenia leczenia	Sekwencja DG			Sekwencja GD			RR (95% CI)*
	N	n	%*	N	n	%*	
Działania niepożądane	128	11	8,6%	124	8	6,5%	1,33 (0,57; 3,13); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobne odsetek chorych kończył leczenie z powodu działań niepożądanych w trakcie obydwu sekwencji podawania paliperydonu – 8,6% i 6,5% odpowiednio w grupie DG i GD. ryzyko zakończenia leczenia z tego powodu nie różniło się znamienne pomiędzy grupami.

2.7.5.2.13 Zgony – badanie *Hough 2009*

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby zgonów odnotowanych w trakcie badania *Hough 2009*. W przypadku znamienych różnic pomiędzy grupami, wynik wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 225. Liczba zgonów; paliperydon; badanie Hough 2009.

Przyczyna zakończenia leczenia	Sekwencja DG			Sekwencja GD			RR (95% CI)*
	N	n	%*	N	n	%*	
Zgon	128	1	0,8%	124	1	0,8%	0,97 (0,10; 9,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu odnotowano 2 zgony (obydwa wystąpiły w trakcie pierwszego okresu leczenia), po jednym w każdej z grup sekwencji administracji paliperydonu – jeden pacjent zmarł z powodu aspiracji treści żołądkowej (po randomizacji, ale przed otrzymaniem leku), a drugi popełnił samobójstwo (zgon nie został uznany za związany z leczeniem). Oszacowane różnice ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy dwoma grupami sekwencji administracji leku (DG vs GD) nie było istotne statystycznie

### 2.7.5.3 Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012

W badaniu *Coppola 2012* przedstawiono zarówno działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE, z ang. *Treatment Emergent Adverse Event*), jak również inne zdarzenia o istotnym klinicznie znaczeniu. Ogółem, przynajmniej jedno TEAE odnotowano u 184 chorych (87% populacji bezpieczeństwa, n = 212), i większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Odnotowane działania niepożądane (występujące z częstością  $\geq 5\%$  wszystkich chorych) zebrano w tabeli poniżej.

 Tabela 226. TEAE odnotowane u  $\geq 5\%$  chorych w badaniu Coppola 2012.

TEAE	N	n	%
Poważne TEAE	212	33	15,6%
Hiperprolaktinemia	212	12*	5,57%^
Hipotonia ortostatyczna	212	18*	8,38%^
Tachykardia	212	28*	13,00%
Biegunka	212	13*	5,97%^
Zwiększenie masy ciała	212	19*	8,92%^
Wzrost stężenia prolaktyny we krwi	212	19*	8,92%^
Ból w miejscu podania	212	32*	15,00%
Zakażenia górnych dróg oddechowych	212	12*	5,59%^
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	212	37*	17,50%
Drżenie	212	11*	5,14%^
Akatzja	212	19*	8,94%^

TEAE	N	n	%
Ból głowy	212	28*	13,00%
Pobudzenie (z ang. <i>agitation</i> )	212	11*	5,15%^
Objawy schizofrenii	212	12*	5,61%^
Lęk	212	15*	6,99%^
Bezsennaść	212	32*	15,00%

^ dane odczytane z wykresu;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęściej (10% lub więcej przypadków) obserwowano zapalenie śluzówki nosa oraz gardła (17,5%), bezsenność (15%) i ból w miejscu podania (15%), tachykardię (13%) oraz ból głowy (13%). Poważne TEAE wystąpiły u 15,6% chorych, przy czym wśród nich najczęściej stwierdzano pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychiatryczne (3%).

Ogółem, 27 chorych (12,7%, 22 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperydonu, oraz 5 w grupie otrzymującej elastyczny schemat dawkowania) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu TEAE (głównie z powodu zaburzeń psychiatrycznych, 7,5%), natomiast 11 chorych (5,2%, 10 oraz 1 chorych odpowiednio w rozpatrywanych grupach) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu poważnych TEAE. Spośród 19 chorych z grupy otrzymującej elastyczny schemat dawkowania paliperydonu, wymagających dostosowywania dawki leku, zmiana dawkowania wynikała z TEAE u 16 pacjentów (84,2%). Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych TEAE u chorych otrzymujących iniekcję wyłącznie w mięsień naramienny (12,9%), w porównaniu do chorych nie otrzymujących iniekcji wyłącznie w mięsień naramienny (15,6%). Żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku.

Zwiększenie masy ciała o 7% lub więcej odnotowano u 55 (27%) chorych biorących udział w badaniu. Na końcu okresu obserwacji, średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, średnio o 2,5 (SD: 5,41) kg. W badaniu odnotowano 4 przypadki cukrzycy (< 2%), wszystkie u chorych z otyłością lub nadwagą, charakteryzujących się wyjściowym wynikiem pomiaru glukozy na czczo wskazującym na cukrzycę lub stan przedcukrzycowy. Jeden z tych chorych wyjściowo miał upośledzenie tolerancji glukozy w wywiadzie, natomiast u drugiego odnotowano podwyższony poziom HbA1c. Nie odnotowano innych działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy; nie odnotowano również istotnych statystycznie zmian w zawartości lipidów.

TEAE związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego (EPS) wystąpiły u 50 chorych (24%), 38 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperydonu (20%) oraz 12 (46%) z grupy o elastycznym



schemacie dawkowania. Większość tych działań niepożądanych występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W początkowym okresie leczenia odsetek tych działań niepożądanych był mały (< 5% w dniach 1-8), następnie wzrósł do 13% (tygodnie 9-36), po czym znów uległ obniżeniu do < 5% w kolejnych miesięcznych przedziałach czasowych. Ogółem 30% chorych (n = 64) przed rozpoczęciem badania stosowało leki przeciw objawom pozapiramidowym – 10% tych chorych kontynuowało to leczenie w trakcie badania. U pięciu chorych konieczne było dostosowanie dawki paliperydonu z powodu działań niepożądanych związanych z EPS, natomiast 4 chorych doświadczyło poważnych działań niepożądanych tego typu; również 4 chorych wycofało się z badania z powodu tych działań niepożądanych. Wyniki oceny EPS według określonych skal wskazywały na przewagę objawów akatyzji, dyskinezy oraz parkinsonizmu. Na końcu okresu obserwacji, częstości występowania tych objawów wynosiły: 1% (n = 3) akatyzja (wg skali BARS), 2% (n = 5) dyskineza (skala AIMS), 16% (n = 34, 29 w grupie ze stałą dawką paliperydonu, 5 w grupie o elastycznym schemacie dawkowania) parkinsonizm (wynik ogólny skali SAS).

Działania niepożądane TEAE związane potencjalnie z gospodarką prolaktyny wystąpiły u 41 chorych (19%) łącznie, 30 z grupy otrzymującej paliperydon w stałej dawce i 11 otrzymujących ten lek w elastycznym schemacie dawkowania. Działania te doprowadziły do przedwczesnego zakończenia leczenia u 3 pacjentów. Spośród objawów związanych z prolaktyną, jedynie zmniejszenie libido (n = 4), zaburzenia wzrodu (n = 2) oraz brak miesiączki (n = 2) występowały u więcej niż 1 chorego. U 78% chorych (n = 165, 144 w grupie otrzymującej paliperydon w stałej dawce, oraz 21 w grupie otrzymującej paliperydon w elastycznym dawkowaniu) odnotowano nieodpowiednie stężenie prolaktyny, wynikające z zastosowanego leczenia. Średnie stężenie prolaktyny uległo zwiększeniu od wartości wyjściowej zarówno u kobiet (78,3 [SD: 48,8] ng/ml w grupie ze stałą dawką paliperydonu oraz 92,3 [45,8] ng/ml w grupie z elastycznym dawkowaniem tego leku), jak i u mężczyzn (28,6 [22,00] ng/ml oraz 29,6 [17,4] ng/ml, odpowiednio w obu grupach).

Autorzy badania zaznaczyli, że u jednego chorego odnotowano łagodny przypadek późnej dyskinezy (w postaci mimowolnych ruchów warg), który ustąpił samoistnie – przypadek ten był prawdopodobnie związany z leczeniem. Hipotonia ortostatyczna (n = 27) odnotowana w badaniu miała łagodne nasilenie i nie prowadziła do przedwczesnego zakończenia leczenia, w przeciwieństwie do tachykardii (n = 27) oraz przypadków utraty przytomności (n = 2), które powodowały przerwanie leczenia (po jednym przypadku dla każdego z tych działań). W badaniu nie zaobserwowano znamienych zmian w wyniku EKG (odstęp QT), ani istotnych zmian w średnich wartościach parametrów laboratoryjnych. Zmiany parametrów życiowych odnotowano u 61% chorych w postaci zwiększenia częstości tętna serca mierzonego w pozycji stojącej oraz u 32% w postaci zwiększenia częstości tętna serca w pozycji

leżącej poza klinicznie istotne normy (zwiększenie  $\geq 15$  uderzeń/minutę lub wartość pulsu  $\geq 100$  uderzeń/minutę). Ortostatyczne zmiany ciśnienia tętniczego krwi (definiowane jako zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi  $\geq 10$  mmHg po staniu przynajmniej 2 minuty, ze zwiększeniem tętna serca o  $\geq 15$  uderzeń na minutę) odnotowano u 22% chorych. Ogółem, tolerancja leku w miejscu podania była dobra.

Autorzy badania *Coppola 2012* przedstawili również dodatkową analizę bezpieczeństwa, w której wyniki przedstawiono w podgrupie chorych, którzy ukończyli pełny okres leczenia otrzymując dawkę paliperydonu 150 mg eq. oraz tych chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawkowania leku. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 227. TEAE występujące z częstością przynajmniej 5%, dodatkowa analiza przedstawiona w badaniu Coppola 2012.*

TEAE	Chorzy którzy ukończyli pełny okres leczenia paliperydonem 150 mg eq. n (%)			Chorzy którzy nie ukończyli pełnego okresu leczenia paliperydonem 150 mg eq. n (%)		
	Grupa A (N = 100)	Grupa B (N = 4)	Wszyscy (N = 104)	Grupa C (N = 86)	Grupa D (N = 22)	Wszyscy (N = 108)
<b>Wszystkie TEAE</b>						
TEAE ogółem	83 (83,0%)	4 (100%)	87 (83,7%)	76 (88,4%)	21 (95,5%)	97 (89,8%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	19 (19,0%)	1 (25,0%)	20 (19,2%)	14 (16,3%)	3 (13,6%)	17 (15,7%)
Bezsenność	11 (11,0%)	1 (25,0%)	12 (11,5%)	16 (18,6%)	4 (18,2%)	20 (18,5%)
Zwiększenie masy ciała	10 (10,0%)	1 (25,0%)	11 (10,6%)	4 (4,7%)	4 (18,2%)	8 (7,4%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	6 (6,0%)	1 (25,0%)	7 (6,7%)	3 (3,5%)	2 (9,1%)	5 (4,6%)
Ból w miejscu podania	15 (15,0%)	0 (0%)	15 (14,4%)	10 (11,6%)	7 (31,8%)	17 (15,7%)
Ból głowy	13 (13,0%)	0 (0%)	13 (12,5%)	11 (12,8%)	4 (18,2%)	15 (13,9%)
Wzrost stężenia prolaktyny we krwi	7 (7,0%)	0 (0%)	7 (6,7%)	8 (9,3%)	4 (18,2%)	12 (11,1%)
Tachykardia	20 (20,0%)	0 (0%)	20 (19,2%)	4 (4,7%)	3 (13,6%)	7 (6,5%)
Hipotonia ortostatyczna	9 (9,0%)	0 (0%)	9 (8,7%)	6 (7,0%)	3 (13,6%)	9 (8,3%)
Lęk	7 (7,0%)	0 (0%)	7 (6,7%)	4 (4,7%)	4 (18,2%)	8 (7,4%)
Biegunka	6 (6,0%)	0 (0%)	6 (5,8%)	6 (7,0%)	1 (4,5%)	7 (6,5%)
Nadciśnienie	8 (8,0%)	0 (0%)	8 (7,7%)	1 (1,2%)	2 (9,1%)	3 (2,8%)
Drżenie	6 (6,0%)	0 (0%)	6 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gorączka	5 (5,0%)	1 (25,0%)	6 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

TEAE	Chorzy którzy ukończyli pełny okres leczenia paliperydonem 150 mg eq. n (%)			Chorzy którzy nie ukończyli pełnego okresu leczenia paliperydonem 150 mg eq. n (%)		
	Grupa A (N = 100)	Grupa B (N = 4)	Wszyscy (N = 104)	Grupa C (N = 86)	Grupa D (N = 22)	Wszyscy (N = 108)
Ból zęba	6 (6,0%)	0 (0%)	6 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Akatyzja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (10,5%)	6 (27,3%)	15 (13,9%)
Zaburzenia psychiatryczne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9,3%)	1 (4,5%)	9 (8,3%)
Pogorszenie objawów schizofrenii	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9,3%)	1 (4,5%)	9 (8,3%)
Hiperprolaktynemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,8%)	3 (13,6%)	8 (7,4%)
Pobudzenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,8%)	2 (9,1%)	7 (6,5%)
<b>Poważne TEAE</b>						
Poważne TEAE ogółem	5 (5,0%)	0 (0%)	5 (4,8%)	24 (27,9%)	4 (18,2%)	28 (25,9%)
Pogorszenie objawów schizofrenii	3 (3,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	7 (8,1%)	1 (4,5%)	8 (7,4%)
Zaburzenia psychiatryczne	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	5 (5,8%)	0 (0%)	5 (4,6%)
Lęk	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Halucynacje słuchowe	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Halucynacje czuciowe	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pobudzenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,8%)	0 (0%)	5 (4,6%)
Bezsensowność	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,5%)	0 (0%)	3 (2,8%)
Nienormalne zachowanie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Agresja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Nadużywanie alkoholu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Urojenia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Halucynacje	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Paranoja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Załamania psychiczne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Schizofrenia paranoidalna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Drżenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Akatyzja	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Konwulsje	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Dystonia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)

TEAE	Chorzy którzy ukończyli pełny okres leczenia paliperydonem 150 mg eq. n (%)			Chorzy którzy nie ukończyli pełnego okresu leczenia paliperydonem 150 mg eq. n (%)		
	Grupa A (N = 100)	Grupa B (N = 4)	Wszyscy (N = 104)	Grupa C (N = 86)	Grupa D (N = 22)	Wszyscy (N = 108)
Objawy parkinsonizmu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)
Nadmierne wydzielanie śliny	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Choroba refluksowa przełyku	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Sztwywność mięśni	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Bradykardia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Drażliwość	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Hipochloremia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Hiponatremia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)

Grupa A: chorzy którzy przez cały okres leczenia otrzymywali paliperydon 150 mg eq. oraz byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej; Grupa B: chorzy którzy przez cały okres leczenia otrzymywali paliperydon 150 mg eq. oraz nie byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej; Grupa C: chorzy którzy wycofali się wcześniej z badania, otrzymywali paliperydon 150 mg eq. i byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej; Grupa D: chorzy którzy ukończyli badanie otrzymując elastyczny schemat dawkowania i którzy nie byli poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej (n = 9), chorzy wycofani z badania podczas otrzymywania dawki 150 mg eq. ale nie poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej (n = 3) oraz chorzy wycofani z badania podczas otrzymywania elastycznego dawkowania i nie poddani intensywnej ocenie farmakokinetycznej.

Ogółem, TEAEs odnotowano u 87 (83,7%) chorych otrzymujących przez cały okres badania maksymalną dawkę paliperydonu (150 mg eq.), oraz u 97 (89,8%) chorych nie kończących badania na maksymalnej dawce leku, częstości te były więc zbliżone. Z kolei, w przypadku poważnych TEAE mniejszy ich odsetek obserwowano u chorych otrzymujących przez cały czas maksymalną dawkę – 4,8% (5 chorych), w porównaniu do chorych nie kończących leczenia na maksymalnej dawce leku – 28 (25,9%).

## 2.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego XEPLION®

W niniejszym raporcie przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania preparatu XEPLION w formie iniekcji do mięśnia naramiennego lub pośladkowego w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów, otrzymujących terapię paliperydonem lub rysperydonem (*ChPL Xeplion2011*).

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane leku: bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzyja (zależna od wielkości dawki), nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka oraz częstoskurcz.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie działania niepożądane występujące u uczestników badań klinicznych przyjmujących XEPLION. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz *rzadko* ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ).

Tabela 228. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu XEPLION na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości			
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $< 1/1000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	infekcja górnych dróg oddechowych	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	hiperprolaktynemia	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	hiperglikemia, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	-
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	pobudzenie	koszmary senne	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	dystonia, parkinsonizm, akatyzyja, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawrót głowy, senność	omdlenia, drgawki, późne dyskinezy, dyzartria, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, letarg	złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka	-	-	niewyraźne widzenie	rotacyjne ruchy gałek

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (< 1/1000)
Zaburzenia ucha i błędnika	–	–	zawroty głowy	–
Zaburzenia serca	–	tachykardia	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodnictwa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, nieprawidłowy zapis EKG	–
Zaburzenia naczyniowe	–	nadciśnienie	niedociśnienie ortostatyczne	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	wysypka	pokrzywka, świąd uogólniony, świąd	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	bóle pleców, bóle kończyn	ból mięśniowy, sztywność stawów	–
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	–	–	ginekomastia, zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne, mlekotok, brak miesiączki, nieregularne miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, opóźnienia miesiączki	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	–	astenia, stwardnienie tkanek w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	świąd w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, guzek w miejscu podania

### Opis wybranych działań niepożądanych

**Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:** Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Nasilenie większości zgłaszanych reakcji określano jako łagodne do umiarkowanego. We wszystkich badaniach fazy II i III w ocenie bólu w miejscu wstrzyknięcia przez badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej wykazano tendencję do zmniejszania częstości występowania i natężenia odczucia z czasem. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego były postrzegane jako nieznacznie bardziej bolesne od wstrzyknięć takiej samej dawki do mięśnia pośladkowego. Pozostałe reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowały się przeważnie łagodnym nasileniem. Były to m.in.: stwardnienie (często), świąd (niezbyt często) i guzki (rzadko).

**Zwiększenie masy ciała:** W trwającym 13 tygodni badaniu u pacjentów przyjmujących dawkę początkową 150 mg zaobserwowano u części badanych z nieprawidłowym zwiększeniem masy ciała  $\geq 7\%$  tendencję związaną z dawką. Działanie to wystąpiło u 5% badanych z grupy przyjmującej placebo i u 6%, 8%, oraz 13% w grupach stosujących Xeplion w dawkach, odpowiednio, 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W trwającej 33 tygodnie otwartej fazie przejściowej/podtrzymującej długoterminowego badania dotyczącego zapobiegania nawrotom, 12% badanych przyjmujących Xeplion spełniło to kryterium (zwiększenie masy ciała  $\geq 7\%$  od fazy podwójnie ślepej próby aż do punktu końcowego badania); średnia (SD) zmiana masy ciała od punktu wyjścia fazy otwartej wyniosła +0,7 (4,79) kg.

### **Testy laboratoryjne**

**Stężenie prolaktyny w osoczu:** W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost mediany stężenia prolaktyny w surowicy u badanych obu płci przyjmujących Xeplion. Działania niepożądane, które mogą się wiązać ze zwiększonym stężeniem prolaktyny (np. brak miesiączki, mlekotok i ginekomastia) wystąpiły ogółem u < 1% badanych.

### **Działania wspólne**

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*. Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciw psychotycznych (częstość występowania nieznana).

## 2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa paliperydonu na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej w leczeniu podtrzymującym chorych na schizofrenię przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech instytucji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskim Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Według danych EMA do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Xeplion należą bezsenność (trudności z zasypianiem), ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu iniekcji, pobudzenie, senność, akatyzyja (niepokój), nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka i tachykardia (przyspieszona akcja serca). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 2946 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii paliperydonem (nie podano czy chodziło o lek w postaci doustnej czy domięśniowej). Do najczęstszych należały: zaburzenia systemu nerwowego (33,7% chorych), zaburzenia psychiatryczne (31,4%) i zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (22,8%) (EMA 2012, *EudraVigilance 2012*).

W wyniku przeglądu stron *Food and Drug Administration* odnaleziono, informację że stosowanie produktu leczniczego Invega® Sustenna® (substancja czynna: palmitynian paliperydonu) jest zabronione w leczeniu psychozy związanej z demencją (z ang. *dementia-related psychosis*) z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych (takich jak udar, przejściowy atak niedokrwienny, w tym przypadki śmiertelne) u starszych pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne. W przypadku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego należy natychmiast zakończyć stosowanie leku oraz zalecić ścisłą obserwację chorego. Również w przypadku stwierdzenia dyskinezy późnych sugeruje się wycofanie leku. Palmitynianu paliperydonu nie należy podawać razem z lekami wydłużającymi odstęp QT, ani u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia wydłużonego odstępu QT. Leki przeciwpsychotyczne związane są ze zmianami metabolicznymi (hiperglikemia i cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, zwiększenie masy ciała), które mogą zwiększać ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych i sercowo-naczyniowych, należy więc monitorować objawy związane ze zmianą parametrów metabolicznych (polidypsja, poliuria, nadmierny apetyt, osłabienie,



stężenie glukozy, masa ciała). Leki należy stosować ze szczególną ostrożnością u chorych z predyspozycją do występowania niedociśnienia. U chorych z klinicznie istotnym obniżeniem liczby białych krwinek lub leukopenią/neutropenią spowodowaną leczeniem w wywiadzie należy monitorować całkowitą liczbę krwinek i w przypadku ich znacznego spadku rozważyć wycofanie leku. W trakcie przewlekłego stosowania palmitynianu paliperydonu raportuje się hiperprolaktynemię. U chorych z napadem padaczkowym w wywiadzie lub w warunkach, które obniżają próg drgawkowy, należy stosować szczególną ostrożność w trakcie stosowania palmitynianu paliperydonu. Ponadto do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 5\%$ ) oraz prawdopodobnie związanych z podawanym lekiem (działania występujące 2 × częściej w porównaniu z placebo) zaliczono reakcje związane z iniekcją leku, senność/sedacja, zawroty głowy, akatyzja oraz zaburzenia pozapiramidowe (FDA 2012).

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczonych w systemie AERS (z ang. *Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji nowych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem nie odnaleziono danych dotyczących paliperydonu (FDA 2012a).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Xeplion®.

Data ostatniego wyszukiwania: do 28 listopada 2012 roku.

## 2.10 Badania w toku

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania paliperydonu podawanego domięśniowo, u osób chorych na schizofrenię, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov*, jako słów kluczowych używając kombinację wyrazów „paliperidone OR invega OR xeplion”. Wyszukiwanie to przeprowadzono do 27listopada 2012 roku, uzyskując 147 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (tzn. takich, przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki), prób klinicznych z randomizacją, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej w porównaniu do jakiegokolwiek komparatora. Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili chorzy na schizofrenię.

W wyniku analizy odnalezionych badań, opisano 14 badań spełniających kryteria włączenia. W tabeli poniżej przedstawiono ich krótką charakterystykę.

*Tabela 229. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania paliperydonu w iniekcji domięśniowej u chorych na schizofrenię.*

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01157351	A Fifteen-month, Prospective, Randomized, Active-controlled, Open-label, Flexible Dose Study of Paliperidone Palmitate Compared With Oral Antipsychotic Treatment in Delaying Time to Treatment Failure in Adults With Schizophrenia Who Have Been Recently Released From Jail	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie IV fazy, z randomizacją, w układzie równoległym, bez podwójnie ślepej próby, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena efektywności palmitynianu paliperydonu podawanego domięśniowo w wydłużaniu czasu do wystąpienia braku skuteczności leczenia, w porównaniu do doustnych leków antypsychotycznych, u dorosłych chorych na schizofrenię, którzy opuścili więzienie.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> maj 2010.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> sierpień 2012.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 442.</p> <p><b>Sponsor:</b> Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje chorych.</p>
NCT01359293	Effects of Paliperidone Palmitate Versus Oral Antipsychotics on Clinical Outcome and sMR Measures in First Episode Patients: A Randomized Clinical Trial	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym, z pojedynczym zaślepieniem, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Porównanie efektywności palmitynianu paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi – oceniono wpływ na objętość tkanki mózgowej, liczbę nawrotów choroby oraz czas do nawrotu choroby podczas jednorocznego okresu obserwacji chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> kwiecień 2011.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> grudzień 2014.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 120.</p> <p><b>Sponsor:</b> Uniwersytet Iowa.</p> <p>Aktualnie trwa nabór uczestników do badania.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01515423	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-inferiority Study of Paliperidone Palmitate 3 Month and 1 Month Formulations for the Treatment of Subjects With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne, wielo-ośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Badanie typu <i>non-inferiority</i> mające na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności palmitynianu paliperydonu podawanego co 3 miesiące w porównaniu do leku podawanego co 1 miesiąc u dorosłych chorych ze schizofrenią kontrolowaną paliperydonem podawanym co miesiąc.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> marzec 2012.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> październik 2014.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 1288.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Research &amp; Development, LLC.</p> <p>Aktualnie trwa nabór uczestników do badania.</p>
NCT01136772	A Comparison Of Long-Acting Injectable Medications For Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badania IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Porównanie skuteczności palmitynianu paliperydonu oraz haloperidolu u dorosłych chorych ze schizofrenią i zaburzeniami schizoafektywnymi, u których stosowanie leku w postaci iniekcji może nieść dodatkowe korzyści (związane z brakiem współpracy pacjentów przy leczeniu doustnym).</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> styczeń 2011.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> maj 2014.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 360.</p> <p><b>Sponsor:</b> National Institute of Mental Health (NIMH).</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje chorych.</p>
NCT01081769	A 24-month, Prospective, Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Rater-Blinded, Multicenter, International Study of the Prevention of Relapse Comparing Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate to Treatment as Usual With Oral Antipsychotic Monotherapy in Adults With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności palmitynianu paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej w dawce dopasowanej, w porównaniu do doustnych leków przeciwpsychotycznych u dorosłych chorych ze schizofrenią, w okresie 24 miesięcy.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> luty 2010.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> luty 2013.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 766.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen-Cilag International NV.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje chorych.</p>
NCT00073320	Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Paliperidone After Repeated Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate in the Arm or the Buttock of Subjects With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, porównujące różne miejsca podania leku.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena bezpieczeństwa oraz parametrów farmakokinetycznych palmitynianu paliperydonu po podaniu w dwa różne miejsca (mięsień pośladkowy lub naramienny).</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> sierpień 2003.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> maj 2004.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 88.</p> <p><b>Sponsor:</b> Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research &amp; Development, L.L.C.</p> <p>Badanie zakończono, jednak nie przedstawiono wyników w postaci publikacji.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01299389	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed-Dose, Multicenter Study of JNS010 (Paliperidone Palmitate) in Patients With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperydonu w ustalonej dawce w porównaniu do placebo, u dorosłych chorych ze schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> wrzesień 2010.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> maj 2012.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 308.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Pharmaceutical K.K.</p> <p>Badanie zakończono, jednak nie przedstawiono wyników w postaci publikacji.</p>
NCT01458379	Brain Myelination Effects of Paliperidone Palmitate vs. Oral Risperidone in First Episode Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena wpływu palmitynianu paliperydonu w porównaniu do doustnego rysperydonu na mielinizację komórek nerwowych mózgu oraz wpływu tych leków na zdolności poznawcze u dorosłych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> październik 2011.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> grudzień 2015 (grudzień 2014 data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 50.</p> <p><b>Sponsor:</b> Uniwersytet kalifornijski, Los Angeles</p> <p>Badanie jeszcze nie jest otwarte dla pacjentów.</p>
NCT01451736	Clinical and Cognitive Effects of Paliperidone Palmitate vs. Oral Risperidone in First-Episode Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności palmitynianu paliperydonu w porównaniu do doustnego rysperydonu u dorosłych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> październik 2011.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> grudzień 2016.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 150.</p> <p><b>Sponsor:</b> National Institute of Mental Health (NIMH).</p> <p>Badanie jeszcze nie jest otwarte dla pacjentów.</p>
NCT00210548	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (50 mg eq., 100 mg eq., and 150 mg eq.) of Paliperidone Palmitate in Subjects With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem, z kontrolą placebo.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu w ustalonej dawce (50 mg eq., 100 mg eq., 150 mg eq.) w porównaniu do placebo u chorych ze schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> kwiecień 2005.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> czerwiec 2006.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 366</p> <p><b>Sponsor:</b> Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research &amp; Development, L.L.C.</p> <p>Badanie zakończono, jednak nie przedstawiono wyników w postaci publikacji.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01606254	A Repeated Dose Study of JNS010 (Paliperidone Palmitate) in Patients With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia, porównujące różne dawkowania tego samego leku.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena bezpieczeństwa oraz parametrów farmakokinetycznych 4 ustalonych dawek palmitynianu paliperidonu (50 mg eq., 100 mg eq., 150 mg eq. i 150 mg eq. 1. dnia a potem 50 mg eq.) u chorych ze schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> styczeń 2007.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> kwiecień 2008.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 73</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Pharmaceutical K.K.</p> <p>Badanie zakończono, jednak nie przedstawiono wyników w postaci publikacji.</p>
NCT01081769	A 24-month, Prospective, Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Rater-Blinded, Multicenter, International Study of the Prevention of Relapse Comparing Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate to Treatment as Usual With Oral Antipsychotic Monotherapy in Adults With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa palmitynianu paliperidonu (w dopasowanej dawce) w porównaniu do doustnych leków przeciwpsychotycznych u dorosłych chorych ze schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> luty 2010.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> marzec 2013.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 772.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen-Cilag International NV.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje chorych.</p>
NCT01682161	An Open-Label, Comparative Study of Immediate or Delayed Switch to Paliperidone Palmitate in Patients Unsatisfied With Current Oral Atypical Antipsychotics to Evaluate the Evolution of Medication Satisfaction and Adherence	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia, porównujące czas zmiany doustnych leków na domięśniowe podawanie leku.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena preferencji i skuteczności palmitynianu paliperidonu podawanego od razu po przeprowadzeniu randomizacji i z opóźnieniem po doustnych lekach przeciwpsychotycznych (<i>immediate switch vs delayed switch</i>) u chorych ze schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> styczeń 2012.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> maj 2013.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 158.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Korea, Ltd., Korea.</p> <p>Aktualnie trwa nabór uczestników do badania.</p>
NCT01110317	Open-Label, Parallel, Randomized, Multiple-Dose Pharmacokinetic Study of Paliperidone After Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate in the Deltoid or Gluteal Muscle in Subjects With Schizophrenia	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie I fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia, z kontrolą placebo.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena bezpieczeństwa oraz parametrów farmakokinetycznych palmitynianu paliperidonu (100 mg eq.) w porównaniu do placebo u dorosłych chorych ze schizofrenią.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> lipiec 2005.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> marzec 2006.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 49.</p> <p><b>Sponsor:</b> Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research &amp; Development, L.L.C.</p> <p>Badanie zakończono, jednak nie przedstawiono wyników w postaci publikacji.</p>

## 2.11 Wyniki

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 10 aktualnych przeglądów systematycznych, w których oceniano palmitynian paliperydonu (paliperydon w postaci zawiesiny do iniekcji domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu) u dorosłych chorych ze schizofrenią: *Carter 2012*, *Citrome 2010*, *De Hert 2012*, *Fleischhacker 2009*, *Koola 2012*, *Leucht 2012*, *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2012a* i *Olivares 2011*. Analiza badań włączonych do tych opracowań wtórnych potwierdziła poprawność wyszukiwania w wykonanym przeglądzie systematycznym, a wnioski autorów tych przeglądów były zgodne z przedstawionymi w niniejszym raporcie.

### Paliperydon vs placebo

Bezpośrednie porównanie paliperydonu z placebo przeprowadzono w oparciu o pięć badań: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*. Wszystkie były podwójnie zaślepionymi próbami klinicznymi z randomizacją, o wysokiej jakości (ocena 5 punktów wg Jadad), o podobnym okresie obserwacji (13 tygodni w trzech badaniach, jedynie w próbie *Kramer 2010* okres ten wyniósł 10 tygodni, a w badaniu *Hough 2010* okres ten różnił się dla poszczególnych pacjentów – obserwację prowadzono do momentu zarejestrowania łącznie 136 przypadków nawrotu choroby). W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe przedstawione w analizowanych badaniach. W większości prób klinicznych oceniano stałe dawki leku, jedynie w *Hough 2010* dawka była dostosowywana do objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 4 analizy *post-hoc* (*Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011*) do próby *Pandina 2010* oraz 4 publikacje dotyczące badania *Hough 2010* – *Gopal 2011*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i doniesienie *Sliwa 2012a* – wyniki z tych publikacji również uwzględniono w niniejszej analizie.

### Skuteczność kliniczna

**Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).** Paliperydon znacząco skuteczniej niż placebo zmniejsza nasilenie objawów choroby – obliczona w wyniku meta-analizy różnica pomiędzy grupami w zmianie od wartości wyjściowej dla dawek 25, 50 oraz 100 mg eq. wyniosły odpowiednio -5,73 (95% CI: -9,03; -2,43),  $p = 0,0007$ , -8,03 (95% CI: -12,12; -3,94),  $p = 0,0001$  oraz -9,86 (95% CI: -12,67; -7,05),  $p < 0,0001$ , wyniki były istotne statystycznie. W przypadku dawki 150 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* obserwowano istotnie większą skuteczność leku w zmniejszaniu objawom niż w grupie placebo: -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66), wynik był znamieny sta-

tystycznie ( $p \leq 0,034$ ). W badaniu *Gopal 2010*, gdzie grupa otrzymująca lek w tej dawce była nieliczna, nie stwierdzono znamienych różnic *versus* placebo. Natomiast paliperydon podawany w dawce dostosowywanej do objawów powodował poprawę objawów choroby istotnie wyższą niż w przypadku placebo – różnice pomiędzy tymi grupami wyniosły -8,60 (-11,42; -5,78);  $p < 0,0001$  (badanie *Hough 2010*).

**Procentowa zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.** Ten punkt końcowy przedstawiono jedynie w badaniu *Kramer 2010*. W porównaniu z placebo paliperydon znamienne skuteczniej ( $p \leq 0,001$ ) zmniejszał objawy schizofrenii, a efekt ten zależny jest od wielkości dawki: dla 50 mg eq. różnica procentowej zmiany wyniosła -19,50 (95% CI: -31,13; -7,87), a dla 100 mg eq. -24,00 (95% CI: -35,53; -12,47).

**Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne.** Dostępne dane pozwalały na przeprowadzenie metaanalizy różnic pomiędzy paliperydonem w dawce 25 oraz 100 mg eq. a placebo. Różnice, wskazujące na korzyść paliperydonu wyniosły -1,61 (95%: -2,73; -0,49) oraz -3,08 (95% CI: -4,11; -2,05) punktów, odpowiednio dla dawki 25 oraz 100 mg eq. i były znamienne statystycznie ( $p = 0,0048$  oraz  $p < 0,0001$ ). Paliperydon w dawce 50 oraz 150 mg eq. również zmniejszał objawy pozytywne choroby, odpowiednio: -2,20 (95% CI: -3,91; -0,49),  $p = 0,017$  oraz -3,30 (95% CI: -4,69; -1,91),  $p < 0,001$ , wyniki te były istotne statystycznie i pochodziły z pojedynczych badań

**Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne.** Metaanalizy wykazały, że lek w dawce 25 oraz 100 mg eq. skuteczniej niż placebo zmniejsza negatywne objawy choroby, odpowiednio -0,88 (95% CI: -1,75; -0,02) oraz -1,43 (95% CI: -2,29; -0,57), wyniki te były istotne statystycznie ( $p = 0,0448$  i  $p = 0,0011$ ). Różnica ta w przypadku dawki 150 mg eq. ocenianej w pojedynczym badaniu wyniosła -1,90 (95% CI: -3,12; -0,68) i była znamienna statystycznie ( $p = 0,003$ ). W przypadku dawki 50 mg eq. nie odnotowano istotnych różnic wobec placebo ( $p = 0,053$ ).

**Zmiana wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne.** Uzyskane w wyniku metaanalizy średnie ważone różnice zmian wyniku ocenianej podskali PANSS dowodzą, że zastosowanie paliperydonu w dawce 25 oraz 100 mg eq. skutkowało znamienne większą poprawą ogólnych objawów psychopatologicznych niż placebo: wyniosły one odpowiednio -3,17 (95% CI: -4,89; -1,45) oraz -4,30 (95% CI: -5,94; -2,66) i wyniki te były istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0003$  oraz  $p < 0,0001$ ).

Na podstawie wyników pojedynczych badań (*Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*) w przypadku dawek 50 i 150 mg eq.) różnice były również istotne statystycznie w porównaniu z placebo: odpowiednio: -2,90 (95% CI: -5,41; -0,39),  $p = 0,034$  i -5,10 (95% CI: -7,24; -2,96),  $p < 0,001$ .



**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne.** Paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. istotnie skuteczniej redukuje występowanie objawów pozytywnych wchodzących w skład domeny skali PANSS w porównaniu do placebo: średnia ważona różnica między ocenianymi grupami, uzyskana w wyniku metaanalizy wyniosła -2,16 (95% CI: -3,18; -1,15) oraz -2,90 (95% CI: -3,71; -2,09), co było znamionym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$  dla obu porównań). W przypadku dawki 25 mg eq. nie odnotowano istotnych różnic wobec grupy placebo ( $p = 0,0538$ ).

Dla porównania dawki 150 mg eq. z placebo nie wykonano metaanalizy, gdyż dane pochodziły tylko z jednego badania, *Pandina 2010*. Wykazano w nim, że paliperydon efektywniej wpływa na wynik ocenianej domeny poprzez łagodzenie objawów pozytywnych niż placebo – różnica zmian od wartości wyjściowych między grupami wyniosła -2,50 (95% CI: -3,86; -1,14) i była znamionna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne.** Paliperydon znamionnie poprawiał negatywne objawy choroby (ocena jednej z pięciu domen alternatywnego podziału skali PANSS), skuteczniej niż placebo – metaanalizy różnic zmian (od wartości wyjściowej) wyniku punktowego ocenianej domeny przeprowadzone dla dawek 25, 50 oraz 100 mg eq. wobec placebo wykazały istotnie wyższą skuteczność paliperydonu i wyniosły odpowiednio -1,40 (95% CI: -2,31; -0,49), -1,14 (95% CI: -2,07; -0,21) oraz -1,89 (95% CI: -2,57; -1,20), co było istotnym statystycznie wynikiem (odpowiednio  $p = 0,0025$ ,  $p = 0,0162$  oraz  $p < 0,0001$ ).

Również dla dawki 150 mg eq. wykazano istotny efekt, wynik pochodził tylko z jednego badania, *Pandina 2010*. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej domeny oceniającej negatywne objawy choroby pomiędzy lekiem a placebo wyniosła -2,50 (95% CI: -3,80; -1,20) i była znamionna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia.** We wszystkich przeprowadzonych metaanalizach wykazano, że paliperydon (w dawkach 25, 50 i 100 mg eq.) efektywniej poprawia stan chorych niż placebo – średnia ważona zmiana od wartości wyjściowej analizowanej domeny PANSS była większa w grupie chorych stosujących paliperydon niż w grupie placebo: różnice wyniosły odpowiednio -1,29 (95% CI: -2,12; -0,46), -1,37 (95% CI: -2,16; -0,58) oraz -1,81 (95% CI: -2,44; -1,18). Wyniki te były znamienne statystycznie (odpowiednio:  $p = 0,0023$ ,  $p = 0,0007$  i  $p < 0,0001$ ).

W oparciu o informacje z badania *Pandina 2010* wykazano również, że zmiana od wartości wyjściowej domeny określającej dezorganizację myślenia wskazuje na istotną poprawę w grupie otrzymującej lek w dawce 150 mg eq. wobec grupy placebo: -2,40 (95% CI: -3,49; -1,31),  $p < 0,001$ .



**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie.** Metaanalizy różnicy zmian wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość oraz pobudzenie wykazały istotny wpływ paliperydonu w dawce 25, 50 oraz 100 mg eq. na zmniejszanie wspomnianych objawów – średnie ważone różnice wyniku punktowego tej domeny wobec grupy placebo wyniosły odpowiednio -0,85 (95% CI: -1,58; -0,11), -1,22 (95% CI: -1,90; -0,54) oraz -1,52 (95% CI: -2,07; -0,97), co było znamienym statystycznie wynikiem (odpowiednio  $p=0,0234$ ,  $p = 0,0004$  oraz  $p < 0,0001$ ).

Wyniki z pojedynczego badania *Pandina 2010* również wskazują na istotnie korzystniejsze działanie paliperydonu 150 mg eq.– różnica wobec grupy placebo wyniosła -2,10 (95% CI: -3,05; -1,15), co było znamienym statystycznie wynikiem ( $p < 0,001$ ).

**Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję.** Dla paliperydonu w dawkach 25 i 50 mg eq. w przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano różnic wobec placebo w skuteczności łagodzenia objawów lękowych i depresyjnych schizofrenii ( $p = 0,1832$  i  $p = 0,1276$ ). W przypadku dawki 100 mg eq. paliperydonu, średnia ważona różnica zmian od wartości początkowej domeny określającej lęk i depresję wyniosła = -1,06 (95% CI: -1,50; -0,62), wynik był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Na podstawie danych z pojedynczej próby *Pandina 2010* oszacowano różnicę zmian od wartości wyjściowej wyniku skali PANSS oceniającej te objawy w grupie otrzymującej paliperydon 150 mg eq. wobec grupy placebo. Wyniosła ona -0,90 (95% CI: -1,75; -0,05) punktu i była znamieną statystycznie ( $p = 0,01$ ), wskazując na znamieną poprawę w grupie leku.

**Zmiana wyniku skali PSP (Personal and Social Performance Scale).** W oparciu o metaanalizę można stwierdzić, że paliperydon w dawce 50 i 100 mg eq. poprawia wynik skali PSP średnio o około 4,5 punktu skuteczniej niż placebo: średnia ważona różnica między grupami wyniosła odpowiednio 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19) oraz 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81), wyniki istotne statystycznie – odpowiednio  $p = 0,0024$  i  $p < 0,0001$ . Metaanaliza danych dla dawki 25 mg eq. nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekiem a placebo ( $p = 0,1624$ ). Poprawę stanu funkcjonalnego pacjenta w porównaniu do placebo odnotowano także dla dawki 150 mg eq. i dawki dopasowanej indywidualnie (dane z pojedynczych badań *Pandina 2010* oraz *Hough 2010*). Dla paliperydonu 150 mg eq. zmiana od wartości wyjściowej była o 6,6 (95% CI: 3,28; 9,92) punktu większa niż w grupie placebo ( $p < 0,001$ ), a w grupie chorych z indywidualnie dopasowaną dawką o 5,70 (95% CI: 3,29; 8,11) punktu ( $p < 0,0001$ ).

**Zmiana wyniku skali CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) oraz odsetki pacjentów przyporządkowanych do poszczególnych kategorii wg tej skali.** W przypadku większości ocenionych dawek paliperydonu wykazano, że wywiera on znamienne korzystniejsze efekty na ciężkość stanu chorobowego

pacjenta w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,01$ ) – jedynie dla grupy chorych leczonych dawką 25 mg eq. w badaniu *Pandina 2010* oraz przyjmujących paliperydon 50 mg eq. z próby *Gopal 2010* obserwowane różnice względem placebo nie były istotne (odpowiednio:  $p = 0,14$  i  $p = 0,07$ ).

W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono również standaryzowane różnice zmian wartości skali CGI-S w grupach paliperydonu w odniesieniu do placebo, które wyniosły: -0,14 (95% CI: -0,37; 0,08) dla dawki 25 mg eq., -0,35 (95% CI: -0,57; -0,13) dla dawki 100 mg eq. oraz -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29) dla dawki 150 mg eq. paliperydonu – wartości te były istotne statystycznie tylko dla dwóch ostatnich dawek, odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ .

W badaniu *Kramer 2010* podano informację, że obie dawki paliperydonu (50 oraz 100 mg eq.) wykazały wyższą skuteczność w redukcji wyniku skali CGI-S w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,004$ ). W grupie paliperydonu otrzymującej dawkę 50 mg eq. umiarkowany stopień objawów w skali CGI-S osiągnęło 33% chorych, podobnie w grupie placebo (39%), podczas gdy 40% pacjentów otrzymujących lek w dawce 100 mg wykazywało stopień łagodny, bardzo łagodny objawów lub brak choroby według skali CGI-S – były to kategorie z największym odsetkiem chorych. Paliperydon 50 mg eq. istotnie zwiększał prawdopodobieństwo zakwalifikowania chorego do grupy z najłagodniejszymi objawami –  $RB = 2,84$  (95% CI: 1,33; 6,25),  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 17) i wynik ten był istotny. Lek w dawce 100 mg eq. znamienne wpływał na zakwalifikowanie pacjenta do najłagodniejszej kategorii,  $RB = 3,74$  (95% CI: 1,82, 7,98),  $NNT = 4$  (95% CI: 3; 7) co było istotnym statystycznie wynikiem, jednocześnie zmniejszał ryzyko zakwalifikowania pacjenta do grupy o najcięższym stanie klinicznym:  $RR = 0,16$  (95% CI: 0,05; 0,48),  $NNT = 5$  (95% CI: 3; 10), wynik istotny statystycznie.

**Odpowiedź na leczenie.** Metaanalizy dla trzech dawek paliperydonu (25, 50 i 100 mg eq.) wykazały, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest wyższe w grupie chorych leczonych paliperydonem w porównaniu do grupy kontrolnej: odpowiednio  $RB = 1,56$  (95% CI: 1,22; 2,00),  $p = 0,0004$ ,  $RB = 1,43$  (95% CI: 1,11; 1,82),  $p = 0,0048$  i  $RB = 1,73$  (95% CI: 1,42; 2,11),  $p < 0,0001$ . Obliczony parametr  $NNT$  dla paliperydonu 25 mg eq. wyniósł 8 (95% CI: 5; 17), a dla dwóch pozostałych dawek odpowiednio 10 (95% CI: 6; 34) i 6 (95% CI: 5; 10). Lek w dawce 150 mg eq. również istotnie zwiększał prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie,  $RB = 2,00$  (95% CI: 1,40; 2,89);  $p < 0,001$ ,  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 10), a wynik ten pochodził z pojedynczego badania *Pandina 2010*.

**Częstość występowania nawrotów choroby oraz czas do ich wystąpienia.** Zarówno w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, jak i końcowej badania *Hough 2010* w grupie paliperydonu obserwowano istotnie mniejszy odsetek chorych z nawrotem choroby w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: 10% vs 34% i 18% vs 48%). Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było znamienne niż-

sze w grupie otrzymującej lek wobec grupy placebo: RR = 0,28 (95% CI: 0,17; 0,47); NNT = 5 (95% CI: 4; 7) oraz RR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,51); NNT = 4 (95% CI: 3; 5) w przypadku odpowiednio analizy wstępnej oraz końcowej, wyniki były istotne statystycznie.

U pacjentów z grupy paliperydonu nawrót choroby występował znamienne ( $p < 0,0001$ ) później niż w przypadku chorych z grupy placebo HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wstępnej (z ang. *interim*) ( $p < 0,0001$ , lek vs placebo).

**Jakość snu oraz występowanie senności w ciągu dnia.** Zarówno w przypadku dawki 100, jak i 150 mg eq. zaobserwowano istotną poprawę jakości snu w porównaniu do placebo ( $p \leq 0,03$ ), nie odnotowano różnic wobec placebo w ocenie senności w ciągu dnia ( $p = 0,26$ ) w żadnej z analizowanych grup paliperydonu (Pandina 2010).

## Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa stosowania paliperydonu z placebo w większości przypadków nie wykazało znamienych różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy grupami.

Dla porównania dawki **25 mg eq.** paliperydonu z placebo, ryzyko wystąpienia **zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności i pogorszenia objawów schizofrenii** okazało się znamienne niższe u chorych leczonych paliperydonem, odpowiednio: RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), NNT = 9 (95% CI: 5; 246) i RR = 0,62 (95% CI: 0,38; 1,00), jednak wynik był bliski granicy istotności ( $p = 0,0487$ ). Natomiast prawdopodobieństwo **zwiększenia masy ciała** było istotnie większe w grupie chorych leczonych tą dawką paliperydonu niż w grupie placebo, RR = 10,75 (95% CI: 1,06; 110,15), NNH = 27 (95% CI: 11; 62).

U pacjentów leczonych paliperydonem w dawce **50 mg eq.** wykazano istotnie mniejsze ryzyko **przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności**, niż w grupie placebo – odpowiednio RR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,96),  $p = 0,038$ , NNT = 25 (95% CI: 13; 278) i RR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89),  $p = 0,0029$ , NNT = 9 (95% CI: 6; 25). Natomiast **ból kończyn, zwiększenie masy ciała i zwiększenie masy ciała o przynajmniej 7%** obserwowano istotnie rzadziej u chorych, którym podawano placebo niż 50 mg eq. paliperydonu – odpowiednio RR = 4,31 (95% CI: 1,02; 18,39), NNH = 21 (95% CI: 9; 1598); RR = 5,78 (95% CI: 1,01; 32,96),  $p = 0,0484$ , NNH = 30 (95% CI: 16; 215) i RR = 3,45 (95% CI: 1,42; 8,42),  $p = 0,0065$ , NNH = 14 (95% CI: 9; 48).

W przypadku porównania **100 mg eq.** paliperydonu z placebo, **wystąpienie pogorszenia objawów schizofrenii, zaburzenia psychiatryczne oraz przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych**

lub z powodu braku skuteczności odnotowywano istotnie rzadziej u pacjentów, którym administrowano lek. Oszacowane ryzyko względne wyniosło odpowiednio: dla pogorszenia objawów schizofrenii RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,91), p = 0,0174, NNT = 25 (95% CI: 13; 117); dla zaburzeń psychotycznych RR= 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98), p = 0,0398, NNT = 30 (95% CI: 16; 334); dla przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych RR= 0,38 (95% CI: 0,19; 0,78), p = 0,0081, NNT = 20 (95% CI: 12; 60) i z powodu braku skuteczności RR= 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79), p = 0,002, NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Z kolei ryzyko wystąpienia **bólu kończyn, bólu w miejscu iniekcji, zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%**, a także **reakcji w miejscu iniekcji** było znamienne wyższe w grupie stosującej 100 mg eq. paliperydonu w placebo – odpowiednio RR= 5,73 (95% CI: 1,43; 22,92), p = 0,0135, NNH = 27 (95% CI: 16; 102); dla bólu w miejscu iniekcji RR= 2,72 (95% CI: 1,15; 6,47), p = 0,0234, NNH = 25 (95% CI: 15; 200), dla zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7% RR = 2,12 (95% CI: 1,14; 3,93), p = 0,0174, NNH = 24 (95% CI: 13; 132) i dla reakcji w miejscu iniekcji RR = 18,07 (95% CI: 1,81; 183,02), NNH = 16 (95% CI: 8; 36).

Stosowanie dawki **150 mg eq.** paliperydonu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia **bólu w miejscu iniekcji, nadmiernego napięcia mięśniowego, uspokojenia polekowego, zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%** oraz **reakcji w miejscu iniekcji**, w porównaniu do podawani placebo: dla bólu w miejscu iniekcji RR= 2,78 (95% CI: 1,19; 6,49), p = 0,0184, NNH = 21 (95% CI: 11; 334); dla zwiększonego napięcia mięśniowego RR = 13,50 (95% CI: 1,97; 91,95), NNH = 11 (95% CI: 5; 43); dla uspokojenia polekowego RR= 4,59 (95% CI: 1,15; 18,30), p = 0,0307, NNH = 34 (95% CI: 17; 488); dla zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7% RR = 2,50 (95% CI: 1,20; 5,24), p = 0,0149, NNH = 17 (95% CI: 10; 100) i dla reakcji w miejscu iniekcji RR = 22,21 (95% CI: 2,03; 243,88), NNH = 13 (95% CI: 5; 55).

Ponadto u chorych, którym paliperydon podawano w dawce indywidualnie dopasowanej, ryzyko wystąpienia **depresji** było o 93% mniejsze w porównaniu do placebo, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,66), NNT = 30 (95% CI: 14; 51), natomiast **zwiększenie masy ciała** oraz **działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym** obserwowano znamienne częściej w grupie leczonej aktywną interwencją – odpowiednio RR = 7,43 (95% CI: 1,93; 28,92), NNH = 16 (95% CI: 10; 36) i RR = 2,97 (95% CI: 1,03; 8,63), NNH = 26 (95% CI: 13; 799).

Średnie ważone różnice **zmian masy ciała** pacjentów dla paliperydonu w dawce 50 mg eq. oraz 100 mg eq. były istotne statystycznie (dla dawki 50 mg eq. 0,96 [95% CI: 0,41; 1,50], p = 0,0006, a dla dawki 100 mg eq. 1,88 [95% CI: 1,25; 2,52], p < 0,0001) i wskazywały na większy wzrost masy ciała w tych grupach w odniesieniu do placebo.

Porównanie median zmiany wyników wg skal SAS (*Sipson-Angus Scale*) oraz AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), oceniających parkinsonizm polekowy i ruchy mimowolne, wykonane przez autorów publikacji *Nasrallah 2010*, wykazało istotne statystycznie różnice w skali SAS dla grupy otrzymującej paliperydon w dawce 50 mg eq. w porównaniu do placebo ( $p = 0,045$ ). Wyniki porównań dla pozostałych dawek paliperydonu i skal nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, podobnie oceny zmian wg skali BARS (*Barns Akathisia Rating Scale*).

Autorzy publikacji *Gopal 2010* zaobserwowali podobną, niewielką częstość występowania działań niepożądanych związanych z nieprawidłową glikemią w grupie przyjmującej paliperydon, jak i w grupie placebo, ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 1,02 (95% CI: 0,27; 3,81). Jednak autorzy badania zaznaczają, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił ten punkt końcowy, z wyjątkiem jednego z grupy placebo, obciążeni byli cukrzycą w wywiadzie. Autorzy badań *Pandina 2010* oraz *Nasrallah 2010* nie odnotowali żadnego przypadku działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy, zarówno w grupie otrzymującej paliperydon, jak i placebo. W próbie *Pandina 2010* nie zaobserwowano także istotnych klinicznie zmian w stężeniu glukozy na czczo w porównaniu do wartości początkowych w żadnej z analizowanych grup paliperydonu.

W przypadku stężenia prolaktyny, u wszystkich pacjentów (zarówno kobiet, jak i mężczyzn) leczonych paliperydonem (dla każdej z dawek) odnotowano istotne zwiększenie stężenia tego hormonu, w porównaniu do placebo.

Częstości zgonów obserwowane w cytowanych badaniach były niskie, nie przekraczały 1% badanej grupy i nie różniły się pomiędzy chorymi otrzymującymi paliperydon oraz placebo.

#### Wyniki dodatkowych analiz *post-hoc*

W podgrupie chorych ze znaczącym lub ciężkim stopniem zaawansowania choroby (*Alphs 2011*, badanie *Pandina 2010*) leczenie paliperydonem w najwyższej dawce (150 mg eq.) skutkowało poprawą objawów psychiatrycznych już w 4. dniu badania, w porównaniu do placebo. W przypadku kolejnych iniekcji, obserwowana poprawa sugeruje efekt zależny od dawki. Nie stwierdzono żadnych niespodziewanych zdarzeń w ocenie bezpieczeństwa leku, natomiast najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  w którejkolwiek z grup leczonych paliperydonem) u chorych otrzymujących paliperydon były ból głowy, bezsenność, zaostrzenia schizofrenii, ból w miejscu podania leku oraz pobudzenie.

Wśród chorych otrzymujących doustny rysperydon w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją (*Sliwa 2011*, badanie *Pandina 2010*) leczenie paliperydonem w dawce 100 oraz 150 mg eq. znamiennie po-

prawiła objawy choroby, ogólną ocenę choroby oraz ogólne funkcjonowanie chorych, w porównaniu do placebo, a profil bezpieczeństwa w tej grupie nie różnił się od ogólnego profilu bezpieczeństwa paliperydonu. Najczęściej ( $\geq 10\%$ ) obserwowanymi działaniami niepożądanymi w tej podgrupie chorych były bezsenność, lęk oraz ból głowy.

Z kolei publikacje *Bossie 2011a* oraz *Sliwa 2012* prezentowały wyniki w podgrupach chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$  lat), odpowiednio dla badań *Pandina 2010* oraz *Hough 2010* (w przypadku drugiej publikacji chorych z niedawno zdiagnozowaną chorobą porównano z tymi, u których schizofrenia trwała dłużej niż 5 lat), głównie dla oceny bezpieczeństwa. Ogółem, lek był dobrze tolerowany u chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią i nie stwierdzono żadnych nieoczekiwanych odstępstw od ogólnego profilu bezpieczeństwa paliperydonu. W większości przypadków nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych u chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią oraz u chorych, gdzie choroba trwała dłużej, z wyjątkiem kilku parametrów związanych z prolaktyną (działania te wykazywały tendencję do częstszego występowania w grupie chorych niedawno zdiagnozowanych). Podobne wnioski wynikają z analizy w podgrupie chorych wyróżnionych ze względu na wartość wskaźnika BMI, przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2012a* (badanie *Hough 2010*).

W publikacji *Gopal 2011* autorzy przedstawili wyniki dla dodatkowej fazy badania *Hough 2010* (faza OLE), natomiast w kolejnej, *Kozma 2011*, przedstawiono informacje na temat częstości hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w populacji tego badania. Ogółem, z 388 chorych włączonych do badania, 288 (74,2%) ukończyło fazę OLE. Zarówno pozytywne, jak również negatywne objawy choroby, a także codzienne funkcjonowanie oraz socjalne (*personal and social*) uległy poprawie w rocznej fazie dodatkowej badania. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: bezsenność (7%), pogorszenie objawów schizofrenii (6%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (6%), ból głowy (6%) oraz wzrost masy ciała (6%). Działania niepożądane potencjalnie związane z prolaktyną wystąpiły u 13 (3%) chorych, w większości kobiet, jednak żadne z tych działań nie skutkowało przedwczesnym zakończeniem leczenia. Objawy związane z układem pozapiramidowym odnotowano u 25 (6%) chorych i najczęściej obserwowano drżenia ( $n = 8$ , 2%). Na końcu fazy OLE, zaczerwienienie w miejscu iniekcji odnotowano u  $\leq 4\%$  chorych. Brak bólu w miejscu iniekcji stwierdzono u 82-87% chorych. Podczas badania *Hough 2010* liczba hospitalizacji uległa znaczącemu zmniejszeniu, zarówno w fazie z podwójnym zaślepieniem (78% zmniejszenie,  $p = 0,005$ ), jak i w fazie OLE (od początku badania 88,6% zmniejszenie,  $p < 0,001$ ).

Publikacja *Bossie 2011* przedstawiała z kolei dodatkową analizę do badania *Pandina 2010*, w której przedstawiono ocenę czasu do wystąpienia skuteczności leku (definiowanego jako pierwszy punkt



czasowy, w którym paliperydon okazał się istotnie skuteczniejszy w poprawie punktacji skali PANSS w porównaniu do placebo) i bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych z 4., 8., 22. i 36. dnia badania. W przypadku paliperydonu podawanego w dawce 150 mg eq. pierwszego dnia, obserwowano znaczącą poprawę objawów choroby w porównaniu do placebo; efekt ten utrzymywał się po podaniu dawki 100 mg eq. w 8. dniu badania, a w przypadku kolejnych dawek obserwowano zależność efektu leczenia od zastosowanej wielkości dawki. Nie odnotowano żadnych niespodziewanych wyników odnośnie bezpieczeństwa paliperydonu, zarówno po pierwszym tygodniu, jak i po miesiącu od podania pierwszej dawki leku.

### Paliperydon vs rysperydon

Bezpośrednią ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliperydonu w porównaniu do rysperydonu (obydwa w postaci domięśniowej) wykonano w badaniach *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*. Badania te miały na celu wykazanie, że paliperydon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon (tzw. ocena „noninferiority”), co stwierdzano w przypadku uzyskania wartości dolnego przedziału ufności, obliczonego dla różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy analizowanymi grupami, większego niż -5 (kryterium „noninferiority”), a w *Li 2011*: -5,5.

Zidentyfikowano również dwie analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2011* – publikację *Gopal 2011a* i doniesienie konferencyjne *Sliwa 2011a*; w pierwszej analizie porównano skuteczność paliperydonu podawanego w iniekcji ze skutecznością doustnego rysperydonu, podawanego jako terapia wprowadzająca do rysperydonu domięśniowego (analiza dotyczyła pierwszego miesiąca badania), a w drugiej analizie prezentowano wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

### Skuteczność kliniczna

**Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS.** W przypadku oceny głównego punktu końcowego, jakim była zmiana całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych, we wszystkich badaniach w obydwu grupach (paliperydon vs rysperydon) wykazano poprawę objawów choroby, jednak oszacowana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, WMD = 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38),  $p = 0,226$ . Analiza w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią z badania *Pandina 2011* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w grupie paliperydonu wobec rysperydonu w zmianie ogólnego wyniku skali PANSS (*Sliwa 2011a*).

W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano, że paliperydon ma nie mniejszą skuteczność niż rysperydon – w obydwu badaniach dolny przedział ufności był większy niż odpowiednio -5,5 i -5. Nato-

miast w próbie *Fleischhacker 2012* kryterium „noninferiority” nie zostało spełnione, dolny przedział ufności dla różnicy zmian pomiędzy grupami był mniejszy niż -5 (w badaniu tym zastosowano jednak zbyt niską dawkę inicjującą, przez co chorzy nie osiągnęli stężenia docelowego).

**Zmiana wyniku podskal PANSS oceniających objawy pozytywne, negatywne i psychopatologiczne.**

Dane dotyczące takiej oceny przedstawili tylko autorzy badania *Li 2011*. Jedynie w przypadku podskali oceniającej objawy pozytywne wykazano, że paliperydon w istotnie mniejszym stopniu niż rysperydon redukuje jej wynik, MD = 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14). W pozostałych nie stwierdzono różnic między grupami.

**Zmiana wyniku poszczególnych domen PANSS.** Dla żadnej z domen skali PANSS (oceniających objawy pozytywne, negatywne, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie, lęk i depresję) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian uzyskiwanego wyniku w czasie. Dane dotyczące takiej oceny pochodziły z badań *Pandina 2011* i *Li 2011*.

**Zmiana wyniku skali PSP.** Średnia ważona różnica zmian wyniku skali PSP obliczona dla danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* wyniosła -0,63 (95% CI: -1,86; 0,60). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,3136$ ). Uwzględnienie danych z badania *Li 2011* nie zmieniło jakościowo wnioskowania. W badaniu *Fleischhacker 2012* podobny odsetek chorych w obu grupach (43-46%) uzyskał poprawę wyniku skali PSP.

**Zmiana wyniku skali CGI-S.** W wyniku metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi paliperydon w porównaniu do rysperydonu w zmniejszaniu wyniku skali CGI-S: WMD = 0,09 (95% CI: -0,11; 0,28),  $p = 0,3684$ . Dodatkowa analiza uwzględniająca dane z badania *Li 2011* potwierdziła wnioskowanie, że obydwa leki w podobny sposób wpływają na nasilenie schizofrenii.

**Zmiana wyniku skali SDS.** W badaniu *Pandina 2011* w obu grupach uzyskano poprawę objawów negatywnych u chorych (ujemna zmiana wyniku skali SDS). Lek w podobny sposób wpływał na zmianę wyniku tej skali – nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zmian pomiędzy grupami.

**Odpowiedź na leczenie.** Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie paliperydonem w porównaniu do rysperydonu wyniosło 0,94 (95% CI: 0,69; 1,29). Wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,7018$ ). Uwzględnienie danych z badania *Li 2011* potwierdziło powyższe wnioskowanie.



**Bezpieczeństwo**

Paliperydon w postaci domięśniowej charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do rysperydonu podawanego domięśniowo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania TEAEs (*treatment-emergent adverse events*) ogółem, a także zgonów. Również odsetek pacjentów kończących przedwcześnie leczenie z powodu TEAEs oraz poważnych TEAEs nie różnił się zamiennie pomiędzy grupami stosującymi paliperydon a otrzymującymi rysperydon. Poważne TEAEs obserwowano znamienne częściej u chorych leczonych do 53 tygodni paliperydonem w porównaniu do rysperydonu, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61), p = 0,0182, NNH = 35 (95% CI: 19; 200).

Spośród poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice w częstości ich występowania odnotowano dla akatyzi. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia akatyzi u chorych leczonych do 53 tygodni paliperydonem w porównaniu do pacjentów stosujących rysperydon wyniosło 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94), p = 0,016, NNT = 40 (95% CI: 22; 200).

Ogółem tolerancja w miejscu iniekcji była dobra, a większość AEs związanych z miejscem podania była łagodna. Ból w miejscu iniekcji występował istotnie częściej u pacjentów otrzymujących paliperydon w porównaniu do chorych z grupy rysperydonu, RR = 6,16 (95% CI: 2,61; 14,50), p < 0,0001, NNH = 28 (95% CI: 20; 46). W ocenie pacjentów w obydwu grupach ból w miejscu iniekcji osiągał najwyższe wartości po podaniu pierwszego zastrzyku, a średnie nasilenie bólu zmniejszało się w czasie. Pozostałe reakcje w miejscu iniekcji (takie jak stwardnienie i opuchlizna) występowały z podobną częstością w obu grupach.

Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był podobny w obydwu grupach, z wyjątkiem hiperkinezy, która występowała istotnie rzadziej u pacjentów leczonych przez 53 tygodnie paliperydonem niż rysperydonem w ramach badania *Fleischhacker 2012*, RR = 0,60 (95% CI: 0,37; 0,99), NNT = 26 (95% CI: 13; 11157). Akatyza raportowana była rzadko (< 3%) i nie skutkowała zakończeniem leczenia u żadnego z pacjentów. W badaniu *Fleischhacker 2012* nie odnotowano przypadków dyskinez późnych, a w próbie *Pandina 2011* to działanie niepożądane stwierdzono u dwóch pacjentów (po jednym w każdej z grup), żaden z przypadków nie był ciężki ani poważny. W badaniu *Fleischhacker 2012* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku pogorszenia objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal SAS, BARS i AIMS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych stosujących dodatkowo leki anty-EPS, RR = 0,89 (95% CI: 0,63; 1,25), p = 0,4948. Odsetek chorych wymagających leków anty-EPS na końcu okresu obserwacji zmniejszył się w każdej z grup.

Działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy oraz z prolaktyną występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

W analizie *post-hoc* zaprezentowanej w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a*, dotyczącej chorych uczestniczących w badaniu *Pandina 2011*, z diagnozą schizofrenii w czasie  $\leq 5$  lat przed rozpoczęciem udziału w tej próbie uzyskano podobne wyniki oceny bezpieczeństwa jak w analizie dla populacji ogólnej. Ogółem bezpieczeństwo stosowania paliperydonu i rysperydonu było podobne, z wyjątkiem oceny bólu w miejscu iniekcji, który raportowany był znamienne częściej u chorych otrzymujących paliperydon (5,2% vs 0,7%). Częstość pozostałych działań niepożądanych opisywanych w tej analizie była podobna w obu grupach. Również w przypadku oceny objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skal AIMS, BARS i SAS nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku, który w obydwu grupach był  $< 1$ . Średnia masa chorych ciała wzrosła o 1,7 kg w obu grupach ( $p = 0,981$ ). Także średnia zmiana stężenia prolaktyny nie różniła się pomiędzy grupami – średnie zmiany wyniosły 7,8 i 14,2 ng/ml odpowiednio w grupie paliperydonu i rysperydonu,  $p = 0,166$ .

#### Paliperydon – poszerzona ocena

Poszerzona ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa paliperydonu obejmowała badania *Hough 2009*, *Hough 2010* oraz *Coppola 2012*. W przypadku pierwszego z nich porównano dwa miejsca iniekcji – w mięsień pośladkowy oraz naramienny. W drugim badaniu, *Hough 2010*, przedstawiono wyniki z fazy wstępnej oraz ustalania dawki – wszyscy pacjenci biorący udział w tych fazach badania otrzymywali paliperydon. W próbie *Coppola 2012* oceniono efektywność paliperydonu w dawce 150 mg eq. (obecna była również grupa z elastycznym schematem dawkowania, w której znaleźli się chorzy nie tolerujący maksymalnej dawki paliperydonu) stosowanego u chorych ze schizofrenią.

#### Skuteczność kliniczna

**Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS w określonych tygodniach leczenia.** W fazie przejściowej badania *Hough 2010* (9 pierwszych tygodni leczenia) obserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS – o 9,72 punktów w porównaniu do wartości wyjściowej. W kolejnej części badania, fazie ustalania dawki (następne 24 tygodnie po fazie przejściowej) obserwowano dalsze zmniejszenie wyniku ogólnego tej skali – o 7,12 punktów w 29 tygodniu leczenia, oraz o 7,58 w 33 tygodniu, kiedy rozpoczęto fazę z randomizacją.

W badaniu *Hough 2009*, gdzie porównywano dwa różne miejsca iniekcji leku, również przedstawiono zmianę ogólnego wyniku skali PANSS. Mediana zmian (i zakres) całkowitego wyniku tej skali w ciągu 25 tygodni leczenia wykazała brak lub niewielkie zmiany w poszczególnych grupach – dla dawek 50,

75 oraz 100 mg eq. mediana ta wyniosła odpowiednio -1,5 (zakres: -40; 74), -2,0 (zakres: -19; 65) oraz 0,0 (zakres: -28; 42) w przypadku sekwencji DG (13 tygodni iniekcji w miesiąc naramienny, 12 w pośladowy), a także 2,0 (zakres: -31; 76), 0,0 (zakres: -39; 64) oraz -3,5 (zakres: -20; 68) dla sekwencji GD (13 tygodni iniekcji w miesiąc pośladowy, 12 w naramienny).

Całkowity średni wynik skali PANSS pozostawał stały podczas badania *Coppola 2012* – zmiany od wartości początkowej wyniosły -0,08 oraz -2,70 punktów, odpowiednio w grupach otrzymujących paliperidon w stałej dawce 150 mg eq. oraz w grupie z elastycznym dawkowaniem. Spośród 212 chorych uwzględnionych w badaniu, 209 miało przynajmniej jeden wynik oceny objawów psychiatrycznych poza wyjściowym. Autorzy publikacji podali również, że ogółem 30% chorych uzyskało 30% poprawę ogólnego wyniku skali PANSS. U 204 chorych stwierdzono pogorszenie wyniku PANSS, 25% tych chorych miało pogorszenie wynoszące  $\geq 30\%$ .

**Ocena wg skali CGI-S.** Wyniki dla tej skali przedstawiono w badaniu *Hough 2010*, w postaci odsetka pacjentów uzyskujących określony stopień ciężkości choroby. Zarówno na początku, jak i końcu badania, większość chorych (odpowiednio 75% i 54%) wykazywała umiarkowany lub łagodny stopień ciężkości choroby. Na podstawie zmian wyników skali CGI-S autorzy badania stwierdzili, że pogorszenie choroby nastąpiło u 21% chorych, a poprawa lub brak zmian u pozostałych 79% pacjentów.

Autorzy badania *Coppola 2012* zaznaczyli, że nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w średnich wartościach wyników PSP oraz CGI-S w analizowanych grupach, a choroba była ustabilizowana podczas okresu leczenia.

## Bezpieczeństwo

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hough 2010*.** W trakcie fazy przejściowej oraz ustalania dawki najczęstszymi działaniami niepożądanymi (obserwowanymi u  $\geq 5\%$  chorych) była bezsenność (15,3%), lęk (9,7%), ból głowy (9,2%), wystąpienie objawów schizofrenii (7,1%) i zwiększenie masy ciała (6,5%). Odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych był mały – wynosił 6%. Poważne działanie niepożądane odnotowano u 14% pacjentów, natomiast u mniej niż 1% chorych obecne były działania niepożądane prowadzące do zgonu, również zgon po zakończeniu badania odnotowano u  $< 1\%$  uczestników. Odsetek chorych, u których występowały działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi był niski. Tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra.

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Hough 2009*.** W badaniu porównywano dwa miejsca iniekcji (miesiąc pośladowy [G] oraz naramienny [D]), w trakcie pierwszego okresu leczenia odnotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane: w grupie GD (sekwencja poszczególnych miejsc iniekcji) łącz-

nie u 61,0% chorych, a w grupie DG – u 64,3%. Częstości działań niepożądanych były podobne dla różnych dawek leku (50, 75, 100 mg eq.) i mieściły się w zakresie 58%-65% dla grupy GD i 61%-67% w grupie DG. W trakcie ostatnich 8 tygodni każdego z okresów leczenia, nie wykazano istotnych różnic proporcji pacjentów raportujących jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działanie niepożądane zarówno w grupie DG (łącznie dla wszystkich dawek 39,6% vs 34,4%, pierwszy vs drugi okres), jak również GD (łącznie dla wszystkich dawek 35,9% vs 33,7%).

**Działania niepożądane w trakcie leczenia.** Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia było łagodnych lub umiarkowanych (z wyjątkiem zaburzeń psychotycznych i pobudzenia), a ich ciężkość nie była związana ze stosowaną dawką paliperydonu. 43% działań niepożądanych zostało uznanych przez badaczy za prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem. Podczas pierwszego okresu leczenia u osób, którym administrowano lek w miesiąc naramienny jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 64% pacjentów i u 63% chorych, którym lek wstrzykiwano w miesiąc pośladkowy. W trakcie pierwszego okresu leczenia w trakcie administracji paliperydonu w miesiąc pośladkowy najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bezsenność (15%), ból głowy (10%), pobudzenie (9%), lęk (7%) i tachykardia (5%), a podczas administracji w miesiąc naramienny bezsenność (14%), lęk (13%), ból głowy (12%), pobudzenie (9%) i zapalenie nosogardzieli (5%). W przypadku drugiego okresu leczenia działania niepożądane obserwowano rzadziej (51% i 46%, odpowiednio podczas iniekcji w miesiąc naramienny i pośladkowy). Najczęściej odnotowywano bezsenność (8%), lęk (7%), zwiększenie masy ciała (7%), ból w miejscu iniekcji (7%), ból głowy (5%) i tachykardię (5%) podczas iniekcji w miesiąc naramienny, a podczas wstrzyknięć w miesiąc pośladkowy – zaburzenia psychotyczne (6%), bezsenność (5%) i tachykardia (5%).

**Poważne działania niepożądane.** Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane częściej obserwowano w trakcie pierwszego okresu leczenia (6%) niż drugiego (2%), z czego najczęstszymi były zaburzenia psychiczne.

**Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji.** Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji paliperydonu obserwowano u podobnego odsetka pacjentów w trakcie administracji leku w miesiąc naramienny (6%) i w miesiąc pośladkowy (4%). Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w trakcie leczenia związanym z miejscem iniekcji był ból.

**Działania niepożądane związane z samobójstwem.** Działania niepożądane związane z samobójstwem (takie jak popełnienie samobójstwa, myśli i próby samobójcze, samookaleczenia) odnotowano u 5 (2%) chorych (włącznie z pacjentem który popełnił samobójstwo).

**Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi.** W trakcie badania działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi występowały rzadko i większości były łagodne – w pierwszym okresie leczenia wystąpiły u 10% oraz 7% chorych (iniekcja w mięsień pośladkowy oraz naramienny), natomiast w czasie drugiego okresu leczenia takie działania odnotowano odpowiednio u 6% i 2% chorych. Do najczęstszych ( $\geq 2\%$ ) należały akatyzyja (3%,  $n = 8$ ), skurcze mięśni (2%,  $n = 4$ ) i drżenie (2%,  $n = 4$ ). Wyniki skali oceniającej EPS nie uległy klinicznie istotnej zmianie. W trakcie próby klinicznej leki anty-EPS (antycholinergiki) podawano 25 (10%) pacjentom. Odsetek chorych stosujących leki anty-EPS był największy w grupie DG z dawką paliperydonu 100 mg eq. (15%), a najmniejszy w grupie GD z dawką 100 mg eq. (3%).

**Działania niepożądane związane z prolaktyną.** W trakcie badania stężenie prolaktyny zwiększyło się zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Średni wzrost na końcu badania wynosił od 5,81 do 16,67 ng/ml u mężczyzn i 0,00 do 43,11 ng/ml u kobiet. Większy wzrost u kobiet odnotowano w grupach stosujących paliperydon w dawce 75 i 100 mg eq. niż w trakcie leczenia dawką 50 mg eq. tego leku. U dwóch chorych w pierwszym okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane prawdopodobnie związane z prolaktyną: mlekotok i zmniejszenie libido.

**Inne działania niepożądane.** Nie wystąpiły klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych była mała we wszystkich grupach (-1,0 do 0,5 kg), z wyjątkiem grupy DG stosującej dawkę 75 mg eq. – wzrost masy ciała o 2,6 kg. W trakcie badania nie wystąpił żaden przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego ani dyskinezy późnej.

**Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.** Podobnie odsetek chorych kończył leczenie z powodu działań niepożądanych w trakcie obydwu sekwencji podawania paliperydonu – 8,6% i 6,5% odpowiednio w grupie DG i GD. ryzyko zakończenia leczenia z tego powodu nie różniło się znamienne pomiędzy grupami.

**Zgony.** W badaniu odnotowano 2 zgony (obydwa wystąpiły w trakcie pierwszego okresu leczenia), po jednym w każdej z grup sekwencji administracji paliperydonu – jeden pacjent zmarł z powodu aspiracji treści żołądkowej (po randomizacji, ale przed otrzymaniem leku), a drugi popełnił samobójstwo (zgon nie został uznany za związany z leczeniem).

**Ocena bezpieczeństwa w badaniu Coppola 2012.** Najczęściej (10% lub więcej przypadków) obserwowano zapalenie śluzówki nosa oraz gardła (17,5%), bezsenność (15%) i ból w miejscu podania (15%), tachykardię (13%) oraz ból głowy (13%). Poważne TEAE wystąpiły u 15,6% chorych, przy czym

wśród nich najczęściej stwierdzano pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychotyczne (3%).

Ogółem, 27 chorych (12,7%, 22 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperydonu, oraz 5 w grupie otrzymującej elastyczny schemat dawkowania) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu TEAE, natomiast 11 chorych (5,2%, 10 oraz 1 chorych odpowiednio w rozpatrywanych grupach) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu poważnych TEAE. Żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku.

Zwiększenie masy ciała o 7% lub więcej odnotowano u 55 (27%) chorych biorących udział w badaniu. Na końcu okresu obserwacji, średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, średnio o 2,5 (SD: 5,41) kg. TEAE związane z objawami ze strony układu pozapiramidowego (EPS) wystąpiły u 50 chorych (24%), 38 w grupie otrzymującej stałą dawkę paliperydonu (20%) oraz 12 (46%) z grupy o elastycznym schemacie dawkowania. Większość tych działań niepożądanych występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Działania niepożądane TEAE związane potencjalnie z gospodarką prolaktyny wystąpiły u 41 chorych (19%) łącznie, 30 z grupy otrzymującej paliperydon w stałej dawce i 11 otrzymujących ten lek w elastycznym schemacie dawkowania. Działania te doprowadziły do przedwczesnego zakończenia leczenia u 3 pacjentów.

W badaniu *Coppola 2012* przedstawiono również analizę w podgrupie chorych otrzymujących paliperydon 150 mg eq. przez cały okres badania, oraz w podgrupie chorych którzy wymagali zmniejszenia dawki. Ogółem, TEAEs odnotowano u 87 (83,7%) chorych otrzymujących przez cały okres badania maksymalną dawkę paliperydonu (150 mg eq.), oraz u 97 (89,8%) chorych nie kończących badania na maksymalnej dawce leku, częstości te były więc zbliżone. W przypadku poważnych TEAE mniejszy ich odsetek obserwowano u chorych otrzymujących przez cały czas maksymalną dawkę – 4,8% (5 chorych), w porównaniu do chorych nie kończących leczenia na maksymalnej dawce leku – 28 (25,9%).

Tabela 230. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperidon vs placebo (porównanie bezpośrednie).

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	284	285	<b>WMD = -5,73</b> <b>(-9,03; -2,43);</b> <b>p = 0,0007</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	191	191	<b>WMD = -8,03</b> <b>(-12,12; -3,94);</b> <b>p = 0,0001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	360	351	<b>WMD = -9,86</b> <b>(-12,67; -7,05);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	160	160	<b>MD = -9,8</b> <b>(-13,94; -5,66);</b> <b>p ≤ 0,034</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	111/284 (39,1%) <sup>†</sup>	71/285 (24,9%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,56</b> <b>(1,22; 2,00);</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>NNT = 8</b> <b>(5; 17)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010</i> , <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	101/284 (35,6%) <sup>†</sup>	80/323 (24,8%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,43</b> <b>(1,11; 1,82);</b> <b>p = 0,0048</b>	<b>NNT = 10</b> <b>(6; 31)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna



Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010</i> , <i>Kramer 2010</i> , <i>Nasrallah 2010</i> , <i>Pandina 2010</i> )											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	181/451 (40,1%)†	112/483 (23,2%)†	<b>RB = 1,73</b> <b>(1,42; 2,11);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>NNT = 6</b> <b>(5; 10)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	64/160 (40,0%)†	32/160 (20,0%)†	<b>RB = 2,00</b> <b>(1,40; 2,89);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>NNT = 5</b> <b>(4; 10)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon, łącznie wszystkie dawki (badania <i>Gopal 2010</i> , <i>Hough 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	290/457 (63,5%)†	194/338 (57,4%)†	RR = 1,02 (0,91; 1,14); p = 0,7659	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badanie <i>Kramer 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	51/79 (65%)†	54/84 (64%)†	RR = 1,00 (0,80; 1,27); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Kramer 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	50/84 (60%)†	54/84 (64%)†	RR = 0,93 (0,73; 1,18); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon, łącznie wszystkie dawki (badania <i>Kramer 2010</i> , <i>Hough 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	24/368 (6,5%)†	32/287 (11,1%)†	RR = 0,65 (0,25; 1,68); p = 0,3733	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna



Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	15/160 (9,4%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,67 (0,36; 1,22); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	22/165 (13,3%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,95 (0,56; 1,63); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	13/163 (8,0%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,57 (0,30; 1,07); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	39/290 (13,4%)†	48/291 (16,5%)†	RR = 0,81 (0,55; 1,20); p = 0,3015	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	44/302 (14,6%)†	49/346 (14,2%)†	RR = 0,99 (0,68; 1,45); p = 0,9787	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	57/477 (11,9%)†	76/510 (14,9%)†	RR = 0,79 (0,58; 1,09); p = 0,1545	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Bezsenność, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	24/193 (12,4%)†	41/299 (13,7%)†	RR = 0,81 (0,50; 1,31); p = 0,395	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	31/290 (10,7%)†	26/291 (8,9%)†	RR = 1,19 (0,73; 1,96); p = 0,4835	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	32/302 (10,6%)†	49/346 (14,2%)†	RR = 0,78 (0,52; 1,18); p = 0,246	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	57/477 (11,9%)†	61/510 (12,0%)†	RR = 1,06 (0,76; 1,47); p = 0,7385	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	18/193 (9,3%)†	35/299 (11,7%)†	RR = 1,14 (0,67; 1,93); p = 0,6346	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Nasrallah 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/131 (0,8%)†	1/127 (0,8%)†	RR = 0,97 (0,10; 9,23)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/163 (0,6%)†	0/164 (0%)†	RR = 3,02 (0,25; 36,61)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperydon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	284	285	<b>WMD = -5,73</b> <b>(-9,03; -2,43);</b> <b>p = 0,0007</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 50 mg eq. (badania <i>Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	191	191	<b>WMD = -8,03</b> <b>(-12,12; -3,94);</b> <b>p = 0,0001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 100 mg eq. (badania <i>Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	360	351	<b>WMD = -9,86</b> <b>(-12,76; -7,05);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	160	160	<b>MD = -9,8</b> <b>(-13,94; -5,66);</b> <b>p ≤ 0,034</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	111/284 (39,1%) <sup>†</sup>	71/285 (24,9%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,56</b> <b>(1,22; 2,00);</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>NNT = 8</b> <b>(5; 16)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	101/284 (35,6%) <sup>†</sup>	80/323 (24,8%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,43</b> <b>(1,11; 1,82);</b> <b>p = 0,0048</b>	<b>NNT = 10</b> <b>(6; 31)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	181/451 (40,1%) <sup>†</sup>	112/483 (23,2%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,73</b> <b>(1,42; 2,11);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>NNT = 6</b> <b>(5; 10)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperidon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	64/160 (40,0%)†	32/160 (20,0%)†	<b>RB = 2,00 (1,40; 2,89); p &lt; 0,001</b>	<b>NNT = 5 (4; 10)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon, łącznie wszystkie dawki (badania <i>Gopal 2010, Hough 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	290/457 (63,5%)†	194/338 (57,4%)†	RR = 1,02 (0,91; 1,14); p = 0,7659	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 50 mg eq. (badanie <i>Kramer 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	51/79 (65%)†	54/84 (64%)†	RR = 1,00 (0,80; 1,27); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Kramer 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	50/84 (60%)†	54/84 (64%)†	RR = 0,93 (0,73; 1,18); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon, łącznie wszystkie dawki (badania <i>Gopal 2010, Hough 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	21/368 (5,7%)†	30/287 (10,5%)†	RR = 0,59 (0,18; 1,95); p = 0,3874	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 25 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	15/160 (9,4%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,67 (0,36; 1,22); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperidon 100 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	22/165 (13,3%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,95 (0,56; 1,63);	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperydon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
NS											
Poważne działania niepożądane, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 150 mg eq. (badanie <i>Pandina 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	13/163 (8,0%)†	23/164 (14%)†	RR = 0,57 (0,30; 1,07); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	39/290 (13,4%)†	48/291 (16,5%)†	RR = 0,81 (0,55; 1,20); p = 0,3015	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	44/302 (14,6%)†	49/346 (14,2%)†	RR = 0,99 (0,68; 1,45); p = 0,9787	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	57/477 (11,9%)†	76/510 (14,9%)†	RR = 0,79 (0,58; 1,09); p = 0,1545	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Bezszenność, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 150 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	24/193 (12,4%)†	41/299 (13,7%)†	RR = 0,81 (0,50; 1,31); p = 0,395	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 25 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	31/290 (10,7%)†	26/291 (8,9%)†	RR = 1,19 (0,73; 1,96); p = 0,4835	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperydon N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 50 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010</i> )											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	32/302 (10,6%) <sup>†</sup>	49/346 (14,2%) <sup>†</sup>	RR = 0,78 (0,52; 1,18); p = 0,246	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	57/477 (11,9%) <sup>†</sup>	61/510 (12,0%) <sup>†</sup>	RR = 1,06 (0,76; 1,47); p = 0,7385	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ból głowy, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 150 mg eq. (badania <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	18/193 (9,3%) <sup>†</sup>	35/299 (11,7%) <sup>†</sup>	RR = 1,14 (0,67; 1,93); p = 0,6346	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 50 mg eq. (badanie <i>Gopal 2010</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	0/94 (0%) <sup>†</sup>	0/135 (0%) <sup>†</sup>	RR = 1,43 (0,08; 24,70)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 100 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Nasrallah 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	1/228 (0,4%) <sup>†</sup>	1/262 (0,4%) <sup>†</sup>	RR = 1,09 (0,12; 10,34); p = 0,9388	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony, w okresie do 13 tygodni – paliperydon 150 mg eq. (badania <i>Gopal 2010, Pandina 2010</i> )											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	1/193 (0,5%) <sup>†</sup>	0/299 (0%) <sup>†</sup>	RR = 3,40 (0,28; 41,62); p = 0,3379	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

\* Nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>†</sup> przedstawiono jako n/N (%);

NS nieistotne statystycznie;

nd. nie dotyczy.

Tabela 231. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperydon vs rysperydon (porównanie bezpośrednie).

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperydon N	rysperydon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku ogólnego skali PANSS, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	882	866	WMD = 0,91 (-0,56; 2,38); p = 0,226	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	658	668	WMD = 0,47 (-1,18; 2,13); p = 0,5749	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	658	668	WMD = 0,00 (-0,48; 0,48); p > 0,9999	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	658	668	WMD = -0,09 (-0,49; 0,30); p = 0,6517	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	658	668	WMD = 0,08 (-0,51; 0,67); p = 0,7901	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	658	668	WMD = -0,09 (-0,36; 0,19); p = 0,5357	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperydon N	rysperydon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku skali PSP, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	954	965	WMD = -0,61 (-1,72; 0,50); p = 0,2843	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali CGI-S, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	1000	998	WMD = 0,07 (-0,02; 0,16); p = 0,1256	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana wyniku skali SDS, po 13 tygodniach leczenia (badanie <i>Pandina 2011</i> )											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	447	452	MD = 0,0 (-0,38; 0,36); NS	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź na leczenie, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	537/1001 (53,6%)†	565/997 (56,7%)†	RB = 0,93 (0,78; 1,10); p = 0,3985	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	808/1214 (66,6%)†	777/1199 (64,8%)†	RR = 1,02 (0,97; 1,08); p = 0,4002	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	155/1214 (12,8%)†	117/1199 (9,8%)†	<b>RR = 1,30</b> <b>(1,05; 1,61);</b> <b>p = 0,0182</b>	<b>NNH = 35</b> <b>(19; 200)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	35/837 (4,2%)†	31/591 (5,2%)†	RR = 1,10 (0,69; 1,75);	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna



Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						paliperydon N	rysperydon N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
p = 0,6987											
Ból w miejscu iniekcji, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Li 2011, Pandina 2011</i> )											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	37/835 (4,4%)†	6/831 (0,7%)†	<b>RR = 6,16 (2,61; 14,50); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 28 (20; 46)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Łęk, w okresie do 53 tygodni leczenia (badania <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> )											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	74/1214 (6,1%)†	81/1199 (6,8%)†	RR = 0,99 (0,49; 1,99); p = 0,4694	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Akatyza, w trakcie 13 tygodni leczenia											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	74/1214 (6,1%)†	103/1199 (8,6%)†	<b>RR = 0,71 (0,53; 0,94); p = 0,016</b>	<b>NNT = 40 (22; 200)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony, w trakcie 13 tygodni leczenia											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	5/1214 (0,4%)†	3/1199 (0,3%)†	RR = 1,54 (0,41; 5,88); p = 0,5248	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* Nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

^ brak zaślepienia w badaniu *Li 2011*;

† przedstawiono jako n/N (%);

NS nieistotne statystycznie;

nd. nie dotyczy.

## 2.12 Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu, stosowanego u dorosłych chorych ze schizofrenią, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem. Potwierdzenie wcześniejszej odpowiedzi na doustną postać paliperydonu lub rysperydonu (paliperydon jest aktywnym metabolitem rysperydonu) jest konieczne ze względu na podanie leku w formie *depot*, która będzie się uwalniała przez miesiąc z tkanki mięśniowej. Ograniczenia finansowe w polskich warunkach wskazują na populację refundacyjną obejmującą chorych po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, ale nie wpływa to na ogólną ocenę efektywności klinicznej paliperydonu.

Paliperydon ma udowodnione przewagi nad rysperydonem w aspektach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, które skutkują lepszym profilem bezpieczeństwa i wpływem na zdolności poznawcze kluczowe w terapii schizofrenii. (Kim 2012).

Farmakodynamicznie paliperydon różni się od rysperydonu szeregiem właściwości (Gahr 2011). Szybkość dysocjacji oceniana przy pomocy badań na klonowanych receptorach D2, kolonii tkankowych jest znacznie krótsza dla paliperydonu niż rysperydonu i wynosi odpowiednio: 60 s dla paliperydonu i 27 min; dla rysperydonu (Seeman 2005). Ta szybkość dysocjacji od receptora D2 jest jedną z najważniejszych cech atypowych leków przeciwpsychotycznych i może być wiązana z lepszym profilem bezpieczeństwa – mniejszą ilością działań niepożądanych (Kapur 2001; Park 2012). Bardzo istotną cechą paliperydonu jest brak powinowactwa do receptora muskarynowego co przekłada się na niskie ryzyko antycholinergicznych działań niepożądanych w tym dysfunkcji poznawczych. Ponadto paliperydon, w odróżnieniu od rysperydonu, jest tylko w minimalnym stopniu metabolizowany przez szlak cytochromu P450 2D6, co może skutkować bardziej stabilną i przewidywalną odpowiedzią pacjentów na leczenie (De Leon 2010, Kim 2012).

Paliperydon nie podlega w istotnym stopniu metabolizmowi w wątrobie, a zatem interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami o metabolizmie wątrobowym lub wpływającymi na aktywność cytochromu P450 są mało prawdopodobne. Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperrydonu przez enzymy CYP2D6, więc jego dawkowanie może wymagać dostosowywania u chorych z niewydolnością wątroby i w momencie łączenia z innymi lekami wpływającymi na enzymy CYP2D6 (zarówno induktorami, jak i inhibitorami). Paliperydon jest połączony z kwasem palmitynowym wiązaniem estrowym tworząc palmitynian paliperydonu, praktycznie nierozpuszczalny ester. Cząsteczki palmitynianu paliperydonu są rozproszone w zawieszynie wodnej i przekształcone w mniejsze cząsteczki

w procesie zmniejszającym ich wielkość. Mniejsze cząsteczki (NanoCrystal®) mają większą łączną powierzchnię niż oryginalne większe cząsteczki, co wpływa na zwiększenie stopnia wchłaniania leku i większą biodostępność. Ta technologia pozwala szybko osiągnąć docelowe stężenia paliperydonu bez konieczności doustnej suplementacji (EDT 2010).

Ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonano w oparciu o pierwotne badania kliniczne, odnalezione w wyniku zastosowania strategii wyszukiwania, która objęła trzy bazy informacji medycznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Miała ona na celu identyfikację pierwotnych prób klinicznych z randomizacją, a także badań bez randomizacji, z grupą kontrolną lub bez niej. Poszukiwano również przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz badań oceniających efektywność praktyczną wspomnianego leku (opracowania danych z rejestrów, badania pragmatyczne). Dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, mający na celu odnalezienie abstraktów z doniesień dotyczących włączonych badań, a także przegląd badań w toku (baza *clinicaltrials.gov*). Analizowano również referencje odnalezionych badań.

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 5 prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oceniających paliperydon podawany domięśniowo w porównaniu z placebo: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*, a także trzy badania bezpośrednio porównujące ten lek z rysperydonem administrowanym w iniekcji: *Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011*. Ponadto zidentyfikowano 1 publikację opisującą wyniki fazy dodatkowej do badania *Hough 2010 – Gopal 2011*; 2 przedstawiające analizy *post-hoc* do badania *Hough 2010 – Kozma 2011* i *Sliwa 2012*, oraz 4 analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2010 – Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a, Sliwa 2011*; a także publikację *Gopal 2011a* – analizę *post-hoc* do badania *Pandina 2011*. Odnaleziono również badanie RCT porównujące dwa miejsca podawania paliperydonu domięśniowego (w miesiąc pośladkowy vs naramienny) – *Hough 2009* oraz badanie bez grupy kontrolnej oceniające paliperydon w maksymalnej dawce, bądź w dawkowaniu dopasowanym indywidualnie: *Coppola 2012*. W wyniku przeszukiwania konferencji zidentyfikowano dwa doniesienia – *Sliwa 2011a* i *Sliwa 2012a* prezentujące dodatkowe wyniki do badań *Pandina 2011* i *Hough 2010*. Zastosowana strategia wyszukiwania umożliwiła zidentyfikowanie 10 przeglądów systematycznych, *Carter 2012, Citrome 2010, De Hert 2012, Fleischhacker 2009, Koola 2012, Leucht 2012, Nussbaum 2012, Nussbaum 2012a* i *Olivares 2011*. Nie odnaleziono badań opisujących efektywność praktyczną leku.

Zidentyfikowane opracowania wtórne uwzględniały wszystkie badania ostatecznie włączone do niniejszego raportu, jednak w momencie wykonywania niektórych przeglądów dostępne były jedynie w formie abstraktów lub konspektów dostarczonych przez producenta leku. Wnioski płynące z anali-

zy badań uwzględnionych w tych przeglądach są zgodne z tymi uzyskanymi na podstawie niniejszej analizy.

Wszystkie włączone badania analizowały skuteczność leku (paliperydonu lub rysperydonu) w kontekście jego wpływu na zmianę wyniku skali PANSS oceniającej objawy schizofrenii, co stanowiło główny punkt końcowy większości prób klinicznych. Wyjątek stanowiło badanie *Hough 2010*, gdzie głównym celem była ocena wpływu leku na czas do wystąpienia progresji choroby. Ponadto w badaniach oceniano zmianę wyniku poszczególnych podskal oraz domen skali PANSS, a także zmianę wyniku skali CGI-S, skali PSP, skali SDS oraz odpowiedź na leczenie.

Ocena paliperydonu w porównaniu do placebo wykazała, że lek w dawkach 25, 50 oraz 100 mg eq. efektywniej poprawiał objawy choroby, na co wskazywały istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami w obniżaniu całkowitego wyniku skali PANSS (wyniki metaanaliz), co potwierdziły również przeprowadzone analizy wrażliwości. Wynik badania *Pandina 2010* wskazuje również na istotnie wyższą skuteczność paliperydonu w dawce 150 mg eq. wobec placebo, jednak wynik ten nie znalazł potwierdzenia w przypadku przeprowadzenia metaanalizy z uwzględnieniem danych z badania *Gopal 2010*. Spowodowane jest to znamioną heterogenicznością danych wykorzystanych do metaanalizy, która z kolei wynika z bardzo małej liczebności grupy (spowodowanej pomyłką badaczy) otrzymującej paliperydon w tej dawce w ramach badania *Gopal 2010*. W związku z tym, interpretacja wyniku dla paliperydonu w dawce 150 mg eq. może być utrudniona, choć obserwowany trend (zwiększania wielkości różnic wobec placebo wraz z dawką leku) wskazuje na poprawę objawów choroby także w przypadku najwyższej dawki. Korzystny efekt leku obserwowano również w przypadku oceny objawów pozytywnych oraz negatywnych choroby, wyrażonych zmianą poszczególnych podskal i domen PANSS. Lek wpływał również na poprawę codziennych problemów oraz wyników leczenia pacjentów, co zostało ocenione za pomocą skali PSP. Poza dawką 25 mg eq., dla której nie stwierdzono istotnych różnic wobec placebo w zmianie wyniku tej skali, obserwowano istotnie wyższą skuteczność leku w dawce 50 oraz 100 mg eq. (wynik metaanalizy). Również lek w dawce 150 mg eq. istotnie wpływał na poprawę wyniku skali PSP, jednak dane pochodziły tylko z jednego badania, więc wiarygodność tego porównania jest nieco niższa niż wyników z metaanaliz. W przypadku kolejnego punktu końcowego, jakim był wynik skali CGI-S, zmiany od wartości wyjściowej w grupie leku oraz placebo zaprezentowano w postaci median, co uniemożliwiło metaanalizę danych z kilku badań. Porównanie poszczególnych dawek z placebo wykazało jednak korzystny efekt aktywnego leczenia, gdyż dla każdego z takich porównań w przynajmniej jednym przedstawiającym je badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami. W badaniach porównujących lek z placebo wykazano również istotny wpływ paliperydonu na zwiększenie prawdopodobieństwa wystą-

pienia odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako przynajmniej 30% redukcja całkowitego wyniku skali PANSS), co zostało potwierdzone wynikami przeprowadzonych metaanaliz. Istnieją również dowody na to, że lek w znamienny sposób wydłuża czas do wystąpienia nawrotu choroby (*Hough 2010*), oraz poprawia jakość snu leczonych nim chorych (*Pandina 2010*).

Paliperydon pod względem struktury chemicznej jest związkiem bardzo podobnym do rysperydonu, gdyż jest w istocie jednym z jego metabolitów – 9-hydroksy-rysperydonem (*Pandina 2011*). Z tego powodu można założyć, że skuteczność obu leków będzie podobna. Odnalezione badania bezpośrednio porównujące paliperydon z rysperydonem, *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*, miały na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (badanie typu *noninferiority*) paliperydonu podawanego w postaci iniekcji domięśniowej, od rysperydonu administrowanego w ten sam sposób. W przypadku oceny głównego punktu końcowego, jakim była zmiana całkowitego wyniku skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych, w obydwu grupach (rysperydon vs paliperydon) wykazano poprawę objawów choroby, jednak uzyskana w metaanalizie średnia ważona różnica zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* wykazano jednak, że paliperydon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon w poprawie objawów schizofrenii (w próbie *Fleischhacker 2012* kryterium *non-inferiority* nie zostało spełnione, ale zastosowano tam suboptymalną dawkę inicjującą paliperydonu, przez co nie osiągnięto wymaganego stężenia w osoczu). W przypadku pozostałych punktów końcowych (zmiana wyników poszczególnych domen skali PANSS, zmiana wyników skali PSP, CGI-S i SDS oraz odpowiedź na leczenie) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (rysperydon vs paliperydon).

Pomimo podobnej skuteczności obydwu leków, można wymienić kilka czynników przemawiających na korzyść paliperydonu: lek podaje się raz w miesiącu (w przeciwieństwie do rysperydonu, administrowanego co 14 dni), leczenie paliperydonem w postaci domięśniowej nie wymaga doustnej suplementacji, a także jego metabolizm przebiega z minimalnym udziałem enzymu P450, co ogranicza możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami. Paliperydon w głównej mierze metabolizowany jest w nerkach, więc upośledzenie czynności wątroby nie wpływa na jego metabolizm, jednak należy zachować ostrożność w przypadku chorych z niewydolnością nerek (*Pandina 2011*, *Urichuk 2008*). Domięśniowy paliperydon wykazuje skuteczne działanie przeciwpsychotyczne już w kilka dni po podaniu pierwszej dawki, co potwierdzono w analizie *post-hoc* do badania *Pandina 2010* (*Bossie 2011*). Ponadto terapia paliperydonem w długoterminowej ocenie nie traci swej skuteczności, a profil bezpieczeństwa pozostaje akceptowalny i jest podobny do obserwowanego w początkowym etapie stosowania paliperydonu – obserwacje zaprezentowane w wynikach dodatkowej, 52-tygodniowej fazy do badania *Hough 2010* (*Gopal 2011*). Wykazano również, że paliperydon jest równie skuteczny i bez-

pieczny w populacji chorych ze znaczącym lub ciężkim stopniem zaawansowania choroby, jak w populacji ogólnej (*Alphs 2011*). Nie wykazano również, aby lek miał inną skuteczność u chorych z niedawno postawioną diagnozą schizofrenii  $\leq$  5 lat, publikacja *Bossie 2011a* i *Sliwa 2012*, do badań *Pandina 2010* i *Hough 2010*).

Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla wszystkich działań niepożądanych prezentowanych w analizowanych próbach klinicznych, zarówno dotyczących porównania paliperydonu z placebo, jak również z rysperydonem. Badania te w sposób opisowy prezentowały wyniki dotyczące bezpieczeństwa, jednak częstość występowania większości działań niepożądanych została przedstawiona na wykresach, konieczne więc było odczytanie tych danych za pomocą specjalnego programu komputerowego. Większość działań niepożądanych występowała równie często w grupie paliperydonu, co w grupie placebo, jedynie w kilku przypadkach (dla niektórych dawek leku) zaobserwowano istotne różnice pomiędzy tymi grupami. Istotnie częściej w grupach paliperydonu obserwowano ból kończyn, ból w miejscu iniekcji, nadmierne napięcie mięśniowe, uspokojenie polekowe, zwiększenie masy ciała, działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym, reakcje w miejscu iniekcji oraz wzrost stężenia prolaktyny (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn). W przypadku placebo, znamienne częściej niż w grupie aktywnej interwencji obserwowano depresję, wystąpienie objawów schizofrenii, zaburzenia psychotyczne, pacjenci otrzymujący placebo również częściej przerywali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Paliperydon w postaci domięśniowej charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa do rysperydonu podawanego domięśniowo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania TEAEs ogółem, a także zgonów. Spośród poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice w częstości ich występowania odnotowano dla akatyzji, oraz dla hiperkinezy, które występowały znamienne rzadziej w przypadku zastosowania paliperydonu., a także dla ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji, które występowało częściej w grupie paliperydonu.

W przypadku poszerzonej oceny bezpieczeństwa najczęściej (powyżej 5%) występującymi działaniami niepożądanymi były: bezsenność, ból głowy, wystąpienie objawów schizofrenii, lęk, zwiększenie masy ciała oraz zapalenie nosogardzieli. Porównanie dwóch miejsc iniekcji wykazało, że podanie leku w mięsień pośladkowy jest nieco lepiej tolerowane niż w mięsień naramienny, jednak w przypadku tej drugiej iniekcji szybciej osiągnięte jest terapeutyczne stężenie leku we krwi (dlatego zaleca się, by pierwsze dwie dawki podawać w ten mięsień).

### 2.13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

W trakcie przeprowadzania oceny technologii medycznej zidentyfikowano następujące ograniczenia dotyczące danych źródłowych oraz wykonanych obliczeń i wniosków:

- W przypadku porównania z placebo w poszczególnych próbach klinicznych przedstawiono oddzielną ocenę dla różnych dawek paliperydonu, co nie odzwierciedla praktyki klinicznej, gdyż chorzy otrzymywali stałą dawkę, a nie dostosowywana do objawów – tzn. część mogła otrzymać za wysoką, a część za niską. Jedynie w badaniu *Hough 2010* stosowano ten lek w indywidualnie dopasowanych dawkach, co z kolei uniemożliwiło jego porównanie z wynikami pozostałych prób klinicznych. Dane z tego badania były włączone do metaanalizy jedynie w przypadku oceny ryzyka wystąpienia jakichkolwiek oraz poważnych działań niepożądanych, ponieważ w pozostałych badaniach dane dotyczące tych punktów przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych leczonych paliperydonem (bez podziału na dawki).
- W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano nie mniejszą skuteczność paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, podczas gdy w badaniu *Fleischhacker 2012* kryterium „noninferiority” nie zostało spełnione – paliperydon okazał się mniej skuteczny od rysperydonu, jednak należy zaznaczyć, że w tej próbie stosowano mniejsze dawki paliperydonu (25, 50, 75 lub 100 mg eq., a w pozostałych próbach 50, 100 lub 150 mg eq.) i średnia dawka tego leku była o około połowę mniejsza niż w pozostałych (63,5 mg eq. vs > 100 mg eq.), podczas gdy średnie dawki rysperydonu były zbliżone we wszystkich badaniach, ponadto w badaniu tym zastosowano suboptymalną dawkę inicjującą paliperydonu, przez co nie osiągnięto wymaganego stężenia leku.
- W niektórych badaniach dane dotyczące pojedynczych działań niepożądanych przedstawione były na wykresach, w związku z tym konieczne było ich odczytanie, co wprowadza ryzyko niedokładnego oszacowania tych danych.
- W przypadku wyników ciągłych w niniejszym raporcie jako miarę efektu pomiędzy lekiem a placebo zastosowano prostą różnicę średnich, bez dopasowywania do innych parametrów, natomiast autorzy badań do statystycznej oceny wyników wykorzystywali model ANCOVA z czynnikami dopasowania, w związku z tym w analizie niektórych punktów końcowych (np. porównanie zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej negatywne objawy pomiędzy grupą leczoną 25 mg eq. paliperydonu a grupą placebo w badaniu *Nasrallah 2010*) pojawia się niezgodność istotności wykonanych obliczeń z wynikami pochodzącymi bezpośrednio z badań.



- W większości badań dotyczących porównania z placebo (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Nasrallah 2010* i *Pandina 2010*) istotność statystyczną zdefiniowano na poziomie 0,05, jedynie w próbie klinicznej *Kramer 2010* granica istotności statystycznej wynosiła 0,1.
- W publikacji *Gopal 2010* podano informację, że w tej próbie klinicznej nastąpił błąd w schemacie podawania leku (zaburzona została liczba pacjentów w grupie otrzymującej 150 mg eq. paliperydonu). W publikacji nie przedstawiono danych dotyczących oceny skuteczności dla tej grupy (podano jedynie wartość zmiany wyniku skali PANSS).
- W badaniu *Fleischhacker 2012* z analizy ITT wykluczono dane pochodzące od pacjentów z dwóch ośrodków, z Węgier (n = 2) i Polski (n = 53), z powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP), nie wykluczono jednak danych od 177 pacjentów, którym w wyniku błędu w interaktywnym systemie głosowym podano placebo zamiast rysperydonu w 8 dniu badania (błąd ten nie został uznany za poważne złamanie protokołu).
- Z powodu braku niektórych danych w badaniu *Gopal 2010* (brak SD zmian, brak szczegółowej istotności prezentowanych wyników, brak wartości końcowych) konieczne było samodzielne obliczenie pośrednich danych lub korzystanie z informacji z innych przeglądów systematycznych (*Citrome 2010*).



## 2.14 Wnioski końcowe

Paliperydon, aktywny metabolit rysperydonu, w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzyknień domięśniowych, jest istotnie skuteczniejszy od placebo w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, co zostało potwierdzone w wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem.

Jest on także jest nie mniej skuteczny niż rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu, przy czym umożliwia kontrolę objawów schizofrenii bez konieczności doustnej suplementacji i jest administrowany rzadziej – jeden raz w miesiącu, podczas gdy rysperydon wymaga stosowania co 14 dni. Jest to szczególnie ważne w populacji chorych, gdzie te leki znajdują zastosowanie w polskich warunkach, tj. u pacjentów, u których doszło do nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy.

Obydwa leki charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa, chociaż w przypadku paliperydonu obserwowano znamienne częściej ból w miejscu iniekcji, natomiast u chorych leczonych rysperydonem istotnie częściej występowały akatyzja oraz hiperkinezy.

### 3 Piśmiennictwo

- Aleman 2003** Aleman A, Kahn RS, Selten J. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 2003;60 (6):565-571.
- Alphs 2011** Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. 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. Ann Gen Psychiatry 2011; 10 (1):12.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Araszkiewicz 2006** Araszkiewicz A. Schizofrenia w Polsce. Biała księga. Menedżer Zdrowia 2006; 3: 82-86.
- AWMSG 2011** All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – Advice no. 1611. Paliperidone palmitate (Xeplion®) Listopad 2011.
- Barnes 1989** Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 1989;154:672-676.
- Beneke 1992** Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. Pharmacopsychiatri 1992;25 (4):171-176.
- Biała księga 2011** Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011. Dostępne online pod adresem: [http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie\\_psychiczne\\_Biala\\_Ksiega\\_2011\\_rok.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf). Data ostatniego dostępu: 29 listopada 2012 r.
- Bossie 2011** Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Fu DJ, Alphs L. 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 2011; 11:79.
- Bossie 2011a** Bossie CA, Fu D-J, Sliwa JK, Alphs L, Ma Y-W. Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2011;1 (4):111–124.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26 (1):53-77.
- CADTH 2011** Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Paliperidone Palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.) Indication: Schizophrenia. CEDAC Final Recommendation, 25 kwietnia, 2011
- Carter 2012** Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. Drugs 2012; 72 (8):1137-1160.
- Caspi 2005** Caspi A, Moffitt T, Cannon M, et al. Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. Biological Psychiatry. 2005;57 (10):1117-1127.

- ChPL Rispolept Consta 2010** Rispolept Consta 12,5; 25; 37,5; 50mg mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 25.05.2010.
- ChPL Xeplion 2011** Xeplion 25, 50, 75 oraz 100 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Charakterystyka Produktu Leczniczego 12/10/2011 Xeplion - EMEA/H/C/002105 -II/0001 z dnia 8 grudnia 2011 r.
- Ciliberto 2005** Ciliberto N, Bossie CA, Urioste R, Lasser RA. Lack of impact of race on the efficacy and safety of long-acting risperidone versus placebo in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20 (4):207-212.
- Citak 2006** Citak S, Oral ET, Aker AT, Senocak M. Reliability and validity of the schedule for deficit syndrome in schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg* 2006;17 (2):115-127.
- Citrome 2010** Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int. J. Clin. Pract.* 2010;64 (2):216-239.
- Cook 1997** Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126 (5):376-80.
- Coppola 2012** Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012;12 (1):26.
- Czernikiewicz 2008** Czernikiewicz A. Zaburzenia językowe jako syndrom schizofrenii. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008; 3, 3-4: 141-146.
- De Hert 2012** De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26 (9):733-759.
- De Leon 2010** de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics.* 2010;51 (1):80-8.
- DMA 2012** <http://medicinpriser.dk/> Data ostatniego dostępu: 24.01.2012 r.
- EDT 2010** Elan Drug Technologies. Dostępne w Internecie: [http://www.elandrugtechnologies.com/nanocrystal\\_technology](http://www.elandrugtechnologies.com/nanocrystal_technology). Data ostatniego dostępu 25 października 2010 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Xeplion (paliperidone). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002105/human\\_med\\_001424.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002105/human_med_001424.jsp&mid=WCOB01ac058001d124). Data ostatniego dostępu: 28.11.2012 r.
- EudraVigilance 2012** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/substance/PALIPERIDONE.pdf>. Data ostatniego dostępu: 28.11.2012 r.
- FDA 2012** Dostępne on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022264s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022264s005lbl.pdf). Data ostatniego dostępu: 28.11.2012 r.

- FDA 2012a** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS). Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 28.11.2012 r.
- Fleischhacker 2009** Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. Br J Psychiatry Suppl. 2009;52:S29-36.
- Fleischhacker 2012** Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2011;1-12.
- Gabryel 2008** Gabryel B. Zaburzenia szlaku sygnałowego Wnt w patogenezie schizofrenii. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 3-4: 133-140.
- Gahr 2011** Gahr M, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C, Lepping P, Freudenmann RW. Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? Drug Des Devel Ther. 2011;5:125-46.
- Gharabawi 2005** Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, Turkoz I, Rodriguez S, Chouinard G. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. Schizophr. Res 2005;77 (2-3):119-128.
- Gopal 2008** Gopal S, Lindenmayer JP, Hough D, Melkote R, Lim P, Eerdeken M. Safety and tolerability of the investigational antipsychotic paliperidone palmitate injected in the deltoid or gluteus muscle in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2008; 63 (suppl 1): 285S.
- Gopal 2010** Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, Eerdeken MH, Brown DW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. Int Clin Psychopharmacol 2010;25 (5):247-256.
- Gopal 2011** Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol 2011; 25 (5):685-697.
- Gopal 2011a** Gopal S, Pandina G, Lane R, Nuamah I, Remmerie B, Coppola D, Hough D. A Post-hoc Comparison of Paliperidone Palmitate to Oral Risperidone During Initiation of Long-acting Risperidone Injection in Patients with Acute Schizophrenia. Innov Clin Neurosci 2011; 8 (8):26-33.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- HAS 2012** Commission de la Transparence. Avis 1 er février 2012 Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 16 novembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 1 février 2012. XEPLION 25, 50, 75, 100, 150 mg suspension injectable à libération prolongée. Dostępne online pod adresem:  
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Paliperidone%20palmitate%20%28Xeplion%29%20FAR.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 30 listopada 2012 r.

- Hauser 2007** Hauser J. Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych w schizofrenii. *Psychiatria* 2007; tom 4, nr 4.
- Hauser 2009** Hauser J, Dmitrzak-Węglarz M. W poszukiwaniu genów schizofrenii. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2009; 4, 1: 1-9.
- Henquet 2005** Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005;330 (7481):11.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hough 2008** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens M. Paliperidone palmitate, an injectable antipsychotic in prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2008;63 (suppl 1):285S.
- Hough 2008** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens M. Paliperidone palmitate, an injectable antipsychotic in prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (suppl 1): 285S
- Hough 2009** Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, Melkote R, Lim P, Herben V, Yuen E, Eerdekens M. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33 (6):1022-1031.
- Hough 2010** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116 (2-3):107-117.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17 (1):1-12.
- Janno 2005** Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005;5 (1):5.
- Jarema 2003** Jarema M. Nowe leki neuroleptyczne – zmiany w leczeniu schizofrenii. *Przew Lek* 2003;6 (3):92-99.
- Jarema LPIIG 2012** Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. Wersja poprawiona: 31.01.2012 rok.
- Kane 2009** Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *The British Journal of Psychiatry* 2009 listopad;195 (52):S63-S67.
- Kapur 2001** Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158 (3):360-9.
- Kay 1987** Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13 (2):261-276.

- Kim 2012** Kim SW, Chung YC, Lee YH, Lee JH, Kim SY, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27 (5):267-74.
- Kokoszka 2007** Kokoszka A. Szansa na poprawę skuteczności leczenia schizofrenii i depresji? Przegląd wyników badań suplementacji omega 3 wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. *Przew Lek* 2007; 9:20-26.
- Koola 2012** Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *Journal of Dual Diagnosis* 2012; 8 (1):50-61.
- Kozma 2011** Kozma CM, Slaton T, Dirani R, Fastenau J, Gopal S, Hough D. 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). *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (8):1603-1611.
- Kramer 2009** Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Lin Y, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharm* 2009, in press.
- Kramer 2009a** Kramer M, Litman R, Hough D, et al. A 9-week, placebo-controlled study in schizophrenia patients: efficacy and safety of the long-acting injectable agent, paliperidone palmitate (poster no. NR4-072). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 3-8 May 2008, Washington DC, USA.
- Kramer 2010** Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13 (5):635-647.
- Leucht 2012** Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. DOI:10.1002/14651858.CD008016.pub2.
- Li 2010** Li H, Rui Q, Ning X. A comparative randomized, open-label, rater-blinded study of paliperidone palmitate and risperidone long acting injectable therapy in patients with schizophrenia. 27th Congress of International College of Neuropsychopharmacology, 6-10 June 2010, Hong Kong, China.
- Li 2011** Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (4):1002-1008.
- Lindenmayer 1994** Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1994;65 (4):299-322.
- Malaspina 2001** Malaspina D, Goetz RR, Friedman JH, et al. Traumatic Brain Injury and Schizophrenia in Members of Schizophrenia and Bipolar Disorder Pedigrees. *Am J Psychiatry*. 2001;158 (3):440-446.
- Marder 1997** Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (12):538-546.

- Masiak 2004** Masiak M, Loza B. Podstawowe wymiary zaburzeń schizofrenicznych w oparciu o pomiar skalami PANSS i SAPS/SANS. Zróżnicowanie i porównanie trafności pomiarowej PANSS i SAPS/SANS. *Psychiatr. Pol* 2004;38 (5):795-808.
- McGrath 2004** McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2004;2:13.
- Meder 2004** Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. *Przew Lek* 2004;5:52-59.
- Meder 2008** Meder J, Tyszkowski M, Jarema M, Araszkiewicz A, Szafranski T. Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej *Psychiatria Polska* 2008,XLII,(6), s. 859–873.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354 (9193):1896-900.
- Morosini 2000** Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101 (4):323-329.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/10/2012** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.76. Dostępne on-line pod adresem: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/booktabs.html>
- Nasrallah 2008** Nasrallah HA, Gopal S, Quiroz JA, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate, an investigational long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia. *American Psychiatric Association Annual Meeting*, : bstracts: 176 (NR4-036). APA, 2008 (<http://www.psych.org/am2008newresearch>).
- Nasrallah 2008** Nasrallah HA, Gopal S, Quiroz JA, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate, an investigational long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia. In *American Psychiatric Association 2008 Annual Meeting: New Research Abstracts*: 176 (NR4-036).
- Nasrallah 2010** Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35 (10):2072-2082.
- Newton 2012** Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motammarri B, Norrie P, Parker R, Schreiner A. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (4):559-567.
- NFZ 05/2012** Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r.



- NICE 2010** Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care – updated edition. 2010. Dostępne online pod adresem: <http://publications.nice.org.uk/schizophrenia-cg82/guidance> Data ostatniego dostępu: 24.01.2012 r.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Nussbaum 2012** Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296 .pub2.
- Nussbaum 2012a** Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 (6):1124-1127.
- Olivares 2011** Olivares JM, Pinal B, Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia. *Neuropsychiatry* 2011; 1 (3):275-289.
- Pandina 2010** Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30 (3):235-244.
- Pandina 2011** Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35 (1):218-226.
- Park 2012** Park CH, Park TW, Yang JC, Lee KH, Huang GB, Tong Z, Park MS, Chung YC. No negative symptoms in healthy volunteers after single doses of amisulpride, aripiprazole, and haloperidol: a double-blind placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27 (2):114-20.
- PBAC 2010** Public Summary Document PBAC Meeting Paliperidone palmitate, aqueous suspension for injection, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg, pre-filled syringe, Invega® Sustenna™. Listopad 2010.
- Pedersen 2006** Pedersen CB, Mortensen PB. Are the Cause(s) Responsible for Urban-Rural Differences in Schizophrenia Risk Rooted in Families or in Individuals? *Am. J. Epidemiol*. 2006;163 (11):971-978.
- Poland 2001** Review of Volume 1 of DSM-IV sourcebook by Thomas A Widiger, Allen J. Francis, Harold Alan Pincus (editors). American Psychiatric Press, 1994. Reviwed by Jeffrey S. Poland, *Metapsychology Online Reviews*: Apr 7th 2001, Volume 5, Issue 14.
- Poland 2002** DSM-IV Sourcebook Volume 2 by Thomas A. Widiger, Allen J. Francis, Harold Alan Pincus, Ruth Ross, Michael B. First, Wendy Wakefield Davis (editors). American Psychiatric Association, 1996. Review by Jeffrey Poland, Ph.D. on Feb 25th 2002.
- Rybakowski 2009** Rybakowski J. Co nowego w diagnostyce i leczeniu chorób afektywnych i schizofrenii. *Przew Lek* 2009; 1:187-194.
- Seeman 2005** Seeman P. An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2005;162 (10):1984-5.
- Sliwa 2011** Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphas L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed



schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:375–385.

- Sliwa 2011a** Sliwa JK, Bossie C, Fu DJ, et al. Tolerability and efficacy of paliperidone palmitate vs. risperidone long-acting therapy in subjects with recently diagnosed schizophrenia. 13th International Congress on Schizophrenia Research, 2-6 April 2011, Colorado Springs, Colorado, USA.
- Sliwa 2012** Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphas L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:375–385.
- Sliwa 2012a** Sliwa J, Turkoz I, Fu DJ, et al. Effect of body mass index on metabolic events in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone (abstract NR6-11). 165th Annual Meeting of American Psychiatric Association, 5-9 May 2012, Philadelphia, PA.
- SMC 2011** Scottish Medicines Consortium 713/11 paliperidone palmitate (Xeplion). Resubmission. 7 listopada, 2011. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/713\\_11\\_paliperidone\\_palmitate\\_Xeplion/paliperidone\\_palmitate\\_Xeplion\\_Resubmission](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/713_11_paliperidone_palmitate_Xeplion/paliperidone_palmitate_Xeplion_Resubmission)  
Data ostatniego dostępu: 30 listopada 2012 r.
- Urichuk 2008** Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr. Drug Metab.* 2008;9 (5):410-418.
- Ware 1992** Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care.* 1992;30 (6):473-483.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- WHO 2012** World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>  
data ostatniego dostępu: 4 grudnia 2012.

# Załączniki

Rozdział

IV

## 4.1 Opisy komparatorów

### 4.1.1 Opis komparatora – Rispolept Consta® (rysperydon)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 25 maja 2010 roku (*ChPL Rispolept Consta 2010*).

#### 4.1.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10582.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 22.05.2007/08.07.2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 25.05.2010.

#### 4.1.1.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwpsychotyczne.

#### 4.1.1.3 Kod ATC

N05AX08.

#### 4.1.1.4 Dostępne preparaty

Risplept Consta, 25 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Risplept Consta, 37,5 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Risplept Consta, 50 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

#### 4.1.1.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

##### Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznych D<sub>2</sub>. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H<sub>1</sub> i receptorami  $\alpha$ -2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Choć rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

#### 4.1.1.6 Wskazania

Produkt Rispolept Consta jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

#### 4.1.1.7 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli

###### Dawka początkowa:

Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie.

U pacjentów przyjmujących stałą dawkę rysperydonu doustnie przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć następujący schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniejszą doustnego rysperydonu podawanego doustnie powinni otrzymywać 25 mg produktu Rispolept Consta, natomiast u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami należy rozważyć większą dawkę produktu Rispolept Consta – 37,5 mg.

U pacjentów nieprzyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie, należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia rysperydonem doustnie – przed wyborem początkowej dawki domięśniowej. Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg produktu Rispolept Consta co dwa tygodnie. U pacjentów

leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć większą dawkę produktu Rispolept Consta – 37,5 mg.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia po wykonaniu pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta.

Rispolept Consta nie powinien być stosowany w ostrym pogorszeniu schizofrenii bez zapewnienia wystarczająco skutecznej terapii doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta.

#### Dawka podtrzymująca:

Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie.

Dla niektórych pacjentów może być korzystne podanie większej dawki – 37,5 mg lub 50 mg. Dawek nie należy zwiększać częściej, niż raz na 4 tygodnie. Wyników zwiększenia dawki należy oczekiwać najwcześniej po trzech tygodniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści po podaniu dawki 75 mg. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg podawanych co dwa tygodnie.

#### **Pacjenci w wieku podeszłym**

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. U pacjentów nie przyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie zalecana dawka wynosi 25 mg produktu Rispolept Consta co dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę doustnego rysperydonu przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć poniższy schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniej doustnego rysperydonu powinni otrzymywać 25 mg produktu Rispolept Consta, natomiast u pacjentów leczonych wyższymi doustnymi dawkami należy rozważyć wyższą dawkę produktu Rispolept Consta – 37,5 mg.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu. Dane kliniczne dotyczące zastosowania produktu Rispolept Consta u osób w podeszłym wieku są niewystarczające. Produkt Rispolept Consta należy stosować z ostrożnością u osób w podeszłym wieku.

### **Zaburzenia czynności nerek i wątroby**

Nie przeprowadzono badań produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

W przypadku konieczności zastosowania produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się podanie doustnie rysperydonu w dawce początkowej 0,5 mg dwa razy na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. W drugim tygodniu można stosować dawkę 1 mg dwa razy na dobę lub 2 mg raz na dobę. W przypadku, gdy dawka wynosząca co najmniej 2 mg na dobę jest dobrze tolerowana, produkt Rispolept Consta można podawać w postaci wstrzyknięć w dawce 25 mg co dwa tygodnie.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu.

### **Dzieci i młodzież**

Produktu Rispolept Consta nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

### **Sposób podawania**

Produkt Rispolept Consta należy podawać co dwa tygodnie w głębokiej, domięśniowej iniekcji w mięsień naramienny lub pośladkowy, używając w tym celu odpowiedniej bezpiecznej igły. Do iniekcji w mięsień naramienny należy użyć 1-calowej igły dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jedno, raz w drugie ramię. Do iniekcji w mięsień pośladkowy należy użyć 2-calowej igły, dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jeden, raz w drugi pośladek. Produktu nie wolno wstrzykiwać dożylnie.

#### ***4.1.1.8 Przeciwwskazania***

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### ***4.1.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania***

U pacjentów, którzy nie przyjmowali nigdy wcześniej rysperydonu w żadnej postaci zaleca się sprawdzenie tolerancji za pomocą doustnej postaci rysperydonu zanim rozpocznie się leczenie produktem Rispolept Consta.

### **Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem**

Stosowanie produktu Rispolept Consta u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie było przedmiotem badań, dlatego nie jest on wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów.

Produkt Rispolept Consta nie jest wskazany w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

### **Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem**

W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z doustnie podawanym rysperydonem, kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, umieralność wynosiła 4,0% dla pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% dla pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7: 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi występuje również nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo w jakim stopniu te wnioski dotyczą zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym w odniesieniu do niektórych cech pacjentów.

### **Jednoczesne stosowanie z furosemidem**

W badaniach klinicznych doustnych postaci produktu Rispolept, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej umieralności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną umieralność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie było związane z podobnymi obserwacjami.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawania rysperydonu jednocześnie z innymi silnymi diuretykami. Zwiększona umieralność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na umieralność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

#### **Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (z ang. *Cerebrovascular Adverse Events, CVAE*)**

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotne zwiększenie częstości ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych na grupach głównie starszych osób (wiek > 65 lat) z demencją, wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (poważne i nie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Produkt Rispolept Consta należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

#### **Niedociśnienie ortostatyczne**

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy leczenia. Klinicznie istotne niedociśnienie obserwowano po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych na nadciśnienie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (np.: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, zaburzenia naczyniowo-mózgowe). Należy ocenić ryzyko/korzyści dalszej terapii produktem Rispolept Consta, gdy istotnie kliniczne niedociśnienie się utrzymuje.

#### **Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe**

Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka późnych dyskinez. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych



i przedmiotowych późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia wszelkimi lekami przeciwpsychotycznymi.

### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas kuracji lekami przeciwpsychotycznymi złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. W takim przypadku należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym rysperydonu.

### **Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego**

W przypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu Rispolept Consta, pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego, lekarze powinni rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Rysperydon może zaostrzyć przebieg choroby Parkinsona. U obu grup może występować zwiększone ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego i zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne w obu grupach pacjentów; ci pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Objawy zwiększonej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne mogą obejmować: splątanie, zaburzenie świadomości, niestabilność postawy z częstymi upadkami, które towarzyszą objawom pozapiramidowym.

### **Hiperglikemia**

Podczas leczenia produktem Rispolept Consta, w bardzo rzadkich przypadkach, stwierdzano hiperglikemię lub zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy.

U pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej.

### **Hiperprolaktynemia**

Badania hodowli tkankowych wskazują, że rozwój ludzkich nowotworów piersi może być stymulowany przez prolaktynę. Chociaż nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku.

Rispolept Consta należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub guzami prolaktynozależnymi.

### **Wydłużenie odstępu QT**

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Jednak podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zaleca się ostrożność w przypadku przepisywania rysperydonu u pacjentów z chorobami układu krążenia, wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, bradykardią, zaburzeniami elektrolitowymi (niedoborem potasu lub magnezu), które mogą zwiększać ryzyko arytmii oraz jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

### **Drgawki**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżyć próg drgawkowy.

### **Priapizm**

W związku z działaniem blokującym receptor alfa-adrenergiczny podczas leczenia rysperydonem może wystąpić priapizm.

### **Regulacja temperatury ciała**

Lekiem przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przepisywania produktu Rispolept Consta pacjentom, u których mogą wystąpić warunki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.

### **Zwiększenie masy ciała**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, pacjentów należy poinformować o możliwym zwiększeniu masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

**Zaburzenia czynności nerek i wątroby**

Przeprowadzono badania nad rysperydonem podawanym doustnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, jednakże w przypadku produktu Rispolept Consta nie wykonywano takich badań, dlatego należy zachować ostrożność podając go pacjentom z tej grupy.

**Podawanie leku**

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu Rispolept Consta do naczynia krwionośnego.

**Substancje pomocnicze**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. właściwie jest wolny od sodu.

**4.1.1.10 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Preparat *Rispolept Consta* refundowany jest ze środków publicznych; sposób odpłatności: ryczałt (MZ 26/10/2012).

## 4.2 Status refundacyjny preparatów rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu dostępnych w warunkach polskich

Tabela 232. Status refundacyjny preparatów rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu, dostępnych w warunkach polskich (MZ 26/10/2012).

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Risperidonum	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 50 mg	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt
	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 37,5 mg	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt
	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt

## 4.3 Opis skal uwzględnionych w raporcie

### 4.3.1 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DSM-IV to wydanie czwarte klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA, z ang. *American Psychiatric Association*). Istnieje polskie tłumaczenie tej skali w publikacji „Kryteria Diagnostyczne według DSM-IV-TR” pod redakcją prof. Jacka Wyciórki z Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Na maj 2013 roku zaplanowano wydanie DSM-V. Pierwszy raz DSM-I opublikowano w 1952 roku.

DSM-IV ułatwia diagnozę psychiatryczną, przewidywanie przebiegu choroby oraz planowanie leczenia. DSM-IV zakłada 5 wymiarów klasyfikacji:

- oś I – zaburzenia kliniczne;
- oś II – zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe;
- oś III – stany ogólnomedyczne;
- oś IV – problemy psychospołeczne i środowiskowe;
- oś V – poziom przystosowania.

Dodatkowo diagnozę uzupełnia się o ocenę psychodynamiczną (ocena możliwości radzenia sobie z lękiem, opis przyczyn powodujących i utrzymujących stan chorobowy), rozpoznanie różnicowe (wykluczenie występowania i wpływu innych chorób), rokowanie (analiza możliwości obrazu choroby i jej wyleczenia), plan leczenia (sposób i przebieg leczenia). Należy uwzględnić funkcjonowanie w zakresie życia psychicznego, społecznego i zawodowego (*Poland 2001 i 2002*).

### 4.3.2 ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO (*World Health Organization*) w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku.

Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (*WHO 2012*).

### 4.3.3 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Ocena według skali PANSS oparta jest na informacjach zebranych w krótkim 45-50-minutowym, częściowo strukturalizowanym wywiadzie z rodziną, znajomymi, lekarzem prowadzącym (jeśli pacjent jest hospitalizowany) oraz z samym pacjentem i porównaniu danych ze skalą, która składa się z 30 pozycji różnych objawów psychopatologicznych ocenianych w 7-stopniowym nasileniu. Skala ta zawiera 18 pozycji ze skali BPRS (z ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) oraz 12 pozycji ze skali PRS (z ang. *Psychopathology Rating Schedule*). Każda pozycja zawarta w kwestionariuszu PANSS jest opatrzona kompletną definicją, opisem 7-stopniowej oceny, która reprezentuje wzrost nasilenia poziomów psychopatologii (1- brak; 2 – minimalny; 3 – łagodny; 4 – umiarkowany; 5 – umiarkowany/ciężki; 6 – ciężki; 7 – ekstremalnie ciężki). Szczegółowe definicje poszczególnych stopni oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 233. Definicje wartości punktowych nadawanych czynnikom skali PANSS (wg Kay 1987).

Wartość punktowa	Opis słowny	Definicja
1	brak	Brak danego objawu w obrazie choroby.
2	minimalny	Nasilenie, przy którym obecność patologii można kwestionować, uznać za ledwo zauważalną; podejrzenie patologii albo maksymalne nasilenie danej cechy uważane za normę.
3	łagodny	Stopień, w którym obecność patologii jest niekwestionowana, jednak nie ujawnia się ona w życiu pacjenta i nie przeszkadza w jego codziennym funkcjonowaniu.
4	umiarkowany	Zaawansowanie patologii przy którym objawy występują okresowo lub też gdy wpływa ona na codzienne funkcjonowanie pacjenta w niewielkim stopniu.
5	umiarkowany/ciężki	Nasilenie objawu przy którym odczuwany jest wyraźny jego wpływ na życie chorego, jednak pozostające pod kontrolą pacjenta.
6	ciężki	Patologia, która objawia się bardzo często, jej charakter przeszkadza w życiu codziennym oraz powoduje potrzebę częstej pomocy zewnętrznej (z ang. <i>direct supervision</i> ).
7	ekstremalnie ciężki	Znacznie nasiloną patologią, której objawy w drastyczny sposób upośledzają wszystkie albo większość aspektów życia chorego, wymagają bliskiego wsparcia oraz pomocy w wielu obszarach.

Powyższe kryteria oceny odnoszone są indywidualnie do każdego z 30 elementów, pogrupowanych oryginalnie w 3 podskale – oceniającą objawy pozytywne (inaczej wytwórcze), negatywne oraz ogólną skalę psychopatologiczną (z ang. *General Psychopathology Scale*). Czynniki zgrupowane w poszczególnych podskalach zestawione zostały w poniższej tabeli (Masiak 2004).

Tabela 234. Podskale objawów wytwórczych, negatywnych oraz ogólnej skali psychopatologicznej wyróżnione w ramach skali PANSS (wg Kay 1987).

Symbol czyn- nika	Czynnik
<b>Podskala objawów pozytywnych</b>	
P1	urojenia
P2	dezorganizacja myślenia koncepcyjnego
P3	omamy
P4	podniecenie
P5	wielkościowość
P6	podejrzliwość
P7	wrogość
<b>Podskala objawów negatywnych</b>	
N1	stępienie afektywne
N2	wycofanie emocjonalne
N3	zubożenie kontaktu
N4	bierno-apatyczne wycofanie społeczne
N5	trudności w myśleniu abstrakcyjnym
N6	brak spontaniczności i płynności konwersacji
N7	stereotypowe myślenie
<b>Ogólna skala psychopatologii</b>	
G1	troska o zdrowie
G2	lęk
G3	poczucie winy
G4	napięcie
G5	manieryzmy i pozy
G6	depresyjność
G7	spowolnienie ruchowe
G8	brak współpracy
G9	niezwykłe treści myślenia
G10	dezorientacja

Symbol czyn- nika	Czynnik
G11	zubożenie uwagi
G12	brak oceny i wglądu
G13	zaburzenie woli
G14	osłabienie kontroli impulsów
G15	zaabsorbowanie wewnętrzne
G16	aktywne unikanie kontaktów społecznych

Skala PANSS jest powszechnie używana w badaniach dotyczących schizofrenii, niejednokrotnie jako metoda referencyjna (Masiak 2004).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji wiąże się z pogorszeniem stanu chorego.

#### PANSS Marder factor scores

W związku ze złożonym obrazem psychopatologicznym choroby jaką jest schizofrenia oraz jej bogatą symptomatyką, stosowane są modyfikacje skali PANSS, polegające na odmiennym od wyjściowego podziale ocenianych czynników, mającym w lepszy sposób oddać charakterystykę pacjenta. Przykładem takiej modyfikacji jest pogrupowanie ocenianych 30 czynników branych pod uwagę w kwestionariuszu PANSS w obrębie pięciu domen schizofrenii: pozytywnej, negatywnej, poznawczej, pobudzenia oraz depresyjno-lękowej (Lindenmayer 1994). Szczegóły tego podziału przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 235. Alternatywny podział czynników ocenianych w skali PANSS Marder factor scores (za Marder 1997).*

Domena	Czynniki
Objawy negatywne	stępienie afektywne,ubożenie kontaktu, wycofanie emocjonalne, bierno- apatyczne wycofanie społeczne, brak spontaniczności i płynności konwersacji, aktywne unikanie kontaktów społecznych, spowolnienie ruchowe,
Objawy pozytywne	urojenia, omamy, wielkościowość, podejrzliwość, stereotypowe myślenie, troska o zdrowie, niezwykle treści myślenia, brak oceny i wglądu
Dezorganizacja myślenia	dezorganizacja koncepcyjnego myślenia, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, manieryzmy i pozy,ubożenie uwagi, zaburzenie woli, zaabsorbowanie wewnętrz- ne, dezorientacja
Niekontrolowana wro- gość/pobudzenie	podniecenie, wrogość, osłabienie kontroli impulsów, brak współpracy,
Lęk/depresja	lęk, poczucie winy, napięcie, depresyjność



Podobnie jak w wariancie podstawowym, zastosowanie znajdują definicje ładunków poszczególnych stopni ciężkości objawów psychopatologicznych, a wyższe wartości wiążą się z cięższym przebiegiem choroby (Lindenmayer 1994).

#### 4.3.4 Skala PSP (Personal and Social Performance Scale)

Skala PSP (z ang. *Personal and Social Performance Scale*) powstała jako narzędzie mające służyć ocenie problemów oraz wyników leczenia pacjentów przebywających w zakładach opieki dziennej. Pytania stosowane w skali PSP dotyczą czterech obszarów: (I) – zajęć użytecznych społecznie, jak praca i nauka, (II) relacji społecznych i osobistych, (III) zdolność do zadbania o siebie oraz (IV) zachowań agresywnych. Interpretacja poszczególnych zakresów wyników przedstawiona została w poniższej tabeli.

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost wartości rozumieć należy jako lepsze funkcjonowanie pacjenta w wyżej wymienionych obszarach, zaś spadek oceny to pogorszenie funkcjonowania.

Tabela 236. Wartości wyników skali PSP w 10-punktowych przedziałach z ich szczegółową interpretacją (za Morosini 2000).

10-punktowe zakresy	Interpretacja wyniku
100-91	Doskonałe funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach. Pacjent(ka) jest świadom(a) swoich dobrych cech, prawidłowo radzi sobie z problemami życia codziennego, ma szeroki zakres zainteresowań oraz aktywności.
90-81	Dobre funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach, obecne jedynie zwyczajne trudności i problemy.
80-71	Niewielkie trudności w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III.
70-61	Widoczne, jednak słabo zaznaczone objawy w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III lub niewielkie trudności w zakresie aspektu IV.
60-51	Zaznaczone trudności w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III lub widoczne trudności w zakresie aspektu IV.
50-41	Zaznaczone trudności w zakresie przynajmniej dwóch lub znaczne trudności w zakresie jednego z aspektów I-III z/bez trudności w zakresie aspektu IV.
40-31	Znaczne trudności w zakresie jednego oraz zaznaczone trudności w zakresie przynajmniej jednego z aspektów I-III lub zaznaczone trudności w aspekcie IV.
30-21	Znaczne trudności w 2 z obszarów I-III lub znaczne trudności w aspekcie IV z/bez upośledzenia w zakresie I-III.
20-11	Znaczne trudności we wszystkich aspektach lub bardzo znaczne obejmujące IV z/bez upośledzenia obszarów I-III. Jeżeli pacjent reaguje na sugestie płynące z zewnątrz (z ang. <i>prompt</i> ), sugerowany wynik to 20-16 pkt-ów, jeśli nie – 15-11 pkt.
10-1	Brak samodzielności w zakresie podstawowego funkcjonowania z bardzo nasilonymi zaburzeniami zachowania ale bez ryzyka dla życia (6-10 pkt) lub z takim ryzykiem (n.p. zgon z powodu niedożywienia, odwodnienia, infekcji, niezdolności rozpoznania sytuacji stanowiącej zagrożenie – 5 do 1 punktu).

#### 4.3.5 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)

CGI-S jest jedną z 3 podskal większego narzędzia, jakim jest Ogólne Wrażenie Kliniczne (z ang. *Clinical Global Impression*), skupiającą się na stopniu ciężkości choroby (z ang. *severity*). Ocena polega na odpowiedzi na pytanie, jak ciężko chory jest pacjent w danym momencie. Dopuszczalne odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie najniższa wartość to brak choroby, natomiast maksymalna odpowiada najcięższemu z możliwych przebiegów schorzenia (*Beneke 1992*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie się stanu chorego.

#### 4.3.6 SDS (Schedule for Deficit Syndrome)

Na ocenę w skali SDS składają się cztery kryteria podstawowe. Pierwsze obejmuje objawy negatywne:

- zmniejszenie afektu,
- ograniczenie zakresu i siły odczuwanych emocji,
- ubogość wypowiedzi,
- ograniczenie (z ang. *curbing*) zainteresowań,
- ograniczenie poczucia celowości działań,
- zmniejszony napęd społeczny.

Każdy z objawów oceniany jest w skali 0 do 4, gdzie 0 oznacza stan uważany za normalny, natomiast 4 wiąże się ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania pacjenta. Drugie kryterium oceny polega na ustaleniu występowania 2 lub więcej z wymienionych w pierwszym kryterium objawów na przestrzeni poprzedzających 12 miesięcy. Trzecie kryterium polega na ustaleniu, czy powyższe objawy mają charakter pierwotny (są bezpośrednim następstwem choroby, nie zaś przyjmowanych leków albo innych czynników). Czwarte, ostatnie kryterium oceny stwierdzeniu czy obraz kliniczny, jaki prezentuje pacjent, kwalifikuje go do rozpoznania zespołu objawów negatywnych (z ang. *negative syndrome*) czy też nie, oraz na ogólnej ocenie ciężkości choroby w skali od 0 - oznaczającego najłżejszy przebieg, do 4 punktów – najcięższego przebiegu choroby (*Citak 2006*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu chorego.

#### 4.3.7 SAS (Sipson-Angus Scale)

Jest to 10-elementowe narzędzie, służące ocenie występowania parkinsonizmu indukowanego neuroleptykami (z ang. *Neuroleptics Induced Parkinsonism*), stosowane szeroko w warunkach klinicznych oraz eksperymentalnych. Oceniane są następujące czynniki:

- chód pacjenta,
- opadanie ramion,
- sztywność ramion,
- sztywność w stawach łokciowych,
- sztywność nadgarstków,
- objaw zwisania kolan (z ang. *pendulousness*),
- opadanie głowy,
- objaw opukiwania gładzizny (z ang. *glabella tap*),
- drżenie,
- ślinienie.

Każdy z powyższych elementów oceniany jest w skali od 0 do 4 punktów, gdzie najniższa wartość to brak objawu, zaś maksymalna – największe jego nasilenie (Janno 2005).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji wiąże się z pogorszeniem stanu pacjenta.

#### 4.3.8 BARS (Barns Akathisia Rating Scale)

Skala BARS służy do oceny nasilenia objawów akatyzi występujących w przebiegu leczenia neuroleptykami. Obejmuje ona 3 zasadnicze elementy: obiektywną ocenę objawów (w skali 0 – minimalne do 3 – maksymalne); subiektywną ocenę wyrażoną przez pacjenta (świadomość występowania objawów oraz ich wpływ na życie, również w skali 0 do 3 punktów); oraz ogólną kliniczną ocenę nasilenia akatyzi (z ang. *Global Clinical Assessment of akathisia*), w skali od 0 do 5 punktów, gdzie maksymalna wartość oznacza ciężkie objawy. Pacjent badany jest w pozycji siedzącej a następnie – stojącej. Każdy z etapów powinien trwać przynajmniej dwie minuty (Barnes 1989).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu pacjenta.

#### 4.3.9 AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)

Skala AIMS (z ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) służy ocenie nasilenia ruchów mimowolnych (tzw. dyskinez późnych – z ang. *Tardive Dyskinesia*), pojawiających się jako jedno z powikłań leczenia przy pomocy leków przeciwpsychotycznych, działających na układ pozapiramidowy (Gharabawi 2005). Ocena polega na wypełnieniu kwestionariusza zawierającego 14 pytań dotyczących:

- w 4 przypadkach głowy i szyi (w tym szczegółowo twarzy, ust, żuchwy i języka);
- w 2 z czynnością kończyn (z rozróżnieniem na kończyny górne i dolne);
- jednego oceniającego ruchy mimowolne tułowia;

- 3 dotyczących ogólnych sądów pacjenta o jego objawach;
- 3 pytań związanych z uzębieniem;
- pojedynczego pytania o ustępowanie objawów w czasie snu.

Odpowiedzi na pytania w obrębie czterech pierwszych kategorii udzielane są w postaci liczbowej, od 0 do 4, charakteryzując nasilenie danego objawu (0 – brak, 1 – minimalnie nasilone, 2 – łagodne, 3 – umiarkowane, 4 – znacznie nasilone), natomiast w dwóch ostatnich kategoriach odpowiedź jest udzielana w postaci „TAK” lub „NIE”. Cała ankieta zajmuje około 10 minut. Przyznanie 2 lub więcej punktów pozwala na postawienie rozpoznania dyskinez późnych (*Gharabawi 2005*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost wyniku oznacza pogorszenie objawów związanych z ruchami mimowolnymi, zaś jego zmniejszenie – poprawę stanu pacjenta.

#### 4.3.10 VAS (Visual Analogue Scale)

Skala analogowo-wzrokowa (z ang. *Visual Analogue Scale*) to narzędzie pozwalające na ocenę nasilenia danego objawu czy dolegliwości z subiektywnego punktu widzenia pacjenta. Oceny dokonuje się na kwestionariuszu, na którym pacjent umieszcza znacznik w obrębie odcinka, którego początek oraz koniec wyrażają minimalne oraz maksymalne możliwe nasilenie danej cechy lub objawu. Odczyt polega na zmierzeniu długości odcinka pomiędzy minimalnym nasileniem danej cechy a znacznikiem postawionym przez ankietowanego (*Ciliberto 2005*).

*Sposób interpretacji zmiany:* Jest ściśle zależny od badanego objawu. Jeżeli przedmiotem oceny jest ból (*Ciliberto 2005*), to wzrost rozumieć należy jako pogorszenie, jeśli zaś jakość snu, to większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia pacjenta (*Pandina 2010*).

#### 4.3.11 ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale)

Skala ESRS oceniająca objawy pozapiramidowe została opracowana do oszacowania czterech typów zaburzeń poruszania się spowodowanego lekami (DIMD, z ang. *drug-induced movement disorders*): parkinsonizmu, akatyzy, dystonii i dyskinez późnych (TD, z ang. *tardive dyskinesia*). Skala zawiera kompletny opis definicji oraz instrukcję użytkowania.

*Sposób interpretacji zmiany:* Wzrost punktacji oznacza zwiększenie nasilenia objawów.

#### 4.3.12 Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire*) jest powszechnie stosowany do oceny jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL). Kwestionariusz ten składa się z 8 za-

kresów (dziedzin), które oceniają: ból fizyczny (**BP**, z ang. *bodily pain*), ogólne zdrowie (**GH**, z ang. *general health*), ogólne zdrowie psychiczne (**MH**, z ang. *general mental health*), funkcjonowanie fizyczne – jego ograniczenia wynikające z problemów zdrowotnych (**PF**, z ang. *physical functioning*), ograniczenia funkcjonowania w grupie wynikające z problemów emocjonalnych (**RE**, z ang. *role-emotional*), ograniczenia funkcjonowania w grupie wynikające z powodu fizycznych problemów zdrowotnych (**RP**, z ang. *role-physical*), funkcjonowanie w społeczeństwie – jego ograniczenia wynikające z powodu problemów fizycznych lub emocjonalnych (**SF**, z ang. *social functioning*), witalność – energia i zmęczenie (**VT**, z ang. *vitality*).

Możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, z wyższym wynikiem wskazującym lepszą jakość życia. Zmiana o 5 punktów w którejkolwiek części jest uznawana za najmniejszą, istotną klinicznie zmianę. Z ocenianych 8 dziedzin można skomponować dwie skale, jedną oceniającą komponent fizyczny (**PCS**, *physical component summary*) oraz drugą oceniającą komponent psychiczny (**MCS**, *mental component summary*) – obie skonstruowane są w ten sposób, że w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych uzyskują średni wynik 50 (SD: 10), a wszelkie wyniki większe lub mniejsze od 50 odbiegają od średniej (*Ware 1992*).

*Sposób interpretacji:* Wyższe wartości wiążą się z lepszą jakością życia, zaś ich zmniejszenie – z pogorszeniem.

## 4.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### 4.4.1 Paliperidon vs placebo

- Alphs 2011** Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. 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. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10 (1):12.
- Bossie 2011** Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Fu DJ, Alphs L. 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* 2011; 11:79.
- Bossie 2011a** Bossie CA, Fu D-J, Sliwa JK, Alphs L, Ma Y-W. Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2011;1 (4):111–124.
- Gopal 2010** Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, Eerdeken MH, Brown DW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25 (5):247-256.
- Gopal 2011** Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (5):685-697.
- Hough 2010** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116 (2-3):107-117.
- Kozma 2011** Kozma CM, Slaton T, Dirani R, Fastenau J, Gopal S, Hough D. 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). *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (8):1603-1611.
- Kramer 2010** Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13 (5):635-647.
- Nasrallah 2010** Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35 (10):2072-2082.
- Pandina 2010** Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30 (3):235-244.
- Sliwa 2011** Sliwa JK, Bossie CA, Ma YW, Alphs L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. *Schizophr Res* 2011; 132 (1):28-34.
- Sliwa 2012** Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphs L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:375–385.
- Sliwa 2012a** Sliwa J, Turkoz I, Fu DJ, et al. Effect of body mass index on metabolic events in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone (abstract NR6-11). 165th Annual Meeting of American Psychiatric Association, 5-9 may 2012, Philadelphia, PA.

### 4.4.2 Paliperidon vs rysperydon

- Fleischhacker 2012** Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011:1-12.

- Gopal 2011a** Gopal S, Pandina G, Lane R, Nuamah I, Remmerie B, Coppola D, Hough D. A Post-hoc Comparison of Paliperidone Palmitate to Oral Risperidone During Initiation of Long-acting Risperidone Injection in Patients with Acute Schizophrenia. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8 (8):26-33.
- Li 2011** Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (4):1002-1008.
- Pandina 2011** Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35 (1):218-226.
- Sliwa 2011a** Sliwa JK, Bossie C, Fu DJ, et al. Tolerability and efficacy of paliperidone palmitate vs. risperidone long-acting therapy in subjects with recently diagnosed schizophrenia. 13th International Congress on Schizophrenia Research, 2-6 April 2011, Colorado Springs, Colorado, USA.

#### 4.4.3 Paliperydon – poszerzona ocena

- Coppola 2012** Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12 (1):26.
- Hough 2009** Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, Melkote R, Lim P, Herben V, Yuen E, Eerdeken M. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33 (6):1022-1031.
- Hough 2010** Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116 (2-3):107-117.

## 4.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Carter 2012** Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 2012; 72 (8):1137-1160.
- Citrome 2010** Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int. J. Clin. Pract.* 2010;64 (2): 216-239.
- De Hert 2012** De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R,Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26 (9):733-759.
- Fleischhacker 2009** Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009;52:S29-36.
- Koola 2012** Koola MM, Wehring HJ,Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *Journal of Dual Diagnosis* 2012; 8 (1):50-61.
- Leucht 2012** Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. DOI:10.1002/14651858.CD008016.pub2.
- Newton 2012** Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motamarri B, Norrie P, Parker R,Schreiner A. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (4):559-567.
- Nussbaum 2012** Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.
- Nussbaum 2012a** Nussbaum AM,Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 (6):1124-1127.
- Olivares 2011** Olivares JM, Pinal B,Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia. *Neuropsychiatry* 2011; 1 (3):275-289.



#### 4.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Cascade E, Kalali AH, Mehra S, Meyer JM. Real-world Data on Atypical Anti-psychotic Medication Side Effects. <i>Psychiatry (Edgmont)</i> 2010; 7 (7):9-12.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – łączna ocena kilku leków (brak oddzielnych wyników dla paliperydonu)
Edwards NC, Muser E, Doshi D, Fastenau J. The threshold rate of oral atypical anti-psychotic adherence at which paliperidone palmitate is cost saving. <i>J Med Econ</i> 2012; 15 (4):623-634.	Opracowanie wtórne
Einarson TR, Geitona M, Chaidemenos A, Karpouza V, Mougias T, Paterakis P, Ploumpidis D, Potamitis-Komis D, Zilbershtein R, Vicente C, Piwko C, Kakavas P, Paparouni K, Jensen RC, Hemels ME. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece. <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2012; 11 (1):18.	Opracowanie wtórne
Einarson TR, Hemels ME, Nuamah I, Gopal S, Coppola D, Hough D. An analysis of potentially prolactin-related adverse events and abnormal prolactin values in randomized clinical trials with paliperidone palmitate. <i>Ann Pharmacother</i> 2012; 46 (10):1322-1330.	Opracowanie wtórne
Einarson TR, Vicente C, Zilbershtein R, Piwko C, Bo CN, Pudas H, Hemels MEH. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate versus olanzapine pamoate for chronic schizophrenia in Norway. <i>Acta Neuropsychiatrica</i> 2012; 9999 (9999).	Opracowanie wtórne
Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. <i>Schizophr Res</i> 2012; 138 (1):29-34.	Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza w podgrupie chorych z nawrotem choroby otrzymujących placebo w ramach badania Hough 2010
Samtani MN, Sheehan JJ, Fu DJ, Remmerie B, Sliwa JK, Alphas L. Management of antipsychotic treatment discontinuation and interruptions using model-based simulations. <i>Clin Pharmacol</i> 2012; 4:25-40.	Opracowanie wtórne

#### 4.7 Badania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Second-generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. <i>Drug Ther Bull</i> 2012; 50 (9):102-105.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Their role in relapse prevention. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2010; 11 (14):2301-2317.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2010; 6:561-572.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD004162.pub2	Przegląd nie uwzględnił paliperydonu podawanego domięśniowo
Gilday E, Nasrallah HA. Clinical pharmacology of paliperidone palmitate a parenteral long-acting formulation for the treatment of schizophrenia. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2012; 7 (1):2-9.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Gopal S, Berwaerts J, Nuamah I, Akhras K, Coppola D, Daly E, Hough D, Palumbo J. Number needed to treat and number needed to harm with paliperidone palmitate relative to long-acting haloperidol, bromperidol, and fluphenazine decanoate for treatment of patients with schizophrenia.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7:93-101.

Green B. Paliperidone: A clinical review. <i>Current Drug Therapy</i> 2009; 4 (1):7-11.	Przegląd nie uwzględnia paliperydonu podawanego domięśniowo
Harrington CA, English C. Tolerability of paliperidone: A meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2010; 25 (6):334-341.	Przegląd nie uwzględnia paliperydonu podawanego domięśniowo
Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. <i>CNS Drugs</i> 2010; 24 (3):227-244.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. <i>Patient Preference Adherence</i> 2012; 6:533-545.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Melnik T, Soares BG, Puga MES, Atallah AN. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: Overview of systematic reviews. <i>Sao Paulo Medical Journal</i> 2010; 128 (3):141-166.	Przegląd nie uwzględnia paliperydonu podawanego domięśniowo
Owen RT. Paliperidone palmitate injection: Its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. <i>Drugs Today (Barc)</i> 2010; 46 (7):463-471.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Prikryl R, Prikrylova Kucerova H, Vrzalova M, Ceskova E. Role of long-acting injectable second-generation antipsychotics in the treatment of first-episode schizophrenia: a clinical perspective. <i>Schizophr Res Treatment</i> 2012; 2012:764769.	Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Pae CU, Fleischhacker WW. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. <i>Clin Drug Investig</i> 2012; 32 (8):497-512.	Przegląd nie uwzględnia paliperydonu podawanego domięśniowo
Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: A systematic review. <i>Schizophr Res Treatment</i> 2012.	Przegląd systematyczny, w którym poszukiwano badań bezpośrednio porównujących leki podawane w iniekcji z ich doustnymi odpowiednikami

## 4.8

## Liczba trafień dla poszczególnych kwerend użytych w strategii wyszukiwania

Tabela 237. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paliperidone palmitate[all]	56
2	paliperidone[tw]	305
3	long-acting[all]	17509
4	intramuscular[all]	46745
5	im[tw]	13792
6	i.m.[all]	12542
7	injection[all]	569708
8	injections[all]	317365
9	injectable[all]	323076
10	gluteal[all]	3497
11	deltoid[all]	3057
12	muscle[all]	828170
13	muscles[all]	586668
14	depot[all]	8403
15	microsphere[all]	31886
16	extended[all]	161973
17	3-16/OR	1584819
18	#2 AND #17	154
19	#1 OR #18	164

Tabela 238. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	paliperidone AND palmitate	126
2	paliperidone	1443

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
3	'long acting'	19568
4	intramuscular	122278
5	im	116266
6	i.m.	56760
7	injection	397052
8	injections	107242
9	injectable	23368
10	gluteal	3580
11	deltoid	3687
12	muscle	1252090
13	muscles	104720
14	depot	9445
15	microsphere	19860
16	extended	150040
17	3-16/OR	2074623
18	#2 AND #17	579
19	#1 OR #18	592

\* W przypadku każdej z kwerend zastosowano filtr [embase]/lim.

*Tabela 239. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.*

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paliperidone palmitate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	21
2	paliperidone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	78
3	long-acting in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	3961
4	intramuscular in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	7601
5	im in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	7229
6	i.m. in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	3036
7	injection in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and	37669

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
	Technology Assessments (Word variations have been searched)	
8	injections in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	37669
9	injectable in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	927
10	gluteal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	191
11	deltoid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	309
12	muscle in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	23419
13	muscles in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	23419
14	depot in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1302
15	microsphere in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	132
16	extended in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	9898
17	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	80240
18	#2 and #17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	56
19	#1 or #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	60

Wyszukiwanie do 20.11.2012 r.

## 4.9 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej

### 4.9.1 Paliperydon vs placebo

Tabela 240. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gopal 2010.

Gopal 2010 (NCT00147173)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym, faza III
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad/NOS</b>	5 (R 2; B 2; W 1)
<b>Liczba ośrodków</b>	36 ośrodków w 5 krajach (USA, Malezja, Republika Korei, Tajwan, Ukraina)
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	na podstawie zmian wyniku skali PANSS
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperydonu nad placebo; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania (dzień 92 lub ostatnie dostępne oszacowanie z zaślepionego okresu)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji skali PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)</li> <li>zmiana punktacji podskal skali PANNS i pięciu domen tej skali (<i>PANSS Marder factor stores</i>)</li> <li>odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (zdefiniowany jako % chorych z <math>\geq 30\%</math> redukcją całkowitego wyniku w skali PANSS)</li> <li>początek efektu terapeutycznego (pierwsza istotna zmiana całkowitej punktacji wg PANSS pomiędzy aktywnym lekiem a placebo, utrzymująca się w pozostałym okresie badania)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

Gopal 2010 (NCT00147173)

### Interwencja i komparatory

#### 4 grupy:

- **Paliperydon** w farmakologicznie aktywnych dawkach **50, 100, 150 mg eq.** (co odpowiadało 78, 156, 234 mg palmitynianu paliperydonu) podawany w zastrzyku domięśniowym zawierającym zawiesinę paliperydonu w stężeniu 100 mg na mililitr.
- **Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperydon (20% Intralipid, 200 mg/ml).

W celu utrzymania zaślepienia leki dostarczano w postaci zabezpieczonej, napętnionej strzykawki. Wszystkie zastrzyki podawano w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie).

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*)
- diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci w wieku  $\geq 18$  lat
- wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i na początku badania
- wskaźnik BMI  $> 17,0 \text{ kg/m}^2$
- ogólnie dobry stan zdrowia (poza diagnozą schizofrenii)

#### Kryteria wykluczenia

- główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- spadek punktacji wg skali PANSS  $\geq 25\%$  w czasie pomiędzy skryningiem i początkiem badania
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych)
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywnego toku myślenia lub zachowania (klinicznie oszacowane przez badacza)
- stosowanie medykamentów zabronionych w protokole
- nietolerancja rysperydonu, paliperydonu, Intralipidu lub któregośkolwiek z ich składników (stwierdzonej lub podejrzewanej) lub wcześniejsze stosowanie domięśniowego palmitynianu paliperydonu
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

#### Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [ $\text{kg/m}^2$ ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
PP 50 mg eq.	93	65 (70)	39 (10,6)	29 (8,3)	25 (8,2)	90 (10,8)
PP 100 mg eq.	94	61 (65)	39 (10,7)	29 (8,1)	25 (8,1)	90 (11,7)
PP 150 mg eq.	30	22 (73)	41 (11,1)	29 (6,5)	24 (5,8)	92 (11,7)
placebo	132	94 (71%)	41 (11,0)	28 (7,9)	26 (8,7)	92 (12,6)

**Gopal 2010 (NCT00147173)**

Wyjściowe różnice między grupami		nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji	
PP 50 mg eq.	94	94	93	94	47	
PP 100 mg eq.	97	97	94	97	53	
PP 150 mg eq.	30	30	30	30	12	
PP 50 mg eq./placebo	31	31	0	31	24	
placebo	136	135	132	135	51	
łącznie	388	387	349	387	187	

**Wyniki**
**Skuteczność**

- zmiana wyniku skali PANSS
  - paliperydon 100 mg eq. vs placebo: MD = -6,9 (SD: 2,65), p = 0,019, paliperydon istotnie bardziej zwiększa całkowitą punktację PANSS
  - paliperydon 50 mg eq. vs placebo: MD = -3,5 (SD: 2,67), p=0,19, wynik nieistotny statystycznie
  - nie wykonano porównania dla paliperydonu w dawce 150 mg eq. z placebo
- wykazano istotną statystycznie poprawę punktacji skali PSP w grupach paliperydonu 50 i 100 mg eq.
- zmiana punktacji skali CGI-S była istotna tylko dla dawki 100 mg eq.
- wszystkie pięć domen skali PANSS (p < 0,04) oraz trzy z podskal PANSS (p < 0,03) wykazały istotną poprawę w grupie paliperydonu 100 mg eq; dwie domeny skali PANSS wykazały także istotną poprawę dla dawki 50 mg eq.
- odsetek odpowiedzi na leczenie
  - istotnie większy w grupie paliperydon 100 mg eq. vs placebo: 39% vs 24%, p < 0,02)
  - paliperydon 50 mg eq. vs placebo: 34% vs 24%, różnica nieistotna statystycznie
- istotny statystycznie początek efektu terapeutycznego w grupie paliperydon 100 mg eq. osiągnięty został 36 dnia

**Bezpieczeństwo**

- najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 2% pacjentów w którejkolwiek grupie) były ból głowy, wymioty, bóle kończyn, bóle w miejscu wkłucia
- AEs występowały częściej w obu grupach paliperydonu (50 i 100 mg eq.) w porównaniu do placebo (różnica ≥ 5%)
- w trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów

**Uwagi**

- faza skryningu: maks. 7-dniowy okres wyłukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym ocenia-



**Gopal 2010 (NCT00147173)**

no również tolerancję leków (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym przyjęciu przynajmniej 4 dawek rysperydonu lub paliperidonu lub jednej dawki rysperydonu długo działającego w postaci zastrzyku podawano paliperidon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3 mg dziennie przez 4 dni)

- randomizacja – generowana komputerowo, z zastosowaniem zmiennych bloków leczenia, stratyfikacja w oparciu o ośrodki, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego
- randomizacji poddano tylko pacjentów ze zdolnością tolerowania doustnego paliperidonu (stwierdzoną przez badacza lub dokumentacją potwierdzającą wcześniejsze stosowanie)
- leki zabronione (od momentu randomizacji): stosowanie doustnej suplementacji w postaci leków przeciwpsychotycznych, litu, leków przeciwdrgawkowych oraz nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydaz monoamin
- leki dozwolone: antydepresanty pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem, doustna benzotropina, biperydon i doustna beznodiazepina (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach) w przypadku objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*)
- na początku badania (w dniach 1-8) pacjenci byli hospitalizowani, aby umożliwić badaczom ocenę początkowej tolerancji paliperidonu oraz objawów klinicznych choroby
- po przeprowadzeniu randomizacji, włączeniu pacjentów do grup oraz podaniu im leków, ale przed datą odcięcia danych, odkryto, że 88 osobom podano niewłaściwą dla danej grupy interwencję – dotyczyło to 11 osób z grupy placebo (6-ciu otrzymywało paliperidon w dawce 150 mg eq. w trakcie całego badania, a pięciu otrzymywało zarówno paliperidon w dawce 150 mg eq. oraz placebo) oraz 77 osób z grupy paliperidonu 150 mg eq. (51 osób otrzymywało tylko placebo w trakcie całego badania, a 26 otrzymywało zarówno paliperidon w dawce 150 mg eq. jak i placebo); wyniki od pacjentów otrzymujących samo placebo włączono do wyników dla grupy placebo, od pacjentów otrzymujących placebo i paliperidon wyniki stanowiły oddzielną grupę
- w grupach paliperidon 50 i 100 mg eq. wszyscy pacjenci otrzymywali właściwy lek w odpowiedniej dawce
- analiza skuteczności – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (z fazy podwójnego zaślepienia) i stosowana u nich interwencja nie uległa zmianie w trakcie badania oraz oprócz początkowego mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar skuteczności (łącznie z chorymi, u których pomyłono interwencję, ale spełniali powyższe kryteria)
- analiza bezpieczeństwa – pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, niezależnie od tego czy należeli do grupy, u której pomyłono interwencję
- spośród 388 chorych włączonych do fazy podwójnie zaślepionej, 201 (51,8%) nie ukończyło badania, z czego 115 (29,6%) zakończyło badanie z powodu braku skuteczności, 25 (6,4%) z powodu działań niepożądanych, 32 (8,2%) wycofało zgodę, a 14 (3,6%) utracono z obserwacji (*lost to follow-up*)

Tabela 241. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough 2010.

Hough 2010 (Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, doniesienie konferencyjne Sliwa 2012a; NCT00111189)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym, faza III		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
Liczba ośrodków	56 ośrodków w 9 krajach	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
Okres obserwacji	mediana 171 dni paliperydonu i 105 dni placebo w fazie podwójnie zaślepionej + 52 tygodnie dodatkowej fazy wydłużonej		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie częstości występowania nawrotu choroby		
Analiza statystyczna	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperydonu nad placebo; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do pierwszego nawrotu choroby</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana punktacji całkowitej skali PANSS, PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>) pomiędzy początkiem a końcem etapu podwójnie zaślepionego</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<b>2 grupy:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paliperydon</b> w dawce indywidualnie dopasowanej (w farmakologicznie aktywnych dawkach <b>25, 50, 100 mg eq.</b>, co odpowiadało 39, 78, 156 mg palmitynianu paliperydonu) podawany w zastrzyku domięśniowym.</li> <li>• <b>Placebo</b> podawane w takiej samej formie jak paliperydon (20% Intralipid, 200 mg/ml).</li> </ul>			
Zastrzyki podawano w lewy i prawy mięsień pośladkowy (naprzemiennie).			
Podczas skryningu oceniano tolerancję doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu (ER, z ang. <i>extended release</i> ), lek podawano przez 4 dni w dawce 3 mg pacjentom, którzy wcześniej nie stosowali rysperydonu lub paliperydonu.			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat</li> <li>• wynik w skali PANSS &lt; 120 w trakcie skryningu i na początku badania</li> </ul>		

Hough 2010 (Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, doniesienie konferencyjne Sliwa 2012a; NCT00111189)

### Kryteria wykluczenia

- chorzy w stabilnym stanie lub wymazujący objawy choroby
- główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- istotne przeciwwskazanie lub oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych)
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania
- stosowanie któregośkolwiek z 4-tygodniowych leków przeciwpsychotycznych długo działających (*depot*) w ciągu 28 dni lub rysperydonu w iniekcji (RLAI, z ang. *risperidone long-acting injection*) w ciągu 5 tygodni poprzedzających skryning
- stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie
- przymusowe skierowanie do szpitala psychiatrycznego
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

### Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wynik PANSS na początku fazy podwójnie zaślepionej (SD)
Paliperydon w dawce dopasowanej	205	109 (53%)	38,8 (11,35)	27,3 (5,64)	26,4 (9,24)	52,1 (11,81)
Placebo	203	111 (55%)	39,4 (10,77)	27,2 (5,98)	28,1 (9,12)	53,1 (11,86)

### Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

### Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
Paliperydon w dawce dopasowanej	206	205	205	205	176
Placebo	204	203	203	203	176
łącznie	410	408	408	408	352

Hough 2010 (Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, doniesienie konferencyjne Sliwa 2012a; NCT00111189)

## Wyniki

### Skuteczność

#### Analiza pośrednia:

- nawrót choroby występował istotnie później u chorych z grupy paliperydonu niż w grupie placebo, wynik był istotny statystycznie:  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2 = 29,41$
- odsetek chorych z nawrotem był istotnie większy w grupie placebo niż w grupie paliperydonu: 34% (n = 53/156) vs 10% (n = 15/156)

#### Analiza końcowa:

- wyniki potwierdziły te uzyskane w analizie pośredniej,
- ryzyko nawrotu choroby (placebo vs paliperydon): HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28)
- skuteczność paliperydonu w opóźnianiu nawrotu choroby była zgodna we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, BMI, płci, region geograficzny
- średnie wyniki całkowitej punktacji wg PANSS pozostawały relatywnie stabilne podczas fazy z podwójnym zaślepieniem dla pacjentów stosujących paliperydon, podczas gdy u pacjentów z grupy placebo odnotowano pogorszenie ( $p < 0,0001$ )
- podobne wyniki obserwowano dla skal CGI-S i PSP

#### Faza wydłużona:

- obecność objawów (całkowity wynik skali PANSS) oraz funkcjonowanie chorych (wynik skali PSP) poprawiły się
- chorzy leczeni placebo w fazie z randomizacją wykazywali poprawę pod względem obecności objawów (zmiana pomiędzy początkiem a końcem fazy wydłużonej wyniosła  $-8,4 \pm 19,43$ ) oraz funkcjonowania (zmiana  $6,0 \pm 13,20$ )

### Bezpieczeństwo

- podczas 9-tygodniowego etapu przejściowego i 24-tygodniowego etapu stabilizacji dawki u 67% pacjentów wystąpiły TEAEs
- podczas fazy z podwójnym zaślepieniem nowe przypadki TEAEs oraz pogorszenie już obecnych występowały podobnie często w obu grupach
- najczęściej obserwowano przyrost masy ciała (3% vs 1%, odpowiednio dla paliperydonu vs placebo)
- poważne TEAEs były najczęściej związane z zaburzeniami psychicznymi:
  - 11% (n = 96) podczas etapu przejściowego i etapu stabilizacji dawki (28 pacjentów zakończyło badanie z powodu poważnych TEAEs)
  - 12% w grupie placebo i 4% w grupie paliperydonu podczas fazy z podwójnym zaślepieniem (1 pacjent zakończył badanie z powodu poważnych TEAEs).
- podczas etapu przejściowego i etapu stabilizacji dawki wystąpiły 3 zgony
- podczas etapu z podwójnym zaślepieniem nie odnotowano żadnego zgonu
- dodatkowo po zakończeniu badania zmarło dwóch pacjentów

#### Faza wydłużona:

- najczęstszymi (≤ 5%) AEs były bezsenność (7%) oraz schizofrenia, zapalenie nosogardzieli, ból głowy i zwiększenie masy ciała (6% każde)
- poważne AEs (głównie związane ze schizofrenią) odnotowano u 6% chorych
- zmiana masy ciała wyniosła  $0,9 \pm 4,3$  kg
- mały odsetek AEs związanych z objawami pozapiramidowymi (podobny jak w grupie placebo w fazie z randomizacją) utrzymywał się w fazie wydłużonej
- tolerancja leku w miejscu iniekcji była dobra

Hough 2010 (Hough 2010, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, doniesienie konferencyjne Sliwa 2012a; NCT00111189)

### Uwagi

- etapy badania: skryning do 7 dni; faza wejściowa 9 tygodni; faza ustalania dawki 24 tygodnie; faza podwójnie zaślepiona – okres obserwacji różny dla poszczególnych chorych (chorzy oceniani byli do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub jego zakończenia), mediana czasu ekspozycji na paliperydon w fazie podwójnie zaślepionej wyniosła 171 dni (zakres, 1-407), a na placebo 105 dni (zakres, 8-441); dodatkowa faza wydłużona 52 tygodnie
- randomizacja – przeprowadzana za pomocą komputerowego programu dostarczonego przez sponsora, wdrożona przez interaktywny system głosowy
- nawrót choroby – zdefiniowany jako spełnienie przynajmniej jednego warunku: hospitalizacja (przymusowa lub dobrowolna) z powodu objawów schizofrenii; 25% wzrost całkowitej punktacji wg PANSS w czasie dwóch następujących po sobie ocenach u pacjentów z wynikiem > 40 uzyskanym podczas randomizacji lub wzrost o 10 punktów u pacjentów z wynikiem ≤ 40 uzyskanym podczas randomizacji; rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie, myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka i klinicznie istotne agresywne zachowanie; w czasie dwóch następujących po sobie ocenach wzrost ustalonych wcześniej punktów w poszczególnych podskalach skali PANSS (*prespecified individual PANSS scores*) o ≥ 5 u pacjentów, którzy podczas randomizacji uzyskali wynik ≤ 3, lub o ≥ 6 u pacjentów z wynikiem 4 podczas randomizacji
- zakończenie badania zaplanowano na moment, w którym po wystąpieniu 68 przypadków nawrotów choroby pośrednia analiza skuteczności osiągnęłaby poziom istotności 0,0106, w innym wypadku badanie miało się zakończyć po wystąpieniu 136 przypadków nawrotu choroby i wynikiem głównej analizy skuteczności przy poziomie istotności wynoszącym 0,0448; po przeprowadzeniu analizy pośredniej niezależna komisja monitorująca dane (IDMC) zaleciła przerwanie badania, ponieważ wyniki wstępne były statystycznie istotne ( $p < 0,0001$ ) na korzyść paliperydonu, w konsekwencji (zgodnie z założeniami) analiza pośrednia stała się główną analizą
- analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla etapu przejściowego i stabilizacji dawki wykorzystywały wszystkie zestawy interwencji, które włączały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę paliperydonu etapie przejściowym;
- analizy skuteczności i bezpieczeństwa (przejściowa i główna) dla etapu podwójnego zaślepienia prowadzone w obrębie populacji ITT (analiza *intention-to-treat*) – uwzględniała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jeden zastrzyk w fazie podwójnie zaślepionej i mieli dostępne dane w momencie analizy pośredniej lub momencie ukończenia badania
- w przybliżeniu połowa pacjentów otrzymywała paliperydon w dawce 50 mg eq. (53%) lub 100 mg eq. (46%) jako dawkę ostateczną w fazie przejściowej; większość pacjentów (69%) w fazie stabilizowania dawki otrzymywała 100 mg eq. paliperydonu jako dawkę ostateczną, 28% otrzymywało 50 mg eq. paliperydonu, a u 2% stosowano dawkę 25 mg eq; spośród 205 chorych z grupy paliperydonu 67% rozpoczęło fazę podwójnie zaślepioną z dawką 100 mg eq.
- średnia dawka paliperydonu była podobna w fazie przejściowej (82,6 [SD: 23,26] mg eq.) i podwójnie zaślepionej (82,8 [SD: 24,50] mg eq.).
- mediana czasu ekspozycji na paliperydon wynosiła 229 dni (zakres, 6-299) łącznie w fazie przejściowej i stabilizacji dawki, 171 dni (zakres, 1-407) w fazie podwójnie zaślepionej, a placebo 105 dni (zakres, 8-441)
- prawie 2 razy więcej pacjentów (52%) otrzymywało paliperydon przez minimum 6 miesięcy w porównaniu do placebo (28%)
- spośród 410 chorych włączonych do fazy podwójnie zaślepionej, 58 (14,1%) chorych nie ukończyło jej w całości – 5 (1,2%) chorych zakończyło przedwcześnie badanie z powodu działań niepożądanych, 28 (6,8%) chorych wycofało zgodę. Nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji (*lost to follow-up*)

Tabela 242. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kramer 2010.

Kramer 2010 (NCT00074477)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym, faza III		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
Liczba ośrodków	30 ośrodków w 6 krajach w USA, Rosji, Bułgarii, Polsce, Ukrainie i Indiach	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
Okres obserwacji	64 dni		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie zmian wyniku skali PANSS		
Analiza statystyczna	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperydonu nad placebo; przyjęto poziom istotności $p < 0,1$		
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej skali PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji podskal PANSS oraz skali CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>) pomiędzy początkiem a końcem etapu podwójnie zaślepionego</li> <li>odpowiedź na leczenie (liczba osób wykazujących przynajmniej 30% poprawę całkowitej punktacji wg PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania)</li> <li>początek efektu terapeutycznego (pierwsza istotna zmiana całkowitej punktacji skali PANSS pomiędzy aktywnym lekiem a placebo, utrzymująca się w pozostałym okresie badania)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

**3 grupy:**

- Paliperydon** w farmakologicznie aktywnych dawkach **50, 100 mg eq.** (co odpowiadało 78, 156 mg palmitynianu paliperydonu) podawany w zastrzyku domięśniowym.
- Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperydon.

Nie stosowano dodatkowej doustnej suplementacji.

Wszystkie zastrzyki podawano pacjentom w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie), pierwsze dwa podano w odstępie 1-tygodniowym (w dniu 1 i 8), trzecią dawkę podano 4 tygodnie później (36 dzień).

Kramer 2010 (NCT00074477)

Populacja

Kryteria włączenia

- ostre zaostrzenia schizofrenii zdiagnozowanej wg kryteriów DSM-IV (z ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*)
- diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem
- chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat
- wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i 60-120 na 1 dzień przed początkiem badania
- BMI 15-35 kg/m<sup>2</sup>
- zdolni do potwierdzenia zgody na udział w badaniu oraz hospitalizację na minimum 14 dni

Kryteria wyłączenia

- główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- brak odpowiedzi (w ciągu 12 miesięcy) na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w dawkach terapeutycznych
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania
- przyjmowanie substancji, które mogłyby zmieniać absorpcję, metabolizm lub wydzielanie leków stosowanych w badaniu
- niedawna historia poważnej lub nieustabilizowanej choroby (innej niż schizofrenia)
- alergia na rysperydon lub paliperydon
- stosowanie leków przeciwpsychotycznych długo działających (*depot*), fluoksan-  
tyny lub inhibitorów oksydaz monoamin (MAOIs, z ang. *monoamine oxidase  
inhibitors*) w ciągu 1 miesiąca, klozapiny w ciągu 3 miesięcy, długo działające-  
go rysperydonu w ciągu 100 dni lub paliperydon w ciągu 10 miesięcy lub wy-  
stawienie na działanie leku będącego w fazie badań w ciągu 30 dni poprzedza-  
jących skryning
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

Charakterystyka  
populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy cho- roby (SD) [lata]	Średni wynik PANSS na początku fazy podwój- nie zaślepio- nej (SD)
Paliperydon 50 mg eq.	63	41 (65%)	40 (9,8)	26 (4,9)	27 (8,7)	88,0 (12,39)
Paliperydon 100 mg eq.	68	42 (62%)	37 (10,4)	25 (4,6)	25 (7,2)	85,2 (11,09)
Placebo	66	39 (59%)	40 (10,5)	26 (4,9)	28 (9,4)	87,8 (13,90)

Wyjściowe różnice  
między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami



**Kramer 2010 (NCT00074477)**

Liczba chorych:	Chorzy pod- dani ran- domizacji (ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności kli- nicznej	Ocena bez- pieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
Paliperydon 50 mg eq.	79	79	63	79	47
Paliperydon 100 mg eq.	84	51	68	51	51
Placebo	84	27	66	27	27
łącznie	247	247	197	247	125

**Wyniki**
**Skuteczność**

- zmiana wyniku skali PANSS: w obu grupach paliperydonu redukcja wyniku istotnie większa niż w grupie placebo,  $p \leq 0,001$
- włączenie do analizy danych od pacjentów z ośrodków o pomyłonej interwencji nie zmieniało istotności wyników
- wynik analizy za pomocą modelu mieszanego potwierdził powyższe wyniki,  $p \leq 0,011$
- istotna statystycznie zmiana w całkowitej punktacji wg PANSS została osiągnięta 8 dnia dla obu dawek paliperydonu
- stosowanie paliperydonu powodowało istotną poprawę punktacji 5 domen skali PANSS
- odpowiedź rzędu przynajmniej 30% występowała u ponad 30% pacjentów
- analiza *post-hoc* potwierdziła istotną poprawę punktacji skali PANSS w porównaniu do placebo,  $p \leq 0,001$
- Istotną poprawę objawów wynikającą w grupach paliperydonu w porównaniu do placebo wykazano również dla zmian wyniku skali CGI-S: 50% chorych z grupy placebo miało wyraźne, ciężkie lub bardzo ciężkie objawy, w porównaniu do 37% i 32% chorych z grupy paliperydonu 50 i 100 mg eq.
- obie dawki paliperydonu istotnie zmniejszały punktację skali CGI-S w porównaniu do placebo,  $p \leq 0,004$

**Bezpieczeństwo**

- paliperydon jest dobrze tolerowany
- ból w miejscu iniekcji: 56-71% chorych brak bólu, u 24-39% ból był łagodny, umiarkowany u 2-12% i ciężki u 0-2% pacjentów
- TEAEs: częstość podobna we wszystkich grupach, placebo (64%), paliperydon 50 mg eq. (65%), paliperydon 10 mg eq. (60%)
- zakończenie leczenia z powodu TEAEs: częstsze w grupie placebo (10%) w porównaniu do grup paliperydonu (50 mg eq.: 3%; 100 mg eq.: 2%)
- 66% (107) pacjentów z grupy paliperydonu otrzymało wszystkie trzy zastrzyki, a w grupie placebo 42% (35)

**Uwagi**

- etapy badania: skryning (max 5 dni, włączając 3-dniowy okres wyfukowania niedozwolonych leków); faza wstępna (*run-in*), w czasie której włączeni pacjenci byli hospitalizowani i w każdym z ośrodków sekwencyjnie włączani do jednego z czterech otwartych, ramion doustnego paliperydonu podawanego raz dziennie, rano (6 mg, 4mg o przedłużonym uwalnianiu lub 2 mg, 4 mg o natychmiastowym uwalnianiu); 64-dniowa faza podwójnie zaślepiona, stanowiącej właściwy etap badania, podczas którego pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do każdej z trzech grup.
- randomizacja i stratyfikacja generowana przez program komputerowy dostarczony przez sponsora, wdro-



**Kramer 2010 (NCT00074477)**

żona przez interaktywny system głosowy (IVRS)

- hospitalizacja pacjentów od początku fazy wstępnej, przynajmniej do momentu otrzymania drugiego zastrzyku (minimum 14 dni) – następnie jeśli badacz nie zgłosił żadnych zastrzeżeń, pacjent mógł zostać wypisany
- leki zabronione: stosowanie leków przeciwpsychotycznych (włącznie z lekami dostępnymi bez recepty lekarskiej i leki odżywcze), przeciwdrgawkowych, stabilizujących nastrój i MAOIs, leki anty-EPS (z wyjątkiem opisanych poniżej)
- leki dozwolone: doustna benzotropina lub piperydyna (lub ich odpowiedniki) były dozwolone w przypadku występowania objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*), lorazepam dozwolony był podczas pierwszego tygodnia na objawy lęku i niepokoju lub zaburzenia snu – lek był ograniczany i wycofany przed 8 dniem, antydepresanty (z wyjątkiem fluoksantyny lub MAOIs) były dozwolone, po warunkiem, że stosowano je w stałych dawkach na 3 miesiące przed skryningiem, ograniczona psychoterapia wspomagająca i programy psychoedukacyjne
- analiza skuteczności w obrębie populacji ITT – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej i mieli wykonany oprócz początkowego przynajmniej jeden pomiar
- pacjenci z 6 ośrodków (3 w USA i 3 w Indiach), łącznie 49 osób, nie otrzymali właściwej interwencji z powodu nieprawidłowego użycia IVRS – zostali oni wykluczeni z analizy ITT; pacjenci włączeni do grupy placebo otrzymywali właściwą dla ich grupy interwencję, podczas gdy u pacjentów otrzymujących paliperidon niemożliwe było potwierdzenie aktualnej dawki
- analiza bezpieczeństwa – uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (łącznie z pacjentami z wspomnianych wcześniej 6 ośrodków)
- spośród 247 chorych włączonych do badania, 122 (49,4%) nie ukończyło badania w całości – 73 (29,6%) chorych zakończyło przedwcześnie badanie z powodu braku skuteczności, 13 (5,3%) z powodu działań niepożądanych, 23 (9,3%) chorych wycofało zgodę, a 7 (2,8%) chorych utracono z obserwacji (*lost to follow-up*)

Tabela 243. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nasrallah 2010.

Nasrallah 2010 (NCT00101634)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym, faza III		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne		
<b>Skala Jadad/NOS</b>	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	38 ośrodków w 5 krajach (Stany Zjednoczone, RPA, Bułgaria, Rumunia, Rosja)	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperydonu nad placebo; na podstawie zmian wyniku skali PANSS		
<b>Analiza statystyczna</b>	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej skali PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji podskal PANSS, skali CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>) i skali PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance</i>) pomiędzy początkiem a końcem etapu podwójnie zaślepionego</li> <li>odpowiedź na leczenie (liczba osób wykazujących przynajmniej 30% poprawę całkowitej punktacji wg PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<b>4 grupy:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Paliperydon</b> w farmakologicznie aktywnych dawkach <b>25,50, 100 mg eq.</b> (co odpowiadało 39, 78, 156 mg palmitynianu paliperydonu) podawany w zastrzyku domięśniowym (naprzemiennie w oba mięśnie pośladkowe) bez doustnej suplementacji.</li> <li><b>Placebo</b> podawane w takiej samej formie jak paliperydon (Intralipid, 2007).</li> </ul> <p>Wszystkim chorym podano 4 zastrzyki domięśniowe z paliperydonem lub placebo: pierwsze dwa zastrzyki podano w dniu 1 i 8, następne dwa w jednomiesięcznych przerwach w dniach 36 i 64. Zastrzyki podawano w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie).</p>			
Populacja			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision</i>)</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> </ul>		

Nasrallah 2010 (NCT00101634)

**Kryteria wykluczenia**

- chorzy obojga płci
- wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i na początku badania
- BMI > 15 kg/m<sup>2</sup>
- główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia
- spadek punktacji wg skali PANSS o ≥ 25% w czasie pomiędzy skryningiem i początkiem badania
- zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne)
- niedawna historia lub aktualna choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, neurologicznego (włącznie z napadami lub chorobą naczyniową mózgu), nerkowego, wątrobowego, hematologicznego, endokrynnego, immunologicznego lub inna choroba systemowa
- nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (biochemia, hematologia, mocznik) uznane przez badacza za istotne
- klinicznie istotna choroba wątroby podczas skryningu (włącznie z AspAT lub AlAT > 2 × GGN)
- złośliwy zespół neuroleptyczny
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywny tok myślenia lub zachowanie (wg opinii badacza)
- znana lub podejrzewana nadwrażliwość lub nietolerancja na rysperydon, paliperydon, Intralipid (lub na jakikolwiek ich składnik)
- wcześniejsze podanie zastrzyku z palmitynianem paliperydonu
- leczenie lekami przeciwpsychotycznymi długo działającymi podawanymi w zastrzykach lub leczenie elektrowstrząsami w ciągu 60 dni przed skryningiem, stosowanie nieselektywnych lub odwracalnych inhibitorów oksydaz monoamin w ciągu 4 tygodni przed skryningiem; stosowanie innych antydepresantów (z pominięciem antydepresantów stosowanych w stabilnej dawce na 30 dni przed skryningiem); stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju (włącznie z litem, kwasem walproinowym, karbamazepiną, lamotryginą i topiramatem), β-blokerów, poza używaniem ich do kontroli nadciśnienia i jeśli ciśnienie zostało ustabilizowane przed skryningiem, stosowanie innych środków o właściwościach psychoaktywnych (na receptę, bez recepty, ziołowych) w ciągu 2 dni poprzedzających badanie
- ekspozycja na którykolwiek badany lek, środek biologiczny, badaną metodę w ciągu 30 dni poprzedzających skryning lub wcześniejszy udział w niniejszym badaniu
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę

**Charakterystyka populacji**

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wynik PANSS na początku fazy podwójnie zaślepionej (SD)
Paliperydon 25 mg eq.	130	65 (50%)	40,8 (10,6)	27,6 (7,6)	26,5 (9,1)	90,6 (12,2)

**Nasrallah 2010 (NCT00101634)**

Paliperydon 50 mg eq.	128	73 (57%)	39,0 (11,9)	27,3 (7,2)	24,5 (8,5)	91,2 (12,0)
Paliperydon 100 mg eq.	131	65 (50%)	42,3 (10,7)	27,7 (6,4)	27,4 (9,6)	90,8 (11,7)
Placebo	125	62 (50%)	41,1 (11,8)	27,5 (6,6)	26,9 (9,6)	90,7 (12,2)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
Paliperydon 25 mg eq.	131	130	130	130	70
Paliperydon 50 mg eq.	129	129	128	129	70
Paliperydon 100 mg eq.	131	131	131	131	75
Placebo	127	127	125	127	48
Łącznie	518	517	514	517	263

**Wyniki**
**Skuteczność**

- zmiana wyniku skali PANSS: wszystkie dawki paliperydonu powodują istotną poprawę w porównaniu do placebo, 25 mg eq.  $p = 0,015$ , 50 mg eq.  $p = 0,017$ , 100 mg eq.  $p < 0,001$
- analiza MMRM potwierdziła powyższe wyniki –  $p \leq 0,019$  dla całościowego efektu,  $p \leq 0,021$  dla oszacowań w dniu 92
- żadne z porównań pomiędzy aktywnymi grupami nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej
- główna analiza skuteczności dla LOCF wykazała istotną interakcję pomiędzy interwencją i krajem ( $p = 0,02$ ) – pacjenci włączeni w ośrodkach poza USA wykazywali większą poprawę w całkowitym wyniku PANSS w porównaniu do mieszkańców USA
- ocena dodatkowych punktów końcowych wykazała, że paliperydon w każdej z ocenianych dawek powodował istotną poprawę wyników skal CGI-S, podskal PANSS (objawy negatywne, pozytywne, ogólne objawy psychopatologiczne), poszczególnych domen skali PANSS (PANSS Marder factor scores), w porównaniu z placebo
- dla skali PSP nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie
- istotnie więcej pacjentów z grupy paliperydonu w dawce 25 mg eq. (45,7%;  $p = 0,015$ ) i 100 mg eq. (51,9%;  $p < 0,001$ ) wykazywało odpowiedź na leczenie w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (31,2%), dla grupy paliperydon 50 mg eq. (37,5%) nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie ( $p = 0,27$  vs placebo)

**Bezpieczeństwo**

- TEAEs: u podobnego odsetka pacjentów w grupach paliperydonu (66-75%) i placebo (72%)
- parkinsonizm (najczęściej występujący objaw pozapiramidowy) raportowany podobnie często w grupie placebo (5%), jak i grupach paliperydonu (5-6%)
- średnie BMI i średnia masa ciała wykazywały relatywnie małą dodatnią zależność od dawki paliperydonu
- ocena przez badacza bólu miejsca iniekcji, swędzenia, zaczerwienienia i stwardnienia (*induration*) oraz

**Nasrallah 2010 (NCT00101634)**

ocena przez pacjenta bólu iniekcji była podobna dla wszystkich grup i zmniejszała się w czasie

- wszystkie dawki paliperydonu były skuteczne i miały dobrą tolerancję miejscową i ogólnoustrojową
- z powodu braku skuteczności wycofało się z badania więcej pacjentów z grupy placebo (35%) niż z grup paliperydonu (16% vs 24%, odpowiednio w grupach 25 vs 50 mg eq.)

**Uwagi**

- cel skryningu: sprawdzenie tolerancji leku (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu paliperydonu lub rysperydonu, podawano doustne leki), tylko osoby tolerujące lek włączone zostały do dalszego etapu badania
- randomizacja do grup w stosunku 1:1:1:1
- hospitalizacja – w dniach 1-8
- analiza skuteczności w obrębie populacji ITT – uwzględniała chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku podczas fazy z podwójnym zaślepieniem i mieli wykonany oprócz początkowego przynajmniej jeden pomiar
- analiza bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku w etapie z podwójnym zaślepieniem
- spośród 514 chorych włączonych do badania, 251 (48,8%) nie ukończyło badania w całości; przyczyny i odsetki chorych kończących przedwcześnie badanie nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, z wyjątkiem wycofania z powodu braku skuteczności – więcej chorych z grupy placebo (35%) zakończyło badanie z tego powodu niż w grupach paliperydonu (16-24%)

Tabela 244. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2010.

Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011 NCT00590577)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym, faza III		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	72 ośrodków w 8 krajach w USA, Europie i Azji	Sponsor	Johnson & Johnson
Okres obserwacji	13 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie zmian wyniku skali PANSS		
Analiza statystyczna	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) palmitynianu paliperydonu nad placebo; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej skali PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji podskal PANSS, skali CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>) i skali PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance</i>) pomiędzy początkiem a końcem etapu podwójnie zaślepionego</li> <li>odpowiedź na leczenie (liczba osób wykazujących przynajmniej 30% poprawę całkowitej punktacji wg PANSS pomiędzy początkiem a końcem badania)</li> <li>początek efektu terapeutycznego (pierwsza istotna zmiana całkowitej punktacji wg PANSS pomiędzy aktywnym lekiem a placebo, utrzymująca się w pozostałym okresie badania)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

**4 grupy:**

- Paliperydon** w farmakologicznie aktywnych dawkach **25, 100, 150 mg eq.** (co odpowiadało 39, 156, 234 mg palmitynianu paliperydonu) podawany w zastrzyku domięśniowym w postaci zawiesiny palmitynianu paliperydonu, odpowiednio 0,25; 1,0; 1,5 ml.
- Placebo** podawane w takiej samej formie jak paliperydon (20% Intralipid, 200 mg/ml).

W celu utrzymania zaślepienia leki dostarczano w postaci zabezpieczonej, napełnionej strzykawki, nie wymagającej rozpuszczenia ani schłodzenia.

Zastrzyki w mięsień naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u pacjentów ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u pacjentów ważących więcej. Wszystkie zastrzyki w mięsień pośladkowy wykonywano igłami 1-5-calowymi.

**Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011 NCT00590577)**

Pierwszy zastrzyk w miesiąc naramienny; kolejne trzy dawki podawano w 8, 36 i 64 dniu w miesiąc naramienny bądź poślądkowy. Miejsca iniekcji zmieniano przy każdej wizycie.

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre zaostrzenia schizofrenii zdiagnozowane wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>• diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>• chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wynik w skali PANSS 70-120 (włącznie) w trakcie skryningu i 60-120 na początku badania</li> <li>• zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>• zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>• oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w maksymalnych tolerowanych dawkach terapeutycznych)</li> <li>• niedawna historia poważnej lub nieustabilizowanej choroby systemowej</li> <li>• chorobliwa otyłość (<math>BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>• okoliczności, które mogłyby doprowadzić do wystąpienia częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> lub nagłej śmierci</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywny tok myślenia lub zachowanie</li> <li>• stosowania medykamentów zabronionych w protokole</li> <li>• nadwrażliwość lub nietolerancja rysperydonu, paliperydonu, Intralipidu lub któregośkolwiek z ich składników</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	Podano łączną charakterystykę całej populacji (zmod. ITT): większość stanowili mężczyźni (67%), rasy białej (54%), średnia wieku 39 lat, przed okresem zaślepienia 70% osób stosowało atypowe neuroleptyki – doustny rysperydon stosowało 34-41% pacjentów z poszczególnych grup, 3% osób otrzymywało wcześniejsze leczenie LAIs (z ang. <i>long acting injections</i> )				
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji (ITT)</b>	<b>Chorzy otrzymujący leczenie</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej (zmod. ITT)</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Kończący pełny okres obserwacji</b>
Paliperydon 25 mg eq.	160	160	155	160	
Paliperydon 100 mg eq.	165	165	161	165	262
Paliperydon 150 mg eq.	163	163	160	163	

**Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011 NCT00590577)**

Placebo	164	164	160	164	71
łącznie	652	652	636	652	333

**Wyniki**
**Skuteczność**

- wykryto istotną statystycznie ( $p \leq 0,034$ ), zależną od dawki zmianę w całkowitej punktacji wg PANSS dla każdej z 3 dawek paliperydonu w porównaniu z placebo
- wynik analizy modelu mieszanego potwierdził powyższe wyniki – paliperydon 25 mg eq. vs placebo,  $p = 0,02$ ; 100 mg eq. i 150 mg eq. vs placebo,  $p < 0,001$  w dniu 92
- średnia punktacja wg PSP wykazały zależną od dawki poprawę w grupach z paliperydonem – wynik statystycznie istotny osiągnięto w grupach 100 i 150 mg eq.
- paliperydon w dawkach 100 i 150 mg eq. statystycznie istotnie poprawił punktację wg CGI-S ( $p \leq 0,005$ )
- paliperydon w dawkach 100 i 150 mg eq. statystycznie istotnie poprawił punktację w trzech podskalach PANSS ( $p \leq 0,02$ )
- istotna statystycznie zmiana w całkowitej punktacji skali PANSS została osiągnięta 8 dnia dla paliperydonu w dawkach 25 i 150 mg eq., a od 22 dnia do punktu końcowego (LOCF) była istotna dla wszystkich dawek paliperydonu
- istotnie więcej pacjentów z grup paliperydonu odpowiadało na leczenie (25 mg eq.: 33,5%,  $p = 0,007$ ; 100 mg eq.: 41,0%,  $p < 0,001$ ; 150 mg eq.: 40,0%,  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo (20,0%)
- paliperydon w dawkach 100 i 150 mg eq. istotnie ( $p \leq 0,03$ ) poprawił jakość snu mierzoną wg VAS w porównaniu do placebo

**Bezpieczeństwo**

- wszystkie 3 dawki paliperydonu były tolerowane
- TEAEs występowały z podobną częstością w grupach paliperydonu (60,0-63,2%) i placebo (65,0%), i były w większości łagodne i umiarkowane
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi  $\geq 2\%$  pacjentów w którejkolwiek grupie), które wystąpiły częściej w grupach paliperydon niż placebo (różnica  $\geq 1\%$ ) były: ból w miejscu wkłucia (7,6% vs 3,7%), zawroty głowy (2,5% vs 1,2%), sedacja (2,3% vs 0,6%), ból w kończynach (1,6% vs 0,0%), bóle mięśni (1,0% vs 0,0%)
- liczba przypadków wycofania się z badania z powodu działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach
- przypadki ciężkich działań niepożądanych były częstsze w grupie placebo (14,0%) w porównaniu z którąkolwiek z grup paliperydon (25 mg eq.: 9,4%; 100 mg eq.: 13,3%; 150 mg eq.: 8,0%)

**Uwagi**

- cel skryningu: maksymalnie 7-dniowy okres wyplukiwania niedozwolonych leków przeciwpsychotycznych (*wash-out*) oraz sprawdzenia tolerancji leku (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu rysperydonu lub paliperydonu podawano paliperydon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg dziennie przez 4-6 dni)
- randomizacja do grup w stosunku 1:1:1:1
- randomizacja – generowana przez komputer, zbalansowana przez użycie zmiennych bloków leczenia, stratyfikacja w oparciu o ośrodki, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego
- hospitalizacja – w dniach 1-8
- leki zabronione: stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zarówno w postaci doustnej, jak i iniekcji
- leki dozwolone: doustne benzodiazepiny (jako leki ratunkowe na występowanie niepokoju, lęków, zaburzeń snu) były dozwolone w maksymalnych dziennych dawkach, leki na parkinsonizm (biperydyna, benzotropina, triheksyfenidyl), leki antyhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapi-



***Pandina 2010 (Pandina 2010, Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011 NCT00590577)***

ramidowe pojawiły się lub nasiliły w ciągu badania), antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydaz monoamin); leki te można było stosować w trakcie badania, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach przynajmniej na 30 dni przed skryningiem

- analiza skuteczności w obrębie populacji ITT – uwzględniała chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej i mieli wykonany oprócz początkowego przynajmniej jeden pomiar
- analiza bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku w etapie z podwójnym zaślepieniem
- najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia badania był brak skuteczności, wycofanie zgody chorego i działania niepożądane; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji (*lost to follow-up*)

#### 4.9.2 Paliperydon vs rysperydon

Tabela 245. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fleischhacker 2012.

Fleischhacker 2012 (NCT00210717)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
Liczba ośrodków	108 ośrodków w 19 krajach w Am. Pn., Australii, Nowej Zelandii, Europie	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
Okres obserwacji	53 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie zmiany wyniku skali PANSS		
Analiza statystyczna	analiza <i>noninferiority</i> (uznanie równoważności, jeśli dolny przedział ufności różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupami jest większy niż -5)		
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie podwójnie zaślepionej</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji wg skali PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)</li> <li>zmiana punktacji podskal skali PANSS i pięciu domen tej skali (<i>PANSS Marder factor stores</i>)</li> <li>odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (zdefiniowany jako % chorych z <math>\geq 30\%</math> redukcją całkowitego wyniku w skali PANSS)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

- Paliperydon** – w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 50, 75 lub 100 mg eq.**), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej (w miesiąc pośladowy), bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano 50 mg eq. tego leku, następnie lek podawano w odstępach miesięcznych w dawce 25, 50, 75 lub 100 mg eq. Lek przed podaniem nie wymaga rozcieńczenia.

**Dopasowane do rysperydonu placebo** w iniekcji oraz w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydonu.

- Rysperydon LAI** – w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 37,5 lub 50 mg**), podawany w iniekcji domięśniowej (w miesiąc pośladowy) co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce

**Fleischhacker 2012 (NCT00210717)**

1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). W dniu 8 i 22 administrowano 25 mg tego leku, następnie stosowano dawkę indywidualnie dopasowaną. Lek przed podaniem wymaga rozcieńczenia. W przypadku zwiększenia dawki rysperydonu w dniach 36 i 64 możliwe było kontynuowanie stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1-4 mg dziennie).

**Dopasowane do paliperydonu placebo** (20% Intralipid™ 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Sweden).

Dawka obydwu leków dopasowywana indywidualnie na podstawie tolerancji i skuteczności leczenia. Wszystkie zastrzyki wykonywano w miesiąc poślodkowy.

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>obecne ostre objawy choroby w trakcie skryningu i w 1 dniu badania</li> <li>wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> <li>wskaźnik BMI <math>\geq 15,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>złśliwy zespół neuroleptyczny, historia lub aktualnie obecna poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania</li> <li>oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tygodnie w terapeutycznych dawkach)</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
Paliperydon	379	215 (57%)	40,7 (11,84)	27,47 (5,82)	27,8 (8,90)	81,9 (12,69)
Rysperydon	368	229 (62%)	40,6 (12,08)	27,90 (5,70)	28,1 (9,63)	81,2 (13,44)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji (ITT)</b>	<b>Chorzy otrzymujący leczenie</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>		<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Kończący pełny okres obserwacji</b>
			<i>per-protocol</i>	zmodyf. ITT		

**Fleischhacker 2012 (NCT00210717)**

Paliperydon	379	379	288	343	379	155 (41%)
Rysperydon	370	370	282	331	368	184 (50%)
Łącznie	749	749	570	674	747	339 (45%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna** paliperydon vs rysperydon

- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS: -11,6 (SD: 21,22) vs -14,4 (SD: 19,76); MD = -2,6 (95% CI: -5,84; 0,61)
- w badaniu wykazano, że paliperydon jest mniej skuteczny niż rysperydon w redukcji wyniku skali PANSS
- średnia zmiana wyniku skali CGI-S: -0,4 (SD: 1,25) vs -0,6 (SD: 1,24); MD = -0,2 (95% CI: -0,41; -0,06)
- średnia zmiana wyniku skali PSP: 3,7 (SD: 16,39) vs 5,2 (SD: 15,13); MD = 1,7 (95% CI: -0,61; 3,97)
- poprawa wyniku skali PSP: 43% (138/322) vs 46% (148/323)
- odpowiedź na leczenie: 44% (152/343) vs 54% (179/329); RB = 0,8 (95% CI: 0,70; 0,95)

**Bezpieczeństwo** paliperydon vs rysperydon

- TEAEs: 76% (289/379) vs 79% (289/368)
- najczęstsze TEAEs (> 10%): bezsenność (15% vs 15%), zaburzenia psychiczne (14% vs 12%), pogorszenie lub nawrót schizofrenii (12% vs 9%), lęk (10% vs 15%), ból głowy (9% vs 11%)
- zgony: n = 3 vs n = 1, trzy niezwiązane z leczeniem, jeden (z grupy paliperydonu) uznany za mało prawdopodobnie związany z leczeniem
- poważne TEAEs: 29% (111/379) vs 22% (80/368)

**Uwagi**

- faza skryningu: maks. 7-dniowy okres wypłukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniano również tolerancję leków (chorzy tolerujący paliperydon w dawce 3 mg/dziennie przez 4 dni byli poddawani randomizacji)
- randomizacja – generowana przez komputer, permutacja blokowa, wdrożona przez interaktywny system głosowy
- czynnik stratyfikacyjny – ośrodek
- leki zabronione: leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe
- leki dozwolone: leki przeciwparkinsonowskie (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach) jako leczenie ratunkowe w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*); doustny lorazepam (2-6 mg/dziennie) i inne krótko działające benzodiazepiny w stanach pobudzenia, lęku, zaburzeniach snu, doustny propanolol w przypadku akatyzzji; antydepresanty (z wyjątkiem nie-selektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem
- analiza głównego punktu końcowego – w obrębie populacji *per-protocol* (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 4 dawki leku w fazie podwójnie zaślepionej, czas pomiędzy jakimkolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni, mieli wykonany przynajmniej jeden (oprócz początkowego) pomiar, bez poważnego naruszenia protokołu)
- analiza dodatkowych punktów końcowych – w obrębie populacji ITT (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar w fazie podwójnie zaślepionej)
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej
- dla brakujących danych stosowano metodę imputacji danych LOCF (z ang. *last observation carried forward*)
- z analizy ITT wykluczono pacjentów z jednego ośrodka z Węgier (n = 2) i jednego ośrodka z Polski (n = 53) z

*Fleischhacker 2012 (NCT00210717)*

powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP)

- 177 (48%) pacjentów z grupy rysperydonu otrzymało iniekcję placebo zamiast rysperydonu w 8 dniu leczenia w wyniku błędu w interaktywnym systemie głosowym; błąd w systemie został naprawiony i badanie przebiegało poprawnie; błąd nie został uznany za poważne złamanie protokołu i pacjenci nie zostali wykluczeni z analizy *per-protocol* (jeśli nie naruszyli innych zasad protokołu)
- w analizie bezpieczeństwa 40% chorych (151/379) z grupy paliperydonu i 47% (174/368) z grupy rysperydonu otrzymało wszystkie 27 iniekcji w fazie podwójnie zaślepionej, a w analizie *per-protocol* odsetki te wynosiły odpowiednio 49% (142/288) i 59% (166/282)
- średnia dawka leków : 63,5 (SD: 14,40) mg eq. paliperydonu i 32,4 (SD: 7,75) mg rysperydonu; średnia dawka doustnego rysperydonu w pierwszych 4 tygodniach 3,1 (SD: 1,46) mg/dziennie, a w kolejnych tygodniach w zakresie 2,1-2,9 mg/dziennie; więcej chorych leczonych paliperydonem niż rysperydonem (41% vs 36%) wymagała zwiększenia dawki w dniu 36 – w populacji *per-protocol* średnie dawki były podobne

Tabela 246. Charakterystyka (critical appraisal) badania Li 2011.

Li 2011 (NCT00604279)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad/NOS	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	10 (Chiny)	Sponsor	Xian-Janssen Pharmaceutical Limited, Beijing, PR China
Okres obserwacji	13 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie zmiany wyniku skali PANSS		
Analiza statystyczna	analiza <i>noninferiority</i> (uznanie równoważności, jeśli dolny przedział ufności różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupami jest większy niż -5,5)		
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie podwójnie zaślepionej</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji wg skali PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)</li> <li>zmiana punktacji podskal skali PANNS i pięciu domen tej skali (<i>PANSS Marder factor stores</i>)</li> <li>odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (zdefiniowany jako % chorych z <math>\geq 30\%</math> redukcją całkowitego wyniku w skali PANSS)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

- **Paliperydon** – w dawce dopasowanej indywidualnie (**50, 100 lub 150 mg eq.**), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku w miesiąc naramienny, następnie lek podawano w odstępach miesięcznych (dzień 36 i 64) w dawce 50, 100 lub 150 mg eq. (w miesiąc naramienny lub pośladowki).
- **Rysperydon LAI** – w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 37,5 lub 50 mg**), podawany w iniekcji domięśniowej (w miesiąc pośladowki) co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). Lek przed podaniem wymaga schłodzenia i rozcieńczenia. W przypadku zwiększenia dawki rysperydonu w dniach 36 i 64 możliwe było kontynuowanie stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1-2 mg dziennie).

Dawka obydwu leków dopasowywana indywidualnie na podstawie tolerancji i skuteczności leczenia.

Zastrzyki z paliperydonem w miesiąc naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u chorych ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u chorych ważących więcej, a wszystkie zastrzyki w miesiąc pośladowki

Li 2011 (NCT00604279)

wykonywano igłami 1-,5-calowymi. Iniekcje rysperydonu podawano igłami 2-calowymi.

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>obecne ostre objawy choroby</li> <li>wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> <li>wskaźnik BMI <math>\geq 17,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>historia lub aktualnie obecna poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania</li> <li>oporność na leczenie na dwa różne leki przeciwpsychotyczne</li> <li>stosowanie typowych leków przeciwpsychotycznych w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed skryningiem, klozapiny w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, rysperydonu w iniekcji w okresie 6 tygodni przed skryningiem, paliperydonu w iniekcji w okresie 10 miesięcy przed początkiem badania lub leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed skryningiem</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Pacjenci stosujący wcześniej terapię psychotropową (%)	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
Paliperydon	229	87 (38,0%)	32,0 (10,75)	23,1 (3,83)	66 (28,9%)	82,5 (12,2)
Rysperydon	223	94 (42,2%)	31,5 (11,03)	23,1 (3,96)	57 (26,1%)	83,9 (12,66)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji (ITT)</b>	<b>Chorzy otrzymujący leczenie</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>		<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Kończący pełny okres obserwacji</b>
			<i>per-protocol</i>	ITT		

**Li 2011 (NCT00604279)**

Paliperydon	229	229	205	228	229	165 (72,1%)
Rysperydon	223	223	208	218	223	185 (83%)
łącznie	452	452	413	446	452	350 (77,4%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna** paliperydon vs rysperydon

- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS: -23,6 (SD: 16,28) vs -26,9 (SD: 15,403); MD = -2,3 (95% CI: -5,20; 0,63)
- średnia zmiana wyniku skali CGI-S: -1,5 (SD: 1,24) vs -1,7 (SD: 1,16); MD = -0,1 (95% CI: -0,33; 0,10)
- średnia zmiana wyniku skali PSP: 16,8 (SD: 14,76) vs 18,6 (SD: 13,92); MD = 0,5 (95% CI: -2,14; 3,12)
- w badaniu wykazano, że paliperydon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon

**Bezpieczeństwo** paliperydon vs rysperydon

- TEAEs: 73% vs 75%, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
- najczęstsze TEAEs: akatyzja, drżenie, bezsenność
- iniekcje paliperydonu były dobrze tolerowane

**Uwagi**

- faza skryningu: maks. 7-dniowy okres wyłukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniano również tolerancję leków (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o tolerancji doustnego lub domięśniowego rysperydonu lub doustnego paliperydonu podawano paliperydon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg dziennie przez 4-6 dni)
- randomizacja – generowana przez komputer, permutacja blokowa
- leki zabronione: leki stabilizujące nastrój, leki przeciwparkinsonowskie, beta-blokery, leki bez recepty i preparaty ziołowe o właściwościach psychoaktywnych
- leki dozwolone: leki przeciwparkinsonowskie w nagłym wypadku i w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*) takie jak triheksyfenidyl, beznatropina, biperydyna i leki przeciwhistaminowe o właściwościach antycholinergicznych; benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), ale nie w czasie do 6 godzin przed jakimkolwiek pomiarem skuteczności i bezpieczeństwa; beta-blokery; leczenie bezsenności (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon); miejscowe kremy znieczulające; antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem
- beta-blokery znajdowały się na liście leków zabronionych, ale też na liście dodatkowych leków dozwolonych (nie wyjaśniono w jakich przypadkach wolno je było stosować)
- wszystkie pomiary wykonywane były przez wyszkolonych, niezależnych, zaślepionych badaczy
- główna analiza w obrębie populacji *per-protocol* (pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 2$  iniekcje leku, czas pomiędzy jakimkolwiek dwoma iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni dla paliperydonu i 21 dni dla rysperydonu, mieli wykonany przynajmniej jeden (oprócz początkowego) pomiar, z czasem ekspozycji na lek wynoszącym przynajmniej 5 tygodni, bez poważnego naruszenia protokołu)
- analiza w obrębie populacji ITT (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar w fazie otwartej)
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku
- w analizie *per-protocol* stosowano metodę imputacji danych LOCF (z ang. *last observation carried forward*)



**Li 2011 (NCT00604279)**

- średnia dawka leków w populacji *per-protocol*: 115,8 (SD: 9,07) mg eq. paliperydonu i 29,8 (SD: 4,67) mg rysperydonu, mediana odpowiednio 112,5 (zakres, 87,5-137,5) mg eq. i 29,2 (zakres, 25,0-37,5) mg; średnia dobową dawką doustnego rysperydonu 2,5 (SD: 0,98) mg w dniach 1-28, 1,8 (SD: 0,52) mg w dniach 36-57 i 1,7 (SD: 0,47) mg w dniach 64-85, mediany odpowiednio 2 (zakres, 1-6) mg, 2 (zakres, 1-4) mg i 2 (zakres, 1-2) mg

Tabela 247. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2011.

Pandina 2011 (Pandina 2011, Gopal 2011a, doniesienie konferencyjne Sliwa 2011a; NCT00589914)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
Liczba ośrodków	89 w 14 krajach USA i Europie	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
Okres obserwacji	13 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie zmiany wyniku skali PANSS		
Analiza statystyczna	analiza <i>noninferiority</i> (uznanie równoważności, jeśli dolny przedział ufności różnicy zmian całkowitego wyniku skali PANSS pomiędzy grupami jest większy niż -5)		
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji całkowitej wg PANSS pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie podwójnie zaślepionej</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana punktacji wg skali PSP (z ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)</li> <li>zmiana punktacji wg skali SDS (z ang. <i>Schedule of Deficit Syndrome</i>)</li> <li>zmiana punktacji podskal skali PANSS i pięciu domen tej skali (<i>PANSS Marder factor stores</i>)</li> <li>odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (zdefiniowany jako % chorych z <math>\geq 30\%</math> redukcją całkowitego wyniku w skali PANSS)</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

- Paliperydon** – w dawce dopasowanej indywidualnie (50, 100 lub 150 mg eq.), podawany raz w miesiącu w iniekcji domięśniowej, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku w miesiąc naramienny, następnie lek podawano w odstępach miesięcznych (dzień 36 i 64) w dopasowanej dawce. Lek przed podaniem nie wymaga schłodzenia, ani rozcieńczenia, dostarczany jest w postaci gotowej do wstrzyknięcia zawiesiny paliperydonu o stężeniu 156 mg/ml.

**Dopasowane do rysperydonu placebo** w iniekcji, dostarczane w 2 ml ampułko-strzykawkach oraz placebo w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydonu.

- Rysperydon LAI** – w dawce dopasowanej indywidualnie (**25, 37,5 lub 50 mg**), podawany w iniekcji co 2 tygodnie, z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). W przypadku zwiększenia dawki rysperydonu w dniach 36 i 64 możliwe było kontynuowanie

*Pandina 2011 (Pandina 2011, Gopal 2011a, doniesienie konferencyjne Sliwa 2011a; NCT00589914)*

stosowania doustnej suplementacji przez 21 dni (1-2 mg dziennie).

**Dopasowane do paliperydonu placebo** (20% Intralipid™ 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden) podawane w dniach administracji paliperydonu.

Zastrzyki z paliperydonem w mięsień naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u chorych ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u chorych ważących więcej, a wszystkie zastrzyki w mięsień pośladkowy wykonywano igłami 1,5-calowymi. Iniekcje rysperydonu oraz dopasowanego placebo podawano igłami 2-calowymi.

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>wynik w skali PANSS 60-120 (włącznie) w trakcie skryningu</li> <li>wskaźnik BMI <math>\geq 17,0 \text{ kg/m}^2</math> i <math>&lt; 40 \text{ kg/m}^2</math></li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia</li> <li>zmniejszenie o <math>\geq 25\%</math> całkowitego wyniku w skali PANSS pomiędzy skryningiem a początkiem badania</li> <li>zdiagnozowanie (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>oporność na leczenie (brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 6 tygodni w klinicznie efektywnych tolerowanych dawkach)</li> <li>historia lub aktualnie obecna poważna lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa</li> <li>wcześniejsze stosowanie paliperydonu w iniekcji lub leczenie jakimikolwiek zabronionymi lekami (leki stabilizujące nastrój, włączając lit i wszystkie leki przeciwdrgawkowe)</li> <li>stosowanie leku będącego w fazie badań, leku biologicznego lub wyrobu medycznego w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa lub agresywnego zachowania</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [ $\text{kg/m}^2$ ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
Paliperydon	606	361 (60%)	39 (12,13)	26,4 (4,82)	27,2 (9,98)	84,1 (12,09)
Rysperydon	608	340 (56%)	39 (11,83)	26,4 (5,03)	27,1 (9,22)	83,6 (11,28)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					

**Pandina 2011 (Pandina 2011, Gopal 2011a, doniesienie konferencyjne Sliwa 2011a; NCT00589914)**

Liczba chorych:	Chorzy pod- dani ran- domizacji (ITT)	Chorzy otrzymu- jący lecze- nie	Ocena skuteczności klinicznej		Ocena bezpie- czeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
			<i>per- protocol</i>	zmodyf. ITT		
Paliperydon	607	606	389	453	606	456
Rysperydon	613	608	376	460	608	471
łącznie	1220	1214	765	913	1214	927

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna paliperydon vs rysperydon**

- średnia zmiana całkowitego wyniku skali PANSS: -18,6 (SD: 15,45) vs -17,9 (SD: 14,24); MD = 0,4 (95% CI: -1,62; 2,38) – analiza *per-protocol*
- w badaniu wykazano, że paliperydon jest nie mniej skuteczny niż rysperydon
- analizy różnic pomiędzy grupami w zmianach pozostałych skal (PSP, CGI-S, SDS oraz podskalach PANSS i jej pięciu domenach) obydwie leki wykazywały podobną skuteczność
  - PSP: 8,5 (SD: 11,82) vs 8,8 (SD: 11,65); MD = 0,2 (95% CI: -1,22; 1,69)
  - CGI-S: -0,9 (SD: 0,97) vs -0,9 (SD: 0,93); MD = 0,0 (95% CI: -0,07; 0,17)
  - SDS: -1,9 (SD: 3,03) vs -1,8 (SD: 2,91); MD = 0,0 (95% CI: -0,36; 0,38)
- odpowiedź na leczenie na końcu badania: 53% vs 48,5%
- w trakcie pierwszego miesiąca paliperydon domięśniowy bez doustnej suplementacji miał podobną skuteczność do rysperydonu doustnego (w czasie wprowadzania rysperydonu LAI)

**Bezpieczeństwo paliperydon vs rysperydon**

- TEAEs: 57,9% vs 52,8%
- częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna pomiędzy grupami
- najczęstsze AEs: bezsenność, ból w miejscu iniekcji, lęk
- zgony: 2 w grupie paliperydonu i 1 w grupie rysperydonu
- poważne TEAEs: 6,8% vs 4,8%; najczęściej pogorszenie schizofrenii i zaburzenia psychiatryczne

**Uwagi**

- faza skryningu: maks. 7-dniowy okres wyfukiwania zabronionych substancji (*wash-out*), w którym oceniało również tolerancję leków (pacjentom z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu doustnego rysperydonu lub doustnego paliperydonu podawano paliperydon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg dziennie przez 4-6 dni)
- randomizacja – generowana przez komputer, wdrożona przez interaktywny system głosowy
- czynnik stratyfikacyjny – ośrodek
- obydwie leki różnią się wyglądem (wielkość strzykawki i igły), sposobem przygotowania iniekcji (paliperydon nie wymaga rozpuszczenia, a rysperydon tak) oraz schematem dawkowania, w celu utrzymania podwójnego zaślepienia wprowadzono podwójne maskowanie
- hospitalizacja nie była wymagana w trakcie żadnego momentu badania (również w trakcie procesu randomizacji), ale była dozwolona, jeśli została uznana przez badacza za niezbędną
- leki dozwolone: antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni

**Pandina 2011 (Pandina 2011, Gopal 2011a, doniesienie konferencyjne Sliwa 2011a; NCT00589914)**

przed skryningiem; leki przeciwparkinsonowskie na złagodzenie objawów pozapiramidowych (EPS, z ang. *extrapyramidal symptoms*) oraz doustne benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), chociaż rekomendowane było, aby potrzeba stosowania leków przeciwparkinsonowskich była oszacowana przed włączeniem do badania; lorazepam (ze względu na jego krótki czas półtrwania, brak aktywnych metabolitów i nieskomplikowany metabolizm)

- analiza głównego punktu końcowego – w obrębie populacji *per-protocol*, którą stanowili chorzy z przynajmniej jednym (oprócz początkowego) pomiarem, z czasem ekspozycji na lek w fazie podwójnie zaślepionej wynoszącym przynajmniej 36 dni, bez poważnego naruszenia protokołu (włączając błędy w przydziale interwencji i użycie zabronionych leków)
- analiza dodatkowych punktów końcowych – w obrębie populacji ITT (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej i mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar w tym czasie)
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku stosowanego w fazie podwójnie zaślepionej
- w analizie *per-protocol* stosowano metodę imputacji danych LOCF (z ang. *last observation carried forward*)
- w analizie skuteczności nie uwzględniono 298 chorych włączonych do badania przed zatwierdzeniem zmian protokołu dotyczących schematu dawkowania (procedura rozpoczęcia dawkowania), natomiast dane pochodzące od tych pacjentów były wykorzystane w analizie bezpieczeństwa
- średnia końcowa dawka leków: 104,5 (SD: 30,51) mg eq. paliperydonu i 31,7 (SD: 9,28) mg rysperydonu (rysperydonu doustnego 3,3 [SD: 1,59] mg w dniach 1-28 i 1,9 [SD: 0,43] mg w dniach 64-85)

### 4.9.3 Paliperydon – poszerzona ocena

Tabela 248. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough 2009.

Hough 2009 (NCT00119756)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z aktywną kontrolą, w układzie naprzemiennym		
<b>Zaślepienie</b>	Brak (chorzy byli zaślepieni jedynie odnośnie otrzymywanej dawki paliperydonu)		
<b>Skala Jadad/NOS</b>	3 (R 2; B 0; W 1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	34 ośrodki w 6 krajach (Belgia, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Słowacja, USA)	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
<b>Okres obserwacji</b>	13 tygodni jednego schematu dawkowania + 12 tygodni drugiego		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	na podstawie częstości TEAEs		
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena bezpieczeństwa stosowania paliperydonu w dwóch różnych miejscach iniekcji – porównanie iniekcji w mięsień naramienny z iniekcją w mięsień pośladkowy; przyjęto poziom istotności $p < 0,1$		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa</li> <li>ocena tolerancji i bezpieczeństwa iniekcji w mięsień naramienny wykonywana</li> <li>ocena tolerancji i bezpieczeństwa zmiany miejsca iniekcji</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Paliperydon</b> w farmakologicznie aktywnych dawkach <b>50, 75, 100 mg eq.</b> (co odpowiadało 78, 117, 156 mg palmitynianu paliperydonu) podawany w zastrzyku domięśniowym. Stosowane w badaniu dawki były ustalone i indywidualne dopasowywanie dawki nie było możliwe.</li> <li><u>porównanie miejsca podania leku</u>: najpierw w mięsień naramienny potem pośladkowy (DG) lub odwrotnie (GD)</li> </ul> <p>Leki dostarczano w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z odpowiednią długością igły – do iniekcji w mięsień naramienny stosowano igły jednocalowe o średnicy 23, do iniekcji w mięsień pośladkowy igły półtoracalowe o średnicy 22.</p> <p>Strona ciała, w którą podawano lek, była zmieniana w trakcie kolejnych wizyt.</p>			
Populacja			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>chorzy obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>		

Hough 2009 (NCT00119756)

**Kryteria wykluczenia**

- wskaźnik BMI > 17,0 kg/m<sup>2</sup>
- ogólny stan zdrowia dobry (na podstawie historii medycznej, testów laboratoryjnych, badania lekarskiego, EKG)
- chorzy leczeni ambulatoryjnie stabilni pod względem objawów (wynik skali PANSS ≤70) – celem badania była głównie ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku, a nie jego skuteczności
- główne zdiagnozowane schorzenie według DSM-IV inne niż schizofrenia
- hospitalizacja psychiatryczna z powodu nawrotu objawów schizofrenii w ciągu 90 dni poprzedzających skaning
- zmiana dawki lub typu leków przeciwpsychotycznych w ciągu 45 dni poprzedzających skryning
- oporność na leczenie (brak odpowiedzi na 2 różne leki przeciwpsychotyczne, stosowane przynajmniej przez 4 tygodnie w dawce terapeutycznej w ciągu 12 poprzednich miesięcy)
- istotne ryzyko popełnienia samobójstwa, zabójstwa lub agresywnego toku myślenia lub zachowania (klinicznie oszacowane przez badacza)
- ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*,
- wydłużony odstęp QT lub skorygowany (QTc) > 450 ms, skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub rozkurczowe < 55 mmHg mierzone w pozycji leżącej w trakcie skryningu

**Charakterystyka populacji**

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wiek w momencie diagnozy choroby (SD) [lata]	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
PP 50 mg eq. DG	42	26 (60%)	44 (12,9)	29 (6,3)	31 (10,7)	55,4 (11,5)
PP 75 mg eq. DG	38	20 (53%)	43 (10,3)	29 (8,8)	27 (8,8)	57,2 (11,1)
PP 100 mg eq. DG	46	21 (46%)	44 (13,4)	29 (7,5)	29 (8,3)	56,0 (11,1)
PP 50 mg eq. GD	40	23 (58%)	42 (13,0)	27 (4,5)	27 (11,4)	58,3 (13,8)
PP 75 mg eq. GD	43	25 (58%)	43 (13,9)	26 (4,8)	28 (10,8)	56,8 (11,4)
PP 100 mg eq. GD	40	27 (68%)	41 (13,1)	30 (6,2)	27 (11,8)	54,9 (10,2)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

**Liczba chorych:**

Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej – dopasowana ITT (MITT)	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
-----------------------------------	-----------------------------	---	----------------------	---------------------------------

**Hough 2009 (NCT00119756)**

PP 50 mg eq. DG	42	42	31	42	27
PP 75 mg eq. DG	40	38	31	38	31
PP 100 mg eq. DG	46	46	34	46	29
PP 50 mg eq. GD	40	40	27	40	23
PP 75 mg eq. GD	44	43	32	43	31
PP 100 mg eq. GD	40	40	30	40	29
łącznie	252	249	185	249	170

**Wyniki**
**Bezpieczeństwo**

- częstość ogólnoustrojowych TEAEs była podobna pomiędzy dwoma miejscami podawania leku dla każdej z dawek w trakcie pierwszego okresu – w miesiąc pośladowy: 58% do 65%, w miesiąc naramienny: 61% do 67%, a w trakcie ostatnich 8 tygodni dwóch okresów – sekwencja DG: 32% do 45% (okres 1), 29% do 42% (okres 2), sekwencja GD: 31% do 40% (okres 1), 30% do 41% (okres 2)
- miejscowa tolerancja była trochę lepsza dla iniekcji w miesiąc pośladowy
- preferencje miejsca podawania leku różniły się pomiędzy regionami geograficznymi
- najczęstszymi TEAEs (≥ 5%) były: (okres 1) bezsenność, lęk, ból głowy, pobudzenie; (okres 2) bezsenność, zaburzenia psychotyczne, zwiększenie masy ciała, tachykardia
- w trakcie badania odnotowano 2 zgony

**Uwagi**

- etapy badania: 7-dniowy skryning i 25-tygodniowy okres leczenia (po 13 tygodniach leczenia zmieniano miejsce iniekcji leku)
- cel skryningu: wymycie zabronionych leków psychotropowych (do 5 dni) i ocena tolerancji doustnego paliperydonu ER (do 4 dni) – chorym z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu przynajmniej 4 dawek doustnego rysperydonu lub paliperydonu albo 1 iniekcji długo działającego rysperydonu domięśniowego lub paliperydonu domięśniowego
- randomizacja: generowana przez komputer, z zastosowaniem permutacji blokowej, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja w oparciu o ośrodek
- w wyniku randomizacji włączanie do jednej z trzech grup paliperydonu (50, 75 lub 100 mg eq.) i wewnątrz danej grupy do jednej z dwóch sekwencji podawania leku: najpierw w miesiąc naramienny potem pośladowy (DG) lub odwrotnie (GD)
- leki zabronione: stosowanie leków przeciwpsychotycznych długo działających lub elektrowstrząsów w ciągu 60 dni poprzedzających skryning, rysperydonu długo działającego w iniekcji w ciągu 5 tygodni poprzedzających skryning, paliperydonu długo działającego w ciągu 10 miesięcy poprzedzających skryning, antydepresanty (jeśli nie były stosowane w stabilnej dawce w ciągu 30 dni poprzedzających skryning), antydepresantów będących nieselektywnymi lub nieodwracalnymi inhibitorami oksydaz monoamin w ciągu 4 tygodni poprzedzających skryning, leków wydłużających odstępek QT
- ocena skuteczności nie stanowiła głównego celu badania, więc skale PANSS i CGI-S służyły przede wszystkim do monitorowania klinicznego statusu pacjenta i oceny stabilności objawów neuropsychiatrycznych w czasie (nie były to punkty końcowe badania)
- populacja ITT: stanowili ją chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku – ocena tolerancji i bez-



**Hough 2009 (NCT00119756)**

pieczeństwa iniekcji w mięsień naramienny wykonywana

- populacja MITT (z ang. *matched intention-to-treat*): stanowili ją chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 2 dawki leku w każdym z okresów (1 i 2) – ocena tolerancji i bezpieczeństwa zmiany miejsca iniekcji
- najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia badania był brak skuteczności (7% w pierwszym okresie) i działania niepożądane (5% w pierwszym okresie); łącznie 11 (4,4%) chorych utracono z obserwacji (*lost to follow-up*); najczęstszą przyczyną złamania protokołu było użycie leków zabronionych w badaniu – 22 chorych (9%)

Tabela 249. Charakterystyka (critical appraisal) badania Coppola 2012.

Coppola 2012 (NCT01150448)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie I fazy bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, typu <i>pre-test/posttest</i>		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
Liczba ośrodków	30 (10 krajów: Belgia, Chorwacja, Hiszpania, Republika Korei, Malezja, Polska, Słowacja, Tajlandia, Tajwan, USA)	<b>Sponsor</b>	Johnson & Johnson
Okres obserwacji	1 rok		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie częstości AEs		
Analiza statystyczna	ocena palmitynianu paliperydonu podawanego w maksymalnej dopuszczalnej dawce 150 mg eq.; wyniki przedstawiono w sposób opisowy, bez analizy statystycznej		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa</li> <li>ocena farmakokinetyki</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Paliperydon</b> w maksymalnej dopuszczalnej farmakologicznie aktywnej dawce <b>150 mg eq.</b> podawany w zastrzyku domięśniowym (grupa A);</li> <li>grupa B – paliperydon dawkowano elastycznie w dawkach 50, 100 lub 150 mg eq., do tej grupy przechodzili chorzy nie tolerujący stałej dawki 150 mg eq., lub chorzy nie wyrażający zgody na leczenie taką dawką</li> </ul> <p>Leki dostarczano w postaci napełnionej strzykawki zawierającej odpowiednią dawkę z odpowiednią średnicą igły: 23 lub 22. Wybór igły zależał od miejsca iniekcji leku (w mięsień naramienny lub pośladowy) i masy ciała chorego.</p> <p>Strona ciała, w którą podawano lek, była zmieniana w trakcie kolejnych wizyt.</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>schizofrenia zdiagnozowana według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)</li> <li>diagnoza choroby na przynajmniej 1 rok przed skryningiem</li> <li>chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat</li> <li>wynik PANSS <math>\leq 70</math> w momencie skryningu</li> <li>wskaźnik BMI <math>\geq 17,0 \text{ kg/m}^2</math></li> </ul>		

**Coppola 2012 (NCT01150448)**

**Kryteria wykluczenia**

- możliwość wyrażenia zgody na dodatkowe badania z zakresu farmakogenomiki
- główne zdiagnozowane schorzenie według DSM-IV inne niż schizofrenia
- przymusowa hospitalizacja w zakładzie psychiatrycznym
- wcześniejsze leczenie lekami antypsychotycznymi podawanymi w formie iniekcji (poza paliperydonem i rysperydonem) z odstępem co najmniej 1 iniekcji w pierwszym dniu rozpoczęcia badania, wcześniejsze leczenie paliperydonem domięśniowym w okresie 10 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub rysperydonem domięśniowym na 100 dni przed rozpoczęciem badania
- istotne ryzyko wystąpienia zachowania agresywnego lub prób samobójczych
- złośliwy zespół neuroleptyczny lub późna dyskineza w wywiadzie
- nadwrażliwość na rysperydon, paliperydon lub substancje pomocnicze stosowane w podawanych preparatach
- istotne kliniczne lub niestabilizowane schorzenia ogólnoustrojowe w wywiadzie oraz obecność schorzeń zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia *torsade de pointes* lub nagłego zgonu związanego zużyciem leków wydłużających odstęp QT

**Charakterystyka populacji**

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni wyjściowy wynik PSP (SD)	Średni wyjściowy wynik PANSS (SD)
PP 150 mg eq.	186	138 (74%)	41,4 (10,24)	26,71 (5,55)	67,3 (10,41) (n = 178)	55,5 (8,87) (n = 178)
PP 50-150 mg eq.	26	16 (62%)	35,7 (8,17)	24,91 (4,16)	55,5 (8,87) (n = 26)	51,5 (9,86) (n = 26)
łącznie	212	154 (73%)	40,7 (10,17)	26,49 (5,42)	51,5 (9,86) (n = 204)	55,0 (9,08) (n = 204)

**Liczba chorych:**

**Ocena skuteczności klinicznej      Ocena bezpieczeństwa      Kończący pełny okres obserwacji**

PP 150 mg eq.	186	186	100
PP 50-150 mg eq.	26	26	13
łącznie	212	212	113

**Wyniki**

**Skuteczność**

- całkowity średni wynik skali PANSS pozostawał stały podczas badania – zmiany od wartości początkowej były niewielkie i wyniosły -0,08 oraz -2,70 punktów, odpowiednio w grupach otrzymujących paliperydon w stałej dawce 150 mg eq. oraz w grupie z elastycznym dawkowaniem (wyniki dla populacji z imputowaniem brakujących wartości metodą LOCF)
- 209 spośród 212 uwzględnionych w badaniu miało przynajmniej jeden wynik oceny objawów psychiatrycz-

**Coppola 2012 (NCT01150448)**

nych poza wyjściowym

- 30% chorych uzyskało  $\geq 30\%$  poprawę ogólnego wyniku skali PANSS
- u 204 chorych stwierdzono pogorszenie wyniku PANSS, 25% tych chorych miało pogorszenie  $\geq 30\%$
- nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w średnich wartościach wyników PSP oraz CGI-S w analizowanych grupach, a choroba była ustabilizowana podczas okresu leczenia

**Bezpieczeństwo**

- $\geq 1$  TEAE: 184/212 (87%)
- **poważne TEAEs:** 33/212 (15,6%), wśród nich najczęściej stwierdzano pogorszenie objawów schizofrenii (5%) oraz zaburzenia psychiatryczne (3%)
- **najczęstsze TEAEs:** zapalenie śluzówki nosa i gardła (17,5%), bezsenność (15,0%), ból w miejscu podania (15,0%), tachykardia (13,0%), ból głowy (13,0%)
- nie odnotowano żadnego zgonu
- zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$ : 55/212 (27%), na końcu okresu obserwacji, średnia masa ciała wzrosła o 3,9% w stosunku do wartości wyjściowych, średnio o 2,5 (SD: 5,41) kg

**Uwagi**

- etapy badania: skryning i okres wyplukiwania leków do 21 dni (w tym ocena tolerancji doustnego paliperydonu ER 6 mg/dziennie przez 4-6 kolejnych dni u chorych z brakiem dokumentacji świadczącej o wcześniejszym stosowaniu rysperydonu lub paliperydonu) i 53-tygodniowy, otwarty etap leczenia (łącznie około 56 tygodni)
- badanie prowadzono od września 2007 do czerwca 2009
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli wykonaną  $\geq 1$  ocenę psychiatryczną (poza wyjściową)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku
- leki zabronione: doustne leki przeciwpsychotyczne (z wyjątkiem rysperydonu, paliperydonu ER oraz klozapiny) musiały być wycofane na 3 dni przed rozpoczęciem badania; klozapina musiała być wycofana na 6 tygodni przed pierwszym dniem badania, natomiast rysperydon oraz paliperydon ER na przynajmniej 5 dni przed pierwszą iniekcją paliperydonu w ramach badania; leki przeciw chorobie Parkinsona były dozwolone jedynie w razie konieczności, w pozostałych przypadkach przerywano ich stosowanie na 1 dzień przed skryningiem lub okresem wyplukiwania
- ocena skuteczności nie stanowiła głównego celu badania, więc skale PANSS, PSP i CGI-S służyły przede wszystkim do monitorowania klinicznego statusu pacjenta i oceny stabilności objawów neuropsychiatrycznych w czasie
- około 50% chorych otrzymywało paliperydon przez przynajmniej 344 dni
- średni całkowity czas ekspozycji na paliperydon wyniósł 250 dni – 248 dni w grupie A, 264 dni w grupie B
- uśredniona wartość modalna dawki paliperydonu wyniosła 144,8 (SD: 19,58) mg eq. – 150 mg eq. w grupie A, 109,6 mg eq. w grupie B
- najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była decyzja chorego (14%), wystąpienie AEs (13%), 5,7% chorych utracono z obserwacji (*lost to follow-up*)

## 4.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
<b>dr n. med. Marcin Kaczor</b>	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, analiza problemu decyzyjnego, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
<b>mgr Rafał Wójcik</b>	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
<b>mgr Paulina Kowal</b>	opracowanie wstępu, przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, metodyka, opis populacji i interwencji, ocena skuteczności i bezpieczeństwa (paliperydon vs rysperydon; poszerzona ocena paliperydonu), opis badań wtoku, wyniki, dyskusja i ograniczenia, wnioski, charakterystyka badań włączonych do analizy, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opracowanie skrótów i piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
<b>mgr Mirosław Rolka</b>	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy opis badań wtórnych, opis badań wtoku, ocena bezpieczeństwa (paliperydon vs placebo) wyniki, ograniczenia i dyskusja, wnioski, opracowanie badań wykluczonych z analizy, korekta i formatowanie tekstu
<b>mgr Łukasz Kaczyński</b>	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, wyszukiwanie wytycznych klinicznych i rekomendacji, metodyka, opis populacji i interwencji, ocena skuteczności i bezpieczeństwa (paliperydon vs placebo), ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu
<b>lek. med. Łukasz Niewiara</b>	analiza problemu decyzyjnego, wyszukiwanie wytycznych klinicznych i rekomendacji, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, ocena bezpieczeństwa (paliperydon vs placebo), wnioski
<b>mgr Konrad Pisarczyk</b>	wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, opis badań wtórnych
<b>mgr Dariusz Pawlik</b>	bieżące konsultacje statystyczne

## 4.11 Spis tabel

<i>Tabela 1. Dawki rysperydonu w postaci o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego Xeplion, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon w stanie stacjonarnym. ....</i>	45
<i>Tabela 2. Podsumowanie zaleceń dotyczących dawkowania rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (Jarema LPIIG 2012).....</i>	56
<i>Tabela 3. Dostępne w Polsce i refundowane neuroleptyki atypowe (rysperydon) w postaci domięśniowej stosowane w leczeniu schizofrenii (za mz.gov.pl). ....</i>	61
<i>Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .</i>	72
<i>Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.....</i>	73
<i>Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane i CRD. ....</i>	73
<i>Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Carter 2012. ....</i>	80
<i>Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Citrome 2010.....</i>	82
<i>Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Fleischhacker 2009. ....</i>	83
<i>Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego De Hert 2012. ....</i>	84
<i>Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Koola 2012. ....</i>	85
<i>Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Leucht 2012.....</i>	86
<i>Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Newton 2012.....</i>	87
<i>Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Nussbaum 2012.....</i>	89
<i>Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Nussbaum 2012a. ....</i>	91
<i>Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Olivares 2011. ....</i>	92
<i>Tabela 17. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu z placebo. ....</i>	101
<i>Tabela 18. Wynik oceny jakości badań RCT porównujących paliperydon w iniekcji domięśniowej z placebo według skali Jadad. ....</i>	104
<i>Tabela 19. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperydon w iniekcji domięśniowej z placebo.....</i>	105
<i>Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań z randomizacją oceniających efektywność kliniczną paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo.....</i>	110
<i>Tabela 21. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach z randomizacją włączonych do analizy efektywności klinicznej paliperydonu w iniekcji domięśniowej w porównaniu do placebo. ....</i>	115
<i>Tabela 22. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....</i>	121
<i>Tabela 23. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS w określonych podgrupach; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011).....</i>	130
<i>Tabela 24. Procentowe zmiany wyniku skali PANSS; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.....</i>	133
<i>Tabela 25. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....</i>	134
<i>Tabela 26. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca negatywne objawy; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.....</i>	137
<i>Tabela 27. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	140

<i>Tabela 28. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	143
<i>Tabela 29. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy pozytywne; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011). ....</i>	146
<i>Tabela 30. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	147
<i>Tabela 31. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca objawy negatywne; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011). ....</i>	152
<i>Tabela 32. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	153
<i>Tabela 33. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011). ....</i>	156
<i>Tabela 34. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	157
<i>Tabela 35. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011). ....</i>	162
<i>Tabela 36. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	163
<i>Tabela 37. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011). ....</i>	167
<i>Tabela 38. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	168
<i>Tabela 39. Zmiany ogólnego wyniku skali PSP w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....</i>	172
<i>Tabela 40. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	174
<i>Tabela 41. Zmiany wyniku ogólnego skali CGI-S w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011). ....</i>	176
<i>Tabela 42. Kategorie wyników skali CGI-S w 64. dniu badania; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010. ....</i>	178
<i>Tabela 43. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....</i>	180
<i>Tabela 44. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w określonych podgrupach; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011). ....</i>	183
<i>Tabela 45. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperydon vs placebo; ocena po 1. i 2. dawce leczenia; badanie Pandina 2010 (Bossie 2011). ....</i>	184
<i>Tabela 46. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, paliperydon vs placebo, Hough 2010. ....</i>	186



<i>Tabela 47. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	188
<i>Tabela 48. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	190
<i>Tabela 49. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (≤ 5 lat); badanie Pandina 2010 (Bossie 2011a).</i>	191
<i>Tabela 50. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; paliperydon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	192
<i>Tabela 51. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	194
<i>Tabela 52. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	197
<i>Tabela 53. Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powody braku skuteczności; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.</i>	199
<i>Tabela 54. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.</i>	203
<i>Tabela 55. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyzja; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.</i>	203
<i>Tabela 56. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyzja; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie Pandina 2010 (Alphs 2011).</i>	204
<i>Tabela 57. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	205
<i>Tabela 58. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	209
<i>Tabela 59. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.</i>	210
<i>Tabela 60. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	215
<i>Tabela 61. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	220
<i>Tabela 62. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból kończyn; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.</i>	221
<i>Tabela 63. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból kończyn; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).</i>	223
<i>Tabela 64. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni; paliperydon vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010.</i>	223
<i>Tabela 65. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból zęba; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.</i>	224



<i>Tabela 66. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból zęba; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011).</i>	225
<i>Tabela 67. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła drażliwość; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.</i>	226
<i>Tabela 68. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010.</i>	226
<i>Tabela 69. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperydon vs placebo; badania Hough 2010 i Pandina 2010.</i>	227
<i>Tabela 70. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła dyspepsja; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.</i>	228
<i>Tabela 71. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg moczowych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.</i>	229
<i>Tabela 72. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.</i>	230
<i>Tabela 73. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	230
<i>Tabela 74. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperydon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	231
<i>Tabela 75. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	235
<i>Tabela 76. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.</i>	237
<i>Tabela 77. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.</i>	237
<i>Tabela 78. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadmierne napięcie mięśniowe; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010.</i>	238
<i>Tabela 79. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój ruchowy; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.</i>	241
<i>Tabela 80. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	241
<i>Tabela 81. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy pozapiramidowe; paliperydon vs placebo; badania Kramer 2010 oraz Nasrallah 2010.</i>	245
<i>Tabela 82. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły omamy; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010.</i>	248
<i>Tabela 83. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	248
<i>Tabela 84. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie Pandina 2010 (Alphs 2011).</i>	252
<i>Tabela 85. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperydon vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	253
<i>Tabela 86. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy schizofrenii; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	256

Tabela 87. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie schizofrenii; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie Pandina 2010 (Alphs 2011).....	261
Tabela 88. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010. ....	262
Tabela 89. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło uspokojenie polekowe; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	263
Tabela 90. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010. ....	266
Tabela 91. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost poziomu glukozy we krwi; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010. ....	267
Tabela 92. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło wydłużenie odstępu QT w EKG; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010. ....	267
Tabela 93. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	268
Tabela 94. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; paliperydon vs placebo; podgrupa chorych przyjmujących doustny rysperydon w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; badanie Pandina 2010 (Sliwa 2011). ....	272
Tabela 95. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	273
Tabela 96. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011). ....	278
Tabela 97. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; paliperydon vs placebo; badania Hough 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	280
Tabela 98. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	281
Tabela 99. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011). ....	285
Tabela 100. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; paliperydon vs placebo; badania Pandina 2010 i Nasrallah 2010. ....	286
Tabela 101. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; paliperydon vs placebo; podgrupa pacjentów z chorobą w stopniu znaczącym lub ciężkim; badanie Pandina 2010 (Alphs 2011). ....	288
Tabela 102. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zeszywnienie; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010. ....	289
Tabela 103. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010. ....	289
Tabela 104. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymu AIAT; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010. ....	290
Tabela 105. Zmiana masy ciała odnotowana przez chorych w trakcie badania; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	291
Tabela 106. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010. ....	294

<i>Tabela 107. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie masy ciała o <math>\geq 7\%</math>; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.</i>	294
<i>Tabela 108. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała; paliperydon vs placebo; badania Hough 2010 oraz Nasrallah 2010.</i>	295
<i>Tabela 109. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie masy ciała o <math>\geq 7\%</math>; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010.</i>	298
<i>Tabela 110. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010 i Nasrallah 2010.</i>	301
<i>Tabela 111. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	303
<i>Tabela 112. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane w skalach SAS oraz AIMS; paliperydon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.</i>	304
<i>Tabela 113. Nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego oceniane w skali BARS; paliperydon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.</i>	305
<i>Tabela 114. Liczba oraz odsetek pacjentów stosujących leki przeciwko objawom EPS; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	306
<i>Tabela 115. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji; paliperydon vs placebo; badanie Gopal 2010.</i>	311
<i>Tabela 116. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010.</i>	313
<i>Tabela 117. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	315
<i>Tabela 118. Ból w miejscu iniekcji oceniany wg skali VAS; paliperydon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.</i>	316
<i>Tabela 119. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy; paliperydon (łącznie dla wszystkich dawek) vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	317
<i>Tabela 120. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperydon vs placebo; badanie Hough 2010.</i>	318
<i>Tabela 121. Zmiana średniego stężenia prolaktyny mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych (grupa kobiet); paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	319
<i>Tabela 122. Zmiana średniego stężenia prolaktyny mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych (grupa mężczyzn); paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	320
<i>Tabela 123. Zmiana średniego stężenia prolaktyny mierzona w surowicy chorych na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych w określonych podgrupach chorych; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010 (publikacje Alphs 2011 i Sliwa 2011).</i>	325
<i>Tabela 124. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia wzrodu; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010.</i>	326
<i>Tabela 125. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie popędu płciowego; paliperydon vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010.</i>	329

Tabela 126. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia seksualne; paliperydon vs placebo; badanie Nasrallah 2010.	331
Tabela 127. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ejakulacji; paliperydon vs placebo; badanie Pandina 2010.	331
Tabela 128. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił mlekotok; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.	332
Tabela 129. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił przerost gruczołów sutkowych; paliperydon vs placebo; badanie Gopal 2010.	335
Tabela 130. Liczba oraz odsetek kobiet, u których stwierdzono brak menstruacji; paliperydon vs placebo; badanie Kramer 2010.	336
Tabela 131. Liczba oraz odsetek zgonów; paliperydon vs placebo; badania Gopal 2010, Hough 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010.	337
Tabela 132. Częstość hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych [osobo-lata]; badanie Hough 2010 (Kozma 2011).	338
Tabela 133. Poszczególne działania niepożądane; paliperydon; faza dodatkowa badania Hough 2010 (Gopal 2011).	340
Tabela 134. Poszczególne działania niepożądane w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$ lat); paliperydon w elastycznym schemacie dawkowania; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).	344
Tabela 135. Poszczególne działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$ lat); paliperydon; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).	347
Tabela 136. Poszczególne działania niepożądane związane z metabolizmem glukozy w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$ lat); paliperydon; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).	349
Tabela 137. Poszczególne działania niepożądane związane z prolaktyną w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią ( $\leq 5$ lat); paliperydon; badanie Hough 2010 (Sliwa 2012).	349
Tabela 138. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej paliperydonu w porównaniu z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	353
Tabela 139. Opis utraty chorych w badaniach RCT porównujących paliperydon z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej).	354
Tabela 140. Wynik oceny jakości badań RCT porównujących paliperydon z rysperydonem (oba w postaci iniekcji domięśniowej) według skali Jadad.	355
Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań RCT porównujących paliperydon z rysperydonem (populacja włączona do analizy bezpieczeństwa); badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	358
Tabela 142. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach RCT porównujących paliperydon z rysperydonem; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	361
Tabela 143. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	365
Tabela 144. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	369
Tabela 145. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.	369

Tabela 146. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca negatywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	370
Tabela 147. Zmiany wyniku skali PANSS – podskala oceniająca ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011. ....	370
Tabela 148. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca pozytywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	371
Tabela 149. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca negatywne objawy; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	373
Tabela 150. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca dezorganizację myślenia; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	374
Tabela 151. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	376
Tabela 152. Zmiany wyniku skali PANSS – domena oceniająca lęk i depresję; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	378
Tabela 153. Zmiany wyniku skali PSP; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	380
Tabela 154. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę wyniku skali PSP; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....	382
Tabela 155. Zmiany wyniku skali CGI-S; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	382
Tabela 156. Zmiany wyniku skali SDS; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	384
Tabela 157. Odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	385
Tabela 158. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	387
Tabela 159. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	388
Tabela 160. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne pogorszenie schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; badanie Pandina 2011. ....	390
Tabela 161. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zaburzenia psychiatryczne; paliperydon vs rysperydon; badanie Pandina 2011. ....	390
Tabela 162. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs związane z nawrotem; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....	391
Tabela 163. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011. ....	391
Tabela 164. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu ≤ 5 lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a). ....	393
Tabela 165. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; badanie Pandina 2011. ....	393
Tabela 166. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	394



Tabela 167. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	395
Tabela 168. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.	395
Tabela 169. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	397
Tabela 170. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.	397
Tabela 171. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	398
Tabela 172. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorzenie lub nawrót schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.	399
Tabela 173. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	400
Tabela 174. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	401
Tabela 175. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił lęk; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	402
Tabela 176. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła akatyżja; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	403
Tabela 177. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.	404
Tabela 178. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło spowolnienie ruchowe; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.	405
Tabela 179. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła sztywność mięśniowo-szkieletowa; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.	405
Tabela 180. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychotyczne; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.	406
Tabela 181. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło drżenie; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011.	407
Tabela 182. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło pobudzenie; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.	409
Tabela 183. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	410
Tabela 184. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	412
Tabela 185. Średnie zwiększenie masy ciała; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w cięgu $\leq 5$ lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).	413
Tabela 186. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.	414

<i>Tabela 187. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....</i>	415
<i>Tabela 188. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	416
<i>Tabela 189. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	418
<i>Tabela 190. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu <math>\leq 5</math> lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a).....</i>	420
<i>Tabela 191. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkineza; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	420
<i>Tabela 192. Liczba oraz odsetek pacjentów ze zwiększonymi wynikami w skalach SAS, BARS, AIMS; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....</i>	422
<i>Tabela 193. Liczba oraz odsetek pacjentów stosujących leki anty-EPS; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	423
<i>Tabela 194. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z glukozą; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	425
<i>Tabela 195. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększone stężenie glukozy we krwi; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012. ....</i>	426
<i>Tabela 196. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane związane z glukozą; paliperydon vs rysperydon; badanie Fleischhacker 2012. ....</i>	428
<i>Tabela 197. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z prolaktyną; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	429
<i>Tabela 198. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło nieprawidłowo wysokie stężenie prolaktyny; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....</i>	430
<i>Tabela 199. Liczba oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiło stężenie prolaktyny <math>&gt; 1</math>, <math>&gt; 2</math> i <math>&gt; 5</math> <math>\times</math> GGN; paliperydon vs rysperydon; badanie Li 2011.....</i>	431
<i>Tabela 200. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011.....</i>	432
<i>Tabela 201. Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny; paliperydon vs rysperydon; podgrupa chorych z diagnozą schizofrenii w ciągu <math>\leq 5</math> lat; badanie Pandina 2011 (doniesienie Sliwa 2011a). ....</i>	434
<i>Tabela 202. Liczba oraz odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z próbą samobójczą; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....</i>	435
<i>Tabela 203. Liczba oraz odsetek zgonów; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....</i>	436
<i>Tabela 204. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych poszerzonej ocenie paliperydonu – Hough 2009 i Hough 2010.....</i>	439
<i>Tabela 205. Liczba pacjentów w poszczególnych etapach badania Hough 2010. ....</i>	442
<i>Tabela 206. Opis utraty chorych w badaniu Hough 2009. ....</i>	443
<i>Tabela 207. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hough 2009. ....</i>	443
<i>Tabela 208. Opis utraty chorych w badaniu Coppola 2012.....</i>	445
<i>Tabela 209. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Coppola 2012.....</i>	445
<i>Tabela 210. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach Hough 2009, Hough 2010 oraz Coppola 2012. ....</i>	446

Tabela 211. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 9, 29 i 33 tygodniach leczenia; paliperydon; faza przejściowa i faza ustalania dawki badania Hough 2010. ....	449
Tabela 212. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 25 tygodniach leczenia (populacja ITT); paliperydon; badanie Hough 2009. ....	449
Tabela 213. Odsetek pacjentów z różnymi ocenami skali CGI-S (populacja ITT); paliperydon; badanie Hough 2009. ....	450
Tabela 214. Zmiany wyniku ogólnego skali PANSS po 376 dniach leczenia; paliperydon; badanie Coppola 2012. ....	450
Tabela 215. Działania niepożądane odnotowane w trakcie fazy przejściowej i ustalania dawki badania Hough 2010. ....	452
Tabela 216. Przynajmniej jedno ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie pierwszego okresu obserwacji (populacja ITT); paliperydon; badanie Hough 2009. ....	453
Tabela 217. Przynajmniej jedno ogólnoustrojowe działanie niepożądane w trakcie ostatnich 8 tygodni pierwszego i drugiego okresu obserwacji (populacja MITT); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperydon; badanie Hough 2009. ....	454
Tabela 218. Średnia różnica wyniku skali VAS (ocena bólu w miejscu iniekcji); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperydon; badanie Hough 2009. ....	455
Tabela 219. Reakcje w miejscu iniekcji łącznie dla trzech dawek leku (populacja MITT); miesiąc pośladkowy vs miesiąc naramienny; paliperydon; badanie Hough 2009. ....	455
Tabela 220. Działania niepożądane w trakcie leczenia obserwowane u $\geq 5\%$ chorych w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladkowy, miesiąc naramienny); paliperydon; badanie Hough 2009. ....	457
Tabela 221. Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane; pierwszy i drugi okresie leczenia (łącznie miesiąc pośladkowy i miesiąc naramienny); paliperydon; badanie Hough 2009. ....	458
Tabela 222. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji leku; miesiąc naramienny i pośladkowy (łącznie pierwszy i drugi okresie leczenia); paliperydon; badanie Hough 2009. ....	458
Tabela 223. Działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi w pierwszym i drugim okresie leczenia (miesiąc pośladkowy, miesiąc naramienny); paliperydon; badanie Hough 2009. ...	459
Tabela 224. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperydon; badanie Hough 2009. ....	460
Tabela 225. Liczba zgonów; paliperydon; badanie Hough 2009. ....	461
Tabela 226. TEAE odnotowane u $\geq 5\%$ chorych w badaniu Coppola 2012. ....	461
Tabela 227. TEAE występujące z częstością przynajmniej 5%, dodatkowa analiza przedstawiona w badaniu Coppola 2012. ....	464
Tabela 228. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu XEPLION na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	467
Tabela 229. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania paliperydonu w iniekcji domięśniowej u chorych na schizofrenię. ....	472
Tabela 230. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperydon vs placebo (porównanie bezpośrednie). ....	493
Tabela 231. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: paliperydon vs rysperydon (porównanie bezpośrednie). ....	501
Tabela 232. Status refundacyjny preparatów rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu, dostępnych w warunkach polskich (MZ 26/10/2012). ....	530
Tabela 233. Definicje wartości punktowych nadawanych czynnikom skali PANSS (wg Kay 1987). ....	532



<i>Tabela 234. Podskale objawów wytwórczych, negatywnych oraz ogólnej skali psychopatologicznej wyróżnione w ramach skali PANSS (wg Kay 1987).</i>	533
<i>Tabela 235. Alternatywny podział czynników ocenianych w skali PANSS Marder factor scores (za Marder 1997).</i>	534
<i>Tabela 236. Wartości wyników skali PSP w 10-punktowych przedziałach z ich szczegółową interpretacją (za Morosini 2000).</i>	535
<i>Tabela 237. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	545
<i>Tabela 238. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	545
<i>Tabela 239. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	546
<i>Tabela 240. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gopal 2010.</i>	548
<i>Tabela 241. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough 2010.</i>	552
<i>Tabela 242. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kramer 2010.</i>	556
<i>Tabela 243. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nasrallah 2010.</i>	560
<i>Tabela 244. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2010.</i>	564
<i>Tabela 245. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fleischhacker 2012.</i>	568
<i>Tabela 246. Charakterystyka (critical appraisal) badania Li 2011.</i>	572
<i>Tabela 247. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pandina 2011.</i>	576
<i>Tabela 248. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hough 2009.</i>	580
<i>Tabela 249. Charakterystyka (critical appraisal) badania Coppola 2012.</i>	584

## 4.12 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji. ....	99
Wykres 2. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	124
Wykres 3. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	125
Wykres 4. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	125
Wykres 5. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	126
Wykres 6. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	127
Wykres 7. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – dane surowe); paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	128
Wykres 8. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (analiza wrażliwości – metoda odwrotnych wariancji); paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	129
Wykres 9. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	135
Wykres 10. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	136
Wykres 11. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	138
Wykres 12. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	139
Wykres 13. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	141
Wykres 14. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku podskali PANSS oceniającej ogólne objawy psychopatologiczne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	142
Wykres 15. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	144
Wykres 16. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	145
Wykres 17. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	145

Wykres 18. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	149
Wykres 19. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	150
Wykres 20. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	151
Wykres 21. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	154
Wykres 22. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	155
Wykres 23. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	155
Wykres 24. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	159
Wykres 25. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	160
Wykres 26. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	161
Wykres 27. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	165
Wykres 28. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	165
Wykres 29. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	166
Wykres 30. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	170
Wykres 31. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	170
Wykres 32. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	171
Wykres 33. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	181
Wykres 34. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	182
Wykres 35. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	182

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego; paliperydon (łącznie dla wszystkich dawek) vs placebo; badania Gopal 2010 i Hough 2010. ....	189
Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; paliperydon (łącznie wszystkie dawki) vs placebo; badania Hough 2010 i Kramer 2010. ....	193
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	196
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	196
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	201
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	201
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	206
Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	207
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	208
Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	209
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	212
Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	213
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	214
Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	216
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	217
Wykres 51. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	218
Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	219
Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu kończyn; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	222
Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	233
Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	234
Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	235
Wykres 57. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	239

Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	240
Wykres 59. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	243
Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	243
Wykres 61. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	244
Wykres 62. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	244
Wykres 63. Metaanaliza ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	246
Wykres 64. Metaanaliza ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	247
Wykres 65. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	250
Wykres 66. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	250
Wykres 67. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	251
Wykres 68. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	251
Wykres 69. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	254
Wykres 70. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	255
Wykres 71. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	255
Wykres 72. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	258
Wykres 73. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	259
Wykres 74. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	260
Wykres 75. Metaanaliza ryzyka pogorszenia objawów schizofrenii; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	261
Wykres 76. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	264
Wykres 77. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	265
Wykres 78. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uspokojenia polekowego; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	265
Wykres 79. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	269



Wykres 80. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	270
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	271
Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	272
Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	275
Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	276
Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	277
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	278
Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	281
Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	283
Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	283
Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010. ....	284
Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	284
Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperydon 25 mg eq. vs placebo; badania Pandina 2010 i Nasrallah 2010. ....	287
Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Pandina 2010 i Nasrallah 2010. ....	287
Wykres 94. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami w średniej zmianie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	292
Wykres 95. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami w średniej zmianie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	293
Wykres 96. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	296
Wykres 97. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	297
Wykres 98. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	299
Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Pandina 2010. ....	299
Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia masy ciała o przynajmniej 7%; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	300

Wykres 101. Metaanaliza ryzyka zażywania leków przeciwko objawom zespołu pozapiramidowego; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	308
Wykres 102. Metaanaliza ryzyka zażywania leków przeciwko zespołowi pozapiramidowemu; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	309
Wykres 103. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	314
Wykres 104. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	314
Wykres 105. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa kobiet); paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	322
Wykres 106. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa kobiet); paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	322
Wykres 107. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa mężczyzn); paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	323
Wykres 108. Metaanaliza różnicy w średniej zmianie stężenia prolaktyny mierzonej w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (podgrupa mężczyzn); paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	324
Wykres 109. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń wzroku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	328
Wykres 110. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń wzroku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Nasrallah 2010. ....	328
Wykres 111. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszenia popędu płciowego; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	330
Wykres 112. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperydon 50 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Kramer 2010. ....	333
Wykres 113. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperydon 100 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010, Kramer 2010 i Nasrallah 2010. ....	334
Wykres 114. Metaanaliza ryzyka wystąpienia mlekotoku; paliperydon 150 mg eq. vs placebo; badania Gopal 2010 i Pandina 2010. ....	334
Wykres 115. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach całkowitego wyniku skali PANSS (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011 i Pandina 2011. ....	368
Wykres 116. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	372
Wykres 117. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej objawy negatywne (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	374
Wykres 118. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej dezorganizację myślenia (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	375

Wykres 119. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej niekontrolowaną wrogość i pobudzenie (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	377
Wykres 120. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku domeny PANSS oceniającej lęk i depresję (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011 i Pandina 2011. ....	379
Wykres 121. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali PSP; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	381
Wykres 122. Metaanaliza różnicy w średnich zmianach wyniku skali CGI-S; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	383
Wykres 123. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (metoda odwrotnych wariancji); paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Fleischhacker 2012, Pandina 2010. ....	386
Wykres 124. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	388
Wykres 125. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych TEAEs; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	389
Wykres 126. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Li 2011. ....	392
Wykres 127. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	394
Wykres 128. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011. ....	396
Wykres 129. Metaanaliza ryzyka wystąpienia senności; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011. ....	398
Wykres 130. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia lub nawrotu schizofrenii; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011. ....	400
Wykres 131. Metaanaliza ryzyka wystąpienia lęku; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	402
Wykres 132. Metaanaliza ryzyka wystąpienia akatyzzji; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	404
Wykres 133. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011. ....	407
Wykres 134. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drżenia; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011. ....	408
Wykres 135. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pobudzenia; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	409
Wykres 136. Metaanaliza ryzyka zwiększenia masy ciała – jakiegokolwiek oraz o $\geq 7\%$ ; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	411
Wykres 137. Metaanaliza różnicy pomiędzy grupami średniego zwiększenia masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. ....	413
Wykres 138. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011. ....	415



Wykres 139. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011.....	417
Wykres 140. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011.....	419
Wykres 141. Metaanaliza ryzyka konieczności stosowania leków anty-EPS w trakcie badania oraz na końcu okresu obserwacji; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.....	424
Wykres 142. Metaanaliza ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z glukozą; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Pandina 2011.....	426
Wykres 143. Metaanaliza ryzyka zwiększenia stężenia glukozy we krwi; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011.....	427
Wykres 144. Metaanaliza ryzyka wystąpienia braku menstruacji u kobiet; paliperydon vs rysperydon; badania Li 2011, Pandina 2011.....	430
Wykres 145. Metaanaliza różnicy zmian pomiędzy grupami w średnim wzroście stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych; podgrupa kobiet i podgrupa mężczyzn; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012 i Pandina 2011.....	433
Wykres 146. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu; paliperydon vs rysperydon; badania Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011.....	437