

Abilify Maintena®
w leczeniu schizofrenii u dorosłych
Analiza skuteczności klinicznej



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED]: główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, edycja dokumentu.
- [REDACTED]: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola poprawności danych.
- [REDACTED]: kierownictwo prac, nadzór merytoryczny, krytyczna ocena badań, edycja dokumentu.
- [REDACTED]: konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.
ul. Krzywickiego 34
02-078 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Jacek Wcisło
Regional Market Access Manager Eastern Europe w Lundbeck
JWCI@lundbeck.com

Spis treści

Autorzy raportu:	3
Wkład pracy:	3
Adres do korespondencji:.....	3
Recenzja:.....	3
Opracowanie nierecenzowane	3
Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:.....	3
Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:	3
Jacek Wcisło.....	3
Spis treści	4
Skróty i akronimy.....	10
Streszczenie	12
Cel pracy	12
Metody.....	12
Wyniki przeglądu opracowań wtórnych	13
Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	13
.....	13
.....	13
.....	14
.....	14
.....	14
Wnioski	14
1 Wprowadzenie.....	15
1.1 Cel opracowania	15
1.2 Epidemiologia.....	15
1.3 Interwencja	16
1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów	19
1.5 Ogólna metodyka	20
2 Przegląd systematyczny	21
2.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych	21

2.1.1	Strategia wyszukiwania.....	21
2.1.2	Selekcja informacji.....	21
2.1.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	22
2.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	22
2.1.5	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	23
2.1.6	Strategia ekstrakcji danych.....	23
2.2	Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	24
2.2.1	Charakterystyka opracowań wtórnych.....	26
2.2.2	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	26
2.2.3	Wyniki opracowań wtórnych.....	26
2.3	Metodyka przeglądu badań pierwotnych.....	27
2.3.1	Strategia wyszukiwania.....	27
2.3.2	Selekcja informacji.....	27
2.3.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	27
2.3.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	28
2.3.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	28
2.3.6	Strategia ekstrakcji danych.....	29
2.4	Wyniki przeglądu badań klinicznych.....	29
2.4.1	Przegląd badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov.....	31
2.4.2	Charakterystyka badań pierwotnych.....	32
2.4.3	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.....	38
2.4.4	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	42
Tab. 9.	Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	42
2.4.5	Opis punktów końcowych.....	43
2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	46
3	Strategia analizy badań.....	53
4	Metaanaliza sieciowa.....	55
4.1	Metodyka porównań w ramach analizy sieciowej.....	55
4.1.1	Binarne punkty końcowe.....	55
4.1.2	Ciągłe punkty końcowe.....	57

	167	
		173
		175
		177
		179
		182
		183
		184
		185
		188
		188
		195
		201
		205
		209
		215
		217
		217
		218
		222
		227
		228
6	Dyskusja	230
6.1	Dostępne dane	230
6.2	Wyniki	231
		231
		233
		234
		235

17 Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA	273
Spis tabel.....	276
Spis rycin	288
Piśmiennictwo	298

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności, przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> , <i>confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARY-LAI	długodziałający aripiprazol stosowany domięśniowo (ang. <i>Long-Acting Injectable Aripiprazole</i>)
ARY-oral	arypiprazol stosowany doustnie (ang. <i>Aripiprazole</i>)
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
bd	brak danych
BPRS	Krótką Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM-IV-TR	Kryteria diagnostyczne schizofrenii DSM-IV-TR (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Text Revision</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPS	zespół pozapiramidowy (ang. <i>Extrapyramidal Syndrome</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FE	model efektów stałych (ang. <i>Fixed effects model</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
OLAN-LAI	długodziałająca olanzapina stosowana domięśniowo (ang. <i>Long-Acting Injectable Olanzapine</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PALI-LAI	długodziałający paliperydon stosowany domięśniowo (ang. <i>Long-Acting Injectable Paliperidone</i>)
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive And Negative Symptoms Scale</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

RE	model efektów losowych (ang. <i>Random effects model</i>)
RYS-LAI	długodziałający rysperydon stosowany domięśniowo (ang. <i>Long-Acting Injectable Risperidone</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu o przedłużonym działaniu podawanego w iniekcji domięśniowej (Abilify Maintena®) w leczeniu chorych ze schizofrenią zgodnie ze schematem PICO zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE i *the Cochrane Library*. Przeszukano również strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań, a także z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

Poszukiwano badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii arypiprazolem podawanym w iniekcji domięśniowej w porównaniu do komparatorów wymienionych w PICO (olanzapina LAI, paliperydon LAI, rysperydon LAI). Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań arypiprazolu LAI z którymś z komparatorów nie będzie konieczne wykonanie porównań pośrednich. W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z ww. komparatorami. Z tego względu poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich poprzez wspólny komparator.

Dostępność badań powoduje, że niektóre porównania pośrednie można wykonywać na kilka sposobów, tj. z wykorzystaniem różnych ścieżek w grafie obrazującym dostępne badania. Z uwagi na strukturę danych wykorzystano tzw. metaanalizę sieciową, tj. oceniono skuteczność poszczególnych technologii (i różnice między nimi) z wykorzystaniem wszystkich badań jednocześnie w modelu opartym na podejściu Bayesowskim. Ze względu na to, że schizofrenia jest chorobą przewlekłą i wymaga długoterminowego leczenia, analizę podstawową wykonano z wykorzystaniem wyłącznie wyników pochodzących z badań długoterminowych (horyzont ≥ 24 tyg.). W wariacie rozszerzonym przeprowadzono analizę z wykorzystaniem wyników pochodzących również z badań krótkoterminowych. Metaanalizę sieciową przeprowadzono dla wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności oraz wybranych (najważniejszych) punktów dot. bezpieczeństwa. Dodatkowo przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem badań długoterminowych. Wnioskowanie dla porównania ARY-LAI z OLAN-LAI, PALI-LAI i RYS-LAI prowadzono w oparciu o wyniki wariantu podstawowego MTC, zaś dla porównania ARY-LAI z placebo wnioski prowadzono w oparciu o wyniki

badania bezpośrednich. Porównanie ARY-LAI z doustną formą arypiprazolu przedstawiono dodatkowo z uwagi na dostępność badania bezpośrednio porównującego obie formy leku.

Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych zidentyfikowano jeden systematyczny przegląd literatury dotyczący analizowanej interwencji w leczeniu schizofrenii. Przedstawiono w nim wyniki pochodzące z dwóch zidentyfikowanych badań pierwotnych. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 05.05.2014 roku dla bazy PubMed oraz do 06.05.2014 roku dla bazy EMBASE i *The Cochrane Library*, w wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych zidentyfikowano czternaście randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w tym jedno badanie porównujące ARY-LAI z placebo, jedno badanie porównujące ARY-LAI z placebo i arypiprazolem doustnym, dwa badania porównujące OLAN-LAI z placebo, sześć badań porównujących PALI-LAI z placebo, trzy badania porównujące PALI-LAI z RYS-LAI oraz jedno badanie porównujące RYS-LAI z placebo. Tym samym zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z każdym komparatorem wskazanym w PICO oraz porównania bezpośredniego z placebo i arypiprazolem doustnym.

Wszystkie badania włączono zarówno do analizy skuteczności klinicznej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,07 pkt. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz niezaślepienia (lub braku opisu zaślepienia) badań. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu o przedłużonym działaniu podawanego w iniekcji domięśniowej (Abilify Maintena®) zgodnie ze schematem PICO (Tab. 1) zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego [2] i wynikającym z zakresu wniosku refundacyjnego.

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci ze schizofrenią, ustabilizowaną za pomocą doustnej postaci arypiprazolu
Populacja wnioskowana	Dorośli pacjenci ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu.
Rodzaj interwencji (I)	Arypiprazol o przedłużonym uwalnianiu podawany w iniekcji domięśniowej
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu drugiej generacji stosowane w iniekcji:<ul style="list-style-type: none">○ olanzapina,○ rysperydon,○ paliperydon.
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby• odsetek pacjentów w remisji• nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS (z ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)• występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków• przerwanie leczenia

Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu LAI z placebo i arypiprazolem doustnym, co wynika z odnalezienia badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z ww. komparatorami. Pozwala to na szerszą ocenę bezpieczeństwa analizowanego leku.

1.2 Epidemiologia

Schizofrenia jest najczęstszą ciężką chorobą psychiczną, na którą cierpi lub będzie cierpieła w jakimś momencie swojego życia jedna na 100 osób [5]. Zapadalność na schizofrenię jest stosunkowo stabilna – szacuje się ją na ok. 15 przypadków na 100 000 osób rocznie [18].

Światowe rozpowszechnienie choroby wynosi ok. 50 mln pacjentów, z czego 33 mln żyje w krajach rozwijających się [5]. Warto podkreślić, że na częstość występowania różnych psychoz ma wpływ wiele czynników, takich jak np.: miejsce zamieszkania (środowisko miejskie, wiejskie), płeć czy nawet odsetek imigrantów w badanej populacji [18]. Uznana proporcją częstości występowania schizofrenii u mężczyzn i kobiet jest 1,4:1,0, choć

istnieją badania, w których przedmiotowe zaburzenie występowało dwukrotnie częściej wśród mężczyzn [18]. Średni wiek rozpoznania wynosi u mężczyzn 15-24 lat, a u kobiet 25-34. Wcześniejszy początek choroby wiąże się z gorszą prognozą [5].

W Polsce nie przeprowadzono dotychczas badań epidemiologicznych nad schizofrenią [18], szacuje się jednak, że liczba pacjentów ze schizofrenią wynosi ok. 400 tys. [5]. Zgodnie z rejestrem kart statystycznych z lecznictwa psychiatrycznego z lat 1997-2009, opublikowanego w Rocznikach Statystycznych Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN) w Warszawie, wskaźnik hospitalizowanych ogółem z rozpoznaniem schizofrenii (F20 według ICD-10) w trybie całodobowym w roku 1997 wyniósł 82,5 przypadków na 100 000, a najwyższą wartość – 89,9 na 100 000 odnotowano w roku 2009. Także w przypadku chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym odnotowano wzrost – w 1997 roku wskaźnik ten wyniósł 230,3 pacjentów na 100 000, zaś w 2009 już 343,7 na 100 000.

1.3 Interwencja

Charakterystykę produktu Abilify Maintena® (arypiprazol) opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [1].

Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Wskazania do stosowania	Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu.
Dawkowanie	<p>W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej arypiprazolem przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA należy najpierw ustalić tolerancję po podaniu postaci doustnej arypiprazolu.</p> <p>Zalecana dawka początkowa i dawka podtrzymująca produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA wynosi 400 mg. Nie jest wymagane dobieranie indywidualnej dawki tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy należy podawać raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (nie wcześniej niż po 26 dniach od poprzedniego wstrzyknięcia). Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia przez 14 kolejnych dni należy kontynuować podawanie doustnej postaci arypiprazolu w dawce od 10 mg do 20 mg, aby utrzymać terapeutyczne stężenie arypiprazolu podczas rozpoczynania leczenia. Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ma wystarczających danych do ustalenia zaleceń dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie u tych pacjentów wymaga ostrożności, zaleca się postać doustną.</p> <p><u>Osoby wolno metabolizujące z udziałem CYP2D6</u> W przypadku pacjentów, u których rozpoznano wolny metabolizm z udziałem CYP2D6, dawka początkowa i dawka podtrzymująca powinna wynosić 300 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę należy zmniejszyć do 200 mg.</p> <p><u>Dostosowanie dawki z powodu interakcji</u> Dostosowanie dawki należy przeprowadzić u pacjentów przyjmujących równocześnie silne inhibitory CYP3A4 lub silne inhibitory CYP2D6 dłużej niż przez 14 dni. W razie odstawienia inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6, może być wymagane zwiększenie dawki do wcześniejszej wielkości dawki. W przypadku pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jed-</p>

	<p>noczesne stosowanie inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4. Należy unikać równoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA przez okres dłuższy niż 14 dni, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia arypiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.</p>
<p>Sposób podania</p>	<p>Produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego i nie wolno podawać go dożylnie ani podskórnym. Powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Zawiesinę należy wstrzykiwać niezwłocznie po rekonstytucji, ale można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25 °C przez maksymalnie 4 godziny. Zawiesinę należy wstrzykiwać powoli, jednorazowo (nie wolno dzielić dawek) do mięśnia pośladkowego. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczyń krwionośnych. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, podając produkt leczniczy raz do jednego, raz do drugiego mięśnia pośladkowego.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA. Informacje podane poniżej uzyskano z badań arypiprazolu w postaci doustnej. W związku z antagonistycznym działaniem wobec receptorów α1-adrenergicznych arypiprazol może nasilać działanie określonych leków przeciwnadciśnieniowych. Biorąc pod uwagę podstawowe działanie arypiprazolu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność podczas podawania arypiprazolu jednocześnie z alkoholem lub w skojarzeniu z innymi lekami wywierającymi wpływ na OUN z nakładającymi się działaniami niepożądanymi, takimi jak uspokojenie polekowe. Należy zachować ostrożność, podając arypiprazol w skojarzeniu z lekami o znanym działaniu powodującym wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe. <u>Możliwy wpływ innych leków na produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA</u> Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, więc nie jest konieczne dostosowywanie dawek u palaczy tytoniu. <i>Chinidyna i inne silne inhibitory CYP2D6</i> W badaniu klinicznym arypiprazolu podawanego doustnie zdrowym ochotnikom silny inhibitor CYP2D6 (chinidyna) zwiększał wartość AUC arypiprazolu o 107 %, natomiast wartość Cmax pozostawała niezmienną. Wartości AUC i Cmax dehydroarypiprazolu, czynnego metabolitu, były odpowiednio zmniejszone o 32 % i o 47 %. Można przewidywać, że inne silne inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą wywierać podobne działanie i dlatego należy w podobny sposób zmniejszyć dawkę. <i>Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4</i> W przypadku rozważania podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 w skojarzeniu z arypiprazolem potencjalne korzyści powinny przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla pacjenta. Można spodziewać się łagodnego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escytalopram) z tym produktem leczniczym. <i>Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4</i> Należy unikać podawania leków indukujących CYP3A4 w skojarzeniu z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia arypiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne. <i>Walproinian i lit</i> Gdy walproinian lub lit były podawane w skojarzeniu z arypiprazolem, nie było klinicznie istotnych zmian w zakresie stężeń arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA. <u>Możliwy wpływ produktu ABILIFY MAINTENA na inne produkty lecznicze</u> W badaniach klinicznych doustne dawki 10-30 mg/dobę arypiprazolu nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), 2C9 (warfaryna), 2C19 (omeprazol) i 3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach in vitro arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo, aby produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA powodował klinicznie istotne interakcje z innymi lekami za pośrednictwem tych enzymów. Kiedy arypiprazol był podawany w skojarzeniu z lamotryginą, deksstrometorfanem, warfaryną, omeprazolem, escytalopramem lub wenlafaksyną, nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach tych leków. W związku z tym żadne modyfikacje dawki nie są konieczne podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA. Zespół serotoninowy Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol i możliwe</p>

	objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zespołu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami o działaniu serotonergicznym, takimi jak SSRI/SNRI lub z lekami, o których wiadomo, że wpływają na zwiększenie stężenia arypiprazolu.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej</u> Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe w chorobach psychotycznych i w niektórych przypadkach było zgłaszane niedługo po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego lub po zmianie na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym arypiprazol.</p> <p>Zaburzenia sercowo-naczyniowe Produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgowych, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.</p> <p>Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) w związku ze stosowaniem produktów przeciwpsychotycznych.</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QT</u> Podczas badań klinicznych nad leczeniem arypiprazolem w postaci doustnej częstość przypadków wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.</p> <p><u>Późne dyskinezy</u> W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez występujące w trakcie leczenia arypiprazolem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych produktem ABILIFY MAINTENA, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.</p> <p>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia arypiprazolem.</p> <p><u>Drgawki</u> W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów drgawkowych w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu arypiprazol należy stosować zachowując ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją</u> <u>Zwiększona śmiertelność</u> W trzech badaniach nad arypiprazolem w postaci doustnej z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera (n = 938; średnia wieku: 82,4 lat; zakres: 56-99 lat), pacjentom leczonym arypiprazolem zagrażało większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p><u>Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego</u> W tych samych badaniach nad arypiprazolem w postaci doustnej zgłaszano występowanie u pacjentów działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym zgonów (średnia wieku: 84 lata; zakres: 78-88 lat).</p> <p>Produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.</p> <p><u>Hiperglikemia i cukrzyca</u> U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem</p> <p><u>Nadwrażliwość</u> Podczas przyjmowania arypiprazolu mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych.</p> <p>Zwiększenie się masy ciała Zwiększenie się masy ciała często obserwuje się u pacjentów ze schizofrenią w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych o znanym wpływie na zwiększanie się masy ciała, współistniejącymi chorobami i niehigienicznym trybem życia.</p> <p><u>Dysfagia</u> Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z gru-</p>

py ryzyka zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu wśród pacjentów, którym przepisano arypiprazol w postaci doustnej, niezależnie od tego, czy wcześniej takie uzależnienie od hazardu występowało w wywiadzie medycznym. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich szczególnie monitorować.

1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) [3]: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim”.

Jako komparatory w niniejszej analizie wybrano:

- preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu drugiej generacji stosowane w iniekcji:
 - olanzapina,
 - rysperydon,
 - paliperydon.

Jak wspomniano wcześniej (por. rozdz. 1.1) dodatkowo przedstawiono wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu LAI z placebo i arypiprazolem doustnym, co wynika z odnalezienia badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z ww. komparatorami. Pozwala to na szerszą ocenę bezpieczeństwa analizowanego leku.

Szczegółowy opis technologii opcjonalnych, wraz z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, został przedstawiony w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [2].

1.5 Ogólna metodyka

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu o przedłużonym uwalnianiu podawanego w iniekcji domięśniowej w leczeniu schizofrenii. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu. Niemniej, strategię przeszukiwania baz danych przeprowadzono w populacji szerszej, tj. obejmującej pacjentów ze schizofrenią.

Analizę rozpoczęto od wykonania przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych. Ze względu na przewlekły charakter schizofrenii wymagającej długoterminowego leczenia, w niniejszym przeglądzie przyjęto, że wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie arypiprazolu LAI oparte będzie na wynikach badań długoterminowych, tj. trwających co najmniej 24 tygodnie. Dodatkowo zostaną uwzględnione także badania krótkoterminowe.

Poszukiwano przede wszystkim badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii arypiprazolem podawanym w iniekcji domięśniowej w porównaniu do komparatorów wymienionych w PICO. Ze względu na nieodnalezienie badań pierwotnych bezpośrednio porównujących rozważaną interwencję z aktywnymi komparatorami wskazanymi w PICO (por. rozdz. 2.4) poszukiwano badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego. Wstępny przegląd badań klinicznych wykazał dostępność badań porównujących olanzapinę LAI, paliperydon LAI i rysperydon LAI z placebo.

Z uwagi na dostępną sieć dowodów (por. Ryc. 3), w niniejszej analizie przyjęto podejście, w którym porównanie arypiprazolu LAI z aktywnymi komparatorami przeprowadzone zostało za pomocą metaanalizy sieciowej.

Wykonano również przegląd systematyczny opracowań wtórnych.

2 Przegląd systematyczny

2.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych

2.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [3] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 9.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Ze względu na fakt, że pierwsze dostępne badania kliniczne dotyczące długodziałającego arypiprazolu podawanego w iniekcji zostały opublikowane w 2012 rok, poszukiwano opracowań wtórnych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat

(jako datę odcięcia przyjęto 1 stycznia 2009 r.). Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 15.07.2014 r.

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz The Cochrane Library,
- opracowanie dotyczyło populacji pacjentów ze schizofrenią,
- publikacja dotyczyła długodziałającego arypiprazolu stosowanego w iniekcji (ARY-LAI) oraz co najmniej jednego innego leku wskazanego jako komparator w PICO, tj.:
 - placebo,
 - preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu drugiej generacji stosowane w iniekcji:
 - olanzapina,
 - rysperydon,
 - paliperydon,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby,
 - odsetek pacjentów w remisji,
 - nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS (ang. Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (ang. Clinical Global Impression-Severity),
 - występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków
 - przerwanie leczenia.

2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- ilości i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.2.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- charakterystyka opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencje,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe;
- wiarygodność opracowań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
 - ilość i rodzaj przeszukanych baz danych,
 - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
 - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
 - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
 - rodzaj włączonych badań,
 - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
 - deklaracja konfliktu interesów,
 - źródła finansowania pracy.

- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
 - skuteczność,
 - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

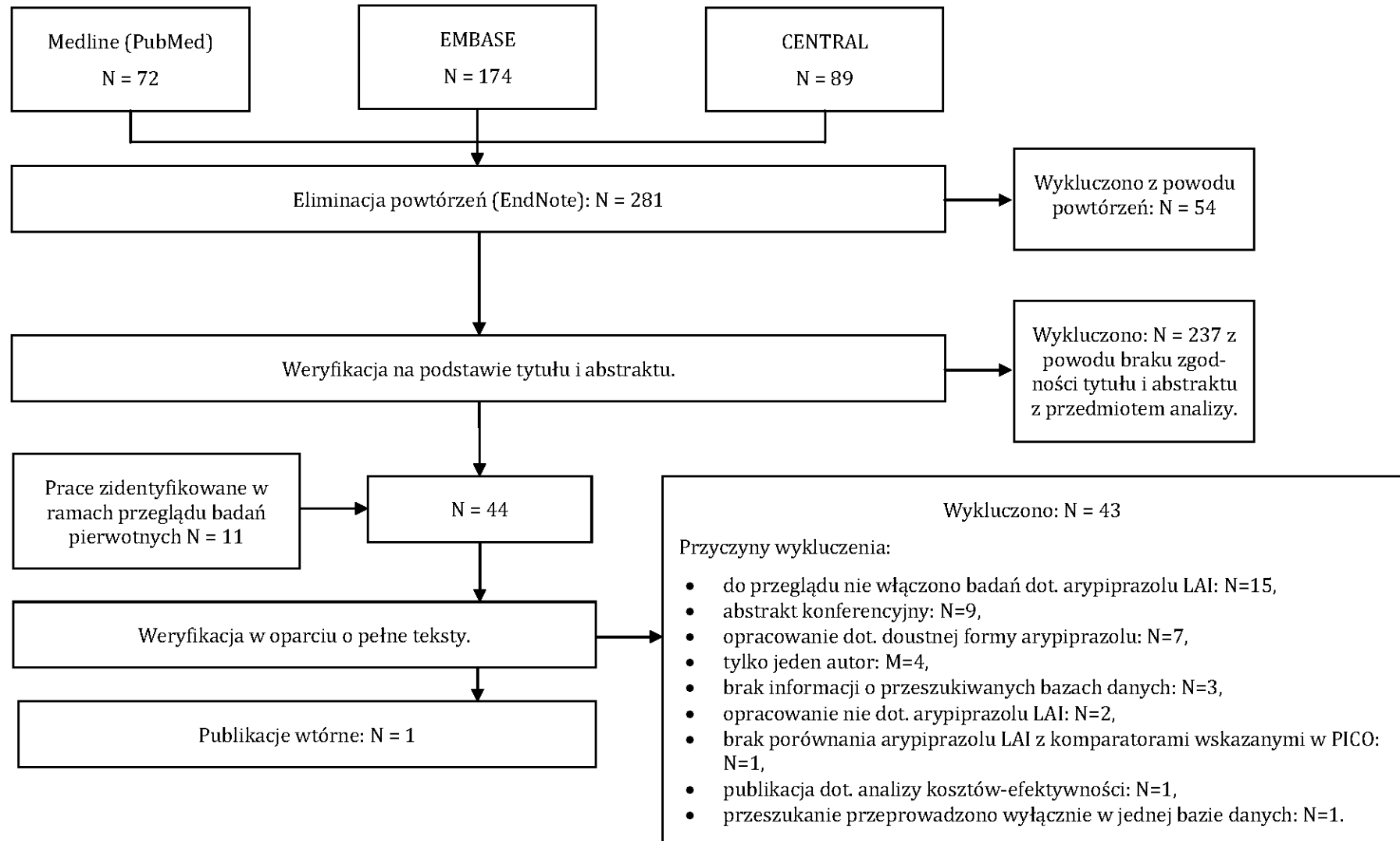
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 335 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wyeliminowaniu powtórzeń za pomocą programu EndNote zidentyfikowano 44 prace (spośród 281), których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (por. Ryc. 1).

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (długodziałający arypiprazol stosowany w iniekcji) spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 1 opracowanie wtórne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 10.1 oraz 11.1.

Charakterystykę włączonych prac przedstawiono poniżej.

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.



2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno opracowanie wtórne dotyczące stosowania arypiprazolu LAI w leczeniu schizofrenii. Charakterystykę włączonego opracowania wtórnego przedstawiono poniżej.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Tourian 2013	przegląd aktualnej literatury dot. długodziałającego preparatu arypiprazolu	pacjenci ze schizofrenią i zaburzeniami pokrewnymi	długodziałający arypiprazol (ARY-LAI)	bd	skuteczność i bezpieczeństwo	przedstawiono i omówiono wyniki poszczególnych badań

2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej (Tab. 3).

Tab. 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Tourian 2013
Data odcięcia, przeszukane bazy danych	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed, • Medline, • EMBASE.
Strategia wyszukiwania badań	Przedstawiono słowa kluczowe.
Selekcja badań przeprowadzona przez ≥ 2 autorów	Brak informacji.
Opisane etapy selekcji badań	Brak.
Włączone badania	<ul style="list-style-type: none"> • Kane 2012, • Fleischhacker 2011*,
Informacja dot. konfliktu interesów	Przedstawiono informacje o konflikcie interesów.
Informacja dot. źródła finansowania pracy	Brak informacji.
Klasyfikacja wg AOTM	IB
* autorzy opracowania Tourian 2013 włączyli wyniki z badania przedstawionego w formie plakatu na '164th annual meeting of the American Psychiatric Association (Honolulu, HI, USA)' w 2011 zweryfikowane przez Park et al. (patrz poniżej). Obecnie wyniki z tego badania dostępne są w formie pełnotekstowej i zostały włączone do niniejszego przeglądu (Fleischhacker 2014).	

2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych

Autorzy opracowania Tourian 2013 włączyli do przeglądu dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania długodziałającego arypiprazolu (ARY-LAI) w populacji pacjentów ze schizofrenią. W publikacji przedstawiono niektóre z wyników z poszczególnych badań oraz wskazano ich ograniczenia. Autorzy opracowania Tourian 2013 wskazują na niewielką liczbę opublikowanych badań dla długodziałających leków przeciwpsychotycznych.

2.3 Metodyka przeglądu badań pierwotnych

2.3.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [3] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 9.2. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

2.3.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■, ■■■■). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

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

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■, ■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy ze schizofrenią,
- interwencja:
 - leki o przedłużonym uwalnianiu podawany w iniekcji domięśniowej: arypiprazol, olanzapina, rysperydon, paliperydon

- komparatory:
 - placebo,
 - preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu drugiej generacji stosowane w iniekcji:
 - aripiprazol,
 - olanzapina,
 - rysperydon,
 - paliperydon,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - odsetek pacjentów, u których u których wystąpił nawrót choroby,
 - odsetek pacjentów w remisji,
 - nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS (z ang. Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (z ang. Clinical Global Impression-Severity),
 - występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków,
 - przerwanie leczenia,
- metodyka badania:
 - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte)
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji
- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami.

2.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 2.3.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań – artykuły przeglądowe i pogładowe;
- dawkowanie niezgodne z ChPL;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

2.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,

- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

2.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych

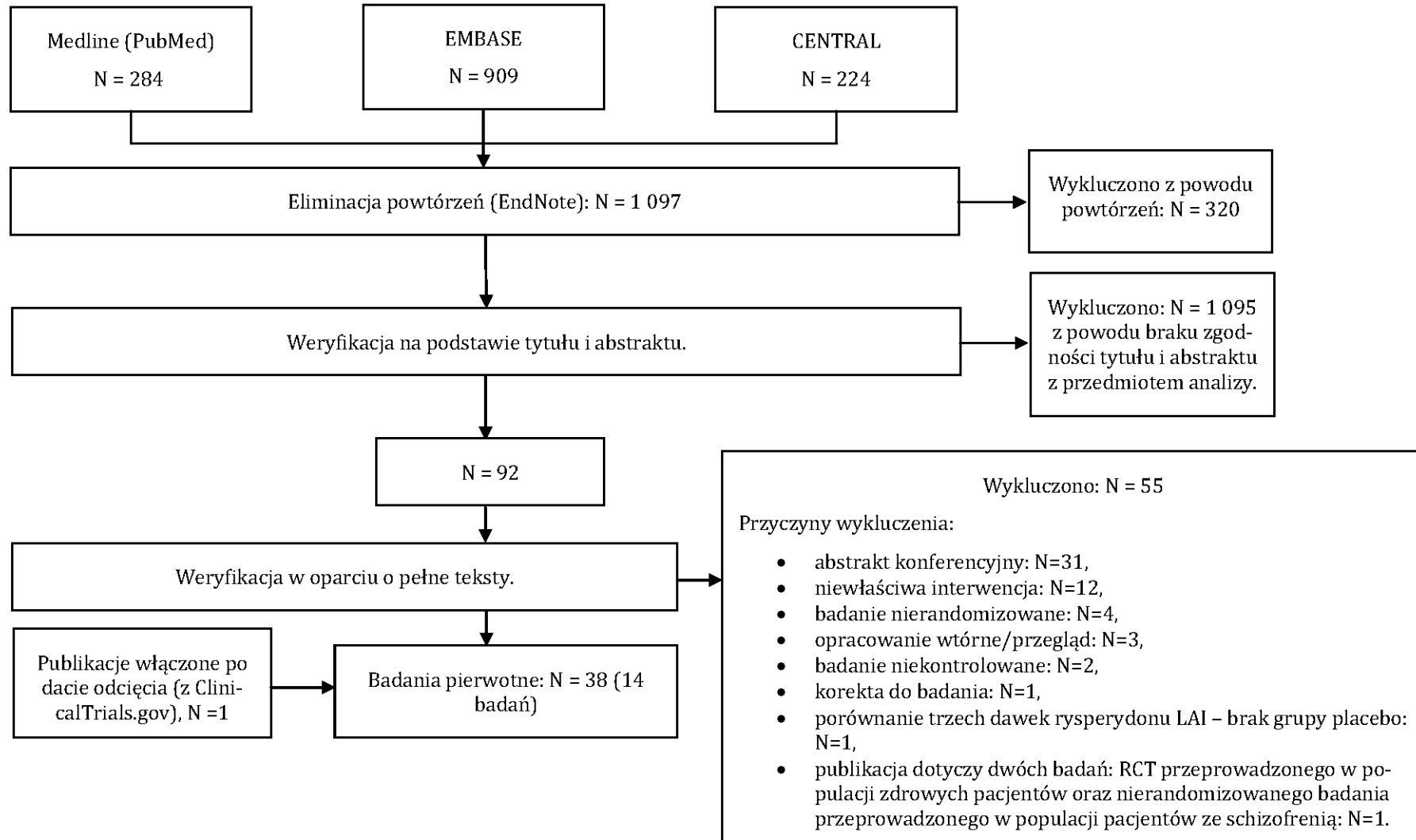
W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 1 097 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 92 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (por. Ryc. 2).

W wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych w systemach baz danych odnaleziono jedno dodatkowe badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (por. rozdz. 2.4.1). Publikacja pełnotekstowa dotycząca ww. badania opublikowana została po dacie odcięcia przeglądu systematycznego i została włączona do analizy (badanie Fleischhacker 2014).

Do przeglądu włącznie badania bezpośrednio porównujące aripiprazol LAI z placebo i aripiprazolem doustnym. Włączono również badania porównujące badania porównujące OLAN-LAI, PALI-LAI i RYS-LAI z placebo oraz badanie porównujące PALI-LAI z RYS-LAI. Włączenie tych badań do niniejszego przeglądu umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ocenianą interwencją i aktywnymi komparatorami.

Ostatecznie do przeglądu włączono 14 badań pierwotnych (38 publikacji). Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 10.2 i rozdz. 11.2. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 5.

Ryc. 2. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania.



2.4.1 Przegląd badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov

Przeprowadzono przeszukanie bazy badań klinicznych dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov. Uwzględniono następujące kryteria wyszukiwania badań:

- search terms: 'aripiprazole depot',
- study type: 'interventional studies'.

Zidentyfikowano 15 badań. Wykaz dostępnych badań wraz z powodem ich odrzucenia bądź informacją o włączeniu do niniejszego przeglądu przedstawiono poniżej (Tab. 4). Przy wyborze badań kierowano się kryteriami przedstawionymi w rozdz. 2.3.3 oraz dostępnością wyników.

Tab. 4. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 21.07.2014.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00706654	Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia (ASPIRE).	Badanie włączone do niniejszego przeglądu (Fleischhacker 2014).
NCT00705783	Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia (ASPIRE).	Badanie włączone do niniejszego przeglądu (Kane 2012).
NCT02146547	European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial (EULAST).	Brak wyników z badania (badanie na etapie przed rekrutacją pacjentów).
NCT01870999	A Multiple Dose Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study in Adult Patients With Schizophrenia Following Administration of Aripiprazole IM Depot.	Badanie niekontrolowane.
NCT01683058	Open-label, Extension Study of Aripiprazole Intramuscular Depot (OPC-14597, Lu AF41155) in Patients With Schizophrenia.	Brak wyników z badania (badanie zakończone).
NCT01567527	Efficacy, Safety, and Tolerability of an Intramuscular Formulation of Aripiprazole (OPC-14597) as Maintenance Treatment in Bipolar I Patients.	Brak wyników z badania (badanie na etapie rekrutacji pacjentów).
NCT01509053	Open-label Study to Compare Hospitalization Rates of Schizophrenic Patients Treated With Oral Antipsychotics Versus IM Depot Aripiprazole (ARRIVE- EU).	Badanie niekontrolowane.
NCT01663532	Trial of Aripiprazole Intramuscular Depot (OPC-14597, Lu AF41155) in the Acute Treatment of Adults With Schizophrenia.	Brak wyników z badania (badanie zakończone).
NCT00731549	Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia (ASPIRE).	Brak wyników z badania (badanie zakończone).
NCT01432444	Open-label Study to Compare Hospitalization Rates of Schizophrenic Patients Treated With Oral Antipsychotics Versus IM Depot Aripiprazole (ARRIVE US).	Badanie nierandomizowane.
NCT01129882	An Open-Label, Multicenter, Rollover, Long-term Study of Aripiprazole Intramuscular Depot in Patients With Schizophrenia (ASPIRE).	Brak wyników z badania (badanie trwa).
NCT01552772	Safety and Tolerability Trial of Aripiprazole IM Depot Treatment in Adult Subjects With Schizophrenia Stabilized on Oral Antipsychotics Other Than Aripiprazole.	Badanie nierandomizowane.
NCT01909466	Safety and Tolerability Study of Aripiprazole IM Depot in Adult Subjects With Schizophrenia	Brak wyników z badania (badanie zakończone).
NCT01710709	Open-label Study to Evaluate the Effectiveness of an Intramuscular Formulation of Aripiprazole (OPC-14597) as Maintenance Treatment in Patients With Bipolar I Disorder (ATLAS)	Brak wyników z badania (badanie trwa).
NCT01646827	An Open Label Study of Aripiprazole Intramuscular Injection in Subjects With Schizophrenia	Brak wyników z badania (badanie zakończone).

2.4.2 Charakterystyka badań pierwotnych

Do przeglądu systematycznego dla arypiprazolu LAI (Abilify Maintena®) zakwalifikowano 14 badań (38 publikacji):

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

Zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania (bezpośredniego lub pośredniego) z każdym komparatorem wskazanym w PICO. Poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych badań pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu.

Wszystkie włączone badania były badaniami wieloośrodkowymi, randomizowanymi z grupami równoległymi, z wyjątkiem dwóch badań (Kane 2003, Li 2011) były to badania międzynarodowe. Jedno spośród włączonych badań przeprowadzone zostało bez zaslepienia (Li 2011) zaś pozostałe badania przeprowadzone zostały metodą podwójnie ślepej próby.

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

We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne. W pięciu spośród włączonych badań nie przedstawiono uzasadnienia liczebności próby (Hough 2010, Kane 2003, Kane 2010, Kane 2012, Lauriello 2008).

Dokładną charakterystykę badań pierwotnych włączonych do niniejszego opracowania przedstawiono w Tab. 5, Tab. 6 i Tab. 7.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
ARYPIPRAZOL							
Fleischhacker 2014	105 ośrodków Austria, Belgia, Bułgaria, Chile, Chorwacja, Estonia, Francja, Węgry, Włochy, Korea Południowa, Polska, RPA, Tajlandia, Stany Zjednoczone	1118 pacjentów wstępnie włączonych Faza 1: 709 Faza 2: 842 (228 pacjentów weszło od razu do fazy 2) Faza 3: 662	Faza 1: 4-6 tygodni Faza 2: 8-28 tygodni Faza 3: 38 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Faza randomizowana Arypiprazol domięśniowo 400 mg raz w miesiącu N=265	Faza randomizowana arypiprazol doustny 10-30 mg/dobę N=266 arypiprazol domięśniowo 50 mg raz w miesiącu (ekwiwalent placebo) N=131	tak
Kane 2012	108 ośrodków Stany Zjednoczone, Argentyna, Bułgaria, Rumunia, Serbia, Słowacja, Rosja, Indie, Tajwan, Malezja, Filipiny	843 pacjentów wstępnie włączonych Faza 1: 633 Faza 2: 710 (210 pacjentów weszło od razu do fazy 2) Faza 3: 576 Faza 4: 403	Faza 1: 4-6 tygodni Faza 2: 4-12 tygodni Faza 3: 12-36 tygodni Faza 4: 52 tygodnie	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Faza randomizowana Arypiprazol domięśniowo 400 lub 300 mg co 4 tygodnie N=269	Faza randomizowana placebo domięśniowo co 4 tygodnie N=134	tak
OLANZAPINA vs PLACEBO							
Kane 2010	112 ośrodków w 26 krajach	1065	24 tygodnie	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Faza randomizowana Olanzapina domięśniowo 150 mg co 2 tyg. N=140 Olanzapina domięśniowo 405 mg co 4 tyg. N=318 Olanzapina domięśniowo 300 mg co 2 tyg. N=141	Faza randomizowana Olanzapina domięśniowo 45 mg raz w miesiącu (ekwiwalent placebo) N=144 doustna olanzapina N=322	istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie wyjściowego nasilenia choroby

Lauriello 2008	43 ośrodki, Chorwacja, Rosja, Stany Zjednoczone	404	8 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Olanzapina domięśniowo 210 mg co 2 tyg. N=106 Olanzapina domięśniowo 405 mg co 4 tyg. N=100 Olanzapina domięśniowo 300 mg co 2 tyg. N=100	Placebo N=98	tak
PALIPERYDON vs PLACEBO							
Gopal 2010	36 ośrodków Stany Zjednoczone, Malezja, Korea, Taj- wan, Ukraina	388	13 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo 50 mg N=94 Paliperydon domięśniowo 100 mg N=97 Paliperydon domięśniowo 150 mg N=30 Paliperydon domięśniowo 150 mg/ placebo N=31 &	Placebo N=136	tak
Hough 2010	56 ośrodków w 9 krajach	410	24 tygodnie	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo 25mg/m-c/50mg/m- c/100mg/m-c N=206	Placebo N=204	tak
Kramer 2010	30 ośrodków Rosja, Stany Zjedno- czone, Bułgaria, Pol- ska, Ukraina, Indie	247	faza randomizo- wana: 64 dni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo 50 mg N=79 Paliperydon domięśniowo 100 mg N=84	Placebo N=84	tak
Nasrallah 2010	38 ośrodków Rosja, Stany Zjedno- czone, RPA, Bułgaria, Rumunia	518	13 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo 25 mg N=131 Paliperydon domięśniowo 50 mg N=129 Paliperydon domięśniowo 100 mg N=131	Placebo N=127	tak
Pandina 2010	72 ośrodki Stany Zjednoczone, Europa i Azja (łącznie 8 państw)	652	13 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo 25 mg N=160 Paliperydon domięśniowo 100 mg N=165 Paliperydon domięśniowo 150 mg N=163	Placebo N=164	tak
Takahashi 2013	47 ośrodków Japonia, Korea Połu- dniowa, Tajwan	324	13 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo 75 mg N=160	Placebo N=164	tak
RYSPEYDON vs PALIPERYDON							

Fleischhacker 2012	108 ośrodków Australia, Nowa Zelandia, Ameryka Północna, Europa (łącznie 19 krajów)	749	53 tygodnie	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo: 25/50/75/100mg/m-c (flexible dose) N=379	Rysperydon domięśniowo 25/37,5/50mg/2tyg. N=370	tak
Li 2011	10 ośrodków Chiny	452	13 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo: 25/50/75/100mg/m-c (flexible dose) N=229	Rysperydon domięśniowo 25/37,5/50mg/2tyg. N=223	tak
Pandina 2011	89 ośrodków Bułgaria, Czechy, Estonia, Węgry, Polska, Litwa, Rosja, Ukraina, Stany Zjednoczone, Austria, Francja, Niemcy, Hiszpania, Indie	1220	13 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Paliperydon domięśniowo: 50/100/150mg/m-c (flexible dose) N=607	Rysperydon domięśniowo 25/37,5/50mg/2tyg. N=613	tak
RYSPERYDON vs PLACEBO							
Kane 2003	41 ośrodków Stany Zjednoczone	350	12 tygodni	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Rysperydon domięśniowo 25 mg/2 tyg. N=99 Rysperydon domięśniowo 50 mg/2 tyg. N=103 Rysperydon domięśniowo 75 mg/2 tyg. N=100	Placebo N=98	tak
<p>&Po randomizacji i podaniu pacjentom leków, ale przed zamknięciem bazy danych odkryto, że część pacjentów otrzymywała niezgodny z ich grupą lek. Błąd ten dotyczył 88 pacjentów, 11 z grupy placebo i 77 z grupy paliperydonu 150 mg. Spośród pacjentów z grupy placebo, 6 otrzymywało paliperydon w dawce 150 mg (uwzględnieni w grupie paliperydon 150 mg), pięciu pozostałych zarówno paliperydon 150 mg jak i placebo. Z 77 pacjentów randomizowanych do PP 150 mg, 51 otrzymywało przez cały okres badania placebo (uwzględnieni w grupie placebo), 26 pozostałych paliperydon 150 mg i placebo.</p>							

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).

Kod badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
ARYPIPAZOL					
Fleischhacker 2014	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
Kane 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	nie
OLANZAPINA vs PLACEBO					
Kane 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	nie
Lauriello 2008	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	nie
PALIPERYDON vs PLACEBO					
Gopal 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
Hough 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	nie
Kramer 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
Nasrallah 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
Pandina 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak

Kod badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Takahashi 2013	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
RYSPERYDON vs PALIPERYDON					
Fleischhacker 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
Li 2011	wieloośrodkowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone bez zaślepienia	Równoległe	opisany	opisane	tak
Pandina 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	tak
RYSPERYDON vs PLACEBO					
Kane 2003	wieloośrodkowe, badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	opisany	opisane	nie

Tab. 7 Charakterystyka faz badań Kane 2012 i Fleischhacker 2014.

Kane 2012	Fleischhacker 2014
Faza 1 (konwersji) – pacjenci, którzy nie byli dotychczas na doustnej monoterapii rozpoczynali terapię doustnym aripiprazolem, 5 mg/d w pierwszym tygodniu, 10 mg/d w tygodniu następnym. Jednocześnie w pierwszych dwóch tygodniach dawka uprzednio stosowanych leków przeciwpsychotycznych była utrzymana, a w 3 i 4 tygodniu zmniejszana. Pod koniec 4, 5 lub 6 tygodnia pierwszej fazy kończono stosowanie wcześniejszej terapii	Faza 1 (konwersji) – pacjenci, którzy nie byli dotychczas na doustnej monoterapii rozpoczynali terapię doustnym aripiprazolem (dawka docelowa 10-15 mg/dobę). Pacjenci otrzymujący wcześniej aripiprazol doustny przechodzili bezpośrednio do fazy drugiej badania
Faza 2 (stabilizacji) - pacjenci kontynuowali stosowanie doustnej dawki aripiprazolu. Stabilni pacjenci przechodzili do fazy 3. Stabilność określano jako spełnienie wszystkich następujących kryteriów w ciągu czterech kolejnych tygodni (dwie kolejne wizyty): <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent ambulatoryjny • Wynik na skali PANSS ≤ 80 • Brak specyficznych psychotycznych objawów na skali PANSS, każdy element oceniony na ≤ 4 punkty (dezorganizacja conceptualna, podejrzliwość, halucynacje, zaburzenia treści myśli) • Ocena nasilenia choroby na skali CGI-S ≤ 4 (umiarkowane nasilenie) • Ocena ryzyka samobójstwa na skali CGI-SS ≤ 2 (łagodne) w części 1 i ≤ 5 (minimalne pogorszenie) w części 2 	Faza 2 (stabilizacji) – pacjenci kontynuowali stosowanie doustnej dawki aripiprazolu. Stabilni pacjenci przechodzili do fazy 3. Stabilność określano jako spełnienie wszystkich następujących kryteriów w ciągu ośmiu kolejnych tygodni: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent ambulatoryjny • Wynik na skali PANSS ≤ 80, każdy element oceniony na ≤ 4 punkty (dezorganizacja conceptualna, podejrzliwość, halucynacje, zaburzenia treści myśli) • Ocena nasilenia choroby na skali CGI-S ≤ 4 (umiarkowane nasilenie) • Ocena ryzyka samobójstwa na skali CGI-SS ≤ 2 (łagodne) w części 1 i ≤ 5 (minimalne pogorszenie) w części 2
Faza 3 - włączono pacjentów stabilnych, pacjentom podawano aripiprazol LAI 400 mg, jednocześnie przez pierwsze dwa tygodnie kontynuowano terapię doustnym aripiprazolem w dawce 10-20 mg/d. W fazie tej dopuszczano możliwość jednorazowego zmniejszenia dawki aripiprazolu LAI do 300 mg. Pacjenci spełniający kryteria stabilności (patrz wyżej) przez 12 następujących po sobie tygodni przechodzili do fazy randomizowanej	Faza 3 – faza podwójnie zaślepiąca. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:2:1 do następujących grup: aripiprazol podawany domięśniowo 400 mg raz w miesiącu, doustny aripiprazol 10-30 mg/dobę, aripiprazol podawany domięśniowo 50 mg raz w miesiącu (ekwiwalent placebo). Dopuszczano możliwość jednorazowego zmniejszenia dawki aripiprazolu LAI do 300 i 25 mg u pacjentów przyjmujących domięśniowo odpowiednio 400mg i 50 mg aripiprazolu. Pacjenci otrzymujący aripiprazol w iniekcji dodatkowo, kontynuowali przez dwa tygodnie leczenie doustnym aripiprazolem w dawce 10-20 mg otrzymywali tabletki placebo. W przypadku pacjentów randomizowanych do doustnego aripiprazolu, dopuszczano jednorazową zmianę dawki (zwiększenie lub zmniejszenie) oraz jednorazowe odwrócenie zmiany (zmniejszenie dawki jeśli uprzednio była ona zwiększona i odwrotnie).
Faza 4 – pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 (arypiprazol LAI vs placebo)	-

2.4.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

W Tab. 8 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach przedstawiono zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia.

Tab. 8. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ARYPIPRAZOL		
Kane 2012	pacjenci w wieku 18-60 lat wymagający leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, będący w stanie zrozumieć wymagania wynikające z protokołu badania i wyrazić pisemną zgodę na badanie; schizofrenia (zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR) od co najmniej 3 lat z nasilającymi się objawami lub nawrotem choroby w momencie przerwania leczenia przeciwpsychotycznego	diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV-TR); istotne klinicznie zaburzenie internistyczne bądź neurologiczne, istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki laboratoryjne lub EKG; występowanie oporności na leki przeciwpsychotyczne w wywiadzie lub odpowiedź na klozapinę
Fleischhacker 2014	pacjenci w wieku 18-60 lat ze zdiagnozowaną co najmniej 3 lata wcześniej schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR) z nasilającymi się objawami w momencie przerwania leczenia przeciwpsychotycznego, wymagający leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (innymi niż klozapina) w ciągu roku poprzedzającego badanie	diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV-TR); niekontrolowane zaburzenia czynności tarczycy, złośliwy zespół neuroleptyczny, dyskinezy późne lub jakiegokolwiek inne schorzenie mogące narazić pacjenta na nadmierne ryzyko lub zakłócenie badania; uzależnienie od substancji czynnych, w tym od alkoholu lub benzodiazepin (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny); drgawki w wywiadzie; pacjenci, którzy byli hospitalizowani, w tym przyczyn psychospołecznych > 30 dni, w ciągu 90 dni poprzedzających wejście w fazie 1 lub 2 badania
OLANZAPINA vs PLACEBO		
Kane 2010	pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR lub DSM-IV), stabilna klinicznie schizofrenia zdefiniowana jako: leczenie ambulatoryjnie w ciągu co najmniej 4 tygodni przed pierwszą wizytą; na skali BPRS, w domenie objawów pozytywnych każdy element oceniony na ≤ 4 punkty (dezorganizacja konceptualna, podejrzliwość, halucynacje, zaburzenia treści myśli); w przypadku wcześniejszego leczenia długodziałającymi formami leków przeciwpsychotycznych – ostatnia iniekcja co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub jeden odstęp pomiędzy iniekcjami (4 tygodnie w przypadku rysperydonu)	wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa; ciąża lub karmienie piersią; istotny stan internistyczny; uzależnienie od substancji czynnych (z wyjątkiem nikotyny lub kofeiny) w przeciągu miesiąca do rozpoczęcia badania
Lauriello 2008	pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią (wg kryteriów DSM-IV-TR lub DSM-IV), wynik na j skali PANSS pochodne BPRS ≥30 (skala 0-6), w przypadku wcześniejszego leczenia długodziałającymi formami leków przeciwpsychotycznych – ostatnia iniekcja co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub badania lub jeden odstęp pomiędzy iniekcjami	wcześniejsze wystąpienie w trakcie leczenia doustną olanzapiną klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, które wykluczają użycie długodziałających preparatów depot; wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa; ciąża lub karmienie piersią; ostre, poważne lub niestabilne stany medyczne; uzależnienie od substancji (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w ciągu ostatnich 30 dni
PALIPERYDON vs PLACEBO		
Gopal 2010	wiek ≥ 18; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS 70-120; BMI >17,0 kg/m ² ; ogólny dobry stan zdrowia	diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV); co najmniej 25% zmniejszenie wyniku na skali PANSS pomiędzy skринingiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa; nadwrażliwość lub nietolerancja na ryspery-

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Hough 2010	wiek 18-65 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS poniżej 120 punktów; pacjenci zarówno stabilni jak i objawowi	don, paliperydon lub intralipid; wcześniejsza ekspozycja na paliperydon LAI; ciąża, karmienie piersią diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV); wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa; agresywne zachowanie; uzależnienie od substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; stosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych w ciągu 28 dni lub rysperydonu LAI w ciągu 5 tygodni do skringingu; stosowanie doustnych przeciwpsychotycznych, normotymicznych lub innych w ciągu dwóch dni do rozpoczęcia badania; przymusowa hospitalizacja na oddziale psychiatrycznym; ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią
Kramer 2010	wiek 18-65 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS 70-120 w momencie skringingu i 60-120 dzień przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej; BMI 15 - 35 kg/m ² ; ogólny dobry stan zdrowia; zgoda na co najmniej 14-dniową hospitalizację	diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV AXIS I), w tym uzależnienie od substancji czynnych; wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa; agresywne zachowanie; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie w ciągu 12 miesięcy do rozpoczęcia badania; obecność schorzenia mogącego wpływać na absorpcję, metabolizm lub wydalanie badanych leków; istotna lub niestabilna choroba w wywiadzie; alergia na rysperydon lub paliperydon; stosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych lub fluoksetyny lub inhibitorów MAO w ciągu 1 miesiąca, klozapiny w ciągu 3 miesięcy, długodziałającego rysperydonu w ciągu 100 dni i paliperydonu LAI w ciągu 10 miesięcy przed skringiem; ekspozycja na badane leki w ciągu 30 dni do skringingu; ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią
Nasrallah 2010	schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; wynik na skali PANSS 70-120 w momencie skringingu i rozpoczęcia badania; BMI > 15 kg/m ² ; pacjenci będący w stanie spełnić wymagania wynikające z protokołu badania;	diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV AXIS I); zmniejszenie wyniku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skringiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych (wg kryteriów DSM-IV) w ciągu 3 miesięcy przed skringiem; oporność na leczenie w wywiadzie (zdefiniowana jako leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi); pacjenci nie będący w stanie wyrazić zgody na leczenie lub ci przymusowo hospitalizowani na oddziale psychiatrycznym; nieprawidłowe wyniki laboratoryjne; istotne klinicznie choroby wątroby w wywiadzie; złośliwy zespół neuroleptyczny; obecne lub występujące w przeszłości istotne choroby układu krążenia, układu oddechowego, neurologicznego (w tym drgawki lub istotne schorzenia naczyniowo-mózgowe), choroby nerek, wątroby, hematologiczne, endokrynologiczne, immunologiczne; ryzyko samobójstwa, zabójstwa, agresywne zachowanie; nadwrażliwość na rysperydon, paliperydon, intralipid; wcześniejsze stosowanie paliperydonu LAI; wcześniejsze leczenie długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi w iniekcji lub terapia elektrowstrząsami w ciągu 60 dni do skringingu; stosowanie inhibitorów MAO w ciągu 4 tygodni do skringingu; stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych z wyjątkiem terapii stabilnymi dawkami od co najmniej 30 dni; doustne leki przeciwpsychotyczne dwa dni przed rozpoczęciem badania;
Pandina 2010	wiek ≥ 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; ciężkie zaostrenie choroby; wynik na skali PANSS 70-120 w momencie skringingu i 60-120	diagnoza inna niż schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV AXIS I), w tym uzależnienie od substancji czynnych w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; złośliwy zespół neuroleptyczny; istotna klinicznie choroba układowa;

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dzień przed rozpoczęciem badania	otyłość (BMI \geq 40 kg/m ² ; czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia torsade de pointes lub nagłego zgonu; ryzyko popełnienia samobójstwa; zabójstwa; agresywne myśli lub zachowanie; nietolerancja lub nadwrażliwość na rysperydon, paliperydon; ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią
Takahashi 2013	pacjenci rasy azjatyckiej w wieku \geq 20 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV-TR co najmniej rok przed badaniem; wynik na skali PANSS 60-120 w momencie skringingu i rozpoczęcia badania; udokumentowana tolerancja na rysperydon lub paliperydon	diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV-TR I; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV-TR w ciągu 3 miesięcy przed skringingiem (z wyjątkiem uzależnienia od nikotyny lub kofeiny)
RYSPERYDON vs PALIPERYDON		
Fleischhacker 2012	wiek \geq 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed badaniem; objawy choroby przed rozpoczęciem badania i 1 pierwszym dniem; wynik na skali PANSS 60-120; BMI \geq 15,0 kg/m ²	diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV Axis I; zmniejszenie wyniku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skringingiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV w ciągu 3 miesięcy przed skringingiem; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 4 tygodnie; złośliwy zespół neuroleptyczny w wywiadzie; nowotwór lub inne istotne schorzenia; myśli samobójcze, agresywne zachowanie; ciąża (w tym planowana) lub karmienie piersią
Li 2011	wiek \geq 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed badaniem; objawy choroby przed rozpoczęciem badania i 1 pierwszym dniem; wynik na skali PANSS 60-120; BMI \geq 17,0 kg/m ² ;	diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV Axis I; zmniejszenie wyniku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skringingiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV w ciągu 3 miesięcy przed skringingiem; istotna klinicznie choroba przebyta lub obecna; myśli samobójcze, agresywne zachowanie; oporność na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi; wcześniejsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych typu LAI w odstępnie 1 iniekcji przed skringingiem; stosowanie klozapiny w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; terapia elektrowstrząsami w ciągu 60 dni przed skringingiem; rysperydonem LAI w ciągu 6 tygodni przed skringingiem; stosowanie paliperydonu LAI w ciągu 10 miesięcy do rozpoczęcia badania; ciąża (w tym planowana) lub karmienie piersią
Pandina 2011	wiek \geq 18 lat; schizofrenia zdiagnozowana wg kryteriów DSM-IV co najmniej rok przed badaniem; wynik na skali PANSS 60-120; BMI 17-40 kg/m ²	diagnoza inna niż schizofrenia wg kryteriów DSM-IV Axis I; zmniejszenie wyniku o co najmniej 25% na skali PANSS pomiędzy skringingiem a rozpoczęciem badania; uzależnienie od substancji czynnych wg kryteriów DSM-IV w ciągu 3 miesięcy przed skringingiem; oporność na leczenie w wywiadzie (brak odpowiedzi na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przez co najmniej 6 tygodni; istotna lub niestabilna choroba aktywna bądź przebyta; myśli samobójcze; agresywne zachowanie; wcześniejsze stosowanie paliperydonu LAI; leczenie lekami stabilizującymi nastrój; ekspozycja na leki badane; w ciągu 6 miesięcy przed skringingiem; ciąża (w tym planowana) lub karmienie piersią
RYSPERYDON vs PLACEBO		
Kane 2003	pacjenci w wieku 18-55 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią; wynik na skali PANSS 60-120; ogólny dobry stan zdrowia	stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ciągu 120 dni do rozpoczęcia badania; uzależnienie od substancji czynnych; późne dyskinezy; złośliwy zespół neuroleptyczny; istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki w EKG; ciąża lub karmienie piersią; myśli samobójcze; występowanie poważnej alergii lub nadwrażliwości na leki, w tym rysperydon; brak odpowiedzi na rysperydon w wywiadzie

2.4.4 Charakterystyka początkowa pacjentów

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego zamieszczono charakterystykę badanych grup, przy czym spośród analizowanych parametrów w badaniu Kane 2003 przedstawiono wyłącznie informację dot. odsetka pacjentów płci męskiej, a w badaniu Pandina 2013 charakterystykę przedstawiono dla całej populacji pacjentów (bez podziału na grupy).

Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była podobna. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach był zbliżony, jedynie w badaniu Li 2011 średnia wieku była niższa. Również średni wiek pacjentów w momencie postawienia diagnozy był zbliżony – jedynie w badaniu Lauriello 2008 był on nieznacznie niższy. We wszystkich badaniach z wyjątkiem Li 2011 większość pacjentów (>50%) stanowili mężczyźni. W badaniu Li 2011 oraz Takahashi 2013 średnia wartość BMI (kg/m²) była niższa niż w pozostałych badaniach włączonych do niniejszego przeglądu, co może wynikać z faktu, że oba badania dotyczyły populacji wyłącznie azjatyckiej.

Charakterystykę początkową pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć męska (%)	BMI, kg/m ² (średnia ± SD)	Wiek w momencie postawienia diagnozy, lata (średnia ± SD)	PANSS całkowity (średnia ± SD)
ARYPIPRAZOL							
Fleischhacker 2014	Arypiprazol LAI	265	41,7 ± 10,4	160 (60,4)	28,9 ± 6,7	28,2 ± 9,3	58,0 ± 12,9
	Arypiprazol doustny	266	41,2 ± 10,8	168 (63,2)	28,7 ± 5,9	26,9 ± 9,1	56,6 ± 12,7
	Placebo	131	40,2 ± 9,6	78 (59,5)	28,7 ± 7,9	26,3 ± 7,9	56,1 ± 12,3
Kane 2012	Arypiprazol LAI	269	40,1 ± 11,0	162 (60,2)	28,1 ± 6,9	25,8 ± 8,3	-
	Placebo	134	41,7 ± 10,5	79 (59,0)	29,5 ± 7,5	26,5 ± 8,8	-
OLANZAPINA vs PLACEBO							
Kane 2010	Olanzapina LAI 150 mg	140	37,7 ± 10,5	84 (60,0)	27,2 ± 5,4	25,3 ± 8,3	54,3 ± 1,3
	Olanzapina 405 mg LAI	318	39,0 ± 11,3	212 (66,7)	27,0 ± 4,9	25,5 ± 8,2	55,1 ± 0,8
	Olanzapina 300 mg LAI	141	39,5 ± 11,2	95 (67,4)	26,5 ± 4,9	25,8 ± 7,1	56,8 ± 1,4
	Placebo	144	39,5 ± 11,6	96 (66,7)	27,1 ± 5,2	26,1 ± 9,1	57,8 ± 1,3
	Olanzapina doustna	322	39,0 ± 11,6	209 (64,9)	26,8 ± 5,0	25,6 ± 8,3	56,1 ± 0,9
Lauriello 2008	Olanzapina 210 mg LAI	106	39,8 ± 10,8	79 (74,5)	28,7 ± 6,0	23,5 ± 7,9	99,6 ± 15,8
	Olanzapina 300 mg LAI	100	41,5 ± 11,1	72 (72,0)	28,9 ± 7,6	23,5 ± 7,8	102,6 ± 15,6
	Olanzapina 405 mg LAI	100	39,5 ± 11,4	73 (73,0)	29,4 ± 7,5	22,8 ± 8,5	101,3 ± 14,4
	Placebo	98	42,6 ± 11,2	61 (62,2)	28,3 ± 6,5	23,8 ± 8,7	110,6 ± 16,7
PALIPERYDON vs PLACEBO							
Gopal	Paliperidon 50 mg	93	39 ± 10,6	65 (69,9)	29 ± 8,3	25 ± 8,2	89,9 ± 10,78

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć męska (%)	BMI, kg/m ² (średnia ± SD)	Wiek w momencie postawienia diagnozy, lata (średnia ± SD)	PANSS całkowity (średnia ± SD)
2010	Paliperidon 100 mg	94	39 ± 10,7	61 (64,9)	29 ± 8,1	25 ± 8,1	90,1 ± 11,66
	Paliperidon 150 mg	30	41 ± 11,1	22 (73,3)	29 ± 6,5	24 ± 5,8	-
	Placebo	132	41 ± 11,0	94 (71,2)	28 ± 7,9	26 ± 8,7	92,4 ± 12,55
Hough 2010	Paliperidon	205	38,8 ± 11,35	109 (53,2)	27,3 ± 5,64	-	52,1 ± 11,81
	Placebo	203	39,4 ± 10,77	111 (54,7)	27,2 ± 5,98	-	53,1 ± 11,86
Kramer 2010	Paliperidon 50 mg	63	40 ± 9,8	41 (65,1)	26 ± 4,9	27 ± 8,7	88,0 ± 12,39
	Paliperidon 100 mg	68	37 ± 10,4	42 (61,8)	25 ± 4,6	25 ± 7,2	85,2 ± 11,09
	Placebo	66	40 ± 10,5	39 (59,1)	26 ± 4,9	28 ± 9,4	87,8 ± 13,9
Nasrallah 2010	Paliperidon 25 mg	130	40,8 ± 10,6	65%	27,6 ± 7,6	26,5 ± 9,1	90,6 ± 12,2
	Paliperidon 50 mg	128	39,0 ± 11,9	73%	27,3 ± 7,2	24,5 ± 8,5	91,2 ± 12,0
	Paliperidon 100 mg	131	42,3 ± 10,7	65%	27,7 ± 6,4	27,4 ± 9,6	90,8 ± 11,7
	Placebo	125	41,1 ± 11,8	62%	27,5 ± 6,6	26,9 ± 9,6	90,7 ± 12,2
Pandina 2010	Paliperidon 25 mg	160	39	67%	-	-	86,9 ± 11,99
	Paliperidon 100 mg	165			-	-	86,2 ± 10,77
	Paliperidon 150 mg	163			-	-	88,4 ± 11,70
	Placebo	164			-	-	86,8 ± 10,31
Takahashi 2013	Paliperidon 75 mg	160	46 ± 13,6	101 (63,5)	23,5 ± 4,37	-	85,7 ± 14,57
	Placebo	164	44 ± 12,4	83 (50,6)	23,9 ± 3,92	-	83,5 ± 15,18
RYSPERYDON vs PALIPERYDON							
Fleischhacker 2012	Paliperidon	379	40,7 ± 11,84	215 (56,7)	27,47 ± 5,82	27,8 ± 8,90	81,9 ± 12,69
	Risperidon	370	40,6 ± 12,08	229 (61,9)	27,90 ± 5,70	28,1 ± 9,63	81,2 ± 13,44
Li 2011	Paliperidon	229	32,0 ± 10,75	87 (38,0)	23,1 ± 3,83	-	82,1 ± 11,95
	Risperidon	223	31,5 ± 11,03	94 (42,2)	23,1 ± 3,96	-	84,4 ± 12,69
Pandina 2011	Paliperidon	606	39 ± 12,13	361 (59,6)	26,4 ± 4,82	27,2 ± 8,98	84,1 ± 12,09
	Risperidon	608	39 ± 11,83	340 (55,9)	26,4 ± 50,3	27,1 ± 9,22	83,6 ± 11,28
RYSPERYDON vs PLACEBO							
Kane 2003	Risperidon 25 mg	99	-	69 (69,7)	-	-	81,7 ± 12,5
	Risperidon 50 mg	103	-	82 (79,6)	-	-	82,3 ± 13,9
	Risperidon 75 mg	100	-	68 (68,0)	-	-	80,1 ± 14,0
	Placebo	98	-	82 (83,7)	-	-	82,0 ± 14,4

2.4.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 10 wymieniono pierwszorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w poszczególnych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 10. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
ARYPIPRAZOL		
Fleischhacker 2014	odsetek pacjentów z nasileniem lub nawrotem choroby zdefiniowanym jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących objawów: • pogorszenie choroby oceniane jako ≥5 punktów	czas do wystąpienia nasilenia lub nawrotu choroby; odsetek nawrotów choroby w tygodniu 38; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (spełniających kryteria

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
	<p>wg skali CGI-I oraz wzrost którejkolwiek ze składowych skali PANSS (omamy, podejrzliwość lub zaburzenia treści myśli) do wyniku >4 z bezwzględnym wzrostem o co najmniej 2 punkty od momentu randomizacji lub wzrost o ponad 4 punkty</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów psychiatrycznych • ryzyko samobójstwa oceniane na skali CGI-SS na 4 punkty (poważne myśli samobójcze) lub 5 (próba samobójcza) w części pierwszej lub 6 (znaczne pogorszenie) lub 7 (bardzo duże pogorszenie) • brutalne zachowanie skutkujące samookaleczeniem, okaleczeniem innej osoby lub zniszczeniem mienia 	<p>stabilności) na ostatniej wizycie i odsetek pacjentów w remisji wg predefiniowanych kryteriów; czas do przerwania terapii</p> <p>średnia zmiana PANSS, CGI_S</p> <p>bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; występowanie EPS; ryzyko samobójstwa; ból w miejscu iniekcji; parametry laboratoryjne; zmiana masy ciała; stężenie prolaktyny; zmiany na EKG</p>
Kane 2012	<p>odsetek pacjentów z nasileniem lub nawrotem choroby zdefiniowanym jako wystąpienie któregoś z następujących elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie choroby oceniane jako ≥ 5 punktów wg skali CGI-Improvement oraz wzrost którejkolwiek ze składowych skali PANSS (omamy, podejrzliwość lub zaburzenia treści myśli) do wyniku >4 z bezwzględnym wzrostem o co najmniej 2 punkty od momentu randomizacji lub wzrost o ponad 4 punkty; • hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów psychiatrycznych; • ryzyko samobójstwa oceniane na skali CGI-SS na 4 punkty (poważne myśli samobójcze) lub 5 (próba samobójcza) w części pierwszej lub 6 (znaczne pogorszenie) lub 7 (bardzo duże pogorszenie); • brutalne zachowanie skutkujące samookaleczeniem, okaleczeniem innej osoby lub zniszczeniem mienia. 	<p>odsetek pacjentów spełniających kryteria zbliżającego się nawrotu choroby w fazie 4; średnia zmiana wyniku PANSS w porównaniu do początku fazy podwójnie zaślepionej; średnia zmiana wyniku CGI-S w porównaniu do początku fazy podwójnie zaślepionej; bezpieczeństwo: parametry laboratoryjne, analiza moczu, EKG, parametry życiowe, ocena miejsc iniekcji, badanie fizykalne, monitoring masy ciała i stężenia prolaktyny; do oceny objawów pozapiramidowych wykorzystano skale: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale, SAS (Simpson-Angus Scale), Barnes Akathisia Rating Scale; Intensywność bólu w miejscu iniekcji oceniano na skali VAS</p>
OLANZAPINA vs PLACEBO		
Kane 2010	<p>odsetek pacjentów z nasileniem choroby; czas do wystąpienia nasilenia choroby</p> <p>nasilenie choroby zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu pogorszenia pozytywnych objawów psychiatrycznych • którykolwiek pozytywny objaw oceniony na skali BPRS > 4 punkty, przy jednoczesnym wzroście ≥ 2 punkty od momentu randomizacji • którykolwiek pozytywny objaw oceniony na skali BPRS > 4 punkty, przy jednoczesnym wzroście ≥ 4 punkty na podskali oceniającej objawy pozytywne 	<p>średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS; średnia zmiana na skali CGI-S, PANSS pochodnej BPRS; Bezpieczeństwo: TEAE; parametry laboratoryjne; EKG; badanie fizykalne; objawy pozapiramidowe (na skalach SAS, BARNES i AIMS)</p>
Lauriello 2008	<p>średnia zmiana (z wykorzystaniem LOCF) całkowitego wyniku na skali PANSS po 8 tyg. leczenia</p>	<p>średnia zmiana wyniku w: podskalach PANSS (pozytywna, negatywna, psychopatologia ogólna), skali PANSS pochodnej BPRS, CGI-S; poprawa kliniczna definiowana jako wynik na koniec badania na skali CGI-I ≤ 3; odpowiedź na leczenie definiowana jako $\geq 40\%$ poprawa w całkowitym wyniku na skali PANSS; bezpieczeństwo: TEAE, istotne zmiany w profilu lipidowym; ocena objawów pozapiramidowych na skali SAS (akatyzyja), BARS (parkinsonizm), AIMS (dyski-nezy);</p>
PALIPERYDON vs PLACEBO		
Gopal 2010	<p>średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS</p>	<p>zmiana na skali PSP i CGI-S; zmiana poszczególnych podskali PANSS i Merder; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie</p>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		nie (co najmniej 30% redukcja na skali PANSS); czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; bezpieczeństwo
Hough 2010	<p>czas do pierwszego nawrotu choroby zdefiniowanego jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu schizofrenii • 25% wzrost całkowitego wyniku na skali PANSS na dwóch kolejnych ocenach u pacjentów z PANSS > 40 punktów podczas randomizacji lub wzrost o co najmniej 10 punktów w przypadku pacjentów z całkowitym PANSS ≤ 40 punktów podczas randomizacji. • agresywne zachowanie, myśli samobójcze • wzrost wyniku w domenach skali PANSS na dwóch kolejnych ocenach ≥ 5 punktów w przypadku pacjentów ocenionych ≤ 3 w momencie randomizacji lub ≥ 6 w przypadku pacjentów, których wynik był równy 4 w momencie randomizacji 	zmiana na skalach PANSS, CGI i PSP; bezpieczeństwo: TEAE, EPS, parametry laboratoryjne, EKG, ból w miejscu iniekcji, ocena oznak życiowych;
Kramer 2010	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS pomiędzy dniem 1 a 64 fazy podwójnie zaślepionej	skuteczność: czas do wystąpienia efektu terapeutycznego; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); bezpieczeństwo: TEAE; objawy pozapiramidowe; parametry laboratoryjne; ocena miejsca iniekcji; EKG; ocena oznak życiowych; parametry farmakokinetyczne
Nasrallah 2010	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS	Średnia zmiana na skali CGI-S i PSP; średnia zmiana na podskalach PANSS i PANSS Marder; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; ocena objawów pozapiramidowych na skalach SAS, BARNS i AIMS; parametry laboratoryjne; EKG; ocena miejsca iniekcji;
Pandina 2010	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS	zmiana wyniku na skali PSP; CGI-S; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); ocena jakości snu; zmiana na skali PANSS Marder bezpieczeństwo: TEAE; parametry laboratoryjne; EKG; ocena oznak życiowych; ocena objawów pozapiramidowych na skalach SAS, BARNS i AIMS; ocena miejsca iniekcji parametry farmakokinetyczne
Takahashi 2013	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS pomiędzy początkiem badania a tygodniem 13	ocena na skalach CGI-S i PANSS Marder; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); bezpieczeństwo: TEAE; parametry laboratoryjne; EKG; ocena oznak życiowych; pomiar obwodu pasa i BMI; ocena objawów pozapiramidowych na skali DIEPSS (The Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale); nasilenie myśli samobójczych oceniane na skali the Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ocena miejsca iniekcji
RYSPERYDON vs PALIPERYDON		
Fleischhacker 2012	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS	ocena na skalach CGI, PSP, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS);

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		bezpieczeństwo: TEAE; parametry laboratoryjne; parametry życiowe; wynik EKG; ocena objawów pozapiramidowych na skali EPS, SAS, BARS, AIMS; ocena funkcji seksualnych na skali Global Impression of Sexual Function; ocena miejsca iniekcji przez pacjenta i lekarza
Li 2011	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS	ocena na skalach CGI, PSP, średnia zmiana wyniku na podskalach PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne i PANSS Marder; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); bezpieczeństwo: TEAE, parametry laboratoryjne, parametry życiowe, badanie fizykalne, EKG, ocena objawów pozapiramidowych na skali EPS, SAS, BARS, AIMS; ocena miejsca iniekcji przez pacjenta i lekarza
Pandina 2011	średnia zmiana całkowitego wyniku na skali PANSS	zmiana wyniku na podskalach PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne; odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS); ocena na skalach CGI, PSP, DSD; bezpieczeństwo: TEAE, parametry laboratoryjne, parametry życiowe, badanie fizykalne, EKG, ocena objawów pozapiramidowych na skali EPS, SAS, AIMS; ocena miejsca iniekcji przez pacjenta i lekarza
RYSPERYDON vs PLACEBO		
Kane 2003	średnia zmiana na skali PANSS	zmiana wyniku na podskalach PANSS oceniających objawy pozytywne i negatywne; ocena na skali CGI; bezpieczeństwo

2.4.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [3], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad wsp. (por. rozdz. 14). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie zidentyfikowane badania dostępne są w postaci pełnych raportów.

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

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

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

Szczegóły dot. oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ARYPIPAZOL										
Fleischhacker 2014	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	34,3%	IIA	non-inferiority	ITT**	Otsuka Pharmaceutical Commercialization, Inc
Kane 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	34,7%*	IIA	bd	bd	Otsuka Pharmaceutical Commercialization, Inc
OLANZAPINA vs PLACEBO										
Kane 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	29,3%	IIA	non-inferiority	ITT	Eli Lilly & Company

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Lauriello 2008	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	33,9%	IIA	bd	ITT LOCF	Eli Lilly & Company
PALIPERYDON vs PLACEBO										
Gopal 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	51,8%	IIA	superiority	ITT ¹	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
Hough 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	14,1%	IIA	superiority	ITT ²	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,
Kramer 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	49,4%	IIA	superiority	ITT ³	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Nasrallah 2010	wieośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	49,1%	IIA	superiority	ITT ⁴	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.,
Pandina 2010	wieośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	48,9%	IIA	superiority	ITT ⁵	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research
Takahashi 2013	wieośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	53,3%	IIA	bd	FAS5 LOCF ⁶	Janssen Pharmaceutical KK
RYSPERYDON vs PALIPERYDON										
Fleischhacker 2012	wieośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	54,7%	IIA	non-inferiority	PP ITT ⁷	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (J&JPRD)
Li 2011	wieośrodkowe, badanie kliniczne z randomizacją	2	0	1	3	22,6%	IIA	non-inferiority	PP ITT ⁸	Xian-Janssen Pharmaceutical Limited

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Pandina 2011	wiełośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	24,0%	IIA	non-inferiority	ITT PP ⁹	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development
RYSPEYDON vs PLACEBO										
Kane 2003	wiełośrodkowe, badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	55,8%	IIA	bd	MITT ¹⁰	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
<p>* z powodów innych niż zakończenie badania przez sponsora z powodu dobrych wyników w analizie przejściowej (ang. <i>interim analysis</i>)</p> <p>**ITT – wszyscy randomizowani pacjenci</p> <p>analiza skuteczności – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę w fazie podwójnie zaślepionej</p> <p>analiza bezpieczeństwa</p> <p>1 – Pierwszorzędowa analiza skuteczności – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, u których dawka nie zmieniła się przez całą fazę randomizowaną i którzy mieli wstępną ocenę i co najmniej jedną ocenę oprócz wstępnej (PANSS, CGI-S lub PSP). Analiza bezpieczeństwa – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku</p> <p>2 – Analiza skuteczności i analiza bezpieczeństwa w fazie podwójnie zaślepionej wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i których dane były dostępne w momencie daty odcięcia lub w momencie daty ukończenia badania</p> <p>3 – Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, którzy mieli co najmniej jedną ocenę oprócz wstępnej</p> <p>4 – Analiza skuteczności - wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, którzy mieli i co najmniej jedną ocenę oprócz wstępnej. Analiza bezpieczeństwa - wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku</p> <p>5 – FAS – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę PANSS oprócz wstępnej</p> <p>6 – Last observation carried forward</p> <p>7 – Dla pierwszorzędowego punktu końcowego analiza PP (per protocol), która objęła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 4 iniekcje, u których czas pomiędzy dwiema iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni, mieli ocenę wstępną i ≥ 1 ocenę po rozpoczęciu leczenia oraz nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania. Analiza ITT – dla drugorzędowych punktów końcowych, objęła pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę podczas fazy podwójnie zaślepionej</p> <p>8 – Dla pierwszorzędowego punktu końcowego analiza PP (per protocole), która objęła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 iniekcje, u których czas pomiędzy dwiema iniekcjami nie był dłuższy niż 35 dni dla paliperidonu i 21 dla rysperydonu LAI, mieli ocenę wstępną i ≥ 1 ocenę po rozpoczęciu leczenia i co najmniej 5 tygodniową ekspozycję na lek, oraz nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania. Analiza ITT – dla drugorzędowych punktów końcowych, objęła pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę podczas fazy open-label. Analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku</p> <p>9 – ITT – analizy drugorzędowych punktów końcowych, objęła populację pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej i mieli ≥ 1 ocenę skuteczności leczenia podczas tej fazy. PP (per protocole) – analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, objęła populację pacjentów, którzy mieli ≥ 1 ocenę oprócz wstępnej, czas ekspozycji na lek ≥ 356 dni, nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania. Analiza bezpieczeństwa – objęła pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej</p> <p>10 – Analiza skuteczności – populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej i mieli ≥ 1 ocenę oprócz wstępnej. Analiza bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku podczas fazy podwójnie zaślepionej</p>										

3 Strategia analizy badań

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

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

Jeśli występowała taka konieczność, to powyższe uzupełnienia danych wykonywano kilkietapowo, tak aby uzupełnić wszystkie możliwe wartości. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu.

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

Wnioskowania statystyczne prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [4].

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

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczone przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

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

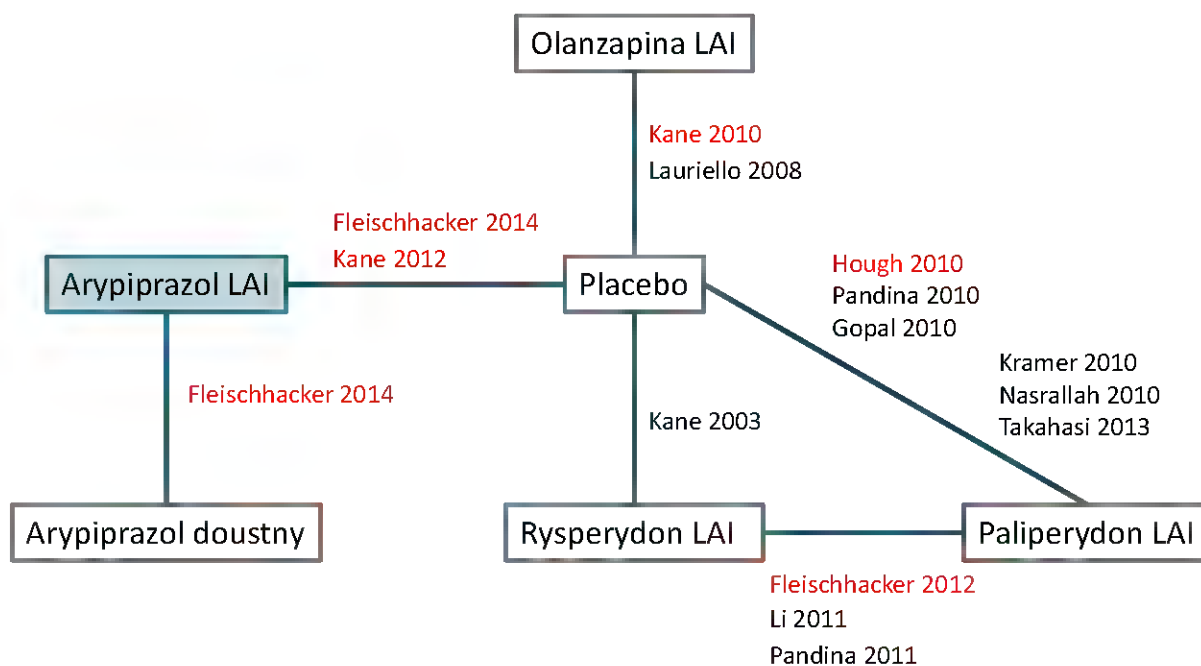
Porównania pośrednie przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej (por. rozdz. 4). Ze względu na to, że schizofrenia jest chorobą przewlekłą, wariant podstawowy analizy przeprowadzono z wykorzystaniem wyłącznie badań długoterminowych. W wariancie rozszerzonym wykorzystano dane ze wszystkich badań włączonych do niniejszego przeglądu. Ponieważ w wariancie rozszerzonym graf dostępnych badań zawierał cykle (tj. dostępne były badania porównujące leki A vs B, A vs C i B vs C), w analizie wykorzystano jako zasadnicze podejście sieciowe oparte na technikach Bayesowskich (metodykę omówiono dokładnie w kolejnym rozdziale). Dodatkowo, przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem wyników badań krótkoterminowych (por. rozdz. 12), aby zweryfikować wyniki uzyskane metodami sieciowymi [9].

4 Metaanaliza sieciowa

4.1 Metodyka porównań w ramach analizy sieciowej

Dostępność badań powoduje, że niektóre porównania pośrednie można wykonywać na kilka sposobów, tj. z wykorzystaniem różnych ścieżek w grafie obrazującym dostępne badania (por. diagram poniżej). Z uwagi na tę strukturę danych wykorzystano także tzw. metaanalizę sieciową, tj. oceniono skuteczność poszczególnych technologii (i różnice między nimi) z wykorzystaniem wszystkich badań jednocześnie w modelu opartym na podejściu Bayesowskim. Zastosowane podejście analityczne bazuje w zakresie punktów binarnych wprost na wykorzystanym np. przez Soares-Weiser i wsp. (2007) [20]. Podejście to zaadaptowano na potrzeby ciągłych punktów końcowych (szczegóły przedstawiono dalej). Poniżej zaprezentowano metodykę analizy, opisując kolejno – zastosowane podejście w sposób nietechniczny, specyfikację modelu, szczegóły dotyczące wykorzystanych danych i techniczne szczegóły procesu estymacji w programie WinBugs 1.4 wraz z kodem programu.

Ryc. 3. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami (kolorem czerwonym zaznaczono badania długoterminowe).



4.1.1 Binarne punkty końcowe

4.1.1.1 Opis nietechniczny

Prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego było określone modelem logitowym przez skuteczność bazową dla danego badania (przyjęto, że te skuteczności mogą się różnić pomiędzy badaniami ze względu na różnice np. w populacji wyjściowej i cza-

się trwania badania) i wpływ danej technologii. W analizie wykorzystano przy tym model efektów stałych, tj. przyjęto stały wpływ technologii dla każdego badania (a nie realizację zmiennej z rozkładu losowego, założenie to przyjęto z uwagi na małą liczbę badań dla wielu krawędzi w grafie, często jedno badanie). Jako technologię referencyjną przyjęto placebo, gdyż placebo w wielu badaniach było komparatorem. W badaniach, w których placebo nie było wykorzystywane, technologią bazową był rysperydon (najczęściej powtarzająca się substancja dla badań nieuwzględniających placebo). W analizie wykorzystano nieinformatywne rozkłady a priori, aby zminimalizować wpływ tych założeń na wynik estymacji.

Powyższe założenia pozwoliły na oszacowanie różnicy prawdopodobieństw (wyrażonych jako iloraz szans) między lekami. Dodatkowo oszacowane same prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń, przyjmując jako poziom odniesienia średni logit danego punktu końcowego z różnych badań wśród pacjentów stosujących placebo (z uwagi na największą liczbę badań wykorzystujących tę właśnie gałąź).

Dodatkowo oceniono dla każdej technologii prawdopodobieństwo, że to ta właśnie technologia minimalizuje/maksymalizuje (zależnie od punktu) prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego.

4.1.1.2 Specyfikacja modelu

Przedstawione powyżej założenia analityczne przekładają się na następującą formalną specyfikację modelu. Liczba epizodów poszczególnych typów w badaniach jest dana rozkładem dwumianowym z liczbą prób równą liczbie pacjentów w badaniu i prawdopodobieństwem zadanym estymowanym parametrem, tj.:

$$r_{jk} \sim \text{Bin}(p_{jk}, n_{jk}),$$

gdzie:

- j – to indeks badania,
- k – to indeks technologii,
- r_{jk} – to liczba zdarzeń w badaniu j dla technologii k ,
- n_{jk} – to liczba pacjentów,
- p_{jk} – to prawdopodobieństwo epizodu.

Wartość prawdopodobieństwa obliczono na podstawie modelu logitowego i jest dana równaniem:

$$\text{logit}(p_{jk}) = \ln\left(\frac{p_{jk}}{1-p_{jk}}\right) = \mu_j + \delta_{bk},$$

gdzie:

- b – to numer technologii referencyjnej w danym badaniu (w większości placebo),
- μ_j – to bazowa wartość logitu dla danego badania,

- δ_{bk} – to wpływ leku k w odniesieniu do technologii bazowej (równy zero dla $k=b$), ze względu na przyjęty model efektów stałych wartość ta nie zależy od indeksu badania j .

Ze względów technicznych wygodniej zapisać wpływ danego leku w odniesieniu do technologii bazowej w postaci zdekomponowanej:

$$\delta_{bk} = \beta_k - \beta_b.$$

W analizie przyjęto nieinformatywne rozkłady a priori:

- $\mu_j \sim N(0, 10000)$,
- $\beta_k \sim N(0, 10000)$.

4.1.2 Ciągłe punkty końcowe

4.1.2.1 Opis nietechniczny

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

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

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

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

4.1.2.2 Specyfikacja modelu

Przedstawione powyżej założenia analityczne przekładają się na następującą formalną specyfikację modelu. Wartość średnia danego punktu końcowego dana jest rozkładem normalnym o wartości oczekiwanej właściwej dla danej technologii w danym badaniu i odchyleniu standardowym równym błędowi standardowemu średniej dla tej technologii w tym badaniu:

$$r_{jk} \sim N(\mu_{jk}, SEM_{jk}),$$

gdzie:

- j – to indeks badania,
- k – to indeks technologii,
- r_{jk} – to średnia wartość dla punktu końcowego w badaniu j dla technologii k ,
- μ_{jk} – wartość oczekiwana skuteczności technologii k w badaniu j ,
- SEM_{jk} – błąd standardowy oszacowania średniej dla technologii k w badaniu j .

Wartość oczekiwana jest przy tym dana równaniem:

$$\mu_{jk} = \mu_j + \delta_{bk},$$

gdzie:

- b – to numer technologii referencyjnej w danym badaniu (w większości placebo),
- μ_j – to wartość oczekiwana, specyficzna dla danego badania,
- δ_{bk} – to wpływ leku k w odniesieniu do technologii bazowej (równy zero dla $k=b$), ze względu na przyjęty model efektów stałych wartość ta nie zależy od indeksu badania j .

Ze względów technicznych wygodniej zapisać wpływ danego leku w odniesieniu do technologii bazowej w postaci zdekomponowanej:

$$\delta_{bk} = \beta_k - \beta_b.$$

Dodatkowo dla badań, dla których niedostępne były wyniki dla poszczególnych leków, zaś dostępne były informacje dotyczące oszacowania różnicy średnich między lekami przyjęto, że ta różnica jest dana:

$$dr_j \sim N(\beta_u - \beta_v, SEM_j),$$

gdzie:

- j – to indeks badania,

- u, v – to indeksy technologii porównywanych w tym badaniu (w analizowanym zbierze danych w takich badaniach porównywano jedynie dwie technologie),
- SEM_j – błąd standardowy oszacowania różnicy średnich w badaniu j .

W analizie przyjęto nieinformatywne rozkłady a priori:

- $\mu_j \sim N(0, 10000)$,
- $\beta_k \sim N(0, 10000)$.

4.1.3 Proces estymacji

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

4.1.3.1 Kod WinBugs dla punktów binarnych

```
model{
for(i in 1:N){
  logit(p[i])<-mu[s[i]]+delta[i]*(1>equals(t[i],b[i]))
  ptemp[i]<-max(min(p[i],0.9999),0.0001)
  r[i]~dbin(ptemp[i], n[i])
  delta[i]<-md[i]
  md[i]<-d[t[i]]-d[b[i]] }

for (j in 1: NS){mu[j]~dnorm(0,0.0001)}

for (i in 1:N){
  mu1[i] <- mu[s[i]] * equals(t[i],1)
  np1[i] <- equals(t[i],1)}

muext<-sum(mu1[])/sum(np1[])
d[1]<-0

for (k in 1:NT){
  logit(T[k])<-muext+d[k]
  OR[k]<-exp(d[k])
  d[k]~dnorm(0,0.0001)}

for (k in 1:(NT-1)) {
  rkNoPlc[k+1]<-rank(T[2:NT],k)
  hiNoPlc[k+1]<-equals(rkNoPlc[k+1],(NT-1))
  loNoPlc[k+1]<-equals(rkNoPlc[k+1],1)}

for (c in 1:NT) {for (k in 1:NT) {ORpair[c,k]<-exp(d[k]-d[c])}}
```

}

4.1.3.2 Kod WinBugs dla punktów ciągłych

```
model{
for(i in 1:N){
  ef[i]<-mu[s[i]]+delta[i]*(1>equals(t[i],b[i]))
  prec[i] <- pow(se[i],-2)
  r[i]~dnorm(ef[i], prec[i])
  delta[i]<-md[i]
  md[i]<-d[t[i]]-d[b[i]]}

for (j in 1: NS){mu[j]~dnorm(0,0.0001)}

for (i in 1:N){
  mu1[i] <- mu[s[i]] * equals(t[i],1)
  np1[i] <- equals(t[i],1)}

muext <- sum(mu1[])/sum(np1[])
d[1] <- 0
for (k in 2:NT){d[k]~dnorm(0,0.0001)}

for (k in 1:NT){T[k] <- muext + d[k]}

for (k in 1:(NT-1)) {
  rkNoPlc[k+1]<-rank(d[2:NT],k)
  hiNoPlc[k+1]<-equals(rkNoPlc[k+1],(NT-1))
  loNoPlc[k+1]<-equals(rkNoPlc[k+1],1)}

for(i in 1:M){
  d_ef[i]<-d[ft[i]]-d[st[i]]
  d_prec[i] <- pow(d_se[i],-2)
  d_r[i]~dnorm(d_ef[i],d_prec[i])}

for (c in 1:NT){for (k in 1:NT){d_pair[c,k]<-d[k]-d[c]}}
}
```

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Analiza skuteczności

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

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

Z wyjątkiem placebo, arypiprazol LAI porównywano bezpośrednio jedynie z arypiprazolem doustnym. Arypiprazol w tabletkach zgodnie z przyjętym PICO (por. Analiza Problemu Decyzyjnego [2]) nie jest w niniejszej analizie komparatorem, niemniej jednak przedstawiono wyniki dla tego porównania, uznając że dostarczy ono dodatkowych informacji, a dostępne są wyniki porównań bezpośrednich.

Analiza ilościowa skuteczności była możliwa dla następujących punktów końcowych:

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

Wyniki dla komparatorów dotyczące poszczególnych punktów końcowych przedstawiono o ile były dostępne i jeżeli ich definicja była zgodna z definicjami w badaniach dla arypiprazolu LAI. Jedynie w przypadku nawrotu choroby zdecydowano się na przedstawienie wyników pomimo istniejących różnic w definicji tego punktu końcowego, (por. rozdz. 5.1.3). Nawrót choroby jest istotnym klinicznie punktem końcowym, z tego względu podejście to wydaje się być uzasadnione.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■		■	■	■	■	
		■	■		■	■	■	■	
		■	■		■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
		150 mg	100%	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		300 mg	100%	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		600 mg	100%	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
1	12	150 mg	100%	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

T	-	[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]	
T	-	[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]	
T	-	[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]	
T	-	[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]	
T	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	RYS-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		WMD (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		WMD (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]	[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	RYS-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja		WMD (95% CI)			Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja		WMD (95% CI)			Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]

[REDACTED]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			PLC			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]	[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	RYS-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		WMD (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		WMD (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2 Analiza bezpieczeństwa

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

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

Analiza bezpieczeństwa była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*),
- przerwanie leczenia ogółem,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- przerwanie leczenia z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane,
- zmiana masy ciała,
- wzrost masy ciała,
- wzrost masy ciała o co najmniej 7%,
- zmniejszenie masy ciała,
- zmniejszenie masy ciała o co najmniej 7%,
- myśli samobójcze,
- udana próba samobójcza,
- ciężka schizofrenia,
- ciężkie zaburzenia psychotyczne,
- zgon,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznym,
- nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego – skala SAS,
- nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego – skala AIMS,
- nasilenie objawów zespołu pozapiramidowego – skala BARS,
- akatyzyja,
- dyskinezy,
- dyskinezy późne,
- dystonia,

- parkinsonizm,
- rezydualne objawy pozapiramidowe,
- bezsenność,
- ból głowy,
- zapalenie jamy nosowej i gardła,
- ból w miejscu iniekcji,
- niepokój,
- infekcja górnych dróg oddechowych,
- grypa,
- ból pleców,
- schizofrenia,
- drżenia (ang. *tremor*),
- stwardnienie w miejscu iniekcji,
- podwyższenie poziomu prolaktyny.

5.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

5.2.1.1 Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Tab. 55. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny.

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	38 tyg.	400 mg/m-c	219/265 (82,6%)	213/266 (80,1%)	1,18 (0,76; 1,84)	0,448	0,03 (-0,04; 0,09)	0,447	38,97 NNT (24,66 NNH; 10,88 NNT)

5.2.1.2 Arypiprazol LAI vs placebo

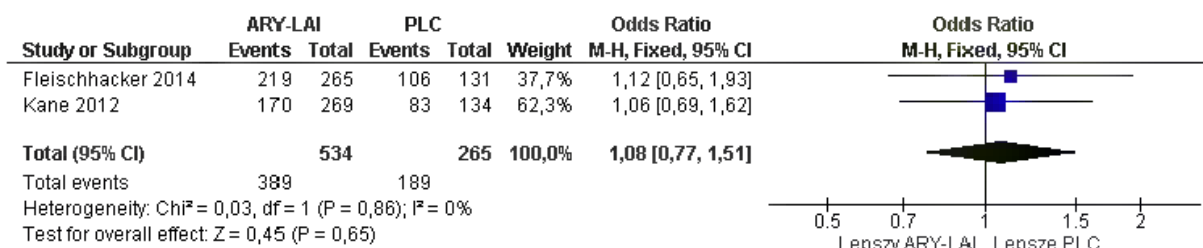
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami dla analizowanego punktu końcowego.

Tab. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Arypiprazol LAI vs placebo.

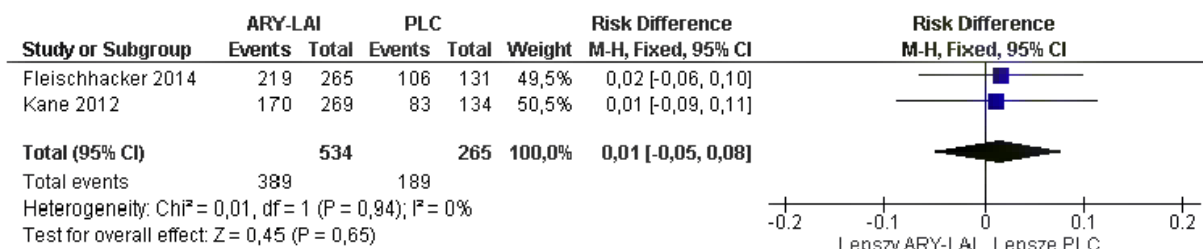
Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Fleischhacker 2014	38 tyg.	400 mg/m-c	219/265 (82,6%)	106/131 (80,9%)	1,12 (0,65; 1,93)	0,674	0,02 (-0,06; 0,10)	0,677	57,95 NNT (15,62 NNH; 10,15 NNT)
Kane 2012	52 tyg.	300/400 mg/4 tyg.	170/269 (63,2%)	83/134 (61,9%)	1,06 (0,69; 1,62)	0,806	0,01 (-0,09; 0,11)	0,806	79,57 NNT (11,39 NNH; 8,85 NNT)

Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Ryc. 33. Bezpieczeństwo arypiprazolu LAI w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 34. Bezpieczeństwo arypiprazolu LAI w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		MNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
-	-	T	■	■	■	■	■	■	■
		T	■						
		T	■						
		■	■						

[Redacted text block]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
T	■	T	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N [%]		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
T	-					-	-	-		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
-	-					-	-	-			
-	-				-	-	-				
T	-				-	-	-				

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	PALI-LAI			RYS-LAI			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Interwencja		WMD (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		WMD (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N [%]		OR		RD		NNT [95% CI]
			OLAN-LAI	PLC	Wartość [95% CI]	P	Wartość [95% CI]	P	
[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]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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 text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
		T							
		T							

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja		OR (95% CI)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		OR (95% CI)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		OR (95% CI)	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]	[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]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja	OR (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]						
		[Redacted]	[Redacted]						
		[Redacted]	[Redacted]						

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]						
		[Redacted]	[Redacted]						

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Interwencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Interwencja		WMD (95% CI)			Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja	WMD (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			ARY-oral			WMD (95% CI)	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	ARY-LAI			PLC			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	OLAN-LAI			PLC			WMD (95% CI)	P
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■		■	■	■		
		■	■		■	■	■		
		■	■		■	■	■		
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■		■	■	■		
		■	■		■	■	■		
		■	■		■	■	■		

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N [%]		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]	[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-L&I	RYS-L&I	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			RYS-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			OLAN-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	ARY-oral	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]	[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość [95% CI]	P	Wartość [95% CI]	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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]	[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]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Intervencja	OR (95% CI)	Prawdopodobieństwo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

Interwencja		OR (95% CI)		Prawdopodobieństwo	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			ARY-LAI	PLC	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Badanie	Horyzont obserwacji	Dawka	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
			PALI-LAI	RYS-LAI	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu o przedłużonym działaniu podawanego w iniekcji domięśniowej (Abilify Maintena®) w leczeniu pacjentów ze schizofrenią. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz *The Cochrane Library*, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań, a także z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Poszukiwano przede wszystkim badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii arypiprazolem podawanym w iniekcji domięśniowej w porównaniu do komparatorów wymienionych w PICO. Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań arypiprazolu LAI z którymś z komparatorów nie będzie konieczne wykonanie porównań pośrednich.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych zidentyfikowano jeden systematyczny przegląd literatury dotyczący analizowanej interwencji w leczeniu schizofrenii. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami wskazanymi w PICO. Z tego względu poszukiwano badań porównujących aktywne komparatory z placebo lub innym aktywnym komparatorem wskazanym w PICO, co umożliwiło przeprowadzenie porównania z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej. Zidentyfikowano 14 randomizowanych badań klinicznych, w tym pięć badań długoterminowych (trwających ≥ 24 tyg.). Wszystkie badania włączono zarówno do analizy skuteczności klinicznej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Wszystkie włączone badania opublikowane zostały w formie pełnotekstowej. Jedno spośród włączonych badań przeprowadzone zostało bez zaślepienia (Li 2011), zaś pozostałe badania przeprowadzone zostały metodą podwójnie ślepej próby. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,07 pkt. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz niezaslepienia (lub braku opisu zaślepienia) badań. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.

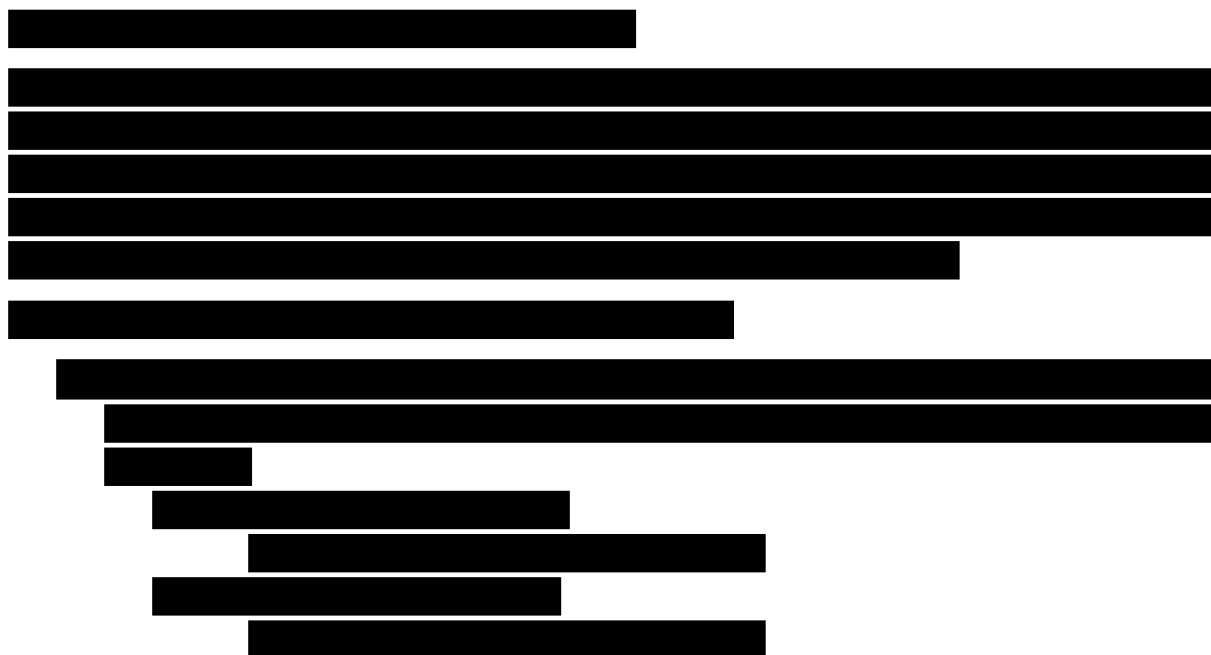
Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano:

- jedno badanie porównujące arypiprazol LAI z placebo,
- jedno badanie porównujące arypiprazol LAI z placebo i arypiprazolem doustnym,
- dwa badania porównujące olanzapinę LAI z placebo,,
- sześć badań porównujących paliperydon LAI z placebo,
- trzy badania porównujące paliperydon LAI z rysperydonem LAI,
- jedno badanie porównujące rysperydon LAI z placebo.

Dostępność badań powoduje, że niektóre porównania pośrednie można wykonywać na kilka sposobów, tj. z wykorzystaniem różnych ścieżek w grafie obrazującym dostępne badania (por. rozdz. 4.1). Z uwagi na tę strukturę danych wykorzystano także tzw. meta-analizę sieciową, tj. oceniono skuteczność poszczególnych technologii (i różnice między nimi) z wykorzystaniem wszystkich badań jednocześnie w modelu opartym na podejściu Bayesowskim. Ze względu na to, że schizofrenia jest chorobą przewlekłą i wymaga długoterminowego leczenia, analizę podstawową wykonano z wykorzystaniem wyłącznie wyników pochodzących z badań długoterminowych. W wariancie rozszerzonym przeprowadzono analizę z wykorzystaniem wyników pochodzących ze wszystkich włączonych do przeglądu badań. Dodatkowo przeprowadzono również porównania pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem badań długoterminowych (wyniki te były zgodne z wynikami metaanalizy sieciowej, por. 12. Aneks 4.

Porównanie arypiprazolu LAI z placebo przeprowadzone zostało w oparciu o metaanalizę wyników z dwóch badań. Ze względu na odnalezienie badania bezpośrednio porównującego ARY-LAI z placebo oraz arypiprazolem doustnym, dodatkowo przedstawiono wyniki dla porównania ARY-LAI vs ARY-oral.

6.2 Wyniki



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with multiple lines of indented text]

[Redacted text block]

7 Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących arypiprazol LAI z aktywnymi komparatorami wskazanymi w PICO, tj. olanzapiną LAI, paliperydonem LAI oraz rysperydonem LAI. Niemniej, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano badania długoterminowe umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy sieciowej. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę MTC z wykorzystaniem badań krótko- i długoterminowych. Dodatkowo, przeprowadzono porównania pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo, arypiprazol doustny) – wyłącznie w oparciu o badania długoterminowe. Tym samym wydaje się, że pomimo braku RCT bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z aktywnymi komparatorami LAI, dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnego porównania analizowanych leków.

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

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak definicji lub znaczące różnice w definicji pomiędzy badaniami dla punktu końcowego dot. odsetka pacjentów z nawrotem choroby. W badaniach Fleischhacker 2014, Hough 2010, Kane 2010 i Kane 2012 szczegółowo zdefiniowano kryteria nawrotu choroby, przy czym definicje te różniły się pomiędzy badaniami. W pozostałych badaniach przedstawiono wyłącznie informację o pacjentach, którzy przerwali badanie z powodu braku skuteczności. Wykluczenie badań ze względu na brak definicji lub odmienne zdefiniowanie ww. punktu końcowego uniemożliwiłoby przeprowadzenie porównania pomiędzy ARY-LAI a poszczególnymi komparatorami. W związku z powyższym przeprowadzono analizę z wykorzystaniem wszystkich dostępnych danych. Ze względu na powyższe ograniczenie wyniki porównań dla odsetka pacjentów z nawrotem choroby należy interpretować z ostrożnością.

Ograniczeniem dla niniejszej analizy jest także sposób raportowania wyników w niektórych spośród włączonych badań, w których dane dotyczące np. zdarzeń niepożądanych przedstawiono na wykresach. Taki sposób raportowania wyników niesie za sobą ryzyko błędnego/niedokładnego odczytania danych. W efekcie, przy wtórnym wyznaczaniu liczby pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane konieczne było prze-

prorowadzenie obliczeń, w wyniku których uzyskiwano liczbę w zaokrągleniu do najbliższej liczby całkowitej. W niektórych przypadkach wyniki te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, na podstawie których zostały wyznaczone.

W niektórych badaniach nie raportowano wartości SD lub innych, które umożliwiłyby wyznaczenie odchylenia standardowego. W związku z tym dla niektórych punktów końcowych nie było możliwości uwzględnienia wyników przedstawionych wyłącznie w postaci średniej wartości. W efekcie, nie było możliwości przeprowadzenia porównania arypiprazolu LAI z komparatorem w zakresie takiego punktu końcowego.

Istotnym ograniczeniem analizy były również różnice w sposobie dawkowania leków w poszczególnych badaniach. W niektórych badaniach pacjenci otrzymywali lek w stałej dawce, która nie była dostosowywana do objawów (oznacza to, że część pacjentów mogła przyjmować dawkę zbyt niską lub zbyt wysoką), w pozostałych badaniach pacjenci otrzymywali indywidualnie dopasowywaną dawkę leku:

- w badaniach włączonych dla ARY-LAI stosowano stałe dawki arypiprazolu LAI (dawka arypiprazolu doustnego w badaniu Fleischhacker 2014 była dobierana indywidualnie),
- w badaniach włączonych dla porównania OLAN-LAI vs PLC stosowano stałe dawki olanzapiny LAI,
- w badaniach włączonych dla porównania PALI-LAI vs PLC jedynie w badaniu Hough 2010 stosowano elastyczne dawkowanie – w pozostałych badaniach pacjenci randomizowani byli do stałych dawek leku,
- w badaniu włączonym dla porównania RYS-LAI vs PLC stosowano stałe dawki rysperydonu LAI,
- we wszystkich badaniach bezpośrednio porównujących PALI-LAI oraz RYS-LAI pacjenci otrzymywali indywidualnie dopasowywaną dawkę leku,
- w badaniach dla porównania RYS-LAI z ARY-oral pacjenci otrzymywali elastyczne dawkowanie.

W niniejszej analizie porównanie dla ARY-LAI z PALI-LAI i RYSP-LAI (wariant podstawowy, MTC w oparciu o badania długoterminowe) przeprowadzono pomimo różnic w sposobie dawkowania leków, ze względu na brak odpowiednich badań dla komparatorów, w których pacjenci otrzymywaliby stałe dawki leków. Jedynie dla porównania ARY-LAI z OLAN-LAI sposób dawkowania w badaniach był zgodny. Niemniej nie wydaje się, aby ograniczenie to wpływało w sposób istotny na otrzymane wyniki. we wszyst

Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy były również następujące ograniczenia dla poszczególnych badań, m.in.:

- w badaniu Kane 2010 (porównanie olanzapina LAI vs placebo) proces randomizacji nie był do końca skuteczny, wystąpiły bowiem istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie wyjściowego nasilenia choroby,

- w badaniu Fleischhacker 2012, z powodu naruszenia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (ang. GCP) wykluczono dwa ośrodki biorące udział w badaniu (jeden w Polsce, drugi na Węgrzech) – pacjenci ci zostali wykluczeni z populacji ITT, niemniej jednak uwzględniono ich w analizie bezpieczeństwa; w badaniu tym nie wykluczono wyników pochodzących od 177 pacjentów, którym w wyniku błędu przy randomizacji podano placebo zamiast rysperydonu w 8. dniu badania (błąd ten nie został sklasyfikowany jako poważne naruszenie protokołu),
- w badaniu Gopal 2010 po randomizacji i podaniu pacjentom leków, ale przed zamknięciem bazy danych odkryto, że część pacjentów otrzymywała niezgodny z ich grupą lek – błąd ten dotyczył 88 pacjentów: 11 z grupy placebo i 77 z grupy paliperydonu 150 mg,

Pewnym ograniczeniem analizy jest również jakość badań włączonych do przeglądu – średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,07 pkt. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz niezaślepienia (lub braku opisu zaślepienia) badań. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.

8 Wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu o przedłużonym działaniu podawanego w iniekcji w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Porównanie z refundowanymi, długodziałającymi komparatorami sugeruje, że arypiprazol LAI w zakresie skuteczności jest lepszy od olanzapiny LAI i porównywalny z rysperydonem LAI. Uzyskane wyniki wskazują również, że skuteczność ocenianej interwencji jest porównywalna ze skutecznością paliperydonu LAI (lek ten uzyskał pozytywną rekomendację AOTM). Profil bezpieczeństwa wszystkich leków długodziałających jest zbliżony.

Przeprowadzona analiza sugeruje także, że w porównaniu do placebo terapia arypiprazolem LAI przynosi istotne korzyści terapeutyczne. W porównaniu do placebo, arypiprazol LAI skutecznie zmniejsza nasilenie choroby oraz zapobiega jej nawrotom. Z analizy bezpieczeństwa wynika, że w porównaniu do placebo terapia arypiprazolem LAI jest stosunkowo bezpieczna.

Dodatkowe porównanie z arypiprazolem doustnym wskazuje na większą skuteczność formy długodziałającej, przy czym profil bezpieczeństwa jest nieznacznie gorszy w zakresie zdarzeń związanych z układem pozapiramidowym.

9 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

9.1 Opracowania wtórne

Tab. 243. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 15.07.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Schizophrenia[Mesh]	84 011
#2	Schizophrenia[tw]	109 161
#3	Schizophrenias[tw]	425
#4	Schizophrenic Disorders[tw]	669
#5	Disorder, Schizophrenic[tw]	0
#6	Disorders, Schizophrenic [tw]	0
#7	Schizophrenic Disorder [tw]	334
#8	Dementia Praecox [tw]	492
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	109 680
#10	aripiprazole [Supplementary Concept]	1471
#11	aripiprazole [tw]	2494
#12	7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperaziny]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone [tw]	7
#13	Abilify [tw]	34
#14	Abilify Maintena [tw]	0
#15	OPC-14597 [tw]	24
#16	OPC 14597 [tw]	24
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2 497
#18	#9 AND #17	1 013
#19	Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	113
#20	data publikacji od 2009/01/01	72

Tab. 244. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 15.07.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	4 893
#2	Schizophrenia	9 538
#3	Schizophrenic Disorder	1366
#4	Dementia Praecox	15
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 618
#6	aripiprazole	637
#7	7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperaziny]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone	0
#8	Abilify	21
#9	Abilify Maintena	0
#10	OPC 14597	6
#11	OPC-14597	6
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	639
#13	#5 AND #12	325
#14	data publikacji od 2009/01/01	200
#15	Cochrane Reviews	60
#16	Other Reviews	17
#17	Method Studies	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	Technology Assessments	3
#19	Economic Evaluations	9

Tab. 245. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 15.07.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'schizophrenia'/syn OR 'schizophrenia' AND [embase]/lim	128 181
#2	'aripiprazole'/syn OR 'aripiprazole' AND [embase]/lim	9 025
#3	#1 AND #2	4 481
#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	318
#5	data publikacji od 2009/01/01	174

9.2 Badania pierwotne

Tab. 246. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 05.05.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Schizophrenia[Mesh]	83 359
#2	Schizophrenia[tw]	107 978
#3	Schizophrenias[tw]	424
#4	Schizophrenic Disorders[tw]	662
#5	Disorder, Schizophrenic[tw]	0
#6	Disorders, Schizophrenic [tw]	0
#7	Schizophrenic Disorder [tw]	333
#8	Dementia Praecox [tw]	491
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	108 492
#10	aripiprazole [Supplementary Concept]	1 460
#11	aripiprazole [tw]	2 439
#12	7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone [tw]	7
#13	Abilify [tw]	32
#14	Abilify Maintena [tw]	0
#15	OPC-14597 [tw]	24
#16	OPC 14597 [tw]	24
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2 442
#18	olanzapine [Supplementary Concept]	4 378
#19	olanzapine [tw]	6 847
#20	2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine[tw]	6
#21	Zypadhera [tw]	4
#22	olanzapine pamoate[tw]	34
#23	LY 170053[tw]	2
#24	LY-170052[tw]	0
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	6 848
#26	paliperidone palmitate [Supplementary Concept]	38
#27	paliperidone palmitate [tw]	91
#28	xepion [tw]	5
#29	paliperidone [tw]	448
#30	#26 OR #27 OR #28 OR #29	448
#31	Risperidone[Mesh]	4 941
#32	risperidone[tw]	7 663

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#33	Risperdal[tw]	60
#34	R-64766[tw]	1
#35	„R 64766”[tw]	1
#36	R64766[tw]	0
#37	R-64,766[tw]	1
#38	„R 64,766”[tw]	1
#39	R64,766[tw]	0
#40	Consta[tw]	28
#41	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR # 36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	7 674
#42	Injections, Intramuscular[Mesh]	26 545
#43	injections, Intramuscular[tw]	26 545
#44	im[tw]	15 173
#45	i.m.[tw]	11 775
#46	injection[tw]	372 885
#47	injections[tw]	317 527
#48	injectable[tw]	10 680
#49	muscle[tw]	620 572
#50	muscles[tw]	275 456
#51	depot[tw]	8 971
#52	extended[tw]	179 630
#53	LAI [tw]	1 767
#54	long acting injectable [tw]	514
#55	long acting [tw]	19 091
#56	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	1 501 405
#57	(#17 OR #25 OR #30 OR #41) AND #56 AND # 9	822
#58	randomized controlled trial [pt]	364 579
#59	controlled clinical trial [pt]	87 279
#60	randomized [tiab]	314 402
#61	placebo [tiab]	157 025
#62	clinical trials as topic [mesh: noexp]	167 227
#63	randomly [tiab]	213 544
#64	trial [ti]	125 394
#65	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	902 665
#66	animals [mh] NOT humans [mh]	3 884 483
#67	#65 NOT #66	833 727
#68	#57 AND #67	284

Tab. 247. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 06.05.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	4880
#2	Schizophrenia	9488
#3	Schizophrenic Disorder	1363
#4	Dementia Praecox	15
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9568
#6	aripiprazole	630
#7	7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone	0
#8	Abilify	21
#9	Abilify Maintena	0
#10	OPC 14597	6

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	OPC-14597	6
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	632
#13	olanzapine	2201
#14	2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine	2
#15	Zypadhera	4
#16	olanzapine pamoate	3
#17	LY 170053	3
#18	LY-170052	1
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2201
#20	paliperidone palmitate	40
#21	xelion	3
#22	paliperidone	157
#23	#20 OR #21 OR #22	157
#24	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	910
#25	risperidone	2207
#26	Risperdal	35
#27	R-64766	4
#28	R 64766	4
#29	R64766	0
#30	R-64,766	0
#31	R 64,766	0
#32	R64,766	1
#33	Consta	14
#34	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	2 214
#35	MeSH descriptor: [Injections, Intramuscular] explode all trees	3 383
#36	Injections, Intramuscular	5 784
#37	im	9 162
#38	i.m.	1 882
#39	injection	44 139
#40	injectable	1 157
#41	muscle	28 137
#42	depot	1 447
#43	extended	12 957
#44	LAI	1 934
#45	long acting injectable	269
#46	long acting	8 056
#47	#35 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	96 357
#48	(#12 OR #19 OR #23 OR #34) AND #47 AND #5	433
#49	Trials	224
#50	Cochrane Reviews	149
#51	Other Reviews	13
#52	Method Studies	1
#53	Technology Assessments	4
#54	Economic Evaluations	41
#55	Cochrane Groups	1

Tab. 248. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 06.05.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'schizophrenia'/syn OR 'schizophrenia' AND [embase]/lim	126 614
#2	'aripiprazole'/syn OR 'aripiprazole' AND [embase]/lim	8 823
#3	'risperidone'/syn OR 'risperidone' AND [embase]/lim	26 342
#4	'paliperidone'/syn OR 'paliperidone' AND [embase]/lim	2 028

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	'olanzapine'/syn OR 'olanzapine' AND [embase]/lim	25 612
#6	'injections intramuscular'/syn OR 'injections intramuscular' AND [embase]/lim	129 927
#7	'im' AND [embase]/lim	125 380
#8	'i.m.' AND [embase]/lim	62 673
#9	'injection'/syn OR 'injection' AND [embase]/lim	504 752
#10	'injectable' AND [embase]/lim	11 998
#11	'muscle'/syn OR 'muscle' AND [embase]/lim	998 267
#12	'depot' AND [embase]/lim	10 497
#13	'extended' AND [embase]/lim	171 491
#14	'lai' AND [embase]/lim	35 083
#15	'long acting injectable' AND [embase]/lim	754
#16	'long acting' AND [embase]/lim	22 403
#17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 923 295
#18	#2 OR #3 OR #4 OR #5	40 078
#19	#1 AND #17 AND #18	3 130
#20	#19 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	909

10 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

10.1 Opracowania wtórne

Tab. 249. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Tourian 2013	Tourian, L. & H. C. Margoese (2013). Extended-Release Intramuscular Aripiprazole for Maintenance Pharmacotherapy in Schizophrenia and Related Disorders. <i>Neuropsychiatry</i> 3(3):345-354.

10.2 Badania pierwotne

Tab. 250. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Fleischhacker 2012	Fleischhacker, W. W., S. Gopal, et al. (2012). A Randomized Trial of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 15:107-118.
2	Fleischhacker 2014*	Fleischhacker, W.W., R. Sanchez, et al. (2014). Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. <i>The British Journal of Psychiatry</i> 1-10. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134213.
3	Gopal 2010	Gopal, S., D. W. Hough, et al. (2010). Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Adult Patients with Acutely Symptomatic Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. <i>International clinical psychopharmacology</i> 25:247-256.
4	Hough 2010	Hough, D., S. Gopal, et al. (2010). Paliperidone Palmitate Maintenance Treatment in Delaying the Time-to-Relapse in Patients with Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Schizophrenia research</i> 116:107-117.
		Emsley, R., I. Nuamah, et al. (2012). Treatment Response after Relapse in a Placebo-Controlled Maintenance Trial in Schizophrenia. <i>Schizophrenia Research</i> 138(1):29-34.
		Gopal, S., U. Vijapurkar, et al. (2011). A 52-Week Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 25(5):685-697.
		Kozma, C. M., T. Slaton, et al. (2011). Changes in Schizophrenia-Related Hospitalization and ER Use among Patients Receiving Paliperidone Palmitate: Results from a Clinical Trial with a 52-Week Open-Label Extension (Ole). <i>Current Medical Research and Opinion</i> 27(8):1603-1611.
		Sliwa, J. K., D. J. Fu, et al. (2014). Body Mass Index and Metabolic Parameters in Patients with Schizophrenia During Long-Term Treatment with Paliperidone Palmitate. <i>BMC psychiatry</i> 14: 52.
5	Kane 2003	Kane, J. M., M. Eerdeken, et al. (2003). Long-Acting Injectable Risperidone: Efficacy and Safety of the First Long-Acting Atypical Antipsychotic. <i>American journal of psychiatry</i> 160:1125-1132.
		Ciliberto, N., C. A. Bossie, et al. (2005). Lack of Impact of Race on the Efficacy and Safety of Long-Acting Risperidone Versus Placebo in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. <i>International clinical psychopharmacology</i> 20:207-212.
		Lauriello, J., J. P. McEvoy, et al. (2005). Long-Acting Risperidone Vs. Placebo in the Treatment of Hospital Inpatients with Schizophrenia. <i>Schizophrenia research</i> 72:249-258.
		Lindenmayer, J. P., K. Jarboe, et al. (2005). Minimal Injection Site Pain and High Patient Satisfaction During Treatment with Long-Acting Risperidone. <i>International clinical psychopharmacology</i> 20:213-221.
		Nasrallah, H. A., I. Duchesne, et al. (2004). Health-Related Quality of Life in Patients with Schizophrenia During Treatment with Long-Acting, Injectable Risperidone. <i>Journal of clinical psychiatry</i> 65:531-536.
6	Kane 2010	Kane, J. M., H. C. Detke, et al. (2010). Olanzapine Long-Acting Injection: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance Treatment in Patients with Schizophrenia. <i>American journal of psychiatry</i> 167:181-189.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Detke, H. C., F. Zhao, et al. (2011). Dose Correspondence between Olanzapine Long-Acting Injection and Oral Olanzapine: Recommendations for Switching. <i>International clinical psychopharmacology</i> 26:35-42.
		Hill, A. L., B. Sun, et al. (2011). Dose-Associated Changes in Safety and Efficacy Parameters Observed in a 24-Week Maintenance Trial of Olanzapine Long-Acting Injection in Patients with Schizophrenia. <i>BMC psychiatry</i> 11:28.
		Ascher-Svanum, H., D. Novick, et al. (2013). Predictors of Psychiatric Hospitalization During 6 Months of Maintenance Treatment with Olanzapine Long-Acting Injection: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind Study. <i>BMC psychiatry</i> 13:224.
7	Kane 2012	Kane, J. M., R. Sanchez, et al. (2012). Aripiprazole Intramuscular Depot as Maintenance Treatment in Patients with Schizophrenia: A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Journal of clinical psychiatry</i> 73(5):617-624.
		Wolfgang Fleischhacker, W., R. Sanchez, et al. (2013). Long-Term Safety and Tolerability of Aripiprazole Once-Monthly in Maintenance Treatment of Patients with Schizophrenia. <i>International clinical psychopharmacology</i> 28:171-176.
		Lincoln, J. (2013). Long-Acting Injectable Aripiprazole for Adult Schizophrenia. <i>Current Psychiatry</i> 12(5): 46-49.
8	Kramer 2010	Kramer, M., R. Litman, et al. (2010). Paliperidone Palmitate, a Potential Long-Acting Treatment for Patients with Schizophrenia. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 13:635-647.
9	Li 2011	Li, H., Q. Rui, et al. (2011). A Comparative Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable Therapy in Schizophrenia. <i>Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry</i> 35:1002-1008.
10	Lauriello 2008	Lauriello, J., T. Lambert, et al. (2008). An 8-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Olanzapine Long-Acting Injection in Acutely Ill Patients with Schizophrenia. <i>Journal of clinical psychiatry</i> 69:790-799.
		Witte, M. M., M. G. Case, et al. (2012). Effects of Olanzapine Long-Acting Injection on Levels of Functioning among Acutely Ill Patients with Schizophrenia. <i>Current medical research and opinion</i> 28(3):315-323.
		Ciudad, A., E. Anand, et al. (2013). Switching to Olanzapine Long-Acting Injection from Either Oral Olanzapine or Any Other Antipsychotic: Comparative Post Hoc Analyses. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 9:1737-1750.
		Ascher-Svanum, H., F. Zhao, et al. (2011). Early Response Predicts Subsequent Response to Olanzapine Long-Acting Injection in a Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Treatment for Schizophrenia. <i>BMC psychiatry</i> 11:152.
11	Nasrallah 2010	Nasrallah, H. A., S. Gopal, et al. (2010). A Controlled, Evidence-Based Trial of Paliperidone Palmitate, a Long-Acting Injectable Antipsychotic, in Schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacology</i> 35:2072-2082.
12	Pandina 2010	Pandina, G. J., J. P. Lindenmayer, et al. (2010). A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults with Acutely Exacerbated Schizophrenia. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 30:235-244.
		Bossie, C. A., J. K. Sliwa, et al. (2011). Onset of Efficacy and Tolerability Following the Initiation Dosing of Long-Acting Paliperidone Palmitate: Post-Hoc Analyses of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial. <i>BMC psychiatry</i> 11:79.
		Bossie, C. A., D. J. Fu, et al. (2011). Tolerability of Initiation Doses of Once-Monthly Paliperidone Palmitate in Patients with Recently Diagnosed Schizophrenia in an Acute Treatment Trial. <i>Therapeutic Advances in Psychopharmacology</i> 1(4):111-124.
		Sliwa, J. K., C. A. Bossie, et al. (2011). Effects of Acute Paliperidone Palmitate Treatment in Subjects with Schizophrenia Recently Treated with Oral Risperidone. <i>Schizophrenia Research</i> 132(1):28-34.
		Alphs, L., C. A. Bossie, et al. (2011). Onset of Efficacy with Acute Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Treatment in Markedly to Severely Ill Patients with Schizophrenia: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial. <i>Annals of general psychiatry</i> 10:12.
13	Pandina 2011	Pandina, G., R. Lane, et al. (2011). A Double-Blind Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Adults with Schizophrenia. <i>Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry</i> 35:218-226.
		Alphs, L., C. A. Bossie, et al. (2013). Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Subjects with Schizophrenia Recently Treated with Oral Risperidone or Other Oral Antipsychotics. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 9:341-350.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Fu, D. J., C. A. Bossie, et al. (2013). Paliperidone Palmitate Versus Risperidone Long-Acting Injection in Markedly-to-Severely Ill Schizophrenia Subjects. <i>Clinical Schizophrenia & Related Psychoses</i> : 1-31.
		Fu, D. J., C. A. Bossie, et al. (2014). Paliperidone Palmitate Versus Oral Risperidone and Risperidone Long-Acting Injection in Patients with Recently Diagnosed Schizophrenia: A Tolerability and Efficacy Comparison. <i>International clinical psychopharmacology</i> 29(1):45-55.
		Gopal, S., G. Pandina, et al. (2011). A Post-Hoc Comparison of Paliperidone Palmitate to Oral Risperidone During Initiation of Long-Acting Risperidone Injection in Patients with Acute Schizophrenia. <i>Innovations in clinical neuroscience</i> 8(8):26-33.
14	Takahashi 2013	Takahashi, N., M. Takahashi, et al. (2013). Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Assessing the Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Asian Patients with Schizophrenia. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 9:1889-1898.
* publikacja pełnotekstowa dot. badania zidentyfikowanego w ramach przeglądu bazy ClinicalTrials.gov opublikowana po dacie odcięcia dla przeglądu systematycznego.		

11 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

11.1 Opracowania wtórne

Tab. 251. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu opracowań wtórnych		
1	Abou-Setta, A. M., S. S. Mousavi, et al. (2012). First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 63. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10021.) AHRQ Publication No. 12-EHC054-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm .	Opracowanie dot. doustnej formy arypiprazolu.
2	Ades, A. E., I. Mavranzouli, et al. (2010). Network Meta-Analysis with Competing Risk Outcomes. <i>Value in Health</i> 13(8):976-983.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych).
3	Ahadieh, S., B. Corrigan, et al. (2009). Model Based Meta Analysis of Positive and Negative Syndrome Scale (Panss) in Schizophrenic Patients. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 85:S64.	Abstrakt konferencyjny.
4	Ahadieh, S., T. Tensfeldt, et al. (2013). Longitudinal Model Based Meta Analysis of Positive and Negative Syndrome Scale (Panss) in Patients with Schizophrenia. <i>Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics</i> 40(1):S38.	Abstrakt konferencyjny.
5	Barak, Y. & D. Aizenberg (2011). Switching to Aripiprazole as a Strategy for Weight Reduction: A Meta-Analysis in Patients Suffering from Schizophrenia. <i>Journal of Obesity (pii)</i> : 898013.	Opracowanie dot. doustnej formy arypiprazolu.
6	Barry, S.J.E., T.M. Gaughan (2012). Schizophrenia. <i>Clinical Evidence</i> 06:1007.	Opracowanie dot. doustnej formy arypiprazolu.
7	Belgamwar, R.B. & H.G.G. El-Sayeh (2011). Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 8: CD006622.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
8	Belgamwar, R.B., & H.G.G. El-Sayeh (2012). Aripiprazole Vs Placebo for Schizophrenia. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 38(3):382-383.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
9	Das, C., G. Mendez, et al. (2012). Second-Generation Antipsychotic Use in Schizophrenia and Associated Weight Gain: A Critical Review and Meta-Analysis of Behavioral and Pharmacologic Treatments. <i>Annals of Clinical Psychiatry</i> 24(3):225-239.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
10	Fleischhacker, W. W. (2009). Second-Generation Antipsychotic Long-Acting Injections: Systematic Review. <i>British Journal of Psychiatry</i> 195(SUPPL. 52):s29-s36.	Nie jest to przegląd systematyczny (tylko jeden autor)
11	Fleischhacker, W. W. (2013). Making Sense of Diverging Results of Studies Comparing Depots to ORAL Antipsychotics. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 39:S330.	Abstrakt konferencyjny.
12	Gentile, S. (2013). Adverse Effects Associated with Second-Generation Antipsychotic Long-Acting Injection Treatment: A Comprehensive Systematic Review. <i>Pharmacotherapy</i> 33(10):1087-1106.	Nie jest to przegląd systematyczny (tylko jeden autor)
13	Goss, S. L. and D. Ouellet (2009). Dose and Time-Response Modeling of the Effects of Marketed Products Used in Treatment of Schizophrenia. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 85:S40.	Abstrakt konferencyjny.
14	Hartling, L., A. M. Abou-Setta, et al. (2012). Antipsychotics in Adults with Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 157(7):498-511.	Brak porównania arypiprazolu LAI z komparatorami wskazanymi w PICO.
15	Hunter, R., S. Barry, et al. (2013). Antipsychotics for Schizophrenia: Too Little Progress after 50 Years? <i>European Psychiatry</i> 28:S335.	Abstrakt konferencyjny.
16	Hunter, R., S. J. Barry, et al. (2013). 50 Years of Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 39:S335.	Abstrakt konferencyjny.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Kasteng, F., J. Eriksson, et al. (2011). Metabolic Effects and Cost-Effectiveness of Aripiprazole Versus Olanzapine in Schizophrenia and Bipolar Disorder. <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i> 124:214-225.	Nie jest to przegląd systematyczny (publikacja dot. analizy kosztów-efektywności).
18	Kishimoto, T., V. Agarwal, et al. (2013). Relapse Prevention in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Second-Generation Antipsychotics Versus First-Generation Antipsychotics. <i>Molecular Psychiatry</i> 18(1):53-66.	Opracowanie dot. doustnej formy aripiprazolu.
19	Klemp, M., I. F. Tvette, et al. (2011). A Review and Bayesian Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Adverse Effects of 4 Atypical Neuroleptic Drugs Compared with Haloperidol and Placebo. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 31(6):698-704.	Opracowanie dot. doustnej formy aripiprazolu.
20	Kunitomi, T., M. Hashiguchi, et al. (2014). Indirect Comparison Analysis of Efficacy and Safety between Olanzapine and Aripiprazole for Schizophrenia. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 77(5):767-776.	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
21	Leucht, S., A. Cipriani, et al. (2013). Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Multiple-Treatments Meta-Analysis. <i>The Lancet</i> 382(9896):951-962.	Opracowanie dot. doustnej formy aripiprazolu.
22	Leucht, S., M. Tardy, et al. (2012) Maintenance Treatment with Antipsychotic Drugs for Schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 5:CD008016.	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
23	Liu-Seifert, H., O. O. Osuntokun, et al. (2012). Factors Associated with Adherence to Treatment with Olanzapine and Other Atypical Antipsychotic Medications in Patients with Schizophrenia. <i>Comprehensive Psychiatry</i> 53(1):107-115.	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
24	Maglione, M., M. Ruelaz, et al. (2011). Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm .	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
25	Martini, B. C. (2009). Schizophrenia: Comparison of Antipsychotics of the First and Second Generation. <i>Psychopharmakotherapie</i> 16(2):84-86.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych).
26	Meier, G., S. J. Edwards, et al. (2009). Efficacy of Antipsychotics in the Prevention of Schizophrenia Relapse: A Systematic Review of Double Blind Randomised Controlled Trials. <i>Value in Health</i> 12(7):A351.	Abstrakt konferencyjny.
27	Mizuno, Y., T. Suzuki, et al. (2014). Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Schizophrenia Bulletin</i> doi:10.1093/schbul/sbu030.	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
28	Moteshafl, H. & E. Stip (2012). Comparing Second Generation Antipsychotics Metabolic Side Effects in Bipolar Disorders and Schizophrenia: A Meta-Analysis. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> 28:e52-e53.	Abstrakt konferencyjny.
29	Mukundan, A., G. Faulkner (2010). Antipsychotic Switching for People with Schizophrenia Who Have Neuroleptic-Induced Weight or Metabolic Problems. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 12:CD006629.	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
30	Rummel-Kluge, C., K. Komossa, et al. (2012). Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 38(1):167-177.	Opracowanie dot. doustnej formy aripiprazolu.
31	Soares-Weiser, K., L. Bechard-Evans, et al. (2010). All-Cause Treatment Discontinuation for Olanzapine Compared to Other Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: A Meta-Analysis. <i>Value in Health</i> 13(3):A106.	Abstrakt konferencyjny.
32	Soares-Weiser, K., L. Bécharde-Evans, et al. (2013). Time to All-Cause Treatment Discontinuation of Olanzapine Compared to Other Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 23(2):118-125.	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.
Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu badań pierwotnych		
33	Bagnall, A. M., L. Jones, et al. (2003). A Systematic Review of Atypical Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. <i>Health Technology Assessment</i> 7(13).	Opracowanie nie dotyczy aripiprazolu LAI.
34	Belgamwar, R. B. and M. Fenton (2009). Olanzapine Im or Velotab for Acutely Disturbed/Agitated People with Suspected Serious Mental Illnesses. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4).	Do przeglądu nie włączono badań dot. aripiprazolu LAI.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
35	Carter, N. J. (2012). Extended-Release Intramuscular Paliperidone Palmitate: A Review of Its Use in the Treatment of Schizophrenia. <i>Drugs</i> 72(8):1137-1160.	Nie jest to przegląd systematyczny (tylko jeden autor).
36	Citrome, L. (2013). New Second-Generation Long-Acting Injectable Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> 13(7):767-783.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych).
37	Croxtall, J.D. (2012). Aripiprazole. A Review of its Use in the Management of Schizophrenia in Adults. <i>CNS Drugs</i> 26(2):155-183.	Nie jest to przegląd systematyczny (tylko jeden autor).
38	Fusar-Poli, P., M. J. Kempton, et al. (2013). Efficacy and Safety of Second-Generation Long-Acting Injections in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. <i>International clinical psychopharmacology</i> 28(2):57-66.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
39	Gareri, P., P. De Fazio, et al. (2006). Adverse Effects of Atypical Antipsychotics in the Elderly: A Review. <i>Drugs and Aging</i> 23(12):937-956.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
40	Gopal, S., Y. Liu, et al. (2013). Incidence and Time Course of Extrapyramidal Symptoms with Oral and Long-Acting Injectable Paliperidone: A Posthoc Pooled Analysis of Seven Randomized Controlled Studies. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 9:1381-1392.	Opracowanie nie dot. arypiprazolu LAI.
41	Jones, M. P., D. Nicholl, et al. (2010). Efficacy and Tolerability of Paliperidone Er and Other Oral Atypical Antipsychotics in Schizophrenia. <i>International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 48(6):383-399.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
42	Melnik, T., B. G. Soares, et al. (2010). 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> 128(3):141-166.	Do przeglądu nie włączono badań dot. arypiprazolu LAI.
43	Rauch, A. S. and W. W. Fleischhacker (2013). Long-Acting Injectable Formulations of New-Generation Antipsychotics: A Review from a Clinical Perspective. <i>CNS drugs</i> 27(8):637-652.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych)

11.2 Badania pierwotne

Tab. 252. Badania pierwotne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	(2012). A Randomized Trial of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable in Schizophrenia - Corrigendum. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 15(1):119.	Korekta do badania Fleischhacker 2012
2	(2013). Long-Acting Injectable Aripiprazole (Abilify Maintena) for Schizophrenia. <i>The Medical Letter On Drugs and Therapeutics</i> 55(1415):34-36.	Nie jest to badanie randomizowane
3	Albayrak, Y., M. Beyazyuz, et al. (2013). Comparison of Serum Prolactine Levels between Risperidone and Paliperidone Extended-Release in Female Patients with Schizophrenia. <i>European psychiatry</i> 28(supp. 1):1.	Abstrakt konferencyjny
4	Alphs, L. D., C. Bossie, et al. (2010). Tolerability of Paliperidone Palmitate Initiation Doses in Subjects with Recently Diagnosed Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 13:213.	Abstrakt konferencyjny
5	Alphs, L. D., C. A. Bossie, et al. (2010). Effects of Paliperidone Palmitate in Acutely Ill Subjects with a Marked to Severe Exacerbation of Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 13:212-213.	Abstrakt konferencyjny
6	Ascher-Svanum, H., X. Peng, et al. (2011). Assessing the Infrequent Oral Supplementation of Olanzapine Long-Acting Injection in the Treatment of Schizophrenia. <i>European psychiatry</i> 26:313-319.	Badanie niekontrolowane
7	Ascher-Svanum, H., F. Zhao, et al. (2010). Early Response Predicts Subsequent Response to Olanzapine Long-Acting Injections in the Treatment of Schizophrenia. <i>Value in Health</i> 13(7):A553.	Abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Ascher-Svanum, H., W. S. Montgomery, et al. (2012). Treatment-Completion Rates with Olanzapine Long-Acting Injection Versus Risperidone Long-Acting Injection in a 12-Month, Open-Label Treatment of Schizophrenia: Indirect, Exploratory Comparisons. <i>International Journal of General Medicine</i> 5:391-398.	Opracowanie wtórne
9	Bishara, D. (2010). Once-Monthly Paliperidone Injection for the Treatment of Schizophrenia. <i>Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 6:561-572.	Przegląd
10	Boulton, D. W., G. Kollia, et al. (2008). Pharmacokinetics and Tolerability of Intramuscular, Oral and Intravenous Aripiprazole in Healthy Subjects and in Patients with Schizophrenia. <i>Clinical pharmacokinetics</i> 47(7):475-485.	Publikacja dotyczy dwóch badań: RCT przeprowadzonego w populacji zdrowych pacjentów oraz nierandomizowanego badania przeprowadzonego w populacji pacjentów ze schizofrenią
11	Canuso, C. M., C. A. Bossie, et al. (2003). Long-Acting Risperidone Reduces Symptoms of Depression and Anxiety in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA 49.	Abstrakt konferencyjny
12	Canuso, C. M., A. Grinspan, et al. (2010). Medication Satisfaction in Schizophrenia: A Blinded-Initiation Study of Paliperidone Extended Release in Patients Suboptimally Responsive to Risperidone. <i>International clinical psychopharmacology</i> 25:155-164.	Niewłaściwa interwencja (badanie dot. stosowania paliperidonu ER)
13	Ceskova, E. (2012). Optimizing Treatment with Risperidone Long-Acting Injections. <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i> 126(6):479-480.	Badanie obserwacyjne
14	Chan, H. Y., S. C. Chiang, et al. (2010). A Randomized Controlled Trial of Risperidone and Olanzapine for Schizophrenic Patients with Neuroleptic-Induced Tardive Dyskinesia. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 71(9):1226-1233.	Niewłaściwa interwencja (porównanie rysperydonu i olanzapiny stosowanych doustnie)
15	Daniel, D. G., G. W. Currier, et al. (2007). Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole Compared with Haloperidol in Patients Transitioning from Acute Treatment with Intramuscular Formulations. <i>Journal of psychiatric practice</i> 13:170-177.	Niewłaściwa interwencja (arypiprazol IM w dawce 9,75 mg); badanie ocenia zmianę terapii IM aripiprazolu i haloperidonu na ich doustne formuły
16	de Arce Cordón, R., E. Eding, et al. (2012). Descriptive Analyses of the Aripiprazole Arm in the Risperidone Long-Acting Injectable Versus Quetiapine Relapse Prevention Trial (Constatre). <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i> 262(2):139-149.	Niewłaściwa interwencja (porównanie rysperydonu z aripiprazolem stosowanym doustnie)
17	De Filippis, S., I. Cuomo, et al. (2013). Intramuscular Aripiprazole in the Acute Management of Psychomotor Agitation. <i>Pharmacotherapy</i> 33(6):603-614.	Niewłaściwa interwencja
18	Detke, H., D. McDonnell, et al. (2008). Olanzapine Long-Acting Injection in Patients with Schizophrenia at Risk of Relapse: 12-Week Switching Data. <i>European neuropsychopharmacology</i> S435.	Abstrakt konferencyjny
19	Detke, H., D. McDonnell, et al. (2008). Efficacy and Safety of Olanzapine Long-Acting Injection for Maintenance Treatment of Schizophrenia. <i>European neuropsychopharmacology</i> S393-s394.	Abstrakt konferencyjny
20	Di Lorenzo, R. and A. Brogli (2010). Profile of Olanzapine Long-Acting Injection for the Maintenance Treatment of Adult Patients with Schizophrenia. <i>Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 6:573-581.	Opracowanie wtórne
21	Docherty, J. P., C. A. Bossie, et al. (2007). Patient-Based and Clinician-Based Support for the Remission Criteria in Schizophrenia. <i>International clinical psychopharmacology</i> 22(1):51-55.	Badanie niekontrolowane
22	Dyachkova, Y., A. Barraco, et al. (2010). Effectiveness of 300mg/4 Weeks Olanzapine Long-Acting Injection from Data Mining of an Open-Label Extension Study. <i>Schizophrenia Research</i> 117(2-3):264-265	Abstrakt konferencyjny
23	Fleischhacker, W. W. (2013). Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. <i>European psychiatry</i> 28.	Abstrakt konferencyjny
24	Fleischhacker, W. W., M. Eerdekens, et al. (2003). Treatment of Schizophrenia with Long-Acting Injectable Risperidone: A 12-Month Open-Label Trial of the First Long-Acting Second-Generation Antipsychotic. <i>Journal of clinical psychiatry</i> 64:1250-1257.	Porównanie trzech dawek rysperydonu LAI – brak grupy placebo

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
25	Fleischhacker, W. W., P. Perry, et al. (2013). Functional Outcomes with Aripiprazole Once-Monthly in Two Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Studies (Aspire Us 246 and Aspire Eu 247) for the Treatment of Schizophrenia. <i>Value in Health</i> 16(7):A550.	Abstrakt konferencyjny
26	Fleischhacker, W. W., R. Sanchez, et al. (2013). Safety and Effectiveness of Aripiprazole Once-Monthly for the Treatment of Schizophrenia: A Pooled Analysis of Two Double-Blind, Randomized, Controlled Trials (246 and 247). <i>Neuropsychopharmacology</i> 38:S394-S395.	Abstrakt konferencyjny
27	Fleischhacker, W. W., R. Sanchez, et al. (2012). Aripiprazole Once-Monthly for the Treatment of Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Non-Inferiority Study Vs. Oral Aripiprazole. <i>Neuropsychopharmacology</i> 38:S339.	Abstrakt konferencyjny
28	Fu, D. J., C. A. Bossie, et al. (2013). Onset of Efficacy of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate for Negative Symptoms and Anxiety/Depression in Subjects with Schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacology</i> 38:S511-S512.	Abstrakt konferencyjny
29	Fu, D. J., I. Turkoz, et al. (2013). Paliperidone Palmitate Long-Acting Injectable in Acute Exacerbation of Schizoaffective Disorder. <i>Schizophrenia bulletin</i> 39:S331.	Abstrakt konferencyjny
30	Fu, D. J., I. Turkoz, et al. (2014). Paliperidone Palmitate Delays Relapse in Patients with Schizoaffective Disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 75(9):263S	Abstrakt konferencyjny
31	Gastpar, M., M. Masiak, et al. (2005). Sustained Improvement of Clinical Outcome with Risperidone Long-Acting Injectable in Psychotic Patients Previously Treated with Olanzapine. <i>Journal of Psychopharmacology</i> 19(5 SUPPL.):32-38.	Nie jest to badanie randomizowane; brak grupy placebo
32	Gopal, S., U. Vijapurkar, et al. (2010). Long-Term Safety and Tolerability of Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 13:218-219.	Abstrakt konferencyjny
33	Gureje, O., W. Miles, et al. (2003). Olanzapine Vs Risperidone in the Management of Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Trial in Australia and New Zealand. <i>Schizophrenia Research</i> 61(2-3):303-314.	Niewłaściwa interwencja (porównanie olanzapiny i rysperydonu stosowanych doustnie)
34	Kane, J. M., M. Eerdeken, et al. (2002). Long-Acting Injectable Risperidone: Efficacy and Safety. <i>European Neuropsychopharmacology</i> S325.	Abstrakt konferencyjny
35	Katagiri, H., S. Fujikoshi, et al. (2013) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rapid-Acting Intramuscular Olanzapine in Japanese Patients for Schizophrenia with Acute Agitation. <i>BMC psychiatry</i> 13:20.	Niewłaściwa interwencja (porównanie szybko działającej olanzapiny stosowanej domięśniowo z placebo)
36	Kim, S. W., Y. C. Chung, et al. (2012). Paliperidone ER Versus Risperidone for Neurocognitive Function in Patients with Schizophrenia: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial. <i>International clinical psychopharmacology</i> 27:267-274.	Niewłaściwa interwencja (porównanie paliperidonu ER z rysperydonem stosowanym doustnie)
37	Lai, Y. C., M. C. Huang, et al. (2009). Pharmacokinetics and Efficacy of a Direct Switch from Conventional Depot to Risperidone Long-Acting Injection in Chinese Patients with Schizophrenic and Schizoaffective Disorders: Regular Article. <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> 63(4):440-448.	Nie jest to badanie randomizowane
38	Leatherman, S. M., M. H. Liang, et al. (2014). Differences in Treatment Effect among Clinical Subgroups in a Randomized Clinical Trial of Long-Acting Injectable Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Chronic Schizophrenia. <i>Journal of nervous and mental disease</i> 202(1):13-17.	Niewłaściwa interwencja (porównanie rysperydonu LAI z kontynuacją doustnej terapii przeciwpsychotycznej); niewłaściwa populacja (pacjenci z niestabilną, przewlekłą schizofrenią)
39	Li, H., Q. Rui, et al. (2010). A Comparative Randomized, Open-Label, Rater-Blinded Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable Therapy in Patients with Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 167.	Abstrakt konferencyjny
40	Loze, J., W. H. Carson, et al. (2012). Abstract Psychosocial and Overall Effectiveness of Aripiprazole Intramuscular Depot Vs. Placebo for Maintenance Treatment in Schizophrenia. <i>European neuropsychopharmacology</i> 22((Loze J.) Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., 1 rue Eugene et Armand Peugeot, Rueil-Malmaison, France): S328	Abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
41	MacFadden, W., Y. W. Ma, et al. (2010). A Prospective Study Comparing the Long-Term Effectiveness of Injectable Risperidone Long-Acting Therapy and Oral Aripiprazole in Patients with Schizophrenia. <i>Psychiatry (Edgemont)</i> 7(11):23-31.	Niewłaściwa interwencja (porównanie rysperydonu z arypiprazolem stosowanym doustnie)
42	Nasrallah, H., I. Duchesne, et al. (2002). Long-Acting, Injectable Risperidone - the First Long-Acting, Atypical Antipsychotic - Improves Quality of Life. <i>European Neuropsychopharmacology</i> S282.	Abstrakt konferencyjny
43	Newcomer, J. W., J. A. Campos, et al. (2008). A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Effects of Aripiprazole in Overweight Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Switched from Olanzapine. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 69(7): 1046-1056.	Niewłaściwa interwencja (porównanie arypiprazolu oraz olanzapiny stosowanych w postaci doustnej)
44	Novick, D., H. Anand, et al. (2011). Olanzapine Long-Acting Injection for Schizophrenia: An Evaluation of Patient Functioning During 24 Weeks of Maintenance Therapy. <i>Value in Health</i> 14(7):A287	Abstrakt konferencyjny
45	Pandina, G., R. Lane, et al. (2010). A Randomized, Double-Blind, Study of Flexible Doses of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Therapy in Patients with Schizophrenia. <i>Biological Psychiatry</i> 67(9):77S.	Abstrakt konferencyjny
46	Pandina, G., R. Lane, et al. (2010). A Randomized, Double-Blind Study of Flexible Doses of Paliperidone Palmitate and Risperidone Longacting Therapy in Patients with Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 13:232.	Abstrakt konferencyjny
47	Pandina, G., R. Lane, et al. (2010). A Randomized, Double-Blind Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Therapy in Schizophrenia. <i>European neuropsychopharmacology</i> 20:S481-S482.	Abstrakt konferencyjny
48	Pandina, G., J. P. Lindenmayer, et al. (2010). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Efficacy and Safety Study of Paliperidone Palmitate in Adults with Schizophrenia. <i>International journal of neuropsychopharmacology</i> 13:232.	Abstrakt konferencyjny
49	Sanchez, R., P. Perry, et al. (2012). A Placebo-Controlled Study of Efficacy/Safety of Aripiprazole Intramuscular Depot for Long-Term Maintenance Treatment of Schizophrenia. <i>European neuropsychopharmacology</i> 22:S327.	Abstrakt konferencyjny
50	Schreiner, A., L. Hargarter, et al. (2013). Safety, Tolerability and Treatment Response with Flexible Doses of Paliperidone Palmitate in Non-Acute Patients with Schizophrenia. <i>European psychiatry</i> 28(supp. 1):1096.	Abstrakt konferencyjny
51	Segarra, R., N. Ojeda, et al. (2010). Risperidone Injectable Long-Acting Treatment Vs Other Oral Antipsychotics in First Episode Psychosis: One Year Longitudinal Study. <i>Schizophrenia research</i> 495.	Abstrakt konferencyjny
52	Sliwa, J. K., C. A. Bossie, et al. (2013). Onset of Efficacy on Specific Symptom Domains with Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate in Subjects with Schizophrenia. <i>Schizophrenia bulletin</i> 39:S337.	Abstrakt konferencyjny
53	Sliwa, J. K., C. A. Bossie, et al. (2010). Paliperidone Palmitate Response in Acutely Ill Patients with Schizophrenia Previously Treated with Oral Risperidone. <i>European neuropsychopharmacology</i> 20:S493.	Abstrakt konferencyjny
54	Wakamatsu, A., N. Takahashi, et al. (2013). Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Asian Patients with Schizophrenia: A 13-Week Double-Blind Study. <i>European neuropsychopharmacology</i> 23:S466.	Abstrakt konferencyjny
55	Zhang, Y. and G. Dai (2012). Efficacy and Metabolic Influence of Paliperidone Er, Aripiprazole and Ziprasidone to Patients with First-Episode Schizophrenia through 52 Weeks Follow-up in China. <i>Human Psychopharmacology</i> 27(6):605-614.	Niewłaściwa interwencja (porównanie arypiprazolu i paliperidonu stosowanego doustnie)

12 Aneks 4. Wyniki porównań pośrednich

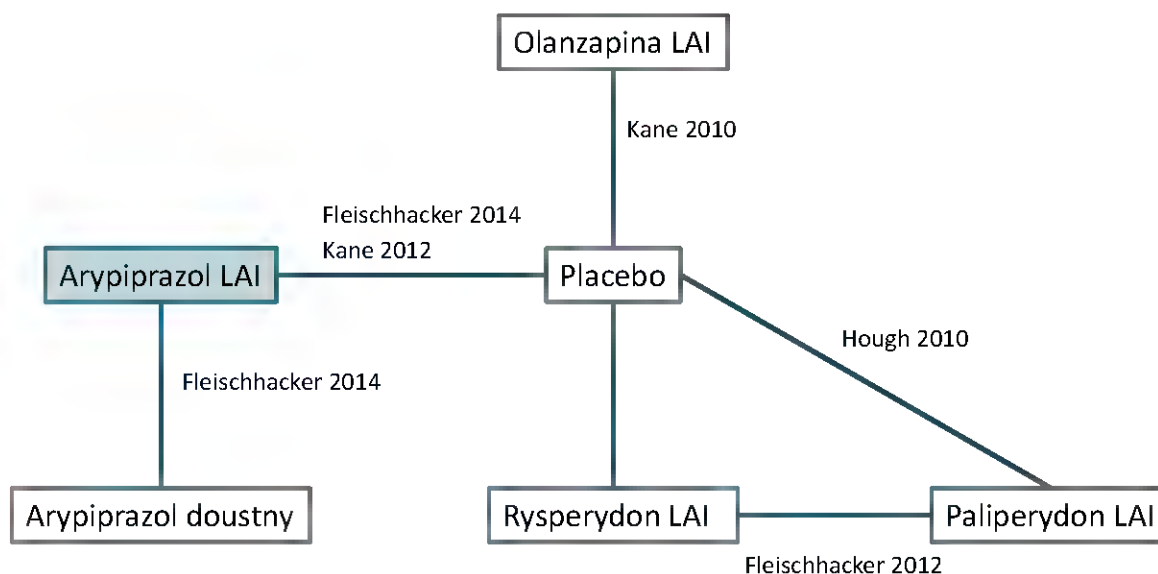
Najbardziej znaną i uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Buchera i wsp. [9]. Pierwotnie metoda ta została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) i ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR). Poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich arypiprazolu LAI z komparatorami wskazanymi w PICO, wykonanych w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera.

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

Przeprowadzono następujące porównania pośrednie (por. Ryc. 180):

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

Ryc. 180. Schemat porównań pośrednich z wykorzystaniem badań długoterminowych.



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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	OLAN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLAN-LAI	ARY-LAI vs PLC	OLAN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLAN-LAI
[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]
[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]
[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	WMD, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	OLAN-LAI vs PLC	ARY-LAI vs OLAN-LAI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	WMD, 95% CI		

[Redacted text block]

	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PLC	PALI-LAI vs PLC	ARY-LAI vs PALI-LAI	ARY-LAI vs PLC	PALI-LAI vs PLC	ARY-LAI vs PALI-LAI

[REDACTED]

	RD, 95% CI			OR, 95% CI		
	ARY-LAI vs PALI-LAI	RYS-LAI vs PALI-LAI	ARY-LAI vs RYS-LAI	ARY-LAI vs PALI-LAI	RYS-LAI vs PALI-LAI	ARY-LAI vs RYS-LAI
[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]
[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]
[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]
[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

13 Aneks 5. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Przeszukano również stronę internetową DrugLib.com.

Poszukiwano informacji dla substancji czynnej (arypiprazol) bez względu na formę podania, przy czym wyniki (o ile były dostępne) przedstawiono osobno dla postaci doustnej oraz stosowanej w iniekcji domięśniowej. Wyniki przeszukania przedstawiono poniżej.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania arypiprazolu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne [21].

EMA/ EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa arypiprazolu (produkt Abilify Maintena® i Abilify®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [11]. Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do 23 lipca 2014 roku odnotowano ogółem 229 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Abilify Maintena® oraz 9 305 doniesień dla produktu Abilify® (ogółem dla substancji czynnej arypiprazol odnotowano 10 703 zgłoszenia).

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

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

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

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów arypiprazolu [12].

DrugLib

Na stronie DrugLib odnaleziono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Abilify®. Ogółem odnotowano 2 774 zdarzenia, w tym 114 zgonów, 107 zdarzeń zagrażających życiu oraz 68 zdarzeń związanych z niepełnością [10].

Ze względu na typ reakcji wśród odnotowanych zdarzeń można wyróżnić:

- wzrost masy ciała – 234 zdarzenia,
- dyskinezy późne – 173 zdarzenia,
- drżenia, dreszcze (ang. *tremor*) – 133 zdarzenia,
- dyskinezy – 113 zdarzeń,
- akatyzia – 96 zdarzeń,
- nieskuteczność leku – 83 zdarzenia,
- bezsenność – 81 zdarzeń,
- ciąża – 80 zdarzeń,
- zaburzenia psychotyczne – 75 zdarzeń,
- myśli samobójcze – 72 zdarzenia,
- niepokój – 67 zdarzeń,
- depresja – 64 zdarzenia.

14 Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

15 Aneks 6 Skale uwzględnione w raporcie

15.1 Skala PANSS

Skala PANSS (ang. *Positive And Negative Symptoms Scale*) jest narzędziem służącym do oceny objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnych, występujących w schizofrenii [16]. Składa się z trzech podskal (PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G) opisujących kolejno objawy pozytywne (7 objawów), negatywne (7 objawów) oraz ogólne (16 objawów). Spośród 30 ocenianych objawów 18 zostało zapożyczonych z Krótkiej Psychiatrycznej Skali Oceny (BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*), a 12 ze skali (PRS, *Psychopathology Rating Schedule*). Oceny wg skali PANSS dokonuje lekarz, każdy objaw oceniany jest w skali 1-7 punktów. W opisie skali szczegółowo zdefiniowano kryteria, jakie musi spełniać pacjent, aby przyznać określoną liczbę punktów dla danego objawu. Całkowity wynik skali może mieścić się w zakresie 30-210 punktów. Wyniki pytań o objawy pozytywne i negatywne są często poddawane oddzielnie i mogą się one mieścić w przedziale 7-49 punktów.

Objawy pozytywne, PANSS-P:

- Urojenia
- Dezorganizacja myślenia koncepcyjnego
- Omamy
- Podniecenie
- Urojenia wielkościowe
- Podejrzliwość
- Wrogość

Objawy negatywne, PANSS-N:

- Stępienie afektywne
- Wycofanie emocjonalne
- Zubożenie kontaktu
- Bierno-apatyczne wycofanie społeczne
- Trudności w myśleniu abstrakcyjnym
- Brak spontaniczności i płynności w konwersacji
- Myślenie stereotypowe

Objawy ogólne, PANSS-G (GPS):

- Troska o zdrowie
- Lęk
- Poczucie winy
- Napięcie

- Manieryzmy i pozy
- Depresyjność
- Spowolnienie ruchowe
- Brak współpracy
- Niezwykłe treści myślenia
- Dezorientacja
- Zubożenie uwagi
- Brak oceny i wglądu
- Zaburzenie woli
- Osłabienie kontroli impulsów
- Zaabsorbowanie wewnętrzne
- Aktywne unikanie kontaktów społecznych

Zwiększenie wyniku oznacza pogorszenie stanu chorego.

15.2 Skala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

Skala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) jest narzędziem służącym do oceny objawów psychopatologicznych [18]. W wersji pierwotnej oceniała 16 objawów. W 1966 dodano dwa dodatkowe objawy, a w chwili obecnej jest również wersja składająca się z 24 pozycji, które pozwalają na ocenę głównych objawów chorób psychicznych. Wybór danej wersji skali zależy od badacza. Każdy z objawów może zostać oceniony od 1 do 7 punktów, przy czym 1 oznacza brak objawu, a 7 objaw w postaci bardzo ciężkiej. Objawy od 1-14 oceniane są na podstawie samooceny pacjenta, przy czym 7, 12 i 13 uwzględniają również zaobserwowane zachowanie. Natomiast objawy od 15 – 24 oceniane są na podstawie zachowania i mowy. Zwiększenie wyniku oznacza pogorszenie stanu chorego.

Objawy oceniane wg skali BPRS:

1. Troska o zdrowie
2. Lęk
3. Depresyjność
4. Skłonności samobójcze
5. Poczucie winy
6. Wrogość
7. Wzmoczona aktywność/ wzmoczony nastrój
8. Urojenia wielkościowe
9. Podejrzliwość
10. Omamy
11. Niezwykłe treści myślenia
12. Dziwaczne zachowanie
13. Zaniedbywanie siebie
14. Dezorientacja

15. Dezorganizacja myślenia koncepcyjnego
16. Stępienie afektywne
17. Wycofanie emocjonalne
18. Spowolnienie ruchowe
19. Napięcie
20. Brak współpracy
21. Podniecenie
22. Łatwość rozpraszania się
23. Nadpobudliwość ruchowa
24. Manieryzmy i pozy

15.3 Skala CGI

Skala CGI jest narzędziem służącym wykorzystywanym w psychiatrii do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie [13]. Oceny w skali CGI dokonuje lekarz. Skalę tą wykorzystuje się w populacji osób dorosłych. Skala składa się z 3 głównych komponentów:

- CGI-S – mierzący ciężkość choroby
- CGI-C - mierzący poprawę lub zmianę ciężkości objawów
- Mierzący odpowiedź na terapię

Każdy z komponentów skali CGI powinien być oceniany oddzielnie. Narzędzie to nie pozwala na zsumowanie wyników.

1. CGI-S (*Severity of illness*)

Ciężkość choroby ocenia się w zakresie od 1 (normalny) to 7 (należy do grupy najciężej chorych pacjentów):

0 = Nie oceniono

1 = Normalny, nie jest chory

2=Granicznie chory psychicznie

3=Łagodnie chory

4=Umiarkowanie chory

5=Wyraźnie chory

6=Ciężko chory

7=Należy do grupy najciężej chorych pacjentów

2. CGI-C (*Global Improvement*)

Ocena CGI-C zawiera się w również w zakresie 1-7, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 bardzo duże pogorszenie:

0 = Nie oceniono

1= Bardzo duża poprawa

2=Duża poprawa

3=Minimalna poprawa

4=Bez zmian

5=Minimalne pogorszenie

6=Duże pogorszenie

7=Bardzo duże pogorszenie

3. Odpowiedź na terapię (*Efficacy Index*)

Tę komponentę ocenia się tylko w oparciu o efekt działania leku. Odpowiedź na leczenie powinna brać pod uwagę skuteczność jak i związane z leczeniem działania niepożądane. Zawiera się w zakresie 0 (znacząca poprawa i brak działań niepożądanych) do 4 (brak zmian lub pogorszenie a działania niepożądane przeważają efekt terapeutyczny).

Tab. 257. Skala CGI – odpowiedź na terapię.

Efekt terapeutyczny		Działania niepożądane			
		Brak	Nie wpływają znacząco na funkcjonowanie pacjenta	Wpływają znacząco na funkcjonowanie pacjenta	Przeważają efekt terapeutyczny
Znaczący	Duża poprawa. Całkowita lub prawie całkowita remisja objawów	01	02	03	04
Umiarkowany	Zdecydowana poprawa. Częściowa remisja objawów	05	06	07	08
Minimalny	Niewielka poprawa, która nie zmienia statusu klinicznego pacjenta	09	10	11	12
Brak zmian lub pogorszenie		13	14	15	16

15.4 Skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)

Skala służąca do oceny objawów mimowolnych. Przed badaniem lekarskim lub po jego zakończeniu obserwować chorego w spoczynku (np. w poczekalni). Do przeprowadzenia badania potrzebne jest krzesło twarde, solidne i bez poręczy. Po przeprowadzeniu obserwacji chorego należy wypełnić skalę, w której: 0 oznacza brak objawu, 1 - bardzo nieznaczne nasilenie objawu, 2 - nieznaczne nasilenie objawu, 3 - umiarkowane nasile-

nie objawu, 4 - znaczne nasilenie objawu [14]. Wzrost wyniku oznacza pogorszenie stanu chorego.

Tab. 258. Skala AIMS.

Ocena: Oceń najwyższą zaobserwowaną ciężkość objawów. Oceń ruchy, które wystąpiły na żądanie o 1 mniej niż te zaobserwowane jako spontaniczne.		Oceniający..... Data.....
Ruchy twarzy i ust	Ekspresja mięśni twarzy np. ruchy czoła, brwi, policzków, mruganie, marszczenie brwi	0 1 2 3 4
	Usta i obszar wokół ust np. zaciskanie warg	0 1 2 3 4
	Szczęka np. zaciskanie zębów, żucie	0 1 2 3 4
	Język (ocenić tylko w przypadku zwiększonej ruchomości z otwartymi jak i z zamkniętymi ustami)	0 1 2 3 4
Ruchy kończyn	Górne (ramiona, nadgarstki, dłonie, palce) Zawiera ruchy płaswicze (szybkie, nieregularne), ateooidalne (powolne, nieregularne). NIE UWZGLĘDNIAC DRŻENIA (powtarzalne, rytmiczne, regularne)	0 1 2 3 4
	Dolne (nogi, kolana, kostki, palce) np. poprzeczny ruch kolan, kręcenie stopami	0 1 2 3 4
Ruchy tułowia	Kark, ramiona, biodra np. wiercenie się, wahanie	0 1 2 3 4
Ogólna ocena	Ciężkość nieprawidłowych ruchów ogółem	0 1 2 3 4
	Ubezłasnowolnienie wywołane nieprawidłowymi ruchami	0 1 2 3 4
	Świadomość nieprawidłowych ruchów przez pacjenta	0
	Brak świadomości 0	1
	Świadomy, brak przejęcia/zdenerwowania 1	2
Świadomy, małe przejęcia/ zdenerwowanie 2	3	
Świadomy, umiarkowane przejęcie/ zdenerwowanie 3	4	
Świadomy, poważne przejęcie/ zdenerwowanie 4		
Stan uzębienia	Obecne problemy z zębami i/lub protezami	Nie Tak
	Czy nosi zazwyczaj protezę?	Nie Tak
	Edentia?	Nie Tak
	Czy ruchy ustają w trakcie snu?	Nie Tak

15.5 Skala Akatyzji Barnesa (Barnes Akathisia Scale)

Skala służąca do oceny nasilenia objawów akatyzji występujących w przebiegu leczenia neuroleptykami. Pacjent powinien być obserwowany kiedy siedzi i stoi w trakcie neutralnej konwersacji (min. 2 minuty w każdej pozycji). Wzrost wyniku oznacza pogorszenie stanu chorego. Skala ta obejmuje następujące elementy [7, 6]:

Obiektywne (ocena od 0 do 3 punktów)

0 – norma, okazjonalnie niespokojne ruchy kończyn

1 – obecność charakterystycznych niespokojnych ruchów, przez mniej niż połowę obserwowanego czasu

2 – obecność charakterystycznych niespokojnych ruchów, przez więcej niż połowę obserwowanego czasu

3 – u pacjenta ciągle występują charakterystycznie niespokojne ruchy i/lub pacjent nie jest zdolny siedzieć lub stać bez chodzenia, w trakcie obserwowanego czasu

Subiektywne (ocena od 0 do 3 punktów)

Świadomość niepokoju ruchowego

0 – Brak wewnętrznego niepokoju

1 – Nie specyficzne poczucie wewnętrznego niepokoju

2 – Pacjent jest świadomy niezdolności do utrzymania swoich nóg spokojnie lub chęci poruszania nogami i/lub skarży się na wewnętrzny niepokój zwiększający się w momencie gdy wymaga się od niego stania spokojnie

3 – Świadomość intensywnych kompulsji przez większość czasu i/lub raportowanie silnej chęci aby chodzić przez większość czasu

Zdenerwowanie/przejęcie związane z niepokojem ruchowym

0 – brak

1 – Łagodne

2 – Umiarkowane

3 – Poważne

Ogólna kliniczna ocena akatyzzji (ocena od 0 do 5 punktów)

0 – brak

1 – wątpliwa

2- łagodna akatyzzja

3 – umiarkowana akatyzzja

4 - znacząca akatyzzja

5 – ciężka akatyzzja

15.6 Skala Objawów Pozapiramidowych Simpsona-Angusa (Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale)

Skala ta służy do oceny objawów pozapiramidowych. Składa się z 10 elementów oceniających parkinsonizm indukowany neuroleptykami. Każdy z jej elementów oceniany jest w skali od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza brak objawu, 4 punkty – jego największe nasilenie [22]. Wzrost wyniku na skali SAS oznacza pogorszenie stanu chorego.

Tab. 259. Elementy skali SAS.

1	Postawa ciała i chód (pacjent chodzi po pokoju, ocena ogólna, chodu postawy, ruchu rąk)	0=(normalna) do 4= (zatrzymane szuranie nogami z propulsją i retropulsją)
2	Opadanie kończyn (pacjent i osoba badająca podnoszą ręce na wysokość ramion i pozwalają im swobodnie opaść u osoby zdrowej ręce opadają szybko u chorej bardzo powoli)	0= (norma, ręce opadają swobodnie) do 4 = (ręce opadają z oporem, jak przez klej)
3	Potrząsanie ramionami	0 = norma do 4 ekstremalna

		szttywność, niemal zamrożenie ramion
4	Szttywność łokcia	0-norma do 4 ekstremalna szttywność
5	Szttywność nadgarstka	0-norma do 4 ekstremalna szttywność
6	Obwisłość nóg	0=nogi zwisają swobodnie do 4 =całkowity brak kołysania nogami
7	Opadanie głowy (pacjent leży, badacz podnosi głowę pacjenta i pozwala opaść, u osoby zdrowej głowa opada swobodnie, u chorej ruch jest spowolniony)	0 = głowa opada swobodnie do 4= głowa nie opada wcale na stół, na którym leży pacjent
8	Opukiwanie gładzizny (pacjent ma otworzyć szeroko oczy i nie mrugać. Region gładzizny jest opukiwany przez lekarza, odnotowuje się liczbę mrugnięć pacjenta.)	0= 0-5 mrugnięć do 4 = >21 mru-gnięć
9	Drżenie	0=norma do 4=całe ciało drży
10	Wydzielanie śliny (pacjent jest obserwowany podczas rozmowy oraz po-tem z otwartymi ustami i podniesionym językiem)	0=norma do 4 = ślinitok

16 Aneks 7. Kryteria diagnostyczne DSM-IV

Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) jest jednym z najbardziej znanych i rozpowszechnionych na świecie systemów diagnostyczno-klasyfikacyjnych. Podstawą klasyfikacji DSM-IV jest diagnostyka wieloosiowa. Osie diagnostyczne DSM-IV przedstawiają się następująco [14]:

- Zespoły kliniczne i inne stany mogące zainteresować klinicystę
- Zaburzenia osobowości i upośledzenia umysłowe
- Stany ogólnomedyczne
- Problemy psychospołeczne i środowiskowe
- Poziom funkcjonowania

17 Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	rozd. 1.2	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	rozd. 1.4	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	rozd. 2.3 i rozdz. 2.4	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 1.5, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	Kryteria włączenia i rkluczenia z przeglądu, odpowiednio: rozdz. 2.3.3 i rozdz. 2.3.4.	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziałach dotyczących metodyki.
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,		
metodyki badań?			
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	Tak, rozdz. 2.1 i rozdz. 2.2	W rozdziale 2.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Przegląd systematyczny przeprowadzono dla pacjentów ze schizofrenią. Dodatkowo warunku we wniosku, tj. pacjenci z uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, nie zmieniają stanu klinicznego pacjentów dla których należy odszukać badania RCT
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	Rozdz. 1.1 Cel opracowania Rozdz. 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (OLAN-LAI, PALI-LAI, RYS-LAI) oraz dodatkowo placebo i arypiprazol doustny
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	Ryc. 1 i Ryc. 2	Szczegółowy wykaz prac wykluczonych z przeglądu wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w rozdz. 11.1 i rozdz. 11.2
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Rozdz. 2.4.3	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	charakterystyki grupy osób badanych,	Rozdz. 2.4.4	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Rozdz. 2.4.2	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Rozdz. 2.4.5	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	Rozdz. 5	Analiza wyników badań pierwotnych
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Rozdz. 13	Komunikaty na temat bezpieczeństwa
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
Ogólne adnotacje			
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Rozdz. 10.1, rozdz. 10.2, rozdz. 11.1, rozdz. 11.2 i Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	15
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	26
Tab. 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	26
Tab. 4. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 21.07.2014.	31
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	33
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).	36
Tab. 7 Charakterystyka faz badań Kane 2012 i Fleischhacker 2014.....	38
Tab. 8. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.	39
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	42
Tab. 10. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.	43
Tab. 11. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	48
.....	62
.....	63
.....	64
.....	64
.....	66
.....	67
.....	68
.....	70
.....	72
.....	73
.....	73
.....	74



	89
	89
	89
	90
	91
	92
	92
	93
	93

Tab. 55. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Arypiprazol LAI vs arypiprazol doustny..... 95

Tab. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Arypiprazol LAI vs placebo. 95

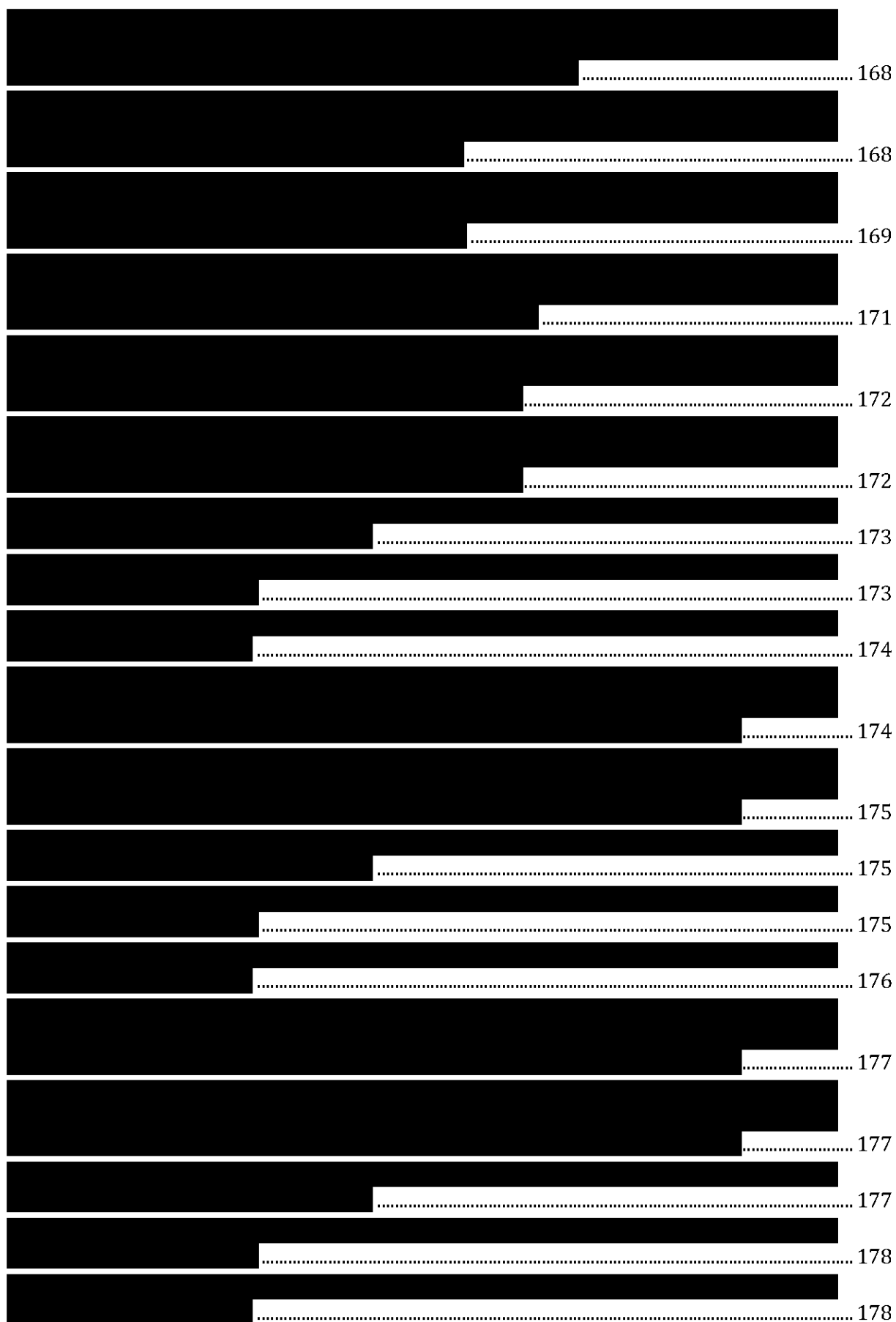
	96
	98
	99
	99
	99
	100
	101
	101
	103
	104

.....	105
.....	105
.....	106
.....	106
.....	107
.....	109
.....	111
.....	112
.....	112
.....	113
.....	113
.....	114
.....	114
.....	117
.....	118
.....	120
.....	120
.....	121
.....	121
.....	121
.....	122
.....	124

.....	125
.....	127
.....	127
.....	128
.....	128
.....	128
.....	129
.....	130
.....	131
.....	131
.....	131
.....	132
.....	133
.....	133
.....	133
.....	134
.....	134
.....	135
.....	135
.....	136
.....	138
.....	139

.....	141
.....	141
.....	141
.....	142
.....	142
.....	142
.....	143
.....	143
.....	144
.....	144
.....	144
.....	145
.....	146
.....	147
.....	147
.....	147
.....	148
.....	149
.....	149
.....	150
.....	151
.....	152

[Redacted]	153
[Redacted]	154
[Redacted]	155
[Redacted]	155
[Redacted]	155
[Redacted]	156
[Redacted]	157
[Redacted]	159
[Redacted]	159
[Redacted]	159
[Redacted]	160
[Redacted]	161
[Redacted]	162
[Redacted]	163
[Redacted]	164
[Redacted]	164
[Redacted]	164
[Redacted]	164
[Redacted]	165
[Redacted]	166
[Redacted]	166
[Redacted]	167
[Redacted]	167



.....	179
.....	179
.....	180
.....	181
.....	182
.....	183
.....	183
.....	183
.....	183
.....	183
.....	184
.....	185
.....	185
.....	185
.....	186
.....	186
.....	188
.....	188
.....	188
.....	189
.....	190
.....	192
.....	193

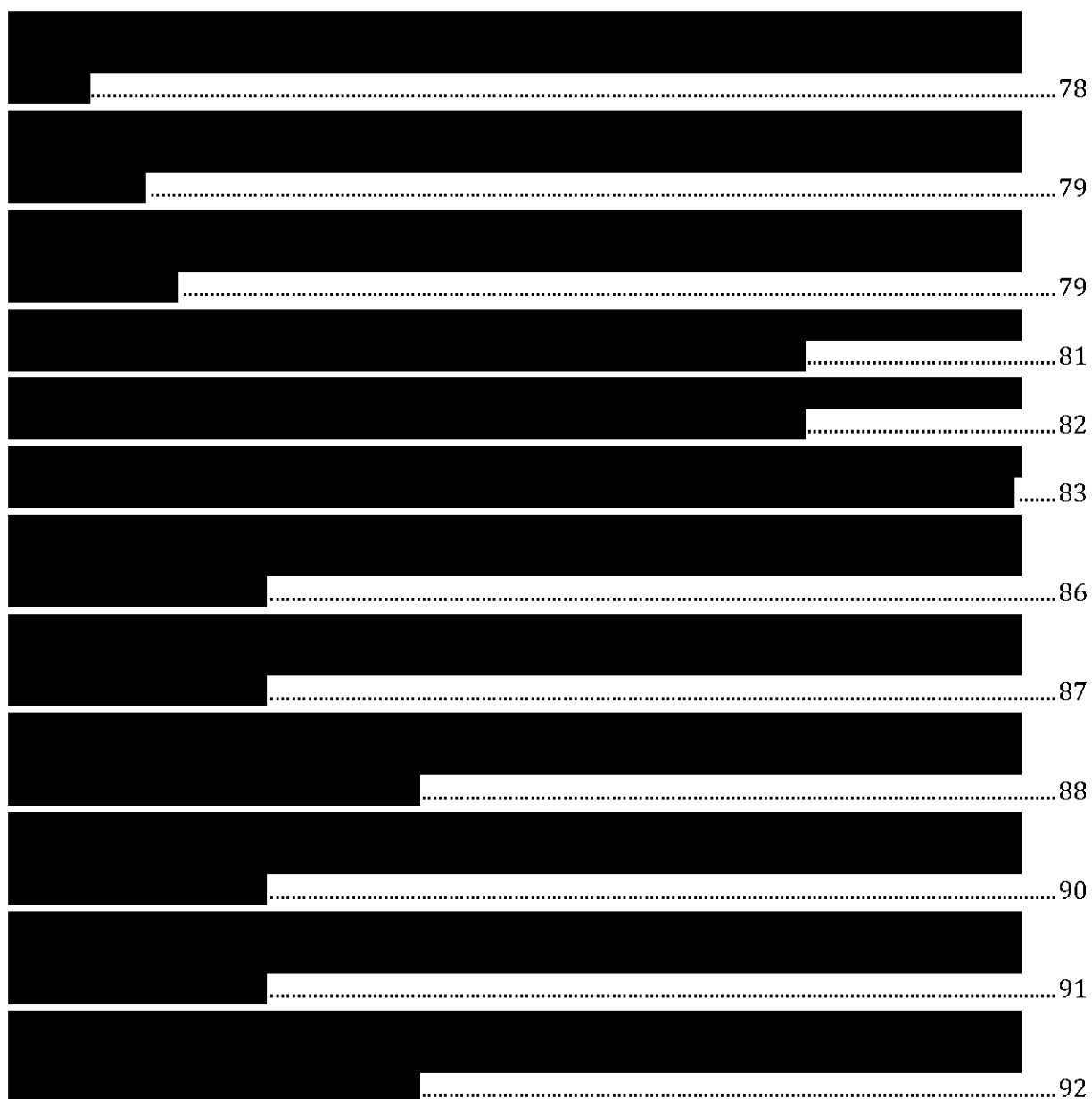
.....	194
.....	195
.....	195
.....	196
.....	198
.....	199
.....	200
.....	201
.....	201
.....	201
.....	201
.....	203
.....	204
.....	205
.....	206
.....	206
.....	207
.....	208
.....	209
.....	209
.....	210
.....	212
.....	214
.....	215

[REDACTED]	215
[REDACTED]	215
[REDACTED]	216
[REDACTED]	217
[REDACTED]	217
[REDACTED]	217
[REDACTED]	217
[REDACTED]	217
[REDACTED]	218
[REDACTED]	218
[REDACTED]	218
[REDACTED]	219
[REDACTED]	219
[REDACTED]	221
[REDACTED]	222
[REDACTED]	222
[REDACTED]	224
[REDACTED]	225
[REDACTED]	226
[REDACTED]	227
[REDACTED]	227
[REDACTED]	227
[REDACTED]	227

[REDACTED]	228
[REDACTED]	228
Tab. 243. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 15.07.2014.	243
Tab. 244. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 15.07.2014.	243
Tab. 245. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 15.07.2014.	244
Tab. 246. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 05.05.2014.	244
Tab. 247. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 06.05.2014.	245
Tab. 248. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 06.05.2014.	246
Tab. 249. Opracowania wtórne włączone do raportu.	248
Tab. 250. Badania pierwotne włączone do raportu.	248
Tab. 251. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.	251
Tab. 252. Badania pierwotne wykluczone z raportu.	253
[REDACTED]	258
[REDACTED]	258
[REDACTED]	259
[REDACTED]	260
Tab. 257. Skala CGI – odpowiedź na terapię.	268
Tab. 258. Skala AIMS.	269
Tab. 259. Elementy skali SAS.	270

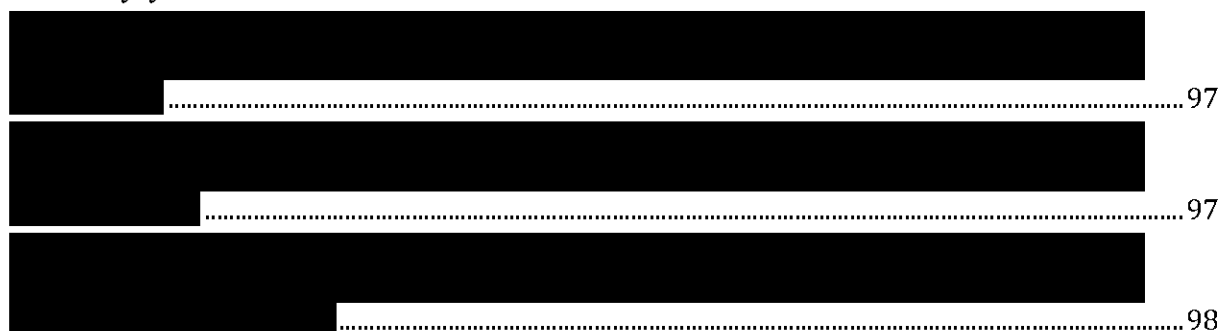
Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.....	25
Ryc. 2. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania.	30
Ryc. 3. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami (kolorem czerwonym zaznaczono badania długoterminowe).....	55
[Redacted]	63
[Redacted]	63
[Redacted]	65
[Redacted]	65
[Redacted]	67
[Redacted]	67
[Redacted]	68
[Redacted]	69
[Redacted]	71
[Redacted]	71
[Redacted]	72
[Redacted]	72
[Redacted]	75
[Redacted]	75
[Redacted]	76
[Redacted]	76
[Redacted]	78



Ryc. 33. Bezpieczeństwo arypiprazolu LAI w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. 96

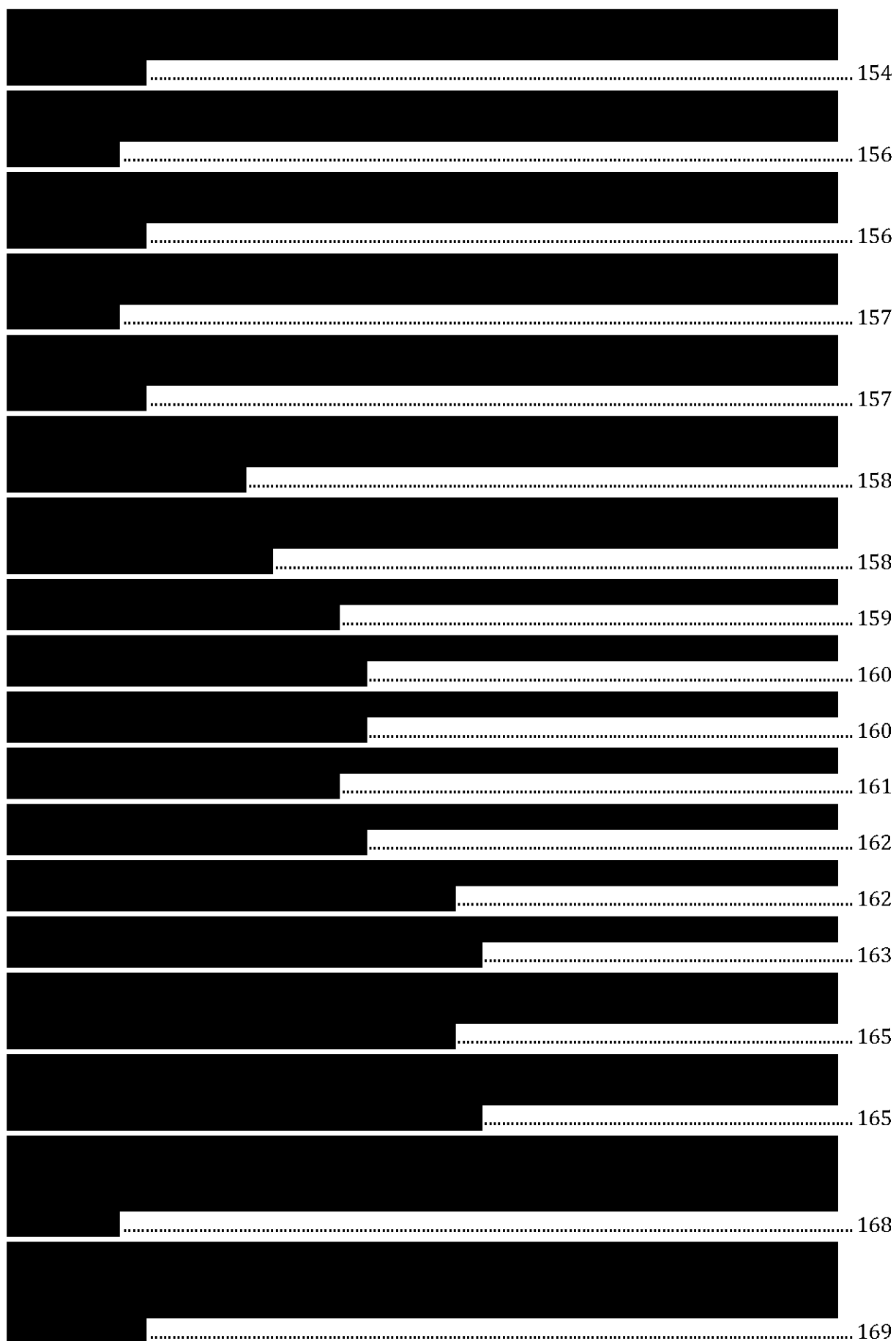
Ryc. 34. Bezpieczeństwo arypiprazolu LAI w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. 96

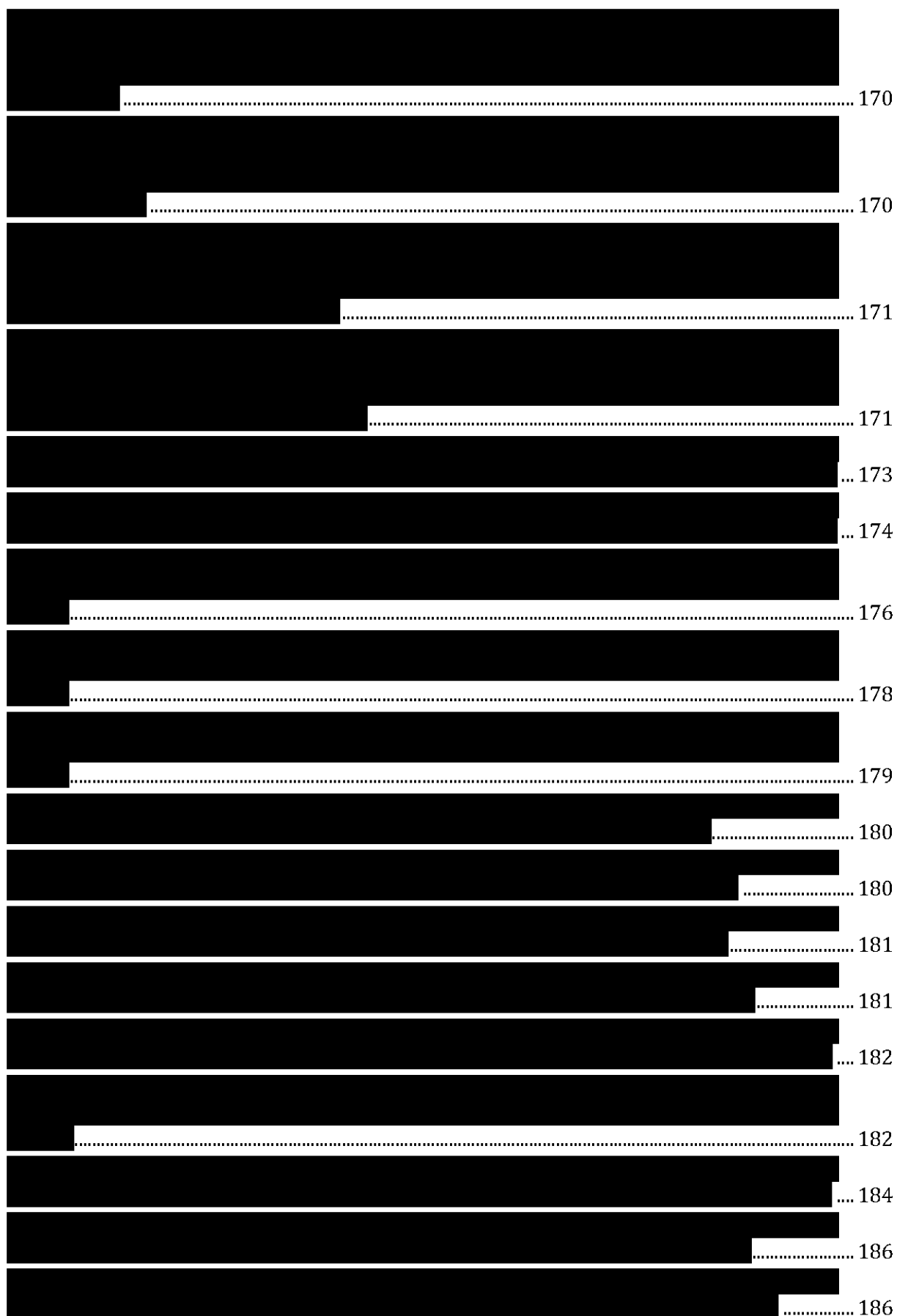




[Redacted]	115
[Redacted]	118
[Redacted]	118
[Redacted]	119
[Redacted]	119
[Redacted]	122
[Redacted]	122
[Redacted]	123
[Redacted]	123
[Redacted]	125
[Redacted]	125
[Redacted]	126
[Redacted]	126
[Redacted]	128
[Redacted]	129
[Redacted]	130
[Redacted]	132
[Redacted]	132







[REDACTED]	187
[REDACTED]	187
[REDACTED]	189
[REDACTED]	189
[REDACTED]	190
[REDACTED]	191
[REDACTED]	193
[REDACTED]	193
[REDACTED]	194
[REDACTED]	194
[REDACTED]	195
[REDACTED]	196
[REDACTED]	197
[REDACTED]	197
[REDACTED]	199
[REDACTED]	199
[REDACTED]	200
[REDACTED]	200
[REDACTED]	202
[REDACTED]	202
[REDACTED]	204

[REDACTED]	204
[REDACTED]	205
[REDACTED]	205
[REDACTED]	206
[REDACTED]	206
[REDACTED]	208
[REDACTED]	208
[REDACTED]	209
[REDACTED]	209
[REDACTED]	210
[REDACTED]	210
[REDACTED]	211
[REDACTED]	211
[REDACTED]	213
[REDACTED]	213
[REDACTED]	214
[REDACTED]	214
[REDACTED]	216
[REDACTED]	216

[Redacted]	220
[Redacted]	221
[Redacted]	221
[Redacted]	222
[Redacted]	224
[Redacted]	225
[Redacted]	225
[Redacted]	226
[Redacted]	229
[Redacted]	229

Ryc. 180. Schemat porównań pośrednich z wykorzystaniem badań długoterminowych..... 257

Piśmiennictwo

1. Abilify Maintena, Charakterystyka Produktu Leczniczego http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf [dostęp 09.04.2013]
2. Adamowicz O., Jakubczyk M., Niewada M. Abilify Maintena® w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;
4. Altman D.G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal* 317(7168):1309–1312;
5. Araszkiwicz 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. (dostęp 2014.04.10): http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf
6. Barnes Akathisia Rating Scale, <https://outcometracker.org/library/BAS.pdf>
7. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989 May;154:672-6.
8. Bilikiewicz A. Klasyfikacja zaburzeń. Psychicznych i zagadnienia nazewnictwa. <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/103660340.pdf>
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91;
10. DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 2014.07.23;
11. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html>; ostatni dostęp: 2014.07.23;
12. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 2014.07.23;;
13. <http://miksa.ils.unc.edu/unc-hit/media/CGI.pdf>.
14. <http://www.atlantapsychiatry.com/forms/AIMS.pdf>
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
17. Overall J. E., Graham D.R.: The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 1962, 10: 799-812.

18. Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce. P. red. Kiejn A., Piotrowski P., Adamowski T. 2014, http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf
19. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side-effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970; 212: 11–19.
20. Soares-Weiser, K., Bravo Vergel, Y., Beynon S., et al. (2007). A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technology Assessment* 11:39;
21. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych, <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>, ostatni dostęp: 2014.07.23;
22. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Xeplion (palmitylan paliperydonu) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem. Analiza weryfikacyjna.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/053/AWA/053_AWA_OT_4350_5_Xeplion_schizofrenia_2013.08.08.pdf