



IGNORANTIA NOCET

# Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne

Analiza kliniczna  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 29.10.2019 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena jakości informacji;</li> <li>⊗ Opis analizy statystycznej i ekstrakcji danych;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Podsumowanie wyników;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń;</li> <li>⊗ Dyskusja.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeprowadzenie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków.</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ Opis włączonych opracowań wtórnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzenie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena stosunku korzyści do ryzyka.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>21</b>
3.1. Źródła danych .....	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania .....	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	24
3.6. Badania włączone .....	27
3.6.1. Opracowania wtórne .....	30
3.6.2. Badania pierwotne .....	30
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	45
3.7. Ekstrakcja danych.....	46
3.8. Ocena jakości informacji .....	47
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	50
3.10. Ocena skuteczności KAR względem RYS.....	53
3.10.1. Wynik w skali PANSS-FSNS .....	53
3.10.2. Wynik w skali PSP .....	60

---

---

3.10.3. Wynik w skali CGI .....	65
3.10.4. Wynik w skali PANSS.....	69
3.10.5. Wynik w skali CDSS.....	76
3.10.6. Wynik w skali SAS .....	76
3.11. Ocena bezpieczeństwa KAR względem RYS.....	78
3.11.1. Zgon.....	78
3.11.2. Działania niepożądane .....	79
3.11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	79
3.11.4. Zdarzenia niepożądane.....	83
3.11.5. Objawy pozapiramidowe .....	88
3.11.6. Parametry laboratoryjne .....	93
3.11.7. Parametry oftalmologiczne .....	98
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	101
3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	103
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	104
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC .....	116
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019 .....	117
3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu FDA 2018a.....	130
3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu FDA 2017.....	130
3.13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	130
3.13.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	132

---

---

<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>133</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>134</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>142</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>153</b>
7.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	153
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	154
7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	155
<b>7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....</b>	<b>158</b>
7.5. Charakterystyka badania <i>Németh 2017</i> .....	160
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	166
7.7. Skale oceny jakości badań.....	174
7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	179
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	180
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>182</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>185</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>186</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BARS	ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> – skala akatyzi Barnesesa
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
CDSS	ang. <i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i> – skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGI-I	ang. <i>Clinical Global Impression Scale Improvement</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca stopnia poprawy
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression Scale Severity</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca nasilenia objawów
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C-SSRS	ang. <i>columbia-suicide severity rating scale</i> – Skala Oceny Skłonności Samobójczych Opracowana na Uniwersytecie Columbia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVA	ang. <i>cerebrovascular accident</i> – udar naczyniowy mózgu
DSM-IV-TR	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision</i> – Podręcznik Diagnostyki i Statystyki Zaburzeń Psychiczych, wersja czwarta
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAR	kariprazyna

Skrót	Rozwinięcie
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last-observation-carried-forward</i> – metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego
LOCS	ang. <i>Lens Opacities Classification System III</i> – system klasyfikacji zmętnień soczewki III
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MMRM	ang. <i>mixed-model repeated measures</i> – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PANSS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych
PANSS-FSNS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for negative symptoms</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych
PANSS-FSPS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for positive symptoms</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów pozytywnych
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSP	ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RYS	rysperydon
SAS	ang. <i>Simpson-Angus Scale</i> – Skala oceny Simpsona i Angusa
SCI	ang. <i>Structured Clinical Interview</i> – ustrukturyzowany wywiad kliniczny
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SGA	ang. <i>second generation antipsychotics</i> – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji
SJS	ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> – zespół Stevensa-Johnsona
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa



---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Reagila® (KAR, kariprazyna) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Krause 2018* i *McDonagh 2017*) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (m.in. kariprazyny) w leczeniu chorych na schizofrenię (w tym chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi). Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w 2017 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

---

---

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy włączono także randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Németh 2017*, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem rysperydonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Dodatkowo do analizy włączono także publikację *Fleischhacker 2019* oraz dokument *EMA 2017*, zawierające dodatkowe wyniki do badania *Németh 2017*.

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2017*.

Jak wskazano powyżej, w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie dotyczące porównania ocenianej interwencji względem refundowanego komparatora, stanowiącego praktykę kliniczną tj. rysperydonu. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo KAR względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. olanzapiny i aripiprazolu, we wnioskowanej populacji chorych. Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* rysperydon jest jednym najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych. Lek ten jest zalecany w leczeniu chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych przez wytyczne *PTP 2019*. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. olanzapiny i aripiprazolu nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy.

Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego. W

---

---

związku z powyższym odstąpiono w ramach niniejszej analizy od wyszukiwania badań klinicznych dla pozostałych wskazanych komparatorów.

## WYNIKI

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KAR względem rysperydonu (RYS) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Ocenę wykonano na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Németh 2017*.

### Ocena skuteczności KAR w porównaniu z RYS

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *Németh 2017*, była ocena zmiany ogólnego **wyniku w skali PANSS-FSNS<sup>1</sup>** zaobserwowana do 26. tygodnia leczenia (lub do zakończenia leczenia), względem wartości otrzymanej na początku badania. W badaniu *Németh 2017* w grupie stosującej KAR zmiana ogólnego wyniku w skali PANSS-FSNS w 26. tygodniu leczenia była większa niż w grupie kontrolnej (wynosiła średnio odpowiednio 8,90 i 7,44 pkt), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy wrażliwości. Co ważne, średnia zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej już od 14. tygodnia badania.

W badaniu *Németh 2017* drugorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności była zmiana ogólnego **wyniku w skali PSP** (skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego) w 26. tygodniu badania względem wartości początkowych. Zmiana ogólnego wyniku w skali PSP w 26. tygodniu badania była większa w grupie stosującej KAR (średnio 14,30 pkt) niż w grupie kontrolnej (średnio 9,66 pkt), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy wrażliwości. W badaniu wykazano także istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej w domenie skali PSP dotyczącej dbania o siebie, użytecznych społecznie aktywności oraz relacji osobistych i społecznych (analiza w ramach dodatkowej oceny skuteczności). Wyniki tej analizy sugerują, że poprawa w zakresie przeważających i

---

<sup>1</sup>Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych. W ramach skali PANSS-FSNS ocena obejmuje następujące domeny: N1 (afekt błady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), G7 (spowolnienie ruchowe) i G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność)

---

---

przetrwałych objawów negatywnych w trakcie leczenia kariprazyną może być związana ze znaczną poprawą poziomu funkcjonowania chorego w różnych obszarach życia codziennego.

**Szacowana wielkość efektu KAR** dla wyniku w skali PANSS-FSNS wynosiła według autorów badania 0,31 a dla wyniku w skali PSP 0,48 (analiza *post-hoc*). Według autorów badania w obu przypadkach wynik ten jest klinicznie istotny w odniesieniu do leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do placebo. W związku z tym, że w badaniu skuteczność terapii KAR porównywano ze skutecznością leczenia aktywnego komparatora z udowodnionym przeciwpsychotycznym działaniem (RYS), rozmiar efektu otrzymany w badaniu *Németh 2017* może, według autorów badania, sugerować nawet większe znaczenie kliniczne. Co więcej, osiągnięcie tak dużego rozmiaru efektu w skali PSP (która to jest skalą zwalidowaną u chorych na schizofrenię) jest istotne ze względu na przywrócenie prawidłowego funkcjonowania chorego, co jest krytycznym czynnikiem powrotu chorego do zdrowia. Należy także zaznaczyć, iż według autorów badania wyższy wynik w skali PSP jest także związany z większym przestrzeganiem przez chorych zaleceń odnośnie terapii. W schizofrenii, jako chorobie psychicznej o przeważnie przewlekłym charakterze, stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich ma szczególne znaczenie, nie tylko w fazie psychotycznej, ale także w stabilnej fazie choroby. Brak przestrzegania przez chorych zaleceń dotyczących leczenia może skutkować zaostrzeniem choroby lub wystąpieniem działań niepożądanych.

W badaniu *Németh 2017* analizowano także częstość występowania **odpowiedzi na leczenie** na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS, zdefiniowanej jako  $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych (w ramach dodatkowej oceny skuteczności) i zdefiniowanej jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych (odpowiedź tą oceniano w ramach analizy *post-hoc*). W obu przypadkach odpowiedź na leczenie występowała częściej u chorych z grupy stosującej KAR niż chorych z grupy stosującej RYS. Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść grupy stosującej KAR. Niska wartość parametru  $NNT^2$  wynosząca 8-10 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Co więcej **co najmniej 10 punktową poprawę ogólnego wyniku w skali PSP<sup>3</sup>** i zmianę wyniku PSP do wyższej kategorii, w czasie 26 tygodni leczenia także odnotowano w badaniu *Németh 2017* częściej w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami w obu przypadkach

---

<sup>2</sup> liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>3</sup> 10 punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne dla chorych zarówno w ostrej, jak i stabilnej fazie schizofrenii i uważany jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie

---

---

były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT (wynosząca 7-8) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności w badaniu prowadzono **ocenę nasilenia objawów i stopnia poprawy na podstawie wyniku w skali CGI** (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego). W ramach skali CGI-S (ang. *Scale Severity*) ocenia się nasilenie objawów, a w ramach skali CGI-I (ang. *Scale Improvement*) ocenia się stopień poprawy. W odniesieniu do zmiany wyniku w skali CGI-I i CGI-S po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, w obu przypadkach wykazano między grupami różnice istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji. W czasie 26 tygodni leczenia, poprawa wyniku w skali CGI-I definiowana jako „bardzo duża poprawa” – wynik wynoszący 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik wynoszący 2 pkt, wystąpiła częściej u chorych w grupie badanej niż chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT wynosząca 8 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Poprawa wyniku w skali CGI-S o  $\geq 1$ . pkt również występowała częściej w grupie stosującej KAR (63%) niż w grupie otrzymującej RYS (55%). Według p-wartości wskazanej przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p=0,036$ )<sup>4</sup>.

W badaniu *Németh 2017* średnia zmiana ogólnego **wyniku w skali PANSS**, wyniku w podskali dotyczącej objawów pozytywnych (ogółem) i podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej (ogółem) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Dla ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych wykazano, iż zmiana wyniku po 26 tygodniach leczenia była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w badaniu dla zmiany wyniku **w skali PANSS-FSPS**<sup>5</sup> (dotyczy wyniku ogólnego i poszczególnych domen). Oznacza to, iż wykazana w badaniu u chorych stosujących KAR poprawa w zakresie objawów negatywnych nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów pozytywnych.

---

<sup>4</sup> Według obliczeń własnych różnica między grupami nie była istotna statystycznie

<sup>5</sup> Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów pozytywnych

---

---

Nasilenie objawów depresyjnych w schizofrenii oceniano w badaniu za pomocą **skali Calgary (CDSS)**. W **skali SAS** (Skala oceny Simpsona i Angusa) oceniano zaś w badaniu nasilenie objawów pozapiramidowych. Odnotowana w badaniu zmiana ogólnego wyniku w skali CDSS i zmiana wyniku w skali SAS (wynik ogólny i wynik dla 8 analizowanych domen) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była podobna dla kariprazyny i rysperydonu (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie). Według autorów badania fakt ten wskazuje, iż wykazana w badaniu u chorych stosujących KAR poprawa w zakresie objawów negatywnych nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów depresyjnych i objawów pozapiramidowych.

### **Ocena bezpieczeństwa KAR w porównaniu z RYS**

W badaniu *Németh 2017* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonu** (w czasie 26 tygodni leczenia odnotowano 1 zgon w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu) oraz w odniesieniu do częstości występowania **działań niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem**.

W badaniu nie wykazano także występowania istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania **zdarzeń niepożądanych** ogółem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem, zaobserwowano w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni u 53,5% chorych w grupie KAR oraz 57,0% chorych w grupie RYS. W badaniu *Németh 2017* w grupie badanej najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi powstałymi w czasie trwania leczenia były bezsenność (9,1% chorych), akatyzyja (8,3% chorych), schizofrenia (6,5% chorych), ból głowy i niepokój (po 5,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej zgłaszano ból głowy (10,4% chorych), bezsenność (10% chorych), senność (5,7%) i akatyzyję (5,2%). Dla żadnego z rozpatrywanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

**Zdarzenia niepożądane** powstałe w trakcie leczenia **związane z objawami pozapiramidowymi** (w tym akatyzyję i nerwowość) zaobserwowano w badaniu u 14,3% chorych w grupie KAR i 12,6% chorych w grupie RYS. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Objawy pozapiramidowe doprowadziły do przerwania stosowanego leczenia jedynie u 1,7% chorych otrzymujących kariprazynę i 1,3% chorych otrzymujących rysperydon (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Stosowanie terapii ratującej w związku

---

---

z wystąpieniem objawów pozapiramidowych w badaniu *Németh 2017* było rzadkie i występowało z podobną częstością w obu grupach.

Kariprazyna jest blokerem receptora 5-HT<sub>2C</sub> serotoniny, dlatego też u chorych stosujących KAR spodziewanym efektem jest zwiększenie apetytu i masy ciała oraz związane z nimi **zmiany metaboliczne**. Potencjalnie istotne klinicznie zwiększenie masy ciała (tj. o co najmniej 7%) zaobserwowano w badaniu *Németh 2017* u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach tj. u 6,1% chorych z grupy KAR i 7,4% chorych z grupy RYS. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zaobserwowane w badaniu średnie zmiany w wynikach **parametrów laboratoryjnych** po 26 tygodniach leczenia także nie różniły się znacząco pomiędzy grupami i w większości przypadków różnice te nie były istotne statystycznie i klinicznie. W odniesieniu do zmiany masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wykazano, iż w grupie stosującej KAR odnotowano zmniejszenie masy ciała i wskaźnika BMI a w grupie kontrolnej ich zwiększenie. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR.

Według autorów w badaniu *Németh 2017* nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego. U większości chorych stwierdzono normalne widzenie kolorów oraz prawidłowe wyniki parametrów fizycznych, zarówno na początku badania jak i w 26. tygodniu leczenia lub po zakończeniu terapii.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Według danych przedstawionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Reagila®* i dokumencie opublikowanym na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, stosowanie kariprazyny potencjalnie może być związane z wystąpieniem m.in. następujących działań niepożądanych:

- ⊕ akatyzya i niepokój – akatyzya i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych;
  - ⊕ objawy okulistyczne/zaćma;
  - ⊕ złośliwy zespół neuroleptyczny;
  - ⊕ późne dyskinezy – zespół składający się z potencjalnie nieodwracalnych, mimowolnych ruchów dyskinetycznych, który może rozwinąć się u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi;
-

- ⊕ zmiany metaboliczne – atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym kariprazyna może powodować zmiany metaboliczne, w tym hiperglikemię, cukrzycę, dyslipidemię i zwiększenie masy ciała;
- ⊕ leukopenia, neutropenia;
- ⊕ niedociśnienie ortostatyczne – atypowe leki przeciwpsychotyczne powodują niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia;
- ⊕ upadki – kariprazyna może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków, a w konsekwencji, do złamań lub innych obrażeń;
- ⊕ drgawki.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5–6 mg były: akatyzya (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały jednak nasilenie łagodne do umiarkowanego.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2017*, do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Reagila® należą objawy pozapiramidowe, w tym dyskineza późna i zwiększenie masy ciała. Wśród potencjalnych zagrożeń wskazano w dokumencie *EMA 2017*: złośliwy zespół neuroleptyczny, zmiany metaboliczne (hiperglikemia, dyslipidemia), zmiany w obrębie narządu wzroku (zmiany soczewkowe i zaćma), myśli i zachowania samobójcze, rabdomiolizę, interakcję z inhibitorami i induktorami CYP3A4 oraz toksyczność rozwojową i reprodukcyjną.

W dokumencie wydanym przez Europejską Agencję Leków w 2017 roku, dotyczącym oceny kariprazyny wskazano, iż mając na uwadze to, że negatywne objawy schizofrenii mają znaczący wpływ na niepełnosprawność funkcjonalną, obniżoną jakość życia chorych, zwiększone obciążenie chorobami oraz niekorzystne wyniki leczenia, wszelkie postępy w leczeniu tych objawów będą miały znaczną wartość. Badanie *RGH-188-005 (Németh 2017)* zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu kariprazyny na objawy negatywne. Wykazano w nim istotną statystycznie różnicę między kariprazyną a rysperydonem (na korzyść kariprazyny) zarówno dla poprawy w zakresie objawów negatywnych, jak i wyniku na skali PSP. Oczekuje się, że większość obserwowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych będzie znana lekarzom, a wiele z nich ustąpi po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. W dokumencie wydanym



---

przez Europejską Agencję Leków w 2017 roku uznano więc, iż **stosunek korzyści do ryzyka dla leku Reagila® stosowanego w leczeniu schizofrenii u dorosłych jest pozytywny.**

## WNIOSKI

Schizofrenia to przewlekłe i wyniszczające zaburzenie psychiczne. Objawy negatywne schizofrenii charakteryzują się utratą relacji oraz motywacji i obejmują: blady afekt, brak spontaniczności / płynności w rozmowie, wycofanie emocjonalne, zmniejszone zainteresowanie w tworzeniu i utrzymywaniu relacji społecznych oraz zmniejszenie inicjacji / utrzymywania aktywności społecznych. Negatywne objawy schizofrenii są silnie związane z przewlekłą chorobowością, obniżonym funkcjonowaniem psychospołecznym, wysokim stopniem bezrobocia i znacznymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Przyczyniają się one także do pogorszenia jakości życia chorych, wpływają na relacje chorych z innymi osobami czy możliwość wykonywania pracy zawodowej. Objawy negatywne schizofrenii mogą prowadzić do tzw. załamania linii życiowej, czyli zmiany dotychczasowych planów, zamierzeń i celów życiowych chorego. Uważa się, że chorzy z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie.

W rozpatrywanej populacji chorych, brakuje w Polsce dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych tj. badań randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją. Obecnie dostępne i stosowane leki przeciwpsychotyczne (zalecane przez wytyczne *PTP 2019* w przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych), wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Ponadto leczenie niektórymi lekami przeciwpsychotycznym II generacji wywołuje poważne metaboliczne działania niepożądane, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych. Skuteczne leczenie objawów negatywnych coraz częściej uznaje się za jedno z głównych wyzwań współczesnej psychofarmakologii. **U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Kariprazyna jest nowym, atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Jest to częściowy agonista receptora dopaminowego D3 i D2. Kariprazyna różni się od innych obecnie dostępnych leków przeciwpsychotycznych, gdyż wykazuje w badaniach *in vitro* niemal 10-krotnie większe powinowactwo do receptorów D3 niż D2. Aktywność biologiczna kariprazyny obejmuje także

---

---

jej interakcje z receptorami serotoniny. Częściowy agonizm wobec receptorów D3/D2 poprzez zmniejszone oddziaływanie na układ nagrody może stanowić podstawę braku uzależniającego działania kariprazyny.

Przedstawione w raporcie wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem RYS, wskazują na korzystny wpływ rozpatrywanej interwencji na poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii. W analizowanym badaniu u chorych stosujących terapię KAR istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymującej RYS występowała odpowiedź na leczenie definiowana jako  $\geq 20\%$  i jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych. Również w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego i punktów analizowanych w ramach dodatkowej oceny skuteczności wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść terapii KAR) w tym dla oceny funkcjonowania osobistego i społecznego chorych czy nasilenia objawów schizofrenii. Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż profil bezpieczeństwa tego leku jest akceptowalny.

**Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Reagila® w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.** Produkt leczniczy Reagila® finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, może pozwolić chorym z rozpatrywanej populacji docelowej na uzyskanie dostępu do odpowiedniego leczenia, ponieważ wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że kariprazyna wpływa nie tylko na poprawę w zakresie objawów negatywnych, ale także poprawia funkcjonowanie chorych na schizofrenię z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. **Kariprazyna wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym obecnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne o niewystarczająco udowodnionej skuteczności i od dawna wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej.**

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Reagila® (KAR, kariprazyna) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
-

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ 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;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/ równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa dla kariprazyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

---

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>6</sup> (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie trzech analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

### 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2<sup>7</sup> (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skal.

---

<sup>6</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

<sup>7</sup> narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

### 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (schizofrenia) oraz interwencji badanej (kariprazyna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskrytor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kariprazyny stosowanej w leczeniu dorosłych

---

pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.2.

### **3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne <sup>8</sup> .	Niezgodna z kryteriami włączenia.
<b>Interwencja</b>	<u>Kariprazyna</u> Zgodnie z ChPL Reagila®, zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Reagila® przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.	Inna niż wymieniona.
<b>Komparatory<sup>9</sup></b>	Leki przeciwpsychotyczne, które obecnie są w Polsce finansowane w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne (według wskazań lekarzy psychiatrów uczestniczących w badaniu epidemiologiczno-społecznym) tj. <u>stosowane doustnie olanzapina, aripiprazol i rysperydon</u> . Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie	n/d

<sup>8</sup> W opublikowanych w styczniu 2019 roku *Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi* [PTP 2019b] wskazano, iż kryteria diagnostyczne dla schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi obejmują:

a) utrzymywanie się objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy;  
b) uzyskanie następującej punktacji w *Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych*:

- ⊕ suma punktów w podskali objawów negatywnych  $\geq 24$  pkt;
- ⊕ 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na  $\geq 4$  pkt:
  - ⊗ błady afekt,
  - ⊗ awolicja,
  - ⊗ brak spontaniczności/płynności w rozmowie;
- ⊕ suma punktów w podskali objawów pozytywnych  $\leq 19$  pkt ( brak wymienionych ocenianych parametrów)

<sup>9</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy;</li> <li>⊗ poprawa funkcjonowania chorego;</li> <li>⊗ nasilenie objawów pozapiramidowych;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>10</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy;</li> <li>⊗ poprawa funkcjonowania chorego;</li> <li>⊗ nasilenie objawów pozapiramidowych;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

<sup>10</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy).	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe dla których nie przedstawiono danych w publikacjach włączonych do analizy lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 301 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 73 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 152 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji.

---

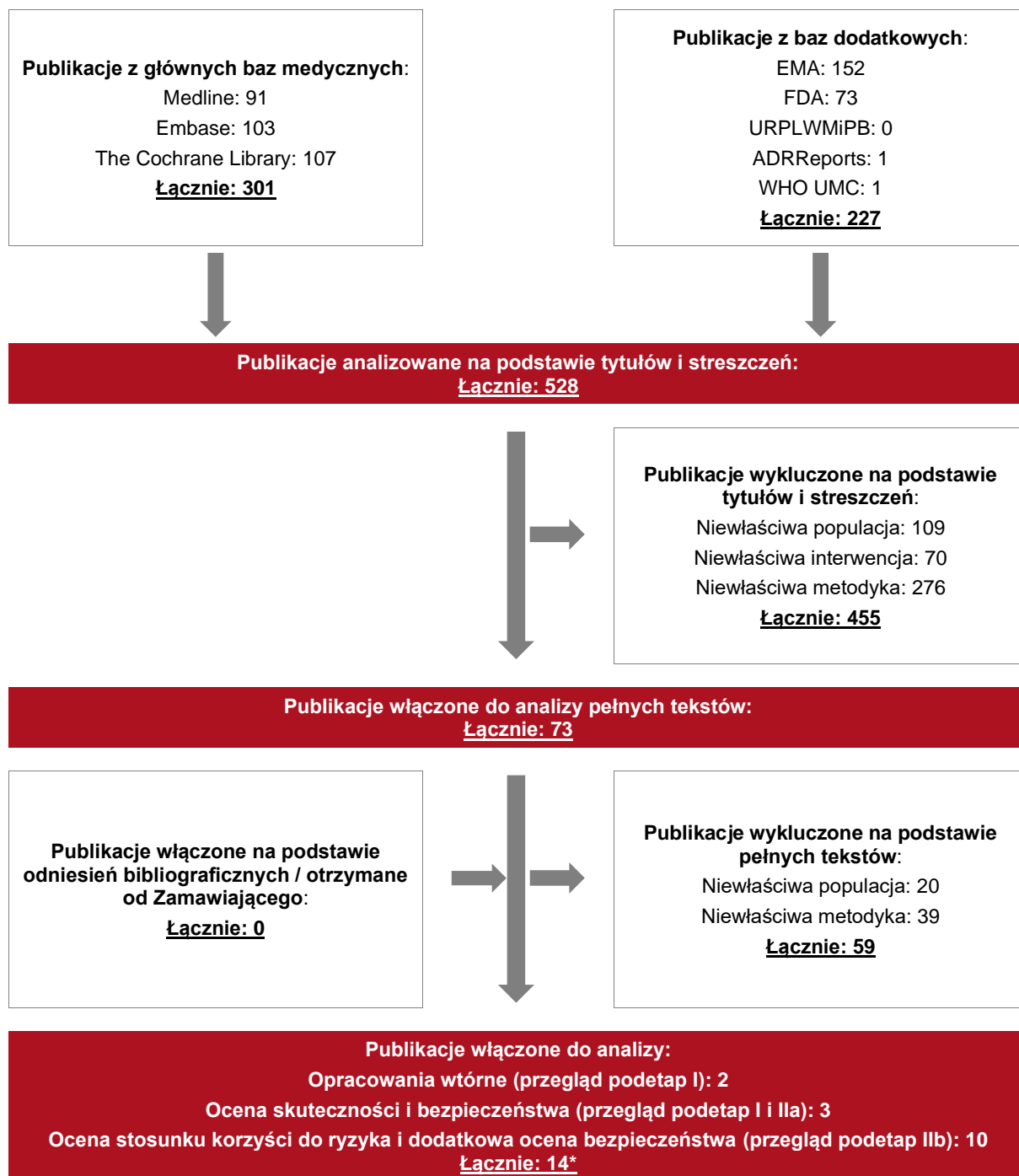
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>11</sup> (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6

---

<sup>11</sup>preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



\*dokument EMA 2017 uwzględniono zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

---

### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Krause 2018* i *McDonagh 2017*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym kariprazyny) w leczeniu chorych na schizofrenię (w tym chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi). Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w 2017 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 7.3 i 7.4.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Németh 2017*, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem rysperydonu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Dodatkowo do analizy włączono także publikację *Fleischhacker 2019* oraz dokument *EMA 2017*, zawierające dodatkowe wyniki do badania *Németh 2017*.

Populacja chorych włączonych do badania *Németh 2017* to dorośli chorzy na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi. Schizofrenię zdiagnozowano u tych chorych na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (Podręcznik Diagnostyki i Statystyki Zaburzeń Psychiczych, wersja czwarta) i potwierdzono za pomocą SCI (ustrukturyzowany wywiad kliniczny) co najmniej 2 lata przed udziałem chorego w badaniu (średnio 12 lat wcześniej). Do badania włączono chorych, u których występowała od co najmniej 6 miesięcy stabilna postać choroby (tj. brak hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych, zaostrzeń lub ubezwłasnowolnienia).

Przeważające objawy negatywne definiowano w badaniu jako wynik w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS-FSNS, *PANSS factor score for negative symptoms*) dla objawów negatywnych wynoszący  $\geq 24$  punkty i wynik wynoszący  $\geq 4$  punkty dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS dla objawów negatywnych (N1: afekt blady, N4: bierno-

---

apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli, N6: brak spontaniczności/płynności w rozmowie). Kryterium wykluczenia chorych z udziału w badaniu stanowił wynik wynoszący  $\geq 19$  punktów w części opisującej objawy pozytywne skali PANSS –FSPS, (*PANSS factor score for positive symptoms*). Przeważające objawy negatywne utrzymywały się u chorych włączonych do badania od co najmniej 6 miesięcy. Objawy negatywne były więc przetrwałe. Z udziału w badaniu wykluczono chorych z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak depresja o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem.

Badanie *Németh 2017* zostało przeprowadzone w 66 ośrodkach w 11 krajach Europy. Faza podwójnie zaślepią trwała w badaniu 26 tygodni (2.-tygodniowa faza ustalenia dawki oraz 24.-tygodniowy okres kontynuacji leczenia) a następnie prowadzono dodatkową 2-tygodniową obserwację chorych w ramach oceny bezpieczeństwa. W badaniu porównywano podawaną doustnie kariprazynę (zakres dawek 1,5-6 mg, dawka docelowa 4,5 mg) z doustnie stosowanym rysperydonem (zakres dawek 2-6 mg, dawka docelowa 4 mg). Oba leki stosowano w monoterapii.

Jak wskazano powyżej, w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie dotyczące porównania ocenianej interwencji względem refundowanego komparatora, stanowiącego praktykę kliniczną tj. rysperydonu. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo KAR względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. olanzapiny i aripiprazolu, we wnioskowanej populacji chorych. Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ]. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* rysperydon jest jednym najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych. Lek ten jest zalecany w leczeniu chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych przez wytyczne *PTP 2019* [Analiza problemu decyzyjnego]. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych wskazanych komparatorów tj. olanzapiny i aripiprazolu nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy. Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie

---

niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego. W związku z powyższym odstąpiono w ramach niniejszej analizy od wyszukiwania badań klinicznych dla pozostałych wskazanych komparatorów (szczegółowo kwestię tą omówiono w rozdziale 6).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania pierwotnego. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.5.



**Tabela 2.**  
**Wstępna charakterystyka badania Németh 2017**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Németh 2017	RCT <sup>12</sup> , podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Okres wprowadzający (ang. <i>lead-in</i> ) trwał 4 tygodnie, po czym nastąpił podwójnie zaślepienie etap trwający 26 tygodni. Po zakończeniu leczenia, chorych obserwowano w ramach oceny bezpieczeństwa przez kolejne 2 tygodnie.	Chorzy płci męskiej i żeńskiej w wieku 18-65 lat, ze schizofrenią zdiagnozowaną na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (stabilizacja choroby przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym). <sup>13</sup> Przeważające objawy negatywne musiały być obecne	<u>Populacja mITT<sup>15</sup></u> Grupa badana (KAR) N = 227 Grupa kontrolna (RYS) N = 229  <u>Populacja analizowana w ramach oceny bezpieczeństwa<sup>16</sup></u> Grupa badana (KAR) N = 230 Grupa kontrolna (RYS) N = 230	<u>Kariprazyna:</u> p.o. w dawce 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg (dawka docelowa) lub 6 mg raz dziennie	<u>Risperidon:</u> p.o. w dawce 2 mg, 3 mg, 4 mg (dawka docelowa) lub 6 mg raz dziennie
						<b>Uwagi:</b> W trakcie okresu wprowadzającego (ang. <i>lead-in</i> ) chorzy przyjmowali dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne, po czym w czasie pierwszych dwóch tygodni podwójnie zaślepienie etapu badania ustalano stopniowo odpowiednią dla danego chorego dawkę leku badanego, jednocześnie odstawiając przyjmowany wcześniej lek przeciwpsychotyczny. Od 0. do 6. dnia po randomizacji chorzy przyjmowali 1,5 mg KAR lub 2 mg RYS na dobę. Od 7. do 13. dnia wszyscy chorzy otrzymywali 3 mg KAR lub 3 mg RYS na dobę, w zależności od grupy, a następnie 14. dnia chorzy otrzymali docelową	

<sup>12</sup>randomizowane badanie kliniczne

<sup>13</sup>np. brak hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych, ostrych nawrotów lub ubezwłasnowolnienia

<sup>15</sup>wyniki dotyczące skuteczności podano dla zmodyfikowanej populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i którzy mieli przynajmniej jedną ocenę w skali PANSS-FSNS po rozpoczęciu leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepieniej

<sup>16</sup>populację analizowaną w ramach oceny bezpieczeństwa definiowano jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				od co najmniej 6 miesięcy <sup>14</sup> .		<p>dawkę badanego leku, czyli 4,5 mg KAR lub 4 mg RYS na dobę.</p> <p>Leczenie dawkami docelowymi kontynuowano przez 24 tygodnie, jednak istniała możliwość jednorazowego wprowadzenia zmian w dawkowaniu w przypadku słabej tolerancji leku lub pogorszenia objawów psychiatrycznych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w szczególnych przypadkach, określonych w protokole badania, dozwolone było stosowanie innych leków psychotropowych – na ogół leki te były jednak niedozwolone.</p>	

<sup>14</sup>stwierdzone na podstawie dokumentacji medycznej chorego lub oceny badaczy. Kryteria włączenia chorych do badania obejmowały: wynik wynoszący  $\geq 24$  punkty w części opisującej objawy negatywne skali PANSS-FSNS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych) i wynik wynoszący  $\geq 4$  punkty w co najmniej dwóch z trzech domen kwestionariusza PANSS opisujących objawy negatywne (afekt blady, bierno-apatyczne wycofanie społeczne oraz brak spontaniczności i płynności w rozmowie) oceniany w czasie badania przesiewowego i okresu *lead-in*. Do badania nie włączano chorych u których wynik w skali PANSS dla objawów pozytywnych wynosił powyżej 19 pkt

---

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Punkty końcowe dla badania włączonego do analizy, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 7.5.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *Németh 2017*.

---

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania *Németh 2017***

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Wynik w skali PANSS-FSNS	<i>Németh 2017</i>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano w badaniu jako zmianę wyniku w skali w PANSS-FSNS po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych. W ramach skali PANSS-FSNS ocena obejmuje następujące domeny: N1 (afekt blady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), G7 (spowolnienie ruchowe) i G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność).</p> <p>Każdy z negatywnych objawów można ocenić w zakresie od 1 do 7 pkt (1 - brak objawów, 7 - najcięższe nasilenie objawów). Wynik całkowity dla skali PANSS-FSNS wynosi od 7 do 49 pkt.</p>	Im wyższy wynik w skali PANSS-FSNS tym większe nasilenie choroby i mniejsza skuteczność leczenia.	W zależności od przyjętego punktu odniesienia, MCID (minimalna różnica istotna klinicznie) dla wyniku w skali PANSS-FSNS mieści się w zakresie od 2,2 do 3,8 pkt (co odpowiada zmianie wyniku o 8%-14%) lub od -4,0 do -6,7 pkt (co odpowiada zmianie wyniku o 18%-24%) [Barabassy 2019].
Odpowiedź w skali PANSS-FSNS	<i>Németh 2017</i>	<p>Odpowiedź w skali PANSS-FSNS oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. Odpowiedź na leczenie w skali PANSS-FSNS zdefiniowano jako <math>\geq 20\%</math> obniżenie wyniku względem wartości początkowych 26. tygodniu leczenia.</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> w badaniu oceniano odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 30% w stosunku do wyniku początkowego.</p>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	Dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie różnica między grupami wynosząca co najmniej 10% uważana jest za istotną klinicznie [Németh 2017].
Wynik w skali oceny funkcjonowania osobistego i społecznego (PSP)	<i>Németh 2017</i>	<p>W badaniu jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę całkowitego wyniku w skali PSP po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych. Wynik całkowity mieści się w zakresie od 1 do 100 pkt.</p> <p>Stopień nasilenia trudności oceniany jest jako: brak trudności, łagodny, obecność nieznacznych trudności, znaczne trudności, ciężki, bardzo ciężki. Skala ta została zwalidowana u chorych</p>	<p>Wyższy wynik całkowity oznacza lepsze funkcjonowanie chorego i większą skuteczność leczenia.</p> <p>W przypadku oceny w poszczególnych</p>	10-punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne dla chorych zarówno w ostrej, jak i stabilnej fazie schizofrenii i uważany jest za MCID [Morosini 2000, CADTH 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>na schizofrenię, zarówno podczas zaostrzenia objawów, jak i w stabilnej fazie choroby.</p> <p><u>Wyniki przedstawione są w następujących przedziałach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100-91 pkt – doskonałe funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach;</li> <li>• 90-81 pkt – dobre funkcjonowanie w 4 głównych obszarach, obecność jedynie powszechnych problemów lub trudności;</li> <li>• 80-71 pkt – łagodne trudności w co najmniej 1 obszarze a-c;</li> <li>• 70-61 pkt – manifestacja trudności (nieznaczących) w co najmniej 1 obszarze a-c lub łagodne trudności w obszarze d;</li> <li>• 60-51 pkt – znaczące trudności w 1 obszarze a-c lub manifestacja trudności w obszarze d;</li> <li>• 50-41 pkt – znaczące trudności w co najmniej 2 obszarach lub trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 1 obszarze a-c, z/bez trudności w obszarze d;</li> <li>• 40-31 pkt – trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 1 obszarze i znaczące trudności w co najmniej 1 obszarze a-c lub znaczące trudności w obszarze d;</li> <li>• 30-21 pkt – trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 2 obszarach a-c lub trudności o ciężkim stopniu nasilenia w obszarze d, z /bez trudności w obszarach a-c;</li> <li>• 20-11 pkt – trudności o ciężkim stopniu nasilenia we wszystkich obszarach z/bez trudności w obszarze dotyczącym funkcjonowania ogólnego;</li> <li>• 10-1 pkt – brak niezależności w zakresie podstawowego funkcjonowania, zachowania ekstremalne, brak zagrożenia dotyczącego przeżycia lub ryzyko zgonu z powodu niedożywienia, odwodnienia bądź zakażenia [Morosini 2000].</li> </ul> <p>W badaniu oceniano także zmianę wyniku w skali PSP w domenach dotyczących dbania o siebie, aktywności użytecznych społecznie, relacji osobistych i społecznych,</p>	<p>domenach korzystny jest niższy wynik.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		niepokojących i agresywnych zachowań. Wynik w domenach skali PSP oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności w 6 - punktowej skali, gdzie 0. oznacza brak objawów, a 6. - bardzo ciężkie nasilenie objawów.		
Poprawa wyniku w skali PSP	Németh 2017	W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano w badaniu częstość występowania >10 pkt poprawy wyniku ogólnego w skali PSP i zmiany wyniku w skali PSP do wyższej kategorii.	Im większa częstość występowania poprawy wyniku tym większa skuteczność leczenia.	
Wynik w skali CGI-S	Németh 2017	<p>Wynik w skali CGI (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego) oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. W ramach skali CGI-S ocenia się nasilenie objawów (ang. <i>Scale Severity</i>).</p> <p>W skali CGI-S badający odpowiada na 1 pytanie dotyczące aktualnego stopnia nasilenia choroby psychicznej u chorego. Stopień nasilenia oceniany jest w 7-punktowej skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 1 – prawidłowe funkcjonowanie, brak choroby;</li> <li>* 2 – chory jest na pograniczu choroby psychicznej;</li> <li>* 3 – choroba o łagodnym stopniu nasilenia;</li> <li>* 4 – choroba o umiarkowanym stopniu nasilenia;</li> <li>* 5 – choroba o znaczącym nasileniu;</li> <li>* 6 – choroba o ciężkim stopniu nasilenia;</li> <li>* 7 – wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby [Busner 2007].</li> </ul> <p>Ocena opiera się na zaobserwowanych i zgłoszonych objawach, zachowaniu chorego i jego funkcjonowaniu w ciągu ostatnich siedmiu dni. Jako że objawy i zachowanie mogą zmieniać się w przeciągu tygodnia, wynik powinien odzwierciedlać średni poziom nasilenia objawów choroby w tym okresie [Busner 2007].</p>	Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby i mniejsza skuteczność leczenia.	Najmniejszą zmianę istotną klinicznie dla skali CGI-S określono jako 1 punkt [CADTH 2017].
Poprawa wyniku w skali CGI-S	Németh 2017	W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano w badaniu częstość występowania poprawy wyniku w skali CGI-S (poprawa o $\geq 1$ . pkt).	Im większa częstość występowania poprawy wyniku tym większa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik w skali CGI-I	Németh 2017	<p>Wynik w skali CGI (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego) oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. W ramach skali CGI-I ocenia się stopień poprawy (ang. <i>Scale Improvement</i>) u chorych.</p> <p>W skali CGI-I ocenia się aktualny stan chorego względem jego stanu przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wykonywana jest w 7-punktowej skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – bardzo duża poprawa;</li> <li>• 2 – znaczna poprawa;</li> <li>• 3 – niewielka poprawa;</li> <li>• 4 – brak zmian;</li> <li>• 5 – niewielkie pogorszenie;</li> <li>• 6 – znaczne pogorszenie;</li> <li>• 7 – bardzo duże pogorszenie [Busner 2007].</li> </ul>	Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby.	Za najmniejszą istotną poprawę wyniku na skali CGI-I uznaje się zmianę o 3 punkty [Barabassy 2019].
Poprawa wyniku w skali CGI-I	Németh 2017	W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano w badaniu częstość występowania poprawy wyniku w skali CGI-I („bardzo duża poprawa” – wynik wynoszący 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik wynoszący 2 pkt).	Im większa częstość występowania poprawy wyniku tym większa skuteczność leczenia.	
Ogólny wynik w skali PANSS	Németh 2017	<p>W badaniu oceniano zmianę całkowitego wyniku w skali PANSS po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych. Skala PANSS pozwala na ocenę pozytywnych i negatywnych objawów psychopatologicznych. Jest to rozbudowana, 30-punktowa skala służąca do badania dwuwymiarowego modelu zespołu schizofrenicznego [Wciórka 1998].</p> <p>Zakres wartości dla ogólnego wyniku skali PANSS wynosi od 30 do 210 pkt.</p>	Niższy wynik jest korzystny.	<p>Za najmniejszą istotną klinicznie zmianę ogólnego wyniku w skali PANSS przyjmuje się zmianę w zakresie od 4,25 do 8,30 pkt [Leddy-Stacy 2016]</p> <p>Według innego źródła MCID dla podskali objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS wynosi ok. 15 punktów lub 34% wartości wyjściowej [Hermes 2012].</p>
Wynik w skali PANSS – podskala dotycząca objawów negatywnych	Németh 2017	<p>Wynik w podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. Podskala PANSS dotycząca objawów negatywnych obejmuje następujące domeny: N1 (afekt błady), N2 (wycofanie</p>	Niższy wynik jest korzystny	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli), N5 (zaburzenia myślenia abstrakcyjnego), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), N7 (myślenie stereotypowe). Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt.		
Wynik w skali PANSS – podskala dotycząca objawów pozytywnych	Németh 2017	Wynik w podskali PANSS dotyczącej objawów pozytywnych oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. Podskala PANSS dotycząca objawów pozytywnych obejmuje następujące domeny: P1 (urojenia), P2 (dezorganizację pojęciową), P3 (omamy), P4 (pobudzenie), P5 (postawę wielkościową), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość), P7 (wrogość). Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt.	Niższy wynik jest korzystny	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Wynik w skali PANSS – podskala dotycząca oceny psychopatologicznej	Németh 2017	Podskala PANSS dotycząca oceny psychopatologicznej obejmuje następujące domeny: G1 (troskę o zdrowie), G2 (lęk), G3 (poczucie winy), G4 (napięcie), G5 (manieryzm i przyjmowanie pozy), G6 (depresyjność), G7 (spowolnienie ruchowe), G8 (brak współpracy), G9 (niezwykłe treści myśli), G10 (dezorientację), G11 (zaburzenia uwagi), G12 (brak krytycyzmu), G13 (zaburzenia woli), G14 (osłabienie kontroli impulsów), G15 (zaabsorbowanie wewnętrzne), G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych). Wynik mieści się w zakresie od 16 do 112 pkt.	Niższy wynik jest korzystny	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Wynik w skali PANSS – czynniki pochodne dla objawów negatywnych i poznawczych	Németh 2017	W badaniu oceniano następujące domeny: awolicję, zachowania aspołeczne Liemburga, deficyt ekspresyjny Liemburga, deficyt ekspresyjny Khana, pięciokątny model struktury, dezorganizację myślową Mardera, funkcjonowanie prospołeczne i podskalę poznawczą Meltzera	Niższy wynik jest korzystny.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik w skali PANSS – czynniki Mardera	Németh 2017	W badaniu oceniano następujące czynniki: lęk/depresja, niekontrolowana wrogość / pobudzenie, objawy pozytywne.	Niższy wynik jest korzystny	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Wynik w skali PANSS-FSPS	Németh 2017	W badaniu oceniono zmianę wyniku w skali PANSS-FSPS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów pozytywnych) w 26. tygodniu leczenia względem wartości początkowych. W ramach skali PANSS-FSPS ocena obejmuje następujące domeny: P1 (urojenia), P3 (omamy), P5 (postawę wielkościową), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość) oraz G9 (niezwykłe treści myśli). Wynik mieści się w zakresie od 5 do 35 pkt.	Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Wynik w skali CDSS	Németh 2017	W badaniu oceniano zmianę wyniku w skali CDSS (skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię) w 26. tygodniu leczenia względem wartości początkowych. Skala ta składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0. do 3. pkt, gdzie 0. oznacza brak danego objawu a 3. objaw o ciężkim stopniu nasilenia. W skali CDSS oceniane są następujące pozycje: depresja subiektywna, poczucie beznadziejności, autodeprecjacja, poczucie winy, wina patologiczna, poranna depresja, wczesne budzenie się, samobójstwo, depresja obserwowana [CDSS].	Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby.	MCID dla skali CDSS wynosi 1,3 pkt [Amri 2014]
Wynik w skali SAS	Németh 2017	Skala oceny Simpsona i Angusa została stworzona w celu oceny poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych. Skala może być stosowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań klinicznych. <u>Ocena obejmuje następujące elementy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chód;</li> <li>• opuszczanie ramion;</li> <li>• wstrząsanie ramionami;</li> <li>• sztywność łokcia;</li> </ul>	Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby.	MCID dla skali SAS wynosi od 0,3 do 0,65 pkt [CADTH 2017]. W badaniu Németh 2017 obecność klinicznie istotnego parkinsonizmu potwierdzano, kiedy badacz wydał taką opinię lub w przypadku kiedy sumaryczny wynik dla pierwszych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>* sztywność nadgarstka;</li> <li>* ruch wahadłowy nóg;</li> <li>* opuszczanie głowy;</li> <li>* objaw opukiwania gładziny (ang. <i>glabella tap</i>);               <ul style="list-style-type: none"> <li>* drżenie;</li> <li>* ślinienie.</li> </ul> </li> </ul> <p>Każdy element oceniany jest w 5-punktowej skali (0. – brak objawu, 4. – natężona obecność nieprawidłowości). Wynik średni uzyskiwany jest przez zsumowanie punktów dla poszczególnych elementów i podzielenie przez 10. Niższy wynik wskazuje na lepszy stan chorego [Simpson 1970]. W badaniu oceniano domeny 1-8. Wynik całkowity dla tych domen mieści się w zakresie od 0 do 32 pkt.</p>		8 domen w skali SAS wynosił >3 pkt.
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	Németh 2017	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>* Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>* Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>* Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie [CTCAE 2010].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>⊕ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE<sup>17</sup> (wersja 4.0) działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊕ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊕ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊕ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊕ 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊕ umiarkowane;</li> <li>⊕ łagodne.</li> </ul>		

<sup>17</sup>powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><u>Ocena bezpieczeństwa w badaniu obejmowała:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zdarzenia niepożądane – odnotowane na każdej wizycie kontrolnej;</li> <li>⊗ wyniki badań laboratoryjnych oraz wyniki dla parametrów życiowych – badania wykonano w 14. i 26. tygodniu leczenia;</li> <li>⊗ wyniki EKG (elektrokardiografia) – badania wykonano w 14. i 26. tygodniu;</li> <li>⊗ myśli samobójcze – oceniano na podstawie skali oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia;</li> <li>⊗ wynik badania okulistycznego w trakcie wizyty wstępnej oraz w 26. tygodniu leczenia;</li> <li>⊗ wynik w skali BARS (skala akatyzi Barnes) – z każdej wizyty; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wynik w skali SAS – z każdej wizyty.</li> </ul> </li> </ul> <p>Objawy pozapiramidowe oceniano na podstawie zdarzeń niepożądanych i skal oceniających.</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane związane z parkinsonizmem</b> zdefiniowano jako wynik w skali SAS ≤ 3 pkt w chwili rozpoczęcia badania i jako ≥3 pkt w trakcie fazy podwójnie zaślepionej.</p> <p><b>Akatyzję</b> powstałą w czasie leczenia określono jako wynik w skali BARS ≤2 pkt w chwili rozpoczęcia badania oraz &gt;2 pkt w trakcie fazy podwójnie zaślepionej. Skala BARS służy do rozpoznania akatyzi, oceny jej nasilenia oraz monitorowania zmian w objawach.</p>		

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila®* [ChPL Reagila®];
- ⊕ komunikaty PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2018b<sup>18</sup> [PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2018b];
- ⊕ dokument FDA 2019 [FDA 2019];
- ⊕ komunikat FDA z 2017 roku [FDA 2017] i komunikat z 2018 roku [FDA 2018a];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) [ADDReports];
- ⊕ dane z bazy WHO UMC [WHO UMC].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono publikacji opisujących zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kariprazyny stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

---

<sup>18</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

---

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków ██████████ według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8);
- ⊕ z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badania *Németh 2017* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności i/lub p-wartości wskazanych przez autorów publikacji. W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), bez wskazania wartości LSMD, do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności;
- ⊕ w przypadku części punktów końcowych do badania *Németh 2017* w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią bez SE/SD. W takich przypadkach podano w raporcie wartości średnie wskazane przez autorów publikacji a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie 95% CI podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów;
- ⊕ w przypadku danych ciągłych z badania *Németh 2017*, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, obie metody prezentacji wyników są bowiem prawidłowe;
- ⊕ z badania *Németh 2017* przedstawiono w raporcie jedynie dane dla 26 tyg. obserwacji w ramach fazy podwójnie zaślepionej i dane dla dodatkowych 2 tygodni obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa (dane cząstkowe dla krótszych obserwacji nie zostały

---

uwzględnione). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych do których należy schizofrenia;

- ⊕ w przypadku oceny bezpieczeństwa w badaniu *Németh 2017*, kiedy w publikacji wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel;
- ⊕ w przypadku badań, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej, a także z publikacji EMA, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji. Wyjątek stanowiły dane przedstawione w publikacji głównej na wykresach, dla których dostępne były wartości liczbowe w publikacji EMA. Uznano, iż wyniki z dokumentu EMA w tym przypadku będą bardziej wiarygodne niż wartości odczytane z wykresów.

Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 7.5.

### **3.8. Ocena jakości informacji**

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *Németh 2017* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.7 (Tabela 40).

W związku z zastosowaniem zaślepienia, losowego przydziału do grup i ukrycia kodu randomizacji, przedstawieniem utraty chorych, a także prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu wynikające z selekcji, ryzyko związane ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *Németh 2017* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Németh 2017</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Randomizacja została przeprowadzona metodą blokową. Chorych zrandomizowano do grup w stosunku 1:1 za pomocą systemu powiadomienia telefonicznego na zasadzie wybierania tonowego lub za pośrednictwem komputera z dostępem do Internetu.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Każdy chory posiadał numer randomizacyjny i numer identyfikacyjny, na podstawie których sporządzono listę z kodami randomizacyjnymi odpowiadającymi poszczególnym chorym. Randomizacja została przeprowadzona metodą blokową, a wielkość bloku została ustalona przy użyciu interaktywnego systemu i pozostała zaślepiona do momentu ujawnienia kodów randomizacji. Po zamknięciu baz danych i odtajnieniu kodów randomizacji potwierdzono, że wielkość bloku wynosiła 4.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepione. Interwencję badaną i rysperydon podawano w postaci kapsułek o jednakowym wyglądzie.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze <sup>19</sup> i personel medyczny .	Niskie ryzyko błędu

<sup>19</sup> W badaniu wskazano, iż aby zminimalizować potencjalną zmienność w zgodności ocen, do oceny punktów końcowych zaangażowano osoby posiadające doświadczenie w badaniach klinicznych i odpowiednie certyfikaty. Spośród 142 osób, które dokonały oceny co najmniej raz w czasie trwania badania 140 (98,6%) stanowili certyfikowani psychiatry oraz 2 (1,4%) lekarze przeszkoleni w ocenie prowadzonej z użyciem skal, które zastosowano w badaniu



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Németh 2017</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wraz z 95% CI. Brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero). W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy autorzy podali jedynie wartość średnią (bez SE, SD czy 95% przedziału ufności), samodzielnie obliczano jedynie wartość MD.

W przypadku badania *Németh 2017*, w analizie skuteczności w raporcie przedstawiono głównie dane dla populacji mITT. Przedstawiono dane ogółem, dane zaobserwowane oraz dane, w których wyniki dla chorych utraconych z badania oszacowano metodą z wykorzystaniem ostatniej dostępnej obserwacji chorych (LOCF). Analiza dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego w badaniu została wykonana przez autorów badania metodą MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego poprawa wyniku w skali PANSS-FSNS ( $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych) parametr OR wyniósł 1,62 (95% CI: 1,10; 2,38),

---

oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,62 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła dla tego punktu końcowego 0,11 (95% CI: 0,02; 0,20), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 11% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 5; 50), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy wyniku w skali PANSS-FSNS ( $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych) w czasie 26 tygodni terapii.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia w czasie 26 tygodni terapii w badaniu *Németh 2017* parametr OR wyniósł 0,71 (95% CI: 0,22; 2,26), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 71% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95% CI: -0,04; 0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano

---

---

wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

### 3.10. Ocena skuteczności KAR względem RYS

Analizę skuteczności KAR względem RYS u dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, przeprowadzono na podstawie wyników badania *Németh 2017*. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *Németh 2017* z publikacji *Fleischhacker 2019* i dokumentu *EMA 2017*.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ wynik w skali PANSS-FSNS;
- ⊕ wynik w skali PSP;
- ⊕ wynik w skali CGI;
- ⊕ wynik w skali PANSS;
- ⊕ wynik w skali CDSS;
- ⊕ wynik w skali SAS.

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w badaniu dla populacji mITT tj. wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i którzy mieli przynajmniej jedną ocenę w skali PANSS-FSNS po rozpoczęciu leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 3.10.1. Wynik w skali PANSS-FSNS

W ramach skali PANSS-FSNS ocena obejmuje następujące domeny: N1 (afekt blady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), G7 (spowolnienie ruchowe) i G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność). Każdy z negatywnych objawów można ocenić w zakresie od 1 do 7 pkt (1 – brak objawów, 7 – najcięższe nasilenie objawów). Im wyższy wynik w skali PANSS-FSNS tym większe nasilenie choroby.

---

---

### 3.10.1.1. Zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Németh 2017*, była zmiana ogólnego wyniku w skali PANSS-FSNS zaobserwowana do 26. tygodnia leczenia lub do zakończenia leczenia, względem wartości otrzymanej na początku badania, analizowana w zmodyfikowanej populacji ITT.

Analizę wykonano za pomocą metody MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym). Dodatkowo w badaniu dla tego punktu końcowego przedstawiono wyniki analizy dla zaobserwowanych przypadków i wyniki analizy wrażliwości wykonanej metodą ANCOVA/LOCF (metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego).

W badaniu *Németh 2017* w grupie stosującej KAR zmiana ogólnego wyniku w skali PANSS-FSNS (obliczona metodą MMRM) w 26. tygodniu leczenia względem wartości początkowej była większa niż w grupie kontrolnej (wynosiła średnio odpowiednio 8,90 i 7,44 pkt), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Według autorów badania średnia zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej już od 14. tygodnia badania.

Analiza wrażliwości dla obserwowanych przypadków i analiza wykonana metodą ANCOVA/LOCF potwierdziła wyniki analizy metodą MMRM (różnica między grupami dla zmiany wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowej także była statystycznie istotna na korzyść kariprazyny).

Według wyników analizy *post-hoc* przedstawionej w publikacji *Fleischhacker 2019*, w przypadku poszczególnych domen skali PANSS-FSNS zmiana wyniku była w każdym przypadku większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami dla domeny afekt blady, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli, aspołeczność była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Dla domeny brak spontaniczności/płynności w rozmowie i spowolnienie ruchowe nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szacowana wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PANSS-FSNS wynosiła według autorów badania 0,31 (analiza *post-hoc*). Według autorów badania efekt ten jest klinicznie istotny w

---

---

odniesieniu do leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do placebo (PLC). W związku z tym, że w badaniu skuteczność terapii KAR porównywano ze skutecznością leczenia aktywnego komparatora (RYS) z udowodnionym przeciwpsychotycznym działaniem, rozmiar efektu otrzymany w tym badaniu może sugerować (według autorów badania) nawet większe znaczenie kliniczne.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 6.**  
**Zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS <sup>20</sup>	KAR		RYS		LSMD (95% CI) <sup>#</sup>	IS*	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
Zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych									
Németh 2017	PANSS-FSNS** – analiza metodą MMRM	26 tyg.	-8,90 (0,3)***	227	-7,44 (0,4)***	229	-1,46 (-2,39; -0,53)	TAK p=0,0022 <sup>#</sup>	
	PANSS-FSNS** – zaobserwowane przypadki		-9,3 (4,72) <sup>##</sup>	175 <sup>###</sup>	-7,9 (5,30) <sup>##</sup>	178 <sup>###</sup>	-1,40 (-2,45; -0,35) <sup>^</sup>	TAK p=0,003 <sup>#</sup>	
	PANSS-FSNS** – analiza metodą ANCOVA/LOCF		-8,2 (4,99) <sup>##</sup>		-6,9 (5,34) <sup>##</sup>		-1,32 (-2,19; -0,46)	TAK p=0,003 <sup>#</sup>	
Németh 2017 (Fleischhacker 2019) <sup>^^</sup>	PANSS-FSNS – domeny**		Afekt błady	-1,50 (0,06) <sup>^^^</sup>	227	-1,19 (0,06) <sup>^^^</sup>	229	-0,29 (b/d)	TAK p<0,01 <sup>#</sup>
	Wycofanie emocjonalne		-1,24 (0,05) <sup>^^^</sup>	-1,00 (0,06) <sup>^^^</sup>		-0,24 (b/d)		TAK p<0,01 <sup>#</sup>	
	Słaby kontakt z otoczeniem	-1,31 (0,05) <sup>^^^</sup>	-1,06 (0,06) <sup>^^^</sup>	-0,24 (b/d)		TAK p<0,01 <sup>#</sup>			
	Bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli	-1,54 (0,05) <sup>^^^</sup>	-1,31 (0,05) <sup>^^^</sup>	-0,23 (b/d)		TAK p<0,05 <sup>#</sup>			
	Brak spontaniczności/płynności w rozmowie	-1,46 (0,04) <sup>^^^</sup>	-1,31 (0,06) <sup>^^^</sup>	-0,15 (b/d)		NIE <sup>#</sup>			

<sup>20</sup> okres obserwacji



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS <sup>20</sup>	KAR		RYS		LSMD (95% CI) <sup>#</sup>	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Spowolnienie ruchowe		-1,12 (0,05) <sup>^^</sup>		-1,01 (0,06) <sup>^^</sup>		-0,11 (b/d)	NIE <sup>#</sup>
		Czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność		-0,85 (0,06) <sup>^^</sup>		-0,68 (0,06) <sup>^^</sup>		-0,17 (b/d)	TAK p=0,042 <sup>#</sup>

\*określona na podstawie 95% CI lub p-wartości podanej w publikacji

\*\*wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby

\*\*\*parametr SE wskazano na podstawie danych z publikacji EMA 2017

#dane wskazane przez autorów publikacji

##średnia (SD)

###liczba chorych z oceną przeprowadzoną we wskazanym punkcie czasowym

^MD (95% CI) obliczono samodzielnie

^^analiza *post-hoc*

^^^wartość odczytana z wykresu

---

### **3.10.1.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS**

Odpowiedź na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS, zdefiniowaną jako  $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych uzyskało 157 (69,2%) chorych z grupy stosującej KAR i 133 (58,1%) chorych z grupy stosującej RYS (odpowiedź tą oceniano w ramach dodatkowej oceny skuteczności). Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść grupy stosującej KAR.

W badaniu *Németh 2017* odnotowano także, iż 113 (49,8%) chorych z grupy KAR i 83 (36,2%) chorych z grupy RYS uzyskało odpowiedź na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych (odpowiedź tą oceniano w ramach analizy *post-hoc*). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Niska wartość parametru NNT wynosząca 8 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 7.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie w skali PANSS-FSNS</b>										
Németh 2017	Poprawa wyniku w skali PANSS-FSNS (≥20% obniżenie wyniku względem wartości początkowych)	26 tyg.	157 (69,2)	227	133 (58,1)	229	1,62 (1,10; 2,38)	0,11 (0,02; 0,20)	10 (5; 50)	TAK p=0,0022**
	Poprawa wyniku w skali PANSS-FSNS (≥30% obniżenie wyniku względem wartości początkowych)*		113 (49,8)		83 (36,2)		1,74 (1,20; 2,54)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK p=0,0033**

\*analiza *post-hoc* (populacja mITT)

\*\*p-wartość podana w publikacji

---

### 3.10.2. Wynik w skali PSP

Skala PSP służy do oceny funkcjonowania osobistego i społecznego chorych. Została ona zwalidowana u chorych na schizofrenię, zarówno podczas zaostrzenia objawów, jak i w stabilnej fazie choroby. Stopień nasilenia trudności w funkcjonowaniu oceniany jest jako: brak trudności, łagodny, obecność nieznacznych trudności, znaczne trudności, ciężki lub bardzo ciężki. Wynik całkowity mieści się w zakresie od 1 do 100 pkt. Wyższy wynik całkowity oznacza lepsze funkcjonowanie chorego i większą skuteczność leczenia. W przypadku oceny w poszczególnych domenach korzystny jest niższy wynik.

#### 3.10.2.1. Zmiana wyniku w skali PSP

W badaniu *Németh 2017* drugorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności była zmiana ogólnego wyniku w skali PSP w 26. tygodniu badania względem wartości początkowych, analizowana przy użyciu metody MMRM. Zmiana ogólnego wyniku w skali PSP w 26. tygodniu badania była większa w grupie stosującej KAR (14,30 pkt) niż w grupie kontrolnej (9,66 pkt). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Według autorów badania zmiana w wyniku ogólnym w skali PSP względem wartości oznaczonej na początku badania była większa w grupie stosującej KAR już od 10. tygodnia badania.

Wyniki analizy wrażliwości prowadzonej metodą ANCOVA/LOCF także wskazują, iż różnica między grupami w odniesieniu do zmiany ogólnego wyniku w skali PSP względem wartości początkowych była statystycznie istotna na korzyść kariprazyny.

Zmianę wyniku w poszczególnych domenach skali PSP oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w domenie dotyczącej dbania o siebie, użytecznych społecznie aktywności oraz relacji osobistych i społecznych. Wyniki tej analizy sugerują, że poprawa w zakresie przeważających i przetrwałych objawów negatywnych w trakcie leczenia kariprazyną może być związana również ze znaczną poprawą poziomu funkcjonowania chorego w różnych obszarach życia codziennego. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w domenie dotyczącej zachowań niepokojących i agresywnych, co było spodziewane gdyż z badania wykluczono chorych z objawami psychotycznymi lub zachowaniami agresywnymi.

---

---

W publikacji *EMA 2017* wskazano, iż w ramach analizy wrażliwości prowadzonej metodą ANCOVA/LOCF nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w domenie dotyczącej dbania o siebie. Dla domen odnoszących się do użytecznych społecznie aktywności oraz relacji osobistych i społecznych, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść KAR. Dla domeny w dotyczącej zachowania niepokojącego i agresywnego, nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic między grupami (tak samo jak w przypadku analizy metodą MMRM).

Szacowana wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PSP wynosiła według autorów badania 0,48 (analiza *post-hoc*). Efekt ten według autorów badania jest klinicznie istotny w odniesieniu do leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do PLC. W związku z tym, że w badaniu skuteczność terapii KAR porównywano ze skutecznością leczenia aktywnego komparatora z udowodnionym przeciwpsychotycznym działaniem (RYS), rozmiar efektu otrzymany w tym badaniu może sugerować (według autorów badania) nawet większe znaczenie kliniczne. Co więcej, osiągnięcie tak dużego rozmiaru efektu w skali PSP (która to jest skalą zwalidowaną u chorych na schizofrenię) jest istotne ze względu na przywrócenie prawidłowego funkcjonowania chorego, co jest krytycznym czynnikiem powrotu chorego do zdrowia.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 8.**  
**Zmiana wyniku w skali PSP względem wartości początkowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI) <sup>#</sup>	IS*	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
Zmiana wyniku w skali PSP względem wartości początkowych									
Németh 2017	PSP** – analiza metodą MMRM	Wynik ogółem	26 tyg.	14,30 (0,6) <sup>***</sup>	227	9,66 (0,8) <sup>***</sup>	229	4,63 (2,71; 6,56)	TAK p<0,0001 <sup>#</sup>
	PSP** – zaobserwowane przypadki			15,1 (10,94) <sup>##</sup>	175 <sup>###</sup>	11,5 (10,89) <sup>##</sup>	178 <sup>###</sup>	3,60 (1,32; 5,88) <sup>^</sup>	TAK p<0,001 <sup>#</sup>
	PSP** – analiza metodą ANCOVA/LOCF			12,6 (11,53) <sup>##</sup>	218	9,1 (11,39) <sup>##</sup>	225	3,66 (1,71; 5,60)	TAK p<0,001 <sup>#</sup>
	PSP – domeny (analiza metodą MMRM) <sup>^^</sup>			Dbanie o siebie	-0,70 (0,05)	227	-0,50 (0,05)	229	-0,20 (-0,34; -0,06)
		Użyteczne społecznie aktywności		-0,95 (0,05)	-0,60 (0,06)		-0,35 (-0,50; -0,20)		TAK p<0,0001 <sup>#</sup>
		Relacje osobiste i społeczne		-0,85 (0,05)	-0,61 (0,05)		-0,24 (-0,37; -0,10)		TAK p=0,0009 <sup>#</sup>
		Zachowania niepokojące i agresywne		-0,06 (0,01)	-0,04 (0,02)		-0,02 (-0,07; 0,02)		NIE p=0,30 <sup>#</sup>

\*określona na podstawie 95% CI lub p-wartości podanej w publikacji

\*\*wynik ogólny mieści się w zakresie od 1 do 100 (wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie chorego)

\*\*\*parametr SE wskazano na podstawie danych z publikacji *EMA 2017*

<sup>#</sup>dane wskazane przez autorów publikacji

<sup>##</sup>średnia (SD)

<sup>###</sup>liczba chorych z oceną przeprowadzoną we wskazanym punkcie czasowym

<sup>^</sup>MD (95% CI) obliczono samodzielnie

<sup>^^</sup>wynik mieści się w zakresie od 1 do 6 (korzystniejszy jest niższy wynik)

---

### 3.10.2.2. Poprawa wyniku w skali PSP

10-punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne dla chorych zarówno w ostrej, jak i stabilnej fazie schizofrenii i uważany jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie.

Ocenianą w badaniu w ramach analizy *post-hoc*, co najmniej 10-punktową poprawę ogólnego wyniku w skali PSP i zmianę wyniku PSP do wyższej kategorii, odnotowano w badaniu *Németh 2017* w czasie 26 tygodni leczenia częściej w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami w obu przypadkach były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT (wynosząca 7-8) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

---

**Tabela 9.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku w skali PSP**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Poprawa wyniku w skali PSP</b>										
Németh 2017	>10 pkt poprawa wyniku ogólnego w skali PSP*	26 tyg.	126 (57,8)	218**	96 (42,7)	225**	1,84 (1,26; 2,68)	0,15 (0,06; 0,24)	7 (5; 17)	TAK p=0,0010***
	Zmiana wyniku w skali PSP do wyższej kategorii*		150 (68,8)		125 (55,6)		1,76 (1,20; 2,60)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	TAK p=0,00095***

\*analiza *post-hoc* (populacja mITT)

\*\*w publikacji Németh 2017 wskazano N=227 dla grupy KAR oraz N=229 dla grupy RYS, jednakże wartości n oraz odsetków wskazane w publikacji odpowiadają N=218 dla grupy KAR i N=225 dla grupy RYS

\*\*\*p-wartość podana w publikacji



---

### 3.10.3. Wynik w skali CGI

Wynik w skali CGI oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego składa się z 2 pozycji ocenianych przez badającego. W ramach skali CGI-S ocenia się nasilenie objawów (ang. *Scale Severity*). W ramach skali CGI-I ocenia się stopień poprawy (ang. *Scale Improvement*) u chorych.

W skali CGI-S badający odpowiada na 1 pytanie dotyczące aktualnego stopnia nasilenia choroby psychicznej u chorego. Stopień nasilenia choroby oceniany jest w 7-punktowej skali. Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby. Wartość MCID dla skali CGI-S określono na 1 punkt [CADTH 2017]. W skali CGI-I ocenia się aktualny stan chorego względem jego stanu przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wykonywana jest w 7-punktowej skali. Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby. Za najmniejszą istotną poprawę wyniku na skali CGI-I uznaje się zmianę o 3 punkty.

#### 3.10.3.1. Zmiana wyniku w skali CGI

W odniesieniu do zmiany wyniku w skali CGI-I i CGI-S po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, w obu przypadkach wykazano między grupami różnice istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 10.**  
**Zmiana wyniku w skali CGI względem wartości początkowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI) <sup>***</sup>	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali CGI względem wartości początkowych								
Németh 2017	CGI-S*	26 tyg.	-0,95 (0,05)	227	-0,74 (0,05)	229	-0,21 (-0,36; -0,06)	TAK p=0,0052 <sup>^</sup>
	CGI-I**		2,53 (0,07)		2,89 (0,07)		-0,37 (-0,55; -0,19)	TAK p<0,0001 <sup>^</sup>

\*1 – prawidłowe funkcjonowanie, brak choroby, 7 – wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby

\*\*1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 oznacza bardzo duże pogorszenie

\*\*\*wartość wskazana przez autorów publikacji

<sup>^</sup>p-wartość podana w publikacji

---

### 3.10.3.2. Poprawa wyniku w skali CGI

W badaniu *Németh 2017* w czasie 26 tygodni leczenia, poprawa wyniku w skali CGI-I definiowana jako „bardzo duża poprawa” – wynik wynoszący 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik wynoszący 2 pkt, wystąpiła u około 49% chorych w grupie badanej i około 34% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT wynosząca 8 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Poprawa wyniku w skali CGI-S o  $\geq 1$  pkt również występowała częściej w grupie stosującej KAR (63%) niż w grupie otrzymującej RYS (55%). Według p-wartości wskazanej przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p=0,036$ )<sup>21</sup>.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

---

<sup>21</sup> Według obliczeń własnych różnica między grupami nie była istotna statystycznie

---

**Tabela 11.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku w skali CGI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali CGI										
Németh 2017	Poprawa wyniku w skali CGI-I („bardzo duża poprawa” – wynik wynoszący 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik wynoszący 2 pkt)*	26 tyg.	110 (48,5)	227	78 (34,1)	229	1,82 (1,25; 2,65)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK p=0,0003**
	Poprawa wyniku w skali CGI-S (poprawa o ≥1 pkt)*		143 (63,0)		126 (55,0)		1,39 (0,96; 2,02)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	TAK***

\*analiza *post-hoc* (populacja mITT)

\*\*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*\*według p-wartości wskazanej przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie (p=0,036). Według obliczeń własnych różnica między grupami nie była istotna statystycznie

### 3.10.4. Wynik w skali PANSS

Wynik w skali PANSS oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. Skala PANSS pozwala na ocenę pozytywnych i negatywnych objawów psychopatologicznych. Za najmniejszą istotną klinicznie zmianę ogólnego wyniku w skali PANSS przyjmują się zmianę w zakresie od 4,25 do 8,30 pkt. Według innego źródła MCID dla podskali objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS wynosi ok. 15 punktów lub 34% wartości wyjściowej.

W badaniu *Németh 2017* średnia zmiana ogólnego wyniku w skali PANSS, wyniku w podskali dotyczącej objawów pozytywnych (ogółem) i podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej (ogółem) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dla ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych wykazano, iż zmiana wyniku po 26 tygodniach leczenia była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. W badaniu *Németh 2017* (publikacja *Fleischhacker 2019*) wskazano, iż różnica między rozważanymi grupami, w przypadku wyników dla poszczególnych elementów podskali dotyczącej objawów negatywnych, była w większości przypadków istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR (w tym dla afektu bladego, wycofania emocjonalnego, słabego kontaktu z otoczeniem i bierno-apatycznego wycofania społecznego- brak energii i woli). Wyjątek stanowiły domeny dotyczące braku spontaniczności/płynności w rozmowie i myślenia stereotypowego, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej skali PANSS, zmiany wyniku w poszczególnych domenach do 26 tygodnia trwania badania względem wartości początkowych były małe i ogólnie zbliżone między grupami. Istotne różnice między grupami zaobserwowano tylko w 2 elementach podskali: czynnym unikaniu kontaktów społecznych – aspołeczności (na korzyść kariprazyny w stosunku do rysperydonu ( $p=0,042$ )) oraz poczuciu winy (na korzyść rysperydonu w stosunku do kariprazyny ( $p=0,048$ )).

Różnica między rozważanymi grupami, w przypadku wyników dla poszczególnych elementów podskali dotyczącej objawów pozytywnych była nieistotna statystycznie.

---

W badaniu *Németh 2017* (publikacja *Fleischhacker 2019*) wskazano, iż różnica pomiędzy grupami dla zmiany wyniku po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych we wszystkich analizowanych elementach skali PANSS dotyczących czynników pochodnych dla objawów negatywnych i poznawczych, była istotna statystycznie na korzyść kariprazyny.

Różnice pomiędzy grupami dla zmiany wyniku w skali PANSS dla czynników Mardera okazały się być nieistotne statystycznie dla każdego z ocenianych elementów podskali.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano także dla zmiany wyniku w skali PANSS-FSPS (dotyczy wyniku ogólnego i poszczególnych domen). Oznacza to, iż wykazana w badaniu poprawa w zakresie objawów negatywnych u chorych stosujących KAR nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów pozytywnych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 12.**  
**Zmiana wyniku w skali PANSS względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali PANSS względem wartości początkowych									
Németh 2017	PANSS – wynik całkowity***			-16,90 (0,80)		-14,80 (0,81)		-2,10 (-4,34; 0,13)	NIE p=0,065^^
	Németh 2017 (Fleischhacker 2019)##	PANSS – podskala dotycząca oceny psychopatologicznej#	Ogółem		-7,14 (0,41)		-6,42 (0,42)		-0,72 (-1,86; 0,43)
Troska o zdrowie				-0,21 (0,05)^		-0,15 (0,05)^		-0,06 (b/d)	NIE^^
Lęk				-0,40 (0,06)^		-0,37 (0,07)^		-0,03 (b/d)	NIE^^
Poczucie winy				-0,15 (0,02)^		-0,21 (0,01)^		0,07 (b/d)	TAK p=0,048^^
Napięcie				-0,32 (0,06)^		-0,34 (0,04)^		0,01 (b/d)	NIE^^
Manieryzm/przyjmowanie pozy			26 tyg.	-0,62 (0,04)^	227	-0,55 (0,04)^	229	-0,07 (b/d)	NIE^^
Depresyjność				-0,21 (0,06)^		-0,20 (0,04)^		-0,01 (b/d)	NIE^^
Spowolnienie ruchowe				-1,12 (0,05)^		-1,01 (0,06)^		-0,11 (b/d)	NIE^^
Brak współpracy				-0,26 (0,03)^		-0,20 (0,03)^		-0,06 (b/d)	NIE^^
Niezwykłe treści myślowe				-0,24 (0,04)^		-0,26 (0,04)^		0,02 (b/d)	NIE^^
Dezorientacja				-0,32 (0,03)^		-0,27 (0,03)^		-0,06 (b/d)	NIE^^
Zaburzenia uwagi				-0,70 (0,06)^		-0,57 (0,05)^		-0,15 (b/d)	NIE^^
Brak krytycyzmu				-0,49 (0,04)^		-0,47 (0,05)^		-0,01 (b/d)	NIE^^

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Zaburzenia woli		-0,82 (0,05)^		-0,68 (0,03)^		-0,15 (b/d)	NIE^^
		Oslabienie kontroli impulsów (drażliwość)		-0,13 (0,03)^		-0,13^(0,03)^		0,00 (b/d)	NIE^^
		Zaabsorbowanie wewnętrzne		-0,50 (0,06)^		-0,51 (0,06)^		0,00 (b/d)	NIE^^
		Czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność		-0,85 (0,06)^		-0,68 (0,06)^		-0,17 (b/d)	TAK p=0,042^^
Németh 2017	PANSS – podskala dotycząca objawów pozytywnych ###	Ogółem		-1,40 (0,21)		-1,41 (0,16)		0,01 (-0,52; 0,54)	NIE p=0,96^^
Németh 2017 (Fleischhacker 2019)##		Urojenia		-0,29 (0,04)^		-0,27 (0,05)^		-0,02 (b/d)	NIE p=0,779^^
		Dezorganizacja pojęciowa		-0,42 (0,05)^		-0,41 (0,04)^		-0,02 (b/d)	NIE p=0,826^^
		Omamy		-0,07 (0,04)^		-0,08 (0,04)^		0,02 (b/d)	NIE p=0,742^^
		Pobudzenie		-0,08 (0,04)^		-0,13 (0,04)^		0,05 (b/d)	NIE p=0,386^^
		Postawa wielkościowa		-0,03 (0,03)^		-0,07 (0,02)^		0,04 (b/d)	NIE p=0,405^^
		Przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość		-0,45 (0,05)^		-0,37 (0,05)^		-0,07 (b/d)	NIE p=0,35^^
		Wrogość		-0,13 (0,02)^		-0,07 (0,03)^		-0,06 (b/d)	NIE p=0,141^^
Németh 2017	PANSS – podskala dotycząca objawów negatywnych^^^	Ogółem		-8,63 (0,32)		-7,16 (0,34)		-1,48 (-2,38; -0,57)	TAK p=0,0015^^
		Afekt błdy		-1,50 (0,03)^		-1,19 (0,06)^		-0,29 (b/d)	TAK p<0,01^^



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Németh 2017 (Fleischhacker 2019) <sup>##</sup>	Wycofanie emocjonalne			-1,24 (0,05) <sup>^</sup>		-1,00 (0,06) <sup>^</sup>		-0,24 (b/d)	TAK p<0,01 <sup>^^</sup>
	Słaby kontakt z otoczeniem			-1,31 (0,05) <sup>^</sup>		-1,06 (0,06) <sup>^</sup>		-0,24 (b/d)	TAK p<0,01 <sup>^^</sup>
	Bierno-apatyczne wycofanie społeczne			-1,54 (0,05) <sup>^</sup>		-1,31 (0,05) <sup>^</sup>		-0,23 b/d)	TAK p<0,05 <sup>^^</sup>
	Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego			-0,88 (0,05) <sup>^</sup>		-0,71 (0,05) <sup>^</sup>		-0,17 (b/d)	TAK p<0,05 <sup>^^</sup>
	Brak spontaniczności/płynności w rozmowie			-1,46 (0,04) <sup>^</sup>		-1,31 (0,06) <sup>^</sup>		-0,15 b/d)	NIE <sup>^^</sup>
	Myślenie stereotypowe			-0,87 (0,06) <sup>^</sup>		-0,72 (0,04) <sup>^</sup>		-0,14 (b/d)	NIE <sup>^^</sup>
Németh 2017 (Fleischhacker 2019) <sup>##</sup>	PANSS – czynniki pochodne dla objawów negatywnych i poznawczych <sup>&amp;</sup>								
	Awolicja, zachowania aspołeczne Liemburga <sup>&amp;&amp;</sup>			-3,60* (0,19) <sup>^</sup>		-2,98* (0,13) <sup>^</sup>		-0,63 (b/d)	TAK p=0,004 <sup>^^</sup>
	Deficyt ekspresyjny Liemburga <sup>§</sup>			-6,75* (0,24) <sup>^</sup>		-5,66* (0,23) <sup>^</sup>		-1,09 (b/d)	TAK p=0,004 <sup>^^</sup>
	Deficyt ekspresyjny Khana <sup>\$\$</sup>			-5,36* (0,26) <sup>^</sup>		-4,48* (0,16) <sup>^</sup>		-0,88 (b/d)	TAK p=0,003 <sup>^^</sup>
	Pięciokątny model struktury <sup>\$\$\$</sup>			-9,85* (0,16) <sup>^</sup>		-8,25* (0,26) <sup>^</sup>		-1,60 (b/d)	TAK p=0,003 <sup>^^</sup>
	Dezorganizacja myślowa Mardera <sup>@</sup>			-4,16* (0,24) <sup>^</sup>		-3,53* (0,19) <sup>^</sup>		-0,63 (b/d)	TAK p=0,05 <sup>^^</sup>
	Funkcjonowanie prospołeczne <sup>@@</sup>			-4,94* (0,18) <sup>^</sup>		-4,15* (0,24) <sup>^</sup>		-0,79 (b/d)	TAK p=0,014 <sup>^^</sup>
Podskala poznawcza Meltzera <sup>@@@</sup>			-3,13* (0,19) <sup>^</sup>		-2,60* (0,13) <sup>^</sup>		-0,53 (b/d)	TAK p=0,028 <sup>^^</sup>	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	PANSS – czynniki Mardera <sup>¶</sup>	Depresyjność/lęk <sup>¶¶</sup>		-1,02 (0,11) <sup>^</sup>		-1,13 (0,11) <sup>^</sup>		0,11 (b/d)	NIE p=0,544 <sup>^^</sup>
		Niekontrolowane pobudzenie/wrogość <sup>¶¶¶</sup>		-0,61 (0,09) <sup>^</sup>		-0,56 (0,11) <sup>^</sup>		-0,06 (b/d)	NIE p=0,675 <sup>^^</sup>
		Objawy pozytywne <sup>£</sup>		-2,53 (0,25) <sup>^</sup>		-2,37 (0,23) <sup>^</sup>		-0,17 (b/d)	NIE p=0,610 <sup>^^</sup>
Németh 2017		Ogółem		-1,07 (b/d)		-1,08 (b/d)		0,01 (-0,43; 0,45)	NIE p=0,96 <sup>^^</sup>
Németh 2017 (Fleischhacker 2019) <sup>##</sup>	Wynik w skali PANSS-FSPS <sup>§</sup>	Urojenia		-0,29 (0,04) <sup>^</sup>		-0,27 (0,05) <sup>^</sup>		-0,02 (b/d)	NIE p=0,779 <sup>^^</sup>
		Omamy		-0,07 (0,04) <sup>^</sup>		-0,08 (0,04) <sup>^</sup>		0,02 (b/d)	NIE p=0,742 <sup>^^</sup>
		Postawa wielkościowa		-0,03 (0,03) <sup>^</sup>		-0,07 (0,02) <sup>^</sup>		0,04 (b/d)	NIE p=0,405 <sup>^^</sup>
		Przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość		-0,45 (0,05) <sup>^</sup>		-0,37 (0,05) <sup>^</sup>		-0,07 (b/d)	NIE p=0,35 <sup>^^</sup>
		Niezwykłe treści myślowe		-0,24 (b/d)		-0,26 (b/d)		0,02 <sup>***</sup> (b/d)	NIE <sup>^^</sup>

\*wartość wskazana w publikacji

\*\*określona na podstawie 95% CI lub p-wartości podanej w publikacji

\*\*\*wynik w zakresie od 30 do 210 pkt (korzystniejszy jest niższy wynik)

#w podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej wynik mieści się w zakresie od 16 do 112 pkt (korzystniejszy jest niższy wynik)

##analiza *post-hoc*

###w podskali dotyczącej objawów pozytywnych wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt (korzystniejszy jest niższy wynik)

<sup>^</sup>wartość odczytana z wykresu

<sup>^^</sup>według danych wskazanych w publikacji

<sup>^^^</sup>w podskali dotyczącej objawów negatywnych wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt (korzystniejszy jest niższy wynik)

<sup>£</sup>niższy wynik jest korzystny

&&te same elementy są uwzględnione w czynniku awolucji i zachowaniu aspołecznym Liemburga, czynnika deficytu doświadczalnego Khana i czynnika pobudzenia Fervaha. Czynniki awolucji i zachowania aspołecznego Liemburga i czynniki deficytu doświadczalnego Khana obejmują pozycje: N2, N4 oraz G16, które oznaczają odpowiednio: bierno-apatyczne wycofanie społeczne i aspołeczność

§deficyt ekspresyjny Liemburga obejmuje pozycje: N1, N3, N6, G5, G7 i G13, które oznaczają odpowiednio: afekt blady, słaby kontakt z otoczeniem, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, manieryzm/przymywanie pozy, spowolnienie ruchowe i zaburzenia woli

§§deficyt ekspresyjny Khana znany jest również pod nazwą obniżonej ekspresji Fervaha. Te same elementy są zawarte w czynniku deficytu ekspresyjnym Khana i czynnika obniżonej ekspresji Fervaha. Deficyt ekspresyjny Khana obejmuje pozycje: N1, N3, N6 i G7, które oznaczają odpowiednio: afekt blady, słaby kontakt z otoczeniem, brak spontaniczności/płynności w rozmowie i spowolnienie ruchowe

§§§pięciokątny model struktury obejmuje pozycje: N1, N2, N3, N4, N6, G5, G7, G8, G13 i G14, które oznaczają odpowiednio: afekt blady, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, manieryzm/przymywanie pozy, spowolnienie ruchowe, brak współpracy, zaburzenia woli i osłabienie kontroli impulsów (drażliwość)

@dezorganizacja myślowa Mardera obejmuje pozycje: N5, P2, G5, G10, G11, G13 i G15, które oznaczają odpowiednio: zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, dezorganizację pojęciową, manieryzm/przymywanie pozy, dezorientację, zaburzenia uwagi, zaburzenia woli i zaabsorbowanie wewnętrzne

@@funkcjonowanie prospołeczne obejmuje pozycje: N2, N4, N7, P3, P6 i G16, które oznaczają odpowiednio: wycofanie emocjonalne, bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli, myślenie stereotypowe, omamy, przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość i aspołeczność

@@@podskala poznawcza Meltzera obejmuje pozycje: N5, N7, P2, G10 i G11, które oznaczają kolejno: zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, myślenie stereotypowe, dezorganizację pojęciową, dezorientację i zaburzenia uwagi

†czynniki Mardera do oceny pseudospecyficzności (niższy wynik jest korzystny)

††depresyjność /niepokój obejmuje pozycje: G2, G3, G4 i G6, które oznaczają kolejno: lęk, poczucie winy, napięcie i depresyjność

†††niekontrolowane podekscytowanie/wrogość obejmuje pozycje: P4, P7, G8 i G14, które oznaczają kolejno: pobudzenie, wrogość, brak współpracy i osłabienie kontroli impulsów (drażliwość)

£objawy pozytywne obejmują pozycje: N7, P1, P3, P5, P6, G1, G9 i G12, które oznaczają kolejno: myślenie stereotypowe, urojenia, omamy, postawa wielkościowa, przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość, troska o zdrowie, niezwykle treści myślowe i brak krytycyzmu

\*skala PANSS-FSPS obejmuje: P1 (urojenia), P3 (omamy), P5 (postawa wielkościowa), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość) oraz G9 (niezwykle treści myślowe). Wynik mieści się w zakresie od 5 do 35 pkt. Im wyższy wynik tym większe nasilenie choroby

¥według obliczeń własnych

### 3.10.5. Wynik w skali CDSS

Nasilenie objawów depresyjnych w schizofrenii oceniane jest za pomocą skali CDSS. Skala ta składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0. do 3. pkt, gdzie 0. oznacza brak danego objawu a 3. objaw o ciężkim stopniu nasilenia. W skali CDSS oceniane są następujące pozycje: depresja subiektywna, poczucie beznadziejności, autodeprecjacja, poczucie winy, wina patologiczna, poranna depresja, wczesne budzenie się, samobójstwo, depresja obserwowana [CDSS]. Im wyższy wynik na skali CDSS tym większe nasilenie choroby. Obecność objawów depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu potwierdzano w badaniu, kiedy wynik całkowity w skali CDSS wynosił >6 pkt MCID dla skali CDSS wynosi 1,3 pkt.

Odnotowana w badaniu zmiana ogólnego wyniku w skali CDSS po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych okazała się niewielka i podobna dla kariprazyny i rysperydonu (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie). Oznacza to, iż wykazana w badaniu poprawa w zakresie objawów negatywnych u chorych stosujących KAR nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów depresyjnych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Zmiana wyniku w skali CDSS względem wartości początkowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Németh 2017	Zmiana wyniku w skali CDSS względem wartości początkowych*	26 tyg.	-0,28 (b/d)	227	-0,22 (b/d)	229	-0,06 (-0,33; 0,21)**	NIE p=0,66***

\*punktacja w skali CDSS: od 0. (brak) do 3. pkt (depresja o ciężkim nasileniu)

\*\*wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*\*p-wartość podana w publikacji

### 3.10.6. Wynik w skali SAS

Skala oceny Simpsona i Angusa została stworzona w celu oceny poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych. Skala może być stosowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań klinicznych. Im wyższy wynik na skali SAS tym większe nasilenie choroby. MCID dla skali SAS wynosi od 0,3 do 0,65 pkt.

W badaniu *Németh 2017* obecność klinicznie istotnego parkinsonizmu potwierdzano, kiedy badacz wydał taką opinię lub w przypadku kiedy sumaryczny wynik dla pierwszych 8 domen w skali SAS wynosił >3 pkt.

Odnotowane w badaniu średnie zmiany wyniku w skali SAS po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych dla każdej z ocenianych 8 domen okazały się niewielkie i podobne dla kariprazyny i rysperydonu. Nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie dla poszczególnych domen oraz ogólnego wyniku w skali SAS. Oznacza to, iż wykazana w badaniu poprawa w zakresie objawów negatywnych u chorych stosujących KAR nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów pozapiramidowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Zmiana wyniku w skali SAS względem wartości początkowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<i>Németh 2017</i>	Zmiana wyniku w skali SAS (domeny 1-8) względem wartości początkowych*	26 tyg.	0,01 (b/d)	227	0,05 (b/d)	229	0,05 (-0,21; 0,12)**	NIE p=0,58***

\*punktacja w skali SAS (domeny 1-8): od 0 do 32 pkt (wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby)

\*\*wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*\*p-wartość podana w publikacji

---

### 3.11. Ocena bezpieczeństwa KAR względem RYS

Ocenę bezpieczeństwa KAR względem RYS u dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, przeprowadzono na podstawie wyników badania *Németh 2017*. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane dla badania *Németh 2017* z publikacji *EMA 2017*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono poprzez analizę następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ objawy pozapiramidowe;
- ⊕ parametry laboratoryjne;
- ⊕ parametry oftalmologiczne.

Według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.11.1. Zgon

W badaniu *Németh 2017* w czasie 26 tygodni leczenia odnotowano 1 zgon w grupie kontrolnej (zgon wystąpił w wyniku ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem tj. rakowiaka płuca, nowotworu mózgu oraz przerzutów do śródpiersia), natomiast w grupie badanej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

---

W przypadku dodatkowej 2-tygodniowej obserwacji chorych po zakończeniu leczenia, zarówno w grupie chorych stosujących KAR jak i w grupie chorych stosujących RYS, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania zgonu**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon</b>									
Németh 2017	Zgon	26 tyg.*	0 (0,0)	230	1 (0,4)**	230	0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
		2 tyg.***	0 (0,0)	201	0 (0,0)	205	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

\*okres leczenia (faza podwójnie zaślepienia)

\*\*1 zgon odnotowano u chorego w grupie kontrolnej w 121. dniu badania (stosowanie badanego leku przerwano w 120. dniu badania). Zgon wystąpił w wyniku ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem tj. rakowiaka płuca, nowotworu mózgu oraz przerzutów do śródpiersia

\*\*\*okres dodatkowej obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa (po zakończeniu leczenia)

### 3.11.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły badaniu *Németh 2017* u około 37% chorych stosujących KAR oraz u około 41% otrzymujących RYS. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane</b>									
Németh 2017	Działania niepożądane	28 tyg.	84 (36,5)	230	95 (41,3)	230	0,82 (0,56; 1,19)	-0,05 (-0,14; 0,04)	NIE

### 3.11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Németh 2017* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 3,0% chorych w grupie badanej i w grupie kontrolnej (faza podwójnie zaślepienia). W przypadku 2.-tygodniowej dodatkowej obserwacji chorych, przeprowadzonej w ramach analizy bezpieczeństwa po

---

zakończeniu leczenia, w grupie chorych stosujących KAR ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 2 (1,0%) chorych, natomiast w grupie chorych stosujących RYS, nie odnotowano ani jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W obu przypadkach różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w czasie 28 tygodni obserwacji wystąpiły rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 2,2% vs 3,0% chorych). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze zmianami metabolicznymi takimi jak hiperlipidemia, hiperglikemia lub cukrzyca, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka nie wystąpiły u żadnego chorego.

Schizofrenia wystąpiła u 4 (1,7%) chorych w każdej z grup. Zachowanie samobójcze (próba samobójcza) wystąpiło u 1 (0,4%) chorego w grupie RYS, natomiast w grupie KAR nie odnotowano żadnego przypadku. Różnica między grupami w obu przypadkach wskazanych powyżej nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

---



**Tabela 17.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Németh 2017	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	26 tyg.*	7 (3,0)	230	7 (3,0)	230	1,00 (0,35; 2,90)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		2 tyg.**	2 (1,0)	201	0 (0,0)	205	7,58 (0,47; 121,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	28 tyg.	5 (2,2)	230	7 (3,0)	230	0,71 (0,22; 2,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Németh 2017 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze zmianami metabolicznymi <sup>#</sup>	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Németh 2017	Schizofrenia	26 tyg.	4 (1,7)	230	4 (1,7)	230	1,00 (0,25; 4,05)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zachowania samobójcze (próba samobójcza) <sup>##</sup>		0 (0,0)		1 (0,4)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Németh 2017 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia oka</b>									
Németh 2017 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

\*w grupie badanej odnotowano łącznie 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie kontrolnej 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych

\*\*okres dodatkowej obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa (po zakończeniu leczenia)

<sup>#</sup>jako zmiany metaboliczne rozumiano: hiperlipidemię, hiperglikemię lub cukrzycę

---

##oceniało na podstawie skali oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia. Zachowanie samobójcze (próba samobójcza) była raportowana jako ciężkie zdarzenie niepożądane niepowiązane z leczeniem u jednego chorego stosującego RYS. Badacz uznał, że ciężkie zdarzenia niepożądane ustąpiły w dniu wystąpienia próby samobójczej, jednak chory został przyjęty do szpitala z powodu nasilenia schizofrenii i wycofania się z badania

---

---

### 3.11.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem, w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni, zaobserwowano u 123 (53,5%) chorych w grupie KAR oraz 131 (57,0%) chorych w grupie RYS. Dla 2-tygodniowego okresu dodatkowej obserwacji chorych w ramach analizy bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia, występowanie tych zdarzeń odnotowano u 7 (3,5%) i 3 (1,5%) chorych, odpowiednio z grupy KAR i RYS. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (28. tygodni okresu obserwacji) zaobserwowano u 23 (10,0%) chorych z grupy KAR oraz 27 (11,7%) chorych z grupy RYS. W badaniu *Németh 2017* nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu *Németh 2017* w grupie badanej najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powstałymi w czasie trwania leczenia były bezsenność (9,1% chorych), akatyżja (8,3% chorych), schizofrenia (6,5% chorych), ból głowy i niepokój (5,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej zgłaszano ból głowy (10,4% chorych), bezsenność (10% chorych), senność (5,7%) i akatyżję (5,2%). Dla żadnego z rozpatrywanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>											
Németh 2017	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Wszystkie stopnie nasilenia	26 tyg.*	123 (53,5)	230	131 (57,0)	230	0,87 (0,60; 1,25)	-0,03 (-0,13; 0,06)	NIE	
			2 tyg.**	7 (3,5)	201	3 (1,5)	205	2,43 (0,62; 9,53)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE	
		28 tyg.	Łagodny stopień nasilenia	230	72 (31,3)	230	74 (32,2)	230	0,96 (0,65; 1,42)	-0,01 (-0,09; 0,08)	NIE
			Umiarkowany stopień nasilenia		55 (23,9)		55 (23,9)		1,00 (0,65; 1,53)	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
			Ciężki stopień nasilenia		7 (3,0)		11 (4,8)		0,62 (0,24; 1,64)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia <sup>#</sup>	28 tyg.	23 (10,0)	230	27 (11,7)	230	0,84 (0,46; 1,51)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>											
Németh 2017 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane związane ze zmianami metabolicznymi prowadzące do zgonu <sup>###</sup>		26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia związane ze zmianami metabolicznymi <sup>###</sup>			0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>											
Németh 2017	Bezsenna		26 tyg.	21 (9,1)	230	23 (10,0)	230	0,90 (0,49; 1,68)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE	
	Aktywność			19 (8,3)		12 (5,2)		1,64 (0,77; 3,45)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE	
	Schizofrenia <sup>^</sup>			15 (6,5)		10 (4,3)		1,53 (0,67; 3,49)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Niepokój		13 (5,7)		11 (4,8)		1,19 (0,52; 2,72)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Senność		9 (3,9)		13 (5,7)		0,68 (0,28; 1,62)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
	Myśli samobójcze <sup>##</sup>		2 (0,9)		2 (0,9)		1,00 (0,14; 7,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Németh 2017	Ból głowy		13 (5,7)		24 (10,4)		0,51 (0,26; 1,04)	-0,05 (-0,10; 0,002)	NIE
	Zawroty głowy		4 (1,7)		11 (4,8)		0,35 (0,11; 1,12)	-0,03 (-0,06; 0,002)	NIE
Németh 2017 (EMA 2017)	Napad padaczkowy/drgawki	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia związane z poznaniem		2 (0,9) <sup>^^</sup>		1 (0,4) <sup>^^</sup>		2,01 (0,18; 22,31)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia związane z zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego		9 (3,9) <sup>^^</sup>		9 (3,9) <sup>^^</sup>		1,00 (0,39; 2,57)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
Németh 2017	Zwiększenie odstępu QTcB lub QTcF >500 ms względem wartości początkowej	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Németh 2017 (EMA 2017)	Zwiększenie odstępu QTcB lub QTcF o 30 lub 60 ms względem wartości początkowej		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
Németh 2017	Hipotensja ortostatyczna	26 tyg.	2 (0,9)	230	1 (0,4)	230	2,01 (0,18; 22,31)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
Németh 2017 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia związane z zakrzepicą żył głębokich		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Németh 2017	Zapalenie nosogardzieli	26 tyg.	3 (1,3)	230	7 (3,0)	230	0,42 (0,11; 1,65)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
Németh 2017 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia związane z zatorowością płucną		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Németh 2017	Nudności	26 tyg.	9 (3,9)	230	6 (2,6)	230	1,52 (0,53; 4,34)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Németh 2017	Przerywana sztywność parkinsonowska (tzw. objaw koła zębatego)	26 tyg.	4 (1,7)	230	8 (3,5)	230	0,49 (0,15; 1,65)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Németh 2017	Zmęczenie	26 tyg.	5 (2,2)	230	10 (4,3)	230	0,49 (0,16; 1,45)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Németh 2017 (EMA 2017)	Złośliwy zespół neuroleptyczny		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Hipertermia złośliwa		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>									
Németh 2017	Nieprawidłowe funkcje życiowe (włączając nadciśnienie i niedociśnienie ortostatyczne)	26 tyg.	7 (3,0)	230	5 (2,2)	230	1,41 (0,44; 4,52)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
Németh 2017 (EMA 2017)	Zespół serotoninowy	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

\*w grupie badanej odnotowano łącznie wystąpienie 270 zdarzeń niepożądanych a w grupie kontrolnej 317 zdarzeń niepożądanych

\*\*okres dodatkowej obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia: w grupie badanej odnotowano łącznie wystąpienie 7 zdarzeń niepożądanych a w grupie kontrolnej 3 zdarzeń niepożądanych

\*dodatkowo 1 chory w grupie badanej i 2 chorych w grupie kontrolnej zaklasyfikowanych jako chorzy, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w czasie dodatkowego okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa, było skategoryzowanych inaczej zgodnie z dyspozycją chorego

---

##myśli samobójcze oceniano na podstawie skali oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia

###jako zmiany metaboliczne rozumiano hiperlipidemię, hiperglikemię lub cukrzycę

^według MedDRA nasiloną schizofrenia, zaostrzenia schizofrenii i nawrót schizofrenii

^^liczbę chorych (n) obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji *EMA 2017*

---

---

### 3.11.5. Objawy pozapiramidowe

#### 3.11.5.1. Występowanie objawów pozapiramidowych

Objawy pozapiramidowe o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w badaniu tylko u 1 chorego w grupie kontrolnej (różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

Według autorów badania *Németh 2017* większość zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia, związanych z objawami pozapiramidowymi, uznano za związane z przeprowadzonym leczeniem. Objawy te doprowadziły do przerwania stosowanego leczenia jedynie u 4 (1,7%) chorych otrzymujących kariprazynę i 3 (1,3%) chorych otrzymujących rysperydon (co może sugerować, że objawy te były możliwe do kontrolowania). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Największą częstość występowania odnotowano w badaniu dla zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia związanych z objawami pozapiramidowymi (w tym akatyzzji i nerwowości). Zdarzenia te zaobserwowano u 33 (14,3%) chorych w grupie KAR i 29 (12,6%) chorych w grupie RYS. Drugą największą częstość występowania zanotowano dla akatyzzji powstałej w czasie trwania leczenia (tj. wyniku w skali BARS  $\leq 2$  pkt w chwili rozpoczęcia badania i  $>2$  pkt w czasie oceny w fazie podwójnie zaślepionej). Wystąpiła ona u 27 (11,7%) i 21 (9,1%) chorych odpowiednio w grupach KAR i RYS. W obu przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi występowały z podobną częstością w obu grupach. Dla żadnego z rozpatrywanych zdarzeń nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---



Tabela 19.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi</b>									
Németh 2017	Zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi o ciężkim stopniu nasilenia	26 tyg.	0 (0,0)	230	1 (0,4)*	230	0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi powstałe w czasie trwania leczenia, uważane za powiązane z terapią, prowadzące do przerwania stosowanego leczenia		4 (1,7)		3 (1,3)		1,34 (0,30; 6,05)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi (w tym akatyzyja i nerwowość)		33 (14,3)		29 (12,6)		1,16 (0,68; 1,98)	0,02 (-0,05; 0,08)	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi (z wykluczeniem akatyzyji i nerwowość)		9 (3,9)		14 (6,1)		0,63 (0,27; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
	Akatyzyja		19 (8,3)		12 (5,2)		1,64 (0,77; 3,45)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
	Parkinsonizm powstały w czasie trwania leczenia (wynik w skali SAS ≤3pkt w chwili rozpoczęcia badania i >3 pkt w czasie oceny w fazie podwójnie zaślepionej)		15 (6,5)		22 (9,6)		0,66 (0,33; 1,31)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Aktywność powstała w czasie trwania leczenia (wynik w skali BARS $\leq 2$ pkt w chwili rozpoczęcia badania i $>2$ pkt w czasie oceny w fazie podwójnie zaślepionej)		27 (11,7)		21 (9,1)		1,32 (0,72; 2,42)	0,03 (-0,03; 0,08)	NIE

\*tylko 1 (0,4%) chory z grupy stosującej RYS doświadczył zdarzenia niepożądanego o ciężkim nasileniu, powstałego w czasie trwania leczenia, które było powiązane z objawami pozapiramidowymi; pozostałe zdarzenia zaklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane

---

### **3.11.5.2. Zastosowanie terapii ratującej w związku z wystąpieniem objawów pozapiramidowych**

Stosowanie terapii ratującej, kontrolującej objawy pozapiramidowe w badaniu *Németh 2017* było rzadkie i występowało z podobną częstością w obu grupach. Najczęściej stosowaną terapią ratującą były leki przeciwko chorobie Parkinsona. W grupie chorych stosujących KAR skorzystało z tej terapii 11 (4,8%) chorych, natomiast w grupie chorych stosujących RYS 10 (4,3%) chorych. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 20.**

**Częstość zastosowania terapii ratującej w związku z wystąpieniem objawów pozapiramidowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zastosowanie terapii ratującej w związku z wystąpieniem objawów pozapiramidowych</b>									
<i>Németh 2017</i>	Difenhydramina	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Leki przeciwko chorobie Parkinsona*		11 (4,8)		10 (4,3)		1,11 (0,46; 2,65)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
	Propanolol		3 (1,3)		3 (1,3)		1,00 (0,20; 5,01)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

\*np. chlorowodorek triheksyfenidylu, biperiden

---

### **3.11.6. Parametry laboratoryjne**

Poniższe podrozdziały prezentują szczegółowe wyniki dotyczące zmian występujących w wartościach ocenianych parametrów laboratoryjnych w badaniu *Németh 2017* oraz częstości występowania zmian tych parametrów.

#### **3.11.6.1. Zmiana parametrów laboratoryjnych**

Zaobserwowane w badaniu średnie zmiany w wynikach parametrów laboratoryjnych po 26 tygodniach leczenia nie różniły się znacząco pomiędzy grupami i w większości przypadków różnice te nie były istotne klinicznie i statystycznie. W odniesieniu do zmiany masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wykazano, iż w grupie stosującej KAR odnotowano zmniejszenie masy ciała i wskaźnika BMI a w grupie kontrolnej ich zwiększenie. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR.

Według wskazań autorów badania nie zaobserwowano wyraźnych różnic między grupami w ocenianych parametrach metabolicznych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

---

**Tabela 21.**  
**Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych</b>									
Németh 2017	Biochemia surowicy	26 tyg.*	Stężenie cholesterolu ogółem [mmol/l]	-0,14 (0,87)	209	0,01 (0,80)	200	-0,15 (-0,31; 0,01)	NIE
			Stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości [mmol/l]	-0,03 (0,75)		0,08 (0,72)		-0,11 (-0,25; 0,03)	NIE
			Stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości [mmol/l]	-0,06 (0,23)		-0,05 (0,23)		-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
			Stężenie trójglicerydów [mmol/l]	-0,16 (0,78)	208	-0,04 (0,88)		-0,12 (-0,28; 0,04)	NIE
			Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	0,15 (1,12)	209	0,23 (1,10)	199	-0,08 (-0,30; 0,14)	NIE
			Aktywność kinazy kreatynowej [jednostki/l]	8,49 (135,69)		-13,17 (223,40)		21,66 (-14,35; 57,67)	NIE
			Aktywność aminotransferazy alaninowej [jednostki/l]	-0,39 (19,73)		0,71 (17,90)		-1,10 (-4,75; 2,55)	NIE
			Aktywność aminotransferazy asparaginowej [jednostki/l]	0,24 (10,66)		0,30 (12,79)	200	-0,06 (-2,35; 2,23)	NIE
			Aktywność fosfatazy alkalicznej [jednostki/l]	-1,87 (16,35)		1,66 (25,40)		-3,53 (-7,69; 0,63)	NIE
			Stężenie bilirubiny całkowitej [mmol/l]	0,54 (4,91)		0,30 (5,79)		0,24 (-0,80; 1,28)	NIE

Badanie	Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Funkcje życiowe	Skurczowe ciśnienie krwi mierzone w pozycji leżącej [mmHg]		-0,62 (9,57)	216	-0,26 (9,84)	215	-0,36 (-2,19; 1,47)	NIE
		Rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone w pozycji leżącej [mmHg]		-0,81 (8,59)		-0,03 (7,78)		-0,78 (-2,33; 0,77)	NIE
		Tętno mierzone w pozycji leżącej [bpm]		-0,82 (10,69)		0,94 (10,45)		-1,76 (-3,76; 0,24)	NIE
		Masa ciała [kg]		-0,36 (3,36)		0,64 (3,61)		-1,00 (-1,66; -0,34)	TAK
		Wskaźnik BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		-0,13 (1,19)		0,21 (1,26)		-0,34 (-0,57; -0,11)	TAK
		Obwód w talii [cm]		-0,08 (3,98)	215	-0,12 (4,22)	0,04 (-0,74; 0,82)	NIE	

\*w 26. tygodniu leczenia lub po zakończeniu terapii

---

### **3.11.6.2. Częstość występowania zmiany parametrów laboratoryjnych**

Ponieważ kariprazyna jest blokerem receptora 5-HT<sub>2C</sub> serotoniny u chorych stosujących KAR spodziewanym efektem jest zwiększenie apetytu i masy ciała oraz związane z nimi zmiany metaboliczne.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, iż potencjalnie istotne klinicznie zwiększenie masy ciała (tj. o co najmniej 7%) zaobserwowano w badaniu u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach tj. u 14 (6,1%) chorych z grupy KAR i 17 (7,4%) chorych z grupy RYS. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia związane ze zmianą stężenia kinazy fosfokreatynowej wystąpiły w badaniu *Németh 2017* ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie). Potencjalnie istotne klinicznie zmiany stężenia kinazy fosfokreatynowej tj. stężenie wynoszące >1,5 x górna granica normy (GGN) odnotowaniu w badaniu istotnie częściej w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 4,4% vs 1,0% chorych). Pozostałe potencjalnie istotne klinicznie zmiany stężenia kinazy fosfokreatynowej tj. stężenie wynoszące >1 000 [j./l] lub >5 000 [j./l] występowały zaś ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

---



**Tabela 22.**  
**Częstość występowania zmiany parametrów laboratoryjnych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zmiana parametrów laboratoryjnych</b>										
<i>Németh 2017 (EMA 2017)</i>	Potencjalnie istotne klinicznie zwiększenie masy ciała (tj. o $\geq 7\%$ )	26 tyg.	14 (6,1)*	230	17 (7,4)*	230	0,81 (0,39; 1,69)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia związane ze zmianą stężenia kinazy fosfokreatynowej		3 (1,3)		2 (0,9)		1,51 (0,25; 9,10)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Potencjalnie istotne klinicznie zmiany stężenia kinazy fosfokreatynowej		Kinaza fosfokreatynowa $>1,5$ x GGN	9 (4,4)	2 (1,0)	4,48 (0,95; 20,99)	0,03 (0,002; 0,07)	34 (15; 500)	TAK	
			Kinaza fosfokreatynowa $>1\ 000$ [j./l]	3 (1,5)	3 (1,5)	0,96 (0,19; 4,81)	-0,0006 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
			Kinaza fosfokreatynowa $>5\ 000$ [j./l]	0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

\*obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji *EMA 2017*

### 3.11.7. Parametry oftalmologiczne

#### 3.11.7.1. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku

W badaniu *Németh 2017* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (zarówno w prawym jak i lewym oku). Według autorów badania nie zaobserwowano pomiędzy grupami także różnic istotnych klinicznie.

Według autorów w badaniu *Németh 2017* nie zaobserwowano również żadnych istotnych klinicznie zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego. U większości chorych stwierdzono normalne widzenie kolorów oraz prawidłowe wyniki parametrów fizycznych, zarówno na początku badania jak i w 26. tygodniu leczenia lub po zakończeniu terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 23.**

**Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku względem wartości początkowych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<b>Zmiana wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku</b>								
<i>Németh 2017</i>	Zmiana wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w prawym oku	26 tyg.**	-0,0 (0,2)	199	-0,1 (1,5)	191	0,10 (-0,11; 0,31)	NIE
	Zmiana wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w lewym oku		-0,0 (0,1)		-0,1 (1,5)		0,10 (-0,11; 0,31)	NIE

\*liczba chorych z oceną przeprowadzoną we wskazanym punkcie czasowym

\*\*wskazane wartości poszczególnych parametrów zanotowano w 26. tygodniu leczenia lub w momencie przedwczesnego zakończenia terapii

#### 3.11.7.2. Częstość występowania zaburzeń w parametrach oftalmologicznych

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oczu odnotowano w badaniu u 1,3% chorych w grupie KAR oraz u 1,7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

---

Najczęściej występującym zaburzeniem zaobserwowanym w parametrach oftalmologicznych w grupie badanej była pozytywna zmiana soczewkowa klasy I, którą zaobserwowano u 8 (4,0%) chorych z grupy KAR i 4 (2,1%) chorych z grupy RYS. Pozostałe zdarzenia odnotowano nie częściej niż u 2,0% chorych w grupie badanej. Dla żadnego z analizowanych zdarzeń nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania zaburzeń w parametrach oftalmologicznych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia w parametrach oftalmologicznych</b>										
Németh 2017 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oczu*	26 tyg.	3 (1,3)	230	4 (1,7)	230	0,75 (0,17; 3,37)	-0,0043 (-0,03; 0,02)	NIE	
	Zdarzenia niepożądane związane z oczami wśród chorych z pozytywną lub negatywną zmianą w LOCS III <sup>22**</sup>		1 (0,4)		3 (1,3)		0,33 (0,03; 3,20)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	
	Pozytywna zmiana soczewkowa	26 tyg.***	199 <sup>^</sup>	Klasa I	8 (4,0)	4 (2,1)	193 <sup>^</sup>	1,98 (0,59; 6,68)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
				Klasa II	4 (2,0)	1 (0,5)		3,94 (0,44; 35,56)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
				Klasa III	2 (1,0)	2 (1,0)		0,97 (0,14; 6,95)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
	Negatywna zmiana soczewkowa	26 tyg.***	199 <sup>^</sup>	Klasa I	4 (2,0)	5 (2,6)	193 <sup>^</sup>	0,77 (0,20; 2,92)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
				Klasa II	4 (2,0)	7 (3,6)		0,55 (0,16; 1,89)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
				Klasa III	0 (0,0)	1 (0,5)		0,13 (0,003; 6,61)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

\*żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oczu nie było ciężkim zdarzeniem niepożądanym

\*\*system klasyfikacji zmętnień soczewki III

\*\*\*wskazane wartości poszczególnych parametrów zanotowano w 26. tygodniu leczenia lub po zakończeniu okresu leczenia

<sup>^</sup>liczba chorych z oceną przeprowadzoną w 26. tygodniu leczenia lub po zakończeniu badania

<sup>22</sup> system klasyfikacji zmętnień soczewki III

### 3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2017*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2017*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Reagila® należą:

- ⊕ objawy pozapiramidowe, w tym dyskineza późna;
- ⊕ zwiększenie masy ciała.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2017*:

- ⊕ złośliwy zespół neuroleptyczny;
- ⊕ zmiany metaboliczne (hiperglikemia, dyslipidemia);
- ⊕ zmiany w obrębie narządu wzroku (zmiany soczewkowe i zaćma);
- ⊕ myśli i zachowania samobójcze;
- ⊕ rabdomiolizę;
- ⊕ interakcję z inhibitorami i induktorami CYP3A4;
- ⊕ toksyczność rozwojową i reprodukcyjną [EMA 2017].

Brak jest dokładnych danych na temat stosowania leku m.in. u kobiet w okresie laktacji, chorych powyżej 65. r.ż. oraz chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby [EMA 2017].

W dokumencie wydanym przez EMA w 2017 roku, dotyczącym oceny kariprazyny wskazano, iż wyniki krótkoterminowych badań wykazały klinicznie istotny wpływ kariprazyny w leczeniu objawów psychotycznych schizofrenii. Utrzymanie efektu przy długotrwałym stosowaniu potwierdzono w randomizowanym badaniu dotyczącym wycofania/odstawienia leku.

Leczenie farmakologiczne pozytywnych objawów schizofrenii postępowało wraz z wprowadzeniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, nie istnieje natomiast standardowe leczenie objawów negatywnych. Jak wskazano w dokumencie *EMA 2017*, negatywne objawy mają znaczący wpływ na niepełnosprawność funkcjonalną, obniżoną jakość życia chorych, zwiększone obciążenie chorobami oraz niekorzystne wyniki leczenia, dlatego też wszelkie postępy w leczeniu tych objawów będą miały znaczną wartość. Badanie *RGH-188-005*

(Németh 2017) zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu kariprazyny na objawy negatywne w przebiegu schizofrenii. Wykazano w nim istotną statystycznie różnicę między kariprazyną a rysperydonem zarówno w odniesieniu do poprawy objawów negatywnych, jak i wyniku w skali PSP, jednakże znaczenie kliniczne różnic jest trudne do interpretacji. Oczekuje się, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych będzie znana lekarzom, a wiele z nich ustąpi po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Wyjątki to: zaćma i mało prawdopodobny rozwój zaburzeń nadnerczy, które nie występują powszechnie w przypadku leków antypsychotycznych. Oba zaburzenia mogą ustąpić po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, jednak ich podejrzenie i diagnostyka są utrudnione u chorych ze schizofrenią. Pozytywne zmiany soczewkowe (sugerujące pogorszenie) obserwowano w badaniach długookresowych oraz potwierdzono dowodami wskazującymi na zmniejszenie ostrości widzenia. Na podstawie dostarczonych danych odwracalność zmian soczewkowych nie jest jednoznaczna. Ryzyko wystąpienia zmian soczewkowych i zaćmy będzie dalej analizowane w badaniu bezpieczeństwa po zatwierdzeniu leku do obrotu. Uzgodniono również kilka środków minimalizacji ryzyka, które uznaje się za dopuszczalne na podstawie obecnej wiedzy na temat tego ryzyka [EMA 2017].

Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane związane z rozpatrywaną klasą leków, w badaniach porównawczych częstość występowania akatyzzji była nieco wyższa dla kariprazyny w porównaniu z rysperydonem i arypiprazolem. Mogłoby to mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia przez chorych, ale najprawdopodobniej ryzyko to można zmniejszyć w praktyce klinicznej za pomocą odpowiednich leków. Akatyzzja zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Dane z badań nad schizofrenią w programie badawczym dla kariprazyny wskazują, że większość przypadków przerwania udziału w badaniu była spowodowana zaostrzeniem choroby podstawowej i akatyzzji. Dlatego też zaleca się indywidualne zwiększanie dawki leku w oparciu o obserwowany efekt i tolerancję, a także stosowanie najniższej skutecznej dawki podtrzymującej zgodnie z oceną lekarza prowadzącego [EMA 2017].

W badaniach klinicznych u chorych na schizofrenię nie obserwowano zwiększenia stężenia prolaktyny u chorych leczonych kariprazyną i nie odnotowano przypadków hiperprolaktynemii. Hiperprolaktynemia i objawy związane z zaburzonym wydzielaniem prolaktyny, takie jak mlekotok, brak miesiączki i ginekomastia u mężczyzn, nie wydają się zatem stanowić w przypadku KAR podobnego problemu jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych.

Ponadto badania nie wykazały szkodliwego wpływu kariprazyny na czynność nerek [EMA 2017].

Produkt leczniczy Reagila® nie jest zalecany w okresie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Ponadto sugeruje się również, aby toksyczność reprodukcyjna została uwzględniona jako ważny potencjalny czynnik ryzyka w RMP (plan zarządzania ryzykiem). Jednakże, ponieważ metabolity kariprazyny mają wspólne, dominujące ugrupowania strukturalne substancji macierzystej i ponieważ kariprazyna, i jej główne metabolity ludzkie nie ujawniły żadnego potencjału mutagennego czy rakotwórczego, ryzyko to można uznać za niskie [EMA 2017].

W dokumencie wydanym przez EMA w 2017 roku uznano, iż **stosunek korzyści do ryzyka dla leku Reagila® w leczeniu schizofrenii u dorosłych<sup>23</sup> jest pozytywny** [EMA 2017].

### 3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa kariprazyny została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila®*;
- ⊕ komunikaty PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2018b<sup>24</sup>;
- ⊕ FDA 2019;
- ⊕ komunikat FDA 2017 i FDA 2018a;
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports);
- ⊕ dane z bazy WHO UMC.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

---

<sup>23</sup>początkowo Wnioskodawca wystąpił o dodatkowe, oddzielne wskazanie dotyczące leczenia chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że nie jest to uzasadnione. Populacja ta jest włączona do ogólnego wskazania „schizofrenia u dorosłych”, które obejmuje zarówno chorych z objawami pozytywnymi, jak i negatywnymi

<sup>24</sup>Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

---

### **3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

#### **3.13.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Myśli i zachowania samobójcze**

Możliwość zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze lub dokonane samobójstwa) jest nieodłącznie związana z zaburzeniami psychiatrycznymi i zwykle zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Leczenie przeciwpsychotyczne chorych z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

##### **Akatyzja, niepokój**

Akatyzja i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych. Akatyzja to zaburzenie ruchowe, które charakteryzuje się uczuciem wewnętrznego niepokoju i nieodpartą potrzebą bycia w ciągłym ruchu, jak również czynnościami takimi jak: kołysanie się podczas siedzenia lub stania, unoszenie stóp przypominające chodzenie w miejscu oraz naprzemienne krzyżowanie nóg w czasie siedzenia. Ponieważ kariprazyna powoduje akatyzję i niepokój, należy ją stosować ostrożnie u chorych, u których występuje akatyzja lub którzy mają ku niej skłonności. Akatyzja rozwija się we wczesnym etapie leczenia. Dlatego ważne jest ścisłe monitorowanie chorych w pierwszej jego fazie. Zapobieganie obejmuje powolne zwiększanie dawki. Leczenie polega na nieznacznym zmniejszeniu dawki kariprazyny lub leków stosowanych w zespole pozapiramidowym. Dawkę kariprazyny można dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi chorego i tolerancji leczenia.

##### **Dyskinezy późne**

Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, rytmicznych, mimowolnych ruchów, dotyczących głównie języka i (lub) twarzy, które mogą rozwinąć się u chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne. Jeśli u chorego stosującego kariprazynę pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia.

---



---

## **Choroba Parkinsona**

Leki przeciwpsychotyczne stosowane u chorych z chorobą Parkinsona mogą zaostrzać przebieg choroby podstawowej oraz powodować pogorszenie objawów choroby Parkinsona. Dlatego lekarz prowadzący przepisując kariprazynę chorym z chorobą Parkinsona musi ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

## **Objawy okulistyczne/zaćma**

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny zaobserwowano przypadki zmętnienia soczewek/zaćmy u psów. W badaniach z udziałem ludzi nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianami w soczewkach/zaćmą a stosowaniem kariprazyny. Chorym, u których rozwiną się objawy potencjalnie związane z zaćmą, należy zalecać wykonanie badań okulistycznych i ponownie ocenić u nich zasadność dalszej terapii.

## **Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)**

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest stanem potencjalnie śmiertelnym, który zgłaszano w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Klinikznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobiniurię (rabdomioliza) oraz ostrą niewydolność nerek. Jeżeli u chorych wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy natychmiast odstawić kariprazynę.

## **Napady drgawek**

Należy zachować ostrożność stosując kariprazynę u chorych z napadami drgawek w wywiadzie lub u chorych ze stanami, które mogą obniżyć próg drgawkowy.

## **Chorzy w podeszłym wieku z otępieniem**

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kariprazyny u chorych w wieku podeszłym z otępieniem. Nie zaleca się stosowania kariprazyny w leczeniu chorych w podeszłym wieku z otępieniem ze względu na zwiększone całkowite ryzyko zgonu.

---

---

## **Ryzyko udaru naczyniowego mózgu (CVA)**

Podczas randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo u chorych z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego związanych ze stosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Nie jest znany mechanizm odpowiedzialny za to zwiększone ryzyko. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka w odniesieniu do innych leków przeciwpsychotycznych lub innych grup chorych. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u chorych, u których występują czynniki ryzyka udaru.

## **Zaburzenia sercowo-naczyniowe**

### *Zmiany wartości ciśnienia tętniczego*

Kariprazyna może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, jak również nadciśnienie tętnicze. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego predysponującymi do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze.

### *Zmiany w zapisie EKG*

U chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny w porównaniu do placebo podczas badania klinicznego zaprojektowanego do oceny potencjalnego wydłużenia odstępu QT. W badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT po podaniu kariprazyny, które nie były ciężkie. Dlatego u chorych ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, jak również u osób stosujących produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, kariprazynę należy stosować ostrożnie.

### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)*

Zgłaszano przypadki żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozpoznać wszystkie

---

---

możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami przed rozpoczęciem leczenia kariprazyną i w czasie jego trwania, a także zastosować środki zapobiegawcze.

### **Hiperglikemia i cukrzyca**

U chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość, cukrzyca w wywiadzie rodzinnym), którzy rozpoczynają leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy. W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane związane ze stężeniem glukozy podczas stosowania kariprazyny.

### **Kobiety w wieku rozrodczym**

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas leczenia kariprazyną i co najmniej przez 10 tygodni po jego zakończeniu. Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu układowym powinny stosować dodatkowo drugą, mechaniczną metodę antykoncepcyjną.

### **Zmiana masy ciała**

Obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała podczas stosowania kariprazyny. Należy regularnie monitorować masę ciała chorych.

### **Substancje pomocnicze**

Produkt leczniczy Reagila® kapsułki twarde o mocy 3 mg, 4,5 mg i 6 mg zawierają barwnik: czerwień Allura AC (E 129), który może powodować reakcje alergiczne.

#### **3.13.1.2. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcje**

##### **Możliwe działanie innych produktów leczniczych i inne rodzaje interakcji**

Metabolizm kariprazyny oraz jej głównych czynnych metabolitów, demetylokariprazyny oraz didemetylokariprazyny zachodzi głównie przy udziale CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP2D6.

---

---

### *Inhibitory CYP3A4*

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, powodował dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji w osoczu na kariprazynę (narażenie łączne na kariprazynę i jej czynne metabolity) podczas krótkotrwałego jednoczesnego podawania (4 dni), co dotyczyło zarówno substancji niezwiązanych, jak i niezwiązanych oraz związanych.

Ze względu na długie okresy półtrwania czynnych metabolitów kariprazyny, można spodziewać się dalszego zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania przez dłuższy czas. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewirem, klarytromycyną, kobicystatem, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, pozakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, telitromycyną, worykonazolem, diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem, werapamilem). Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może powodować znaczące zmniejszenie całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Dlatego przeciwwskazane jest podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca lekarskiego (*Hypericum perforatum*), bosentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną).

### *Inhibitory CYP2D6*

Szlak metaboliczny obejmujący CYP2D6 odgrywa nieznaczną rolę w metabolizmie kariprazyny, ponieważ główny szlak wykorzystuje CYP3A4. Dlatego nie jest prawdopodobne, aby inhibitory CYP2D6 wywierały istotny klinicznie wpływ na metabolizm kariprazyny.

## **Możliwe działanie kariprazyny na inne produkty lecznicze**

### *Substraty P-glikoproteiny (P-gp)*

W warunkach *in vitro* kariprazyna jest inhibitorem P-gp w swym teoretycznie maksymalnym stężeniu występującym w jelitach. Konsekwencje kliniczne takiego działania nie są w pełni

---

---

wyjaśnione. Jednakże stosowanie substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak dabigatran i digoksyna, może wymagać specjalnego monitorowania i dostosowania dawki.

### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Obecnie nie wiadomo, czy kariprazyna może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu układowym. Dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu układowym powinny stosować dodatkowo drugą, mechaniczną (barierową) metodę antykoncepcyjną.

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Z uwagi na działanie kariprazyny na ośrodkowy układ nerwowy, produkt leczniczy Reagila® należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### *Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) stosujące antykoncepcję*

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecać unikanie ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Reagila®. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas stosowania produktu leczniczego Reagila® i co najmniej przez 10 tygodni po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy kariprazyna może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu układowym. Dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu układowym powinny stosować dodatkowo mechaniczną (barierową) metodę antykoncepcyjną.

#### *Ciąża*

Nie istnieją lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kariprazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozród, w tym wady rozwojowe u szczurów.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reagila® w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. Po odstawieniu kariprazyny środki antykoncepcyjne należy stosować przez okres wynoszący co najmniej 10 tygodni z powodu powolnej eliminacji substancji czynnych z ustroju.

---

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na kariprazynę) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia leku, o różnej ciężkości i czasie trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki takie jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia związane z karmieniem. Powyższe powikłania różniły się stopniem ciężkości; niekiedy objawy ustępowały samoistnie, podczas gdy w innych przypadkach noworodki wymagały wsparcia na oddziale intensywnej opieki medycznej i przedłużonej hospitalizacji. W związku z tym należy uważnie monitorować noworodki.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy kariprazyna lub jej czynne metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Kariprazyna i jej metabolity są wydzielane do mleka szczurów w czasie laktacji. Nie można wykluczyć występowania ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania kariprazyny.

### *Płodność*

Nie oceniano wpływu kariprazyny na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach obserwowano niższe wskaźniki płodności i zapłodnienia u samic.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kariprazyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec chorych przed obsługiwaniem niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów, do czasu całkowitego upewnienia się, że leczenie produktem leczniczym Reagila® nie wywiera niekorzystnego wpływu na te czynności.

#### **3.13.1.3. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5–6 mg były: akatyzyja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA (system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) oraz klasyfikacją układów i narządów.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) oraz o nieznanym częstości występowania (niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Reagila®. Działaniom niepożądanym występującym bardzo często przypisano odpowiednie kody ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych). W każdej grupie częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającego się stopnia nasilenia.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Reagila®**

		Reagila®	
		Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Eozynofilia	Niezbyt często	
	Neutropenia	Rzadko	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	
Zaburzenia endokrynologiczne	Zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi	Niezbyt często	
	Niedoczynność tarczycy	Rzadko	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia Dyslipidemia	Często	
	Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Cukrzyca	Niezbyt często	
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu* Lęk	Często	

	Reagila®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zachowania samobójcze Majaczenie Depresja Zmniejszenie libido Zwiększenie libido Zaburzenia wzroku	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Aktywność (G25.8)** Parkinsonizm (G21)***	Bardzo często
	Sedacja Zawroty głowy Dystonia^ Inne objawy pozapiramidowe i zaburzenia ruchu^^	Często
	Letarg Zaburzenia czucia Dyskineza^^ Dyskineza późna	Niezbyt często
	Drgawki Amnezja Afazja	Rzadko
	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Częstość nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie	Często
	Podrażnienie oka Zwiększone ciśnienie śródgałkowe Zaburzenia akomodacji Zmniejszona ostrość widzenia	Niezbyt często
	Fotofobia Zaćma	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachyarytmia	Często
	Zaburzenia przewodzenia w sercu Bradyarytmia Wydłużenie odcinka QT na odczycie EKG Nieprawidłowe wartości załamka T na odczycie EKG	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
	Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Czkawka	Niezbyt często



	Reagila®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zaparcia Wymioty	Często
	Choroba refleksowa przełyku	Niezbyt często
	Dysfagia	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często
	Toksyczne zapalenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi	Często
	Rabdomioliza	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria Częste oddawanie moczu	Niezbyt często
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Noworodkowy zespół odstawienia	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
	Pragnienie	Niezbyt często

\*zaburzenia snu: bezsenność, nietypowe sny/koszmary senne, zaburzenia dobowego rytmu snu, zaburzenia snu, nadmierna senność, bezsenność początkowa, bezsenność zasadnicza, koszmary senne, zaburzenia snu, somnambulizm, bezsenność terminalna

\*\*akatyzyja: akatyzyja, hiperaktywność psychoruchowa, niepokój

\*\*\*parkinsonizm: akinezyja, bradykinezyja, spowolnienie umysłowe, objaw koła zębatego, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia chodu, zmniejszona ruchliwość, sztywność stawów, drżenie, twarz maskowata, sztywność mięśniowa, sztywność mięśniowo-szkieletowa, sztywność karku, parkinsonizm  
^dystonia: kurcz powiek, dystonia, zwiększone napięcie mięśni, dystonia ustno-żuchwowa, kręcz szyi, szczykościsk

^inne choroby pozapiramidowe oraz zaburzenia ruchu: zaburzenia równowagi, bruksizm, ślinotok, dyzartria, zaburzenia chodu, nieprawidłowy odruch gładziznowy, hiporefleksja, zaburzenia ruchowe, zespół niespokojnych nóg, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia ruchów języka

^^dyskineza: choreoatetoza, dyskineza, grymasy twarzy, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, wysunięty język

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Reagila®* oraz *Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [Klasyfikacja ICD-10]

### 3.13.1.4. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zmętnienie soczewki/zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny dochodziło do rozwoju zaćmy. Dlatego w czasie badań klinicznych uważnie obserwowano przy użyciu lampy szczelinowej, czy nie tworzy się

zaćma, a chorzy z zaciemnieniem byli wykluczeni z udziału w badaniach. Podczas programu rozwojowego dotyczącego stosowania kariprazyny w schizofrenii zgłoszono nieliczne przypadki zaciemnienia, które charakteryzowały się jedynie niewielkim zmętnieniem soczewki bez oznak zaburzeń widzenia (13 chorych z 3 192, odsetek wynoszący 0,4%). U niektórych z tych chorych występowały czynniki zakłócające. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym narządu wzroku było niewyraźne widzenie (placebo: odsetek wynoszący 0,1%, kariprazyna: odsetek wynoszący 1,1%).

### *Objawy pozapiramidowe*

W badaniach krótkotrwałych częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 27%, 11,5%, 30,7% i 15,1% u chorych leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i aripiprazolem. Występowanie akatyzzji zgłaszano u 13,6%, 5,1%, 9,3% i 9,9% chorych leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem oraz aripiprazolem. Parkinsonizm występował u 13,6%, 5,7%, 22,1% i 5,3% chorych leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i aripiprazolem. Dystonię obserwowano u 1,8%, 0,2%, 3,6% i 0,7% chorych stosujących odpowiednio: kariprazynę, placebo, rysperydon i aripiprazol.

W kontrolowanej placebo części długoterminowego badania oceniającego utrzymywanie się działania terapeutycznego, objawy pozapiramidowe występowały u 13,7% chorych z grupy stosującej kariprazynę w porównaniu do 3,0% u chorych stosujących placebo. Występowanie akatyzzji zgłaszano u 3,9% chorych leczonych kariprazyną wobec 2,0% u chorych w grupie stosującej placebo. Parkinsonizm występował u 7,8% i 1,0% chorych stosujących, odpowiednio, kariprazynę i placebo.

W badaniu oceniającym objawy negatywne, objawy pozapiramidowe zgłaszano u 14,3% chorych w grupie przyjmującej kariprazynę i 11,7% chorych leczonych rysperydonem. Akatyzzję zgłaszano u 10,0% chorych stosujących kariprazynę oraz u 5,2% chorych w grupie stosującej rysperydon. Parkinsonizm występował u 5,2% i 7,4% chorych leczonych, odpowiednio, kariprazyną i rysperydonem. Większość przypadków objawów pozapiramidowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz odpowiadała na leczenie najczęściej stosowanymi w tej chorobie produktami leczniczymi. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi była niska.

---

### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich – częstość nieznana.

### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi często obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej (AspAT, AIAT). W badaniach klinicznych kariprazyny częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem aktywności AIAT, AspAT wynosiła 2,2% u chorych leczonych kariprazyną, 1,6% u chorych leczonych rysperydonem i 0,4% u chorych stosujących placebo. U żadnego z chorych leczonych kariprazyną nie stwierdzono uszkodzenia wątroby.

### *Zmiana masy ciała*

W badaniach krótkotrwałych występowały nieznacznie większe średnie przyrosty masy ciała w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do grupy placebo, wynoszące, odpowiednio, 1 kg i 0,3 kg. W długoterminowym badaniu oceniającym utrzymywanie się efektu terapeutycznego nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do zmiany masy ciała w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (1,1 kg dla kariprazyny i 0,95 dla placebo). W otwartej fazie badania podczas 20-tygodniowego stosowania kariprazyny, u 9% chorych wystąpiło zwiększenie masy ciała, które miało potencjalne znaczenie kliniczne (definiowane jako zwiększenie o  $\geq 7\%$ ), natomiast podczas fazy podwójnie zaślepionej zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym wystąpiło u 9,8% chorych, którzy kontynuowali leczenie kariprazyną wobec 7,1% u chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo po poprzednim 20-tygodniowym leczeniu kariprazyną w fazie otwartej. W badaniu oceniającym objawy negatywne, średnia zmiana masy ciała wynosiła -0,3 kg dla kariprazyny oraz +0,6 kg dla rysperydonu, a zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym obserwowano u 6% chorych w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do 7,4% u chorych z grupy stosującej rysperydon.

### *Wydłużenie odstępu QT*

W badaniu zaprojektowanym w celu oceny wydłużenia odstępu QT nie wykryto wydłużenia odstępu QT, w porównaniu do placebo, związanego ze stosowaniem kariprazyny. W innych

---

badaniach nieklinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny, które nie były ciężkie. Podczas długotrwałego, otwartego okresu leczenia u 3 (0,4%) chorych występowało wydłużenie QTcB >500 ms, u jednego z nich występowało wydłużenie QTcF >500 ms. Wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 7 (1%) chorych dla QTcB i u 2 (0,3%) chorych dla QTcF. Podczas fazy otwartej badania oceniającego utrzymywanie się efektu terapeutycznego, wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 12 chorych (1,6%) dla QTcB i u 4 chorych (0,5%) dla QTcF. Podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowych dla QTcB obserwowano u 3 (3,1%) chorych leczonych kariprazyną i u 2 (2%) chorych stosujących placebo.

### **3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC**

Odnaleziono trzy dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii: PRAC 2018, PRAC 2018a oraz PRAC 2018b, odnoszące się do kariprazyny.

#### **PRAC 2018 i PRAC 2018a**

W obu dokumentach Komisja odniosła się do konieczności oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wystąpienia zmian zmętnienia soczewki podczas długotrwałego leczenia kariprazyną (na podstawie randomizowanego, otwartego, zamaskowanego względem okulistów biorących w nim udział, badania klinicznego przeprowadzonego w porównaniu z rysperydonem u około 1 000 chorych).

W dokumencie PRAC 2018a zaprezentowano następujące wnioski:

- ⊕ Komisja uznała, że przeprowadzenie badania klinicznego byłoby bardzo trudne, biorąc pod uwagę niewielki wpływ kariprazyny na występowanie zaćmy i jego podobieństwo względem placebo i innych leków przeciwpsychotycznych;
- ⊕ kwestia potencjalnego wpływu KAR na zaćmę, została obecnie uznana za wystarczająco opisaną w informacji o leku i może być dalej monitorowana poprzez rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dlatego też PRAC uznał, że przeprowadzenie proponowanego badania nie jest uzasadnione na tym etapie;

- ⊕ należy przedłożyć zaktualizowany RMP, w celu usunięcia badania z planu nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii.

### **PRAC 2018b**

Komisja uznała, że na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Reagila® (kariprazyna) w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje niezmienny.

W następnym raporcie PSUR podmiot odpowiedzialny powinien dokładnie monitorować u chorych stosujących KAR przypadki skórnych zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

### **3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019**

W dokumencie zaktualizowanym w maju 2019 roku wydanym przez FDA, wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vraylar®<sup>25</sup>:

#### **3.13.3.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

Leki przeciwpsychotyczne zwiększają ogólne ryzyko zgonu u starszych chorych z psychozą związaną z demencją. Wyniki badań klinicznych wskazują na od 1,6 do 1,7 razy większe ryzyko zgonu u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi niż u chorych stosujących placebo. Chociaż przyczyny zgonów były różne, większość zgonów wydawała się być spowodowana zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub wywołana zakażeniami (np. zapaleniem płuc). Produktu leczniczego Vraylar® nie należy stosować u chorych z psychozą związaną z demencją.

*Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami mózgowo-naczyniowymi, w tym udar, u chorych w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u osób w podeszłym wieku z demencją, stosujących rysperydon, aripiprazol lub olanzapinę częściej występował udaru mózgu i

---

<sup>25</sup> W Stanach Zjednoczonych, kariprazyna dostępna jest pod nazwą handlową Vraylar®

---

przemijający atak niedokrwienny, w tym udar prowadzący do zgonu. Produktu leczniczego Vraylar® nie należy stosować u chorych z psychozą związaną z demencją.

#### *Złośliwy zespół neuroleptyczny*

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest kompleksem objawów prowadzącym potencjalnie do zgonu, który zgłaszano w związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Objawami klinicznymi ZZN są: wysoka gorączka, sztywność mięśni, majaczenie i niestabilność autonomiczna. Dodatkowe objawy mogą obejmować podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej, mioglobiniurę (rabdomiolizę) i ostrą niewydolność nerek.

Jeśli u chorego podejrzewa się wystąpienie ZZN, zalecane jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Vraylar® i zapewnienie intensywnego leczenia objawowego i monitorowanie chorego.

#### *Późne dyskinezy*

Późna dyskineza, to zespół składający się z potencjalnie nieodwracalnych, mimowolnych ruchów dyskinetycznych, który może rozwinąć się u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym produktem leczniczym Vraylar®. Ryzyko wydaje się być najwyższe wśród osób starszych, zwłaszcza starszych kobiet, ale nie można przewidzieć, u których chorych może rozwinąć się ten zespół. Nie wiadomo, czy leki przeciwpsychotyczne różnią się potencjałem wywoływania późnych dyskinez.

Ryzyko późnej dyskinezy i prawdopodobieństwo, że stanie się ona nieodwracalna rośnie wraz z czasem trwania leczenia i dawką skumulowaną stosowanego leku. Zespół może rozwinąć się po stosunkowo krótkim okresie leczenia, nawet przy niskich dawkach. Może również wystąpić po przerwaniu leczenia.

Późna dyskineza może ustąpić częściowo lub całkowicie, jeśli leczenie przeciwpsychotyczne zostanie przerwane. Jednak samo leczenie przeciwpsychotyczne może tłumić (całkowicie lub częściowo) objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu, prawdopodobnie maskując leżący u jego podstaw proces. Wpływ supresji objawowej na długotrwały przebieg późnych dyskinez jest nieznan.

---

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, produkt leczniczy Vraylar® powinien być przepisywany w sposób, który najprawdopodobniej zmniejszy ryzyko późnych dyskinez. Przewlekłe leczenie przeciwpsychotyczne powinno być zarezerwowane głównie dla:

- 1) chorych cierpiących na chorobę przewlekłą, o której wiadomo, że reaguje na leki przeciwpsychotyczne;
- 2) chorych dla których alternatywne, skuteczne, ale potencjalnie mniej szkodliwe terapie nie są dostępne lub odpowiednie.

U chorych, którzy wymagają leczenia przewlekłego, należy zastosować najniższą dawkę i możliwie najkrótszy czas trwania leczenia dający zadowalającą odpowiedź kliniczną. Potrzeba dalszego leczenia powinna być oceniana okresowo.

Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u chorych stosujących kariprazynę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Jednak niektórzy chorzy mogą wymagać zastosowania leczenia produktem leczniczym Vraylar® pomimo występowania tego zespołu.

#### *Późno występujące zdarzenia niepożądane*

Zdarzenia niepożądane mogą pojawić się nawet kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Vraylar®. Jest to spowodowane prawdopodobnie tym, że stężenie kariprazyny i jej głównych metabolitów w osoczu kumuluje się w czasie. W rezultacie częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach krótkoterminowych może nie odzwierciedlać częstości po dłuższym stosowaniu leku.

Należy monitorować zdarzenia niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe lub akatyzię, oraz reakcję chorego przez kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia i po każdym zwiększeniu dawki. Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

#### *Zmiany metaboliczne*

Atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym produkt leczniczy Vraylar® powodowały zmiany metaboliczne, w tym hiperglikemię, cukrzycę, dyslipidemię i zwiększenie masy ciała. Chociaż wykazano, że wszystkie leki w tej klasie wywołują pewne zmiany metaboliczne, każdy lek ma swój własny profil ryzyka.

- ⊕ Hiperglikemia i cukrzyca

Hiperglikemia, w niektórych przypadkach skrajna i związana z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną lub zgonem, była opisywana u chorych leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Należy oceniać stężenie glukozy w osoczu na czczo przed lub wkrótce po rozpoczęciu podawania leków przeciwpsychotycznych i okresowo monitorować podczas długotrwałego leczenia.

W 6-tygodniowych badaniach z grupą kontrolowaną placebo z udziałem dorosłych chorych na schizofrenię, odsetek chorych ze zmianami stężenia glukozy na czczo od prawidłowego (<100 mg/dl) do wysokiego ( $\geq 126$  mg/dl) i od granicznego ( $\geq 100$  i <126 mg/dl) do wysokiego, były podobne u chorych leczonych produktem leczniczym Vraylar® i placebo. W długoterminowych, otwartych badaniach klinicznych, u 4% chorych z prawidłowymi wartościami wyjściowymi hemoglobiny A1c wystąpiły podwyższone poziomy (tj.  $\geq 6,5\%$ ).

#### ⊕ Dyslipidemia

Atypowe leki przeciwpsychotyczne powodują niekorzystne zmiany w stężeniach lipidów. Przed lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, należy ocenić profil lipidowy na czczo (jako początkową wartość odniesienia) i monitorować okresowo podczas trwania leczenia.

W 6-tygodniowych badaniach z grupą kontrolowaną placebo z udziałem dorosłych chorych na schizofrenię, odsetek osób ze zmianami stężenia cholesterolu i trójglicerydów był podobny u chorych leczonych produktem leczniczym Vraylar® i placebo.

#### ⊕ Zwiększenie masy ciała

Przy stosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym kariprazyny, obserwowano zwiększenie masy ciała. Należy monitorować masę ciała na początku leczenia oraz często w późniejszym okresie.

Poniższa tabela pokazuje zmianę masy ciała występującą od momentu rozpoczęcia podawania badanego leku do zakończenia trwania okresu badania w 6.-cio tygodniowych badaniach, w których brali udział chorzy na schizofrenię.

#### **Tabela 26.**

**Zwiększenie masy ciała zaobserwowane w trwających 6 tygodni badaniach klinicznych produktu leczniczego Vraylar® u chorych na schizofrenię\***



Działanie niepożądane	KAR 1,5-3 mg/dzień (N=512)	KAR 4,5-6 mg/dzień (N=570)	KAR 9-12 mg/dzień (N=203)	PLC (N=573)
Średnia zmiana masy ciała [kg]	0,8	1	1	0,3
Zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ , n** (%)	41 (8,0)	46 (8,1)	35 (17,2)	29 (5,1)

\*dane przedstawione z uwzględnieniem dziennej dawki modalnej, którą zdefiniowano jako najczęściej podawaną dawkę na 1 chorego

\*\*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

W długookresowych, niekontrolowanych badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego Vraylar® w leczeniu schizofrenii, średnie zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej po 12., 24. i 48. tygodniach badania, wynosiły odpowiednio 1,2 kg, 1,7 kg i 2,5 kg.

#### *Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza*

Podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kariprazyną, zgłaszano przypadki leukopenii i neutropenii. Agranulocytozę (w tym przypadki zgonów) zgłaszano w przypadku stosowania innych produktów leczniczych z tej samej klasy.

Możliwe czynniki ryzyka leukopenii i neutropenii obejmują wcześniejszą niską liczbę leukocytów lub niską bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych oraz stwierdzoną wcześniej leukopenię lub neutropenię spowodowaną lekami. U chorych ze stwierdzoną wcześniejszą niską liczbą leukocytów lub niską bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych lub z leukopenią lub neutropenią w wywiadzie, należy często wykonywać pełną morfologię krwi w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia. U takich chorych należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Vraylar® w przypadku wystąpienia pierwszych objawów klinicznie istotnego spadku liczby leukocytów przy braku innych czynników sprawczych.

Należy monitorować chorych z klinicznie istotną neutropenią pod kątem gorączki lub innych objawów zakażenia i niezwłocznie poddać leczeniu, jeśli takie objawy wystąpią. Należy przerwać stosowanie kariprazyny u chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  i obserwować u nich liczbę leukocytów do czasu uzyskania wartości prawidłowych.

#### *Niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia*

---

Atypowe leki przeciwpsychotyczne powodują niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia. Ogólnie ryzyko ich wystąpienia jest największe podczas początkowego dostosowywania dawki, a także w czasie zwiększania dawki. Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występowało rzadko w badaniach klinicznych produktu leczniczego Vraylar® i nie występowało częściej niż w grupie placebo. Nie zaobserwowano występowania przypadków omdlenia.

U chorych podatnych na niedociśnienie tętnicze należy monitorować ortostatyczne objawy czynności życiowych (np. chorzy w podeszłym wieku, chorzy z odwodnieniem, hipowolemią i jednocześnie leczeni lekami przeciwnadciśnieniowymi). Monitorowanie ortostatycznych objawów czynności życiowych należy przeprowadzać także u chorych ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową (zawał serca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia) i chorych z chorobą naczyń mózgowych.

Bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vraylar® nie oceniano u chorych z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą układu krążenia. Tacy chorzy zostali wykluczeni z badań klinicznych przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

#### *Upadki*

Kariprazyna może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków, a w konsekwencji, do złamań lub innych obrażeń. W przypadku osób z chorobami, stanami lub przyjmujących leki, które mogą nasilić te skutki, należy przeprowadzić pełną ocenę ryzyka upadku podczas rozpoczynania leczenia przeciwpsychotycznego, a także podczas długotrwałego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi.

#### *Drgawki*

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kariprazyna może powodować drgawki. Ryzyko to jest największe u chorych z napadami stwierdzonymi w wywiadzie lub ze schorzeniami, które obniżają próg drgawkowy. Stany obniżające próg drgawkowy mogą być bardziej rozpowszechnione u chorych w podeszłym wieku.

#### *Potencjał upośledzenia funkcji poznawczych i motorycznych*

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kariprazyna ma potencjał upośledzania funkcji postrzegania, poznawczych i motorycznych. W 6.-cio tygodniowych badaniach klinicznych

---

---

przeprowadzonych u chorych ze schizofrenią, senność (hipersomnia, sedacja) była zgłaszana u 7% chorych leczonych kariprazyną w porównaniu do 6% chorych, u których stosowano placebo.

Chorych należy przestrzec przed obsługą niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów silnikowych, dopóki nie będą mieli pewności, że terapia kariprazyną nie wpływa na nich niekorzystnie.

#### *Rozregulowanie temperatury ciała*

Atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą zaburzać zdolność organizmu do obniżania temperatury ciała. Intensywne ćwiczenia, ekspozycja na ekstremalne upały, odwodnienie i leki antycholinergiczne mogą przyczyniać się do podwyższenia temperatury ciała. U chorych, u których wystąpią te stany, produkt leczniczy Vraylar® należy stosować z zachowaniem ostrożności.

#### *Dysfagia*

Zaburzenia czynności przełyku i aspirację uznano za związane z zażywaniem leków przeciwpsychotycznych. Dysfagię zgłaszano podczas stosowania kariprazyny, dlatego też produkt leczniczy Vraylar® i inne leki przeciwpsychotyczne, należy stosować ostrożnie u chorych zagrożonych aspiracją.

### **3.13.3.2. Działania niepożądane**

#### *Doświadczenie w badaniach klinicznych*

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo różnych warunkach, częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych jednego leku nie można bezpośrednio porównać ze wskaźnikami w badaniach klinicznych innego leku, ponieważ mogą one nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce.

Poniżej przedstawione informacje pochodzą z bazy danych badań klinicznych produktu leczniczego Vraylar®, w której skład wchodzi informacje na temat 1 733 chorych ze schizofrenią (w wieku od 18 do 65 lat) wystawionych na działanie jednej lub więcej dawek KAR. Spośród tych chorych, 1 317 brało udział w 6.-tygodniowych badaniach z grupą kontrolowaną placebo, w których stosowano dawki od 1,5 mg do 12 mg/dobę.

---

Przedstawione poniżej dane oparte zostały na wynikach 4 i 6.-cio tygodniowych badań z grupą kontrolowaną placebo, przeprowadzonych u chorych ze schizofrenią, leczonych produktem leczniczym Vraylar® w dawkach od 1,5 do 12 mg/dobę.

*Zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem leczenia:*

- ⊕ nie zaobserwowano żadnego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, które wystąpiłoby z częstością  $\geq 2\%$  w grupie chorych leczonych kariprazyną i z przynajmniej dwukrotnie większą częstością występowania względem grupy stosującej placebo.

*Częste zdarzenia niepożądane ( $\geq 5\%$  i z co najmniej dwukrotnie większą częstością występowania względem placebo):*

- ⊕ objawy pozapiramidowe i akatyzia.

Zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  i większą niż w przypadku grupy placebo, w dowolnej dawce, przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u  $\geq 2\%$  dorosłych chorych stosujących KAR i występujących częściej niż u chorych stosujących placebo w 6.-cio tygodniowych badaniach klinicznych u chorych na schizofrenię**

Działanie niepożądane	KAR 1,5-3 mg/dobę (N=539)*	KAR 4,5-6 mg/dobę (N=575)*	KAR 9-12 mg/dobę (N=203)*	PLC (N=584)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Zapalenie nosa i gardła, n** (%)	6 (1,1)	6 (1,0)	4 (2,0)	6 (1,0)
Zakażenie dróg moczowych, n** (%)	6 (1,1)	5 (0,9)	4 (2,0)	6 (1,0)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Zmniejszony apetyt, n** (%)	6 (1,1)	17 (3,0)	4 (2,0)	12 (2,0)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Agitacja, n** (%)	16 (3,0)	29 (5,0)	6 (3,0)	23 (3,9)
Bezsenna noc***, n** (%)	65 (12,1)	75 (13,0)	22 (10,8)	64 (11,0)
Pobudzenie psychoruchowe, n** (%)	22 (4,1)	35 (6,1)	10 (4,9)	18 (3,1)
Niepokój, n** (%)	32 (5,9)	29 (5,0)	6 (3,0)	23 (3,9)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Akatyzja, n** (%)	49 (9,1)	75 (13,0)	28 (13,8)	23 (3,9)

Działanie niepożądane	KAR 1,5-3 mg/dobę (N=539)*	KAR 4,5-6 mg/dobę (N=575)*	KAR 9-12 mg/dobę (N=203)*	PLC (N=584)
Objawy pozapiramidowe <sup>#</sup> , n** (%)	81 (15,0)	109 (19,0)	41 (20,2)	47 (8,0)
Ból głowy <sup>##</sup> , n** (%)	49 (9,1)	63 (11,0)	37 (18,2)	76 (13,0)
Senność <sup>###</sup> , n** (%)	27 (5,0)	46 (8,0)	20 (9,9)	29 (5,0)
Zawroty głowy, n** (%)	16 (3,0)	29 (5,0)	10 (4,9)	12 (2,1)
<b>Zaburzenia serca</b>				
Tachykardia <sup>^</sup> , n** (%)	11 (2,0)	12 (2,1)	6 (3,0)	6 (1,0)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Nadciśnienie <sup>^^</sup> , n** (%)	11 (2,0)	17 (3,0)	12 (5,9)	6 (1,0)
<b>Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Kaszel, n** (%)	5 (0,9)	12 (2,1)	8 (3,9)	12 (2,0)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Ból brzucha <sup>^^^</sup> , n** (%)	16 (3,0)	23 (4,0)	14 (6,9)	29 (5,0)
Zaparcia, n** (%)	32 (5,9)	40 (7,0)	20 (9,8)	29 (5,0)
Biegunka <sup>&amp;</sup> , n** (%)	6 (1,1)	23 (4,0)	10 (4,9)	18 (3,1)
Suchość w ustach, n** (%)	6 (1,1)	12 (2,1)	6 (3,0)	12 (2,0)
Niestrawność, n** (%)	22 (4,1)	29 (5,0)	10 (4,9)	23 (3,9)
Nudności, n** (%)	27 (5,0)	40 (7,0)	16 (7,9)	29 (5,0)
Ból zęba, n** (%)	16 (3,0)	17 (3,0)	12 (5,9)	23 (3,9)
Wymioty, n** (%)	22 (4,1)	29 (5,0)	10 (4,9)	18 (3,1)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Wysypka, n** (%)	6 (1,1)	6 (1,0)	4 (2,0)	6 (1,0)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Artralgia, n** (%)	11 (2,0)	6 (1,0)	4 (2,0)	6 (1,0)
Ból pleców, n** (%)	16 (3,0)	17 (3,0)	2 (1,0)	12 (2,0)
Ból kończyn, n** (%)	11 (2,0)	12 (2,1)	8 (3,9)	18 (3,1)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Zmęczenie <sup>&amp;&amp;</sup> , n** (%)	5 (0,9)	17 (3,0)	4 (2,0)	6 (1,0)
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi, n** (%)	6 (1,1)	12 (2,1)	6 (3,0)	6 (1,0)
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> , n** (%)	6 (1,1)	6 (1,0)	4 (2,0)	6 (1,0)
Zwiększenie masy ciała, n** (%)	16 (3,0)	12 (2,1)	6 (3,0)	6 (1,0)

\*dane przedstawione z uwzględnieniem dziennej dawki modalnej, którą zdefiniowano jako najczęściej podawaną dawkę na 1 chorego

\*\*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\*jako bezsenność rozumiano: bezsenność początkową, bezsenność, bezsenność środkową, bezsenność terminalną

#objawy pozapiramidowe obejmowały: bradykinezę, sztywność koła zębatego, ślinienie się, dyskinezę, dystonię, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezę, hipomimię, sztywność mięśni, ucisk mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletową, kryzys okulograficzny, dystonię oromandibularną, parkinsonizm, nadmierne wydzielanie śliny, późną dyskinezę, kręczy szyi, drżenie, szczękościsk  
##jako ból głowy rozumiano: ból głowy, napięciowy ból głowy  
###senność obejmowała: nadmierną senność, sedację, senność  
^jako częstoskurcz serca rozumiano: zwiększoną częstość akcji serca, tachykardię zatokową, tachykardię  
^^nadciśnienie obejmowało: zwiększone rozkurczowe ciśnienie krwi, zwiększone ciśnienie krwi, zwiększone skurczowe ciśnienie krwi, nadciśnienie  
^^^ból brzucha obejmował: dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból brzucha w niższej części jamy brzusznej, ból brzucha w górnej części jamy brzusznej, ból żołądkowo-jelitowy  
&biegunka obejmowała: biegunkę, częste wypróżnienia  
&jako zmęczenie rozumiano: astenię, zmęczenie  
&&zwiększona aktywność enzymów wątrobowych obejmowała: zwiększoną aktywność AIAT, zwiększoną aktywność AspAT, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych

#### ⊕ Dystonia

Objawy dystonii, przedłużone nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą wystąpić u osób podatnych w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Objawy dystoniczne obejmują: skurcz mięśni szyi czasem postępujący do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności w oddychaniu i/lub wysunięciu języka. Chociaż objawy te mogą pojawić się przy stosowaniu niskich dawek kariprazyny, występują one częściej i z większym nasileniem, przy zastosowaniu wyższych dawek i większej mocy leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Podwyższone ryzyko ostrej dystonii obserwuje się u mężczyzn i chorych z młodszych grup wiekowych.

#### ⊕ Objawy pozapiramidowe i akatyzyja

W badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji osób chorych na schizofrenię, dane zbierano obiektywnie z wykorzystaniem skali SAS w celu analizy objawów pozapiramidowych występujących w trakcie trwania leczenia (parkinsonizm) (całkowity wynik w skali SAS  $\leq 3$  pkt na początku badania i  $>3$  pkt po rozpoczęciu badania) i skali BARS w celu oceny akatyzyji występującej w trakcie trwania leczenia (całkowity wynik w skali BARS  $\leq 2$  pkt na początku badania i  $>2$  pkt po rozpoczęciu badania).

W 6.-cio tygodniowych badaniach klinicznych, przeprowadzonych u chorych na schizofrenię, częstość zgłaszanych zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi, z wyjątkiem akatyzyji i pobudzenia psychoruchowego, wynosiła 17% dla chorych leczonych kariprazyną w porównaniu z 8% dla chorych otrzymujących placebo. Zdarzenia te doprowadziły do

przerwania leczenia u 0,3% chorych w grupie KAR w porównaniu z 0,2% chorych w grupie PLC.

Częstość występowania akatyzi wynosiła 11% dla chorych leczonych kariprazyną w porównaniu z 4% dla chorych otrzymujących placebo. Zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia u 0,5% chorych leczonych KAR w porównaniu z 0,2% chorych otrzymujących PLC.

Częstość występowania objawów pozapiramidowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**

**Częstość występowania objawów pozapiramidowych w 6.-cio tygodniowych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię w porównaniu do grupy przyjmującej placebo**

Działanie niepożądane	KAR 1,5-3 mg/dobę (N=539)*	KAR 4,5-6 mg/dobę (N=575)*	KAR 9-12 mg/dobę (N=203)*	PLC (N=584)
Wszystkie objawy pozapiramidowe, n** (%)	129 (23,9)	184 (32,0)	65 (33,0)	82 (14,0)
Wszystkie objawy pozapiramidowe z wyłączeniem akatyzi/pobudzenia psychoruchowego, n** (%)	81 (15,0)	109 (19,0)	41 (20,2)	47 (8,0)
Akatyzja, n** (%)	49 (9,1)	75 (13,0)	28 (13,8)	23 (3,9)
Dystonia***, n** (%)	11 (2,0)	12 (2,1)	4 (2,0)	5 (0,9)
Parkinsonizm#, n** (%)	70 (13,0)	92 (16,0)	37 (18,2)	41 (7,0)
Pobudzenie psychoruchowe, n** (%)	22 (4,1)	35 (6,1)	10 (4,9)	18 (3,1)
Szttywność mięśniowo-szkieletowa, n** (%)	5 (0,9)	17 (3,0)	2 (1,0)	6 (1,0)

\*dane przedstawione z uwzględnieniem dziennej dawki modalnej, którą zdefiniowano jako najczęściej podawaną dawkę na 1 chorego

\*\*wartość obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\*pod pojęciem dystonii rozumiano zdarzenia niepożądane takie jak: dystonia, kryzys okulograficzny, dystonia oromandibularna, szczykościsk, kręcz szyi

#pod pojęciem parkinsonizmu rozumiano zdarzenia niepożądane takie jak: bradykineza, sztywność koła zębatego, ślinienie się, dyskineza, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, hipomimia, sztywność mięśni, ucisk mięśni, parkinsonizm, drżenie, nadmierne wydzielanie śliny

W długookresowych (48 tygodni) badaniach klinicznych wśród chorych na niekontrolowaną schizofrenię częstość występowania zaćmy wynosiła 0,1%. Rozwój zaćmy zaobserwowano w nieklinicznych badaniach. W oparciu o aktualnie dostępne dane nie można wykluczyć możliwości występowania zmian soczewkowych lub zaćmy.

⊕ Zmiany funkcji życiowych

Nie wykazano klinicznie istotnych zmian między chorymi leczonymi kariprazyną i chorymi stosującymi placebo, pod kątem średniej zmiany wartości po zakończeniu leczenia względem wartości przed rozpoczęciem badania w parametrach ciśnienia krwi (pomiar wykonywane w pozycji leżącej) za wyjątkiem zwiększonego rozkurczowego ciśnienia krwi w grupie przyjmującej KAR w dawce 9-12 mg/dobę.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 29.**

**Średnia zmiana ciśnienia krwi uzyskana po zakończeniu 6.-cio tygodniowych badań przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię**

Działanie niepożądane	KAR 1,5-3 mg/dobę (N=512)*	KAR 4,5-6 mg/dobę (N=570)*	KAR 9-12 mg/dobę (N=203)*	PLC (N=574)
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji leżącej, średnia [mmHg]	0,6	1,3	2,1	0,9
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji leżącej, średnia [mmHg]	0,2	1,6	3,4	0,4

\*dane przedstawione z uwzględnieniem dziennej dawki modalnej, którą zdefiniowano jako najczęściej podawaną dawkę na 1 chorego

⊕ Zmiany w parametrach laboratoryjnych

Odsetek chorych ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz ( $\geq 3$  x górna granica normy zakresu referencyjnego) w 6.-cio tygodniowych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię wynosił od 1% do 2% dla chorych leczonych KAR, zwiększając się wraz z dawką oraz 1% dla chorych otrzymujących PLC.

Odsetek chorych z podwyższoną aktywnością kinazy kreatynowej, powyżej 1 000 j./l, w 6.-cio tygodniowych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię wynosił od 4% do 6% dla chorych leczonych KAR, zwiększając się wraz z dawką oraz 4% dla chorych otrzymujących placebo.



---

### **Inne zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas oceny produktu leczniczego Vraylar® przed jego wprowadzeniem do obrotu**

Zdarzenia niepożądane wymienione poniżej zostały zgłoszone przez chorych leczonych produktem leczniczym Vraylar® w dawkach wynoszących  $\geq 1,5$  mg/dobę (baza danych obejmująca 3 988 chorych leczonych KAR). Wymienione reakcje mogą mieć znaczenie kliniczne, a także prawdopodobnie mogą być związane z działaniem leku (np. z przyczyn farmakologicznych lub innych). Reakcje pojawiające się w innym miejscu w ulotce produktu leczniczego Vraylar® nie zostały uwzględnione poniżej.

Poszczególne zdarzenia zostały skategoryzowane według klasy narządów i wymienione w kolejności malejącej częstotliwości, zgodnie z następującą definicją: te występujące u co najmniej 1/100 chorych (częste) (tylko te, które nie zostały jeszcze wymienione w tabelarycznych wynikach z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo), te występujące u 1/100 do 1/1 000 chorych (niezbyt częste) oraz te występujące u mniej niż 1/1 000 chorych (rzadkie):

- ⊕ niezbyt częste zaburzenia żołądka i jelit: choroba refluksowa przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka;
- ⊕ rzadkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby;
- ⊕ częste zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt; niezbyt częste
- ⊕ niezbyt częste zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiponatremia;
- ⊕ rzadkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rabdomioliza;
- ⊕ rzadkie zaburzenia układu nerwowego: udar niedokrwienny;
- ⊕ niezbyt częste zaburzenia psychiczne: próby samobójcze, myśli samobójcze;
- ⊕ rzadkie zaburzenia psychiczne: samobójstwo dokonane;
- ⊕ niezbyt częste zaburzenia nerek i dróg moczowych: częstomocz;
- ⊕ niezbyt częste zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nadmierna potliwość.

### **Zdarzenia niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego Vraylar® do obrotu**

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) (określenie związku z ekspozycją na lek nie jest możliwe).

---

---

### **3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu FDA 2018a**

Na stronie FDA odnaleziono komunikat o bezpieczeństwie wydany m.in. dla kariprazyny, która jest substancją czynną produktu leczniczego Vraylar<sup>®26</sup>. W komunikacie wskazano, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u chorych stosujących ten produkt leczniczy. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych rozważanego problemu.

### **3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu FDA 2017**

Na stronie FDA odnaleziono komunikat o bezpieczeństwie wydany dla kariprazyny, która jest substancją czynną produktu leczniczego Vraylar<sup>®27</sup>. W komunikacie wskazano, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia SJS u chorych stosujących ten produkt leczniczy. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych rozważanego problemu.

### **3.13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports**

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania kariprazyny. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do września 2019 roku.

---

<sup>26</sup> W Stanach Zjednoczonych, kariprazyna dostępna jest pod nazwą handlową Vraylar<sup>®</sup>

<sup>27</sup> W Stanach Zjednoczonych, kariprazyna dostępna jest pod nazwą handlową Vraylar<sup>®</sup>

---

**Tabela 30.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kariprazyną**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10
Zaburzenia układu immunologicznego	7
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	14
Zaburzenia psychiczne	<b>141</b>
Zaburzenia układu nerwowego	<b>153</b>
Zaburzenia w obrębie oka	20
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	12
Zaburzenia naczyniowe	5
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	15
Zaburzenia żołądka i jelit	45
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	11
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>83</b>
Badania diagnostyczne	43
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>118</b>
Uwarunkowania społeczne	8
Procedury medyczne i chirurgiczne	2
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

### 3.13.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania kariprazyny. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kariprazyną**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	8
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	26
Zaburzenia psychiczne	<b>272</b>
Zaburzenia układu nerwowego	<b>331</b>
Zaburzenia w obrębie oka	44
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Zaburzenia serca	21
Zaburzenia naczyniowe	13
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	32
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>113</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	64
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	93
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	18
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	204
Badania diagnostyczne	107
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	200
Uwarunkowania społeczne	18
Procedury medyczne i chirurgiczne	4

U chorych leczonych kariprazyną najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ część wyników badania *Németh 2017* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. z dokumentu *EMA 2017*;
- ⊕ część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- ⊕ dla części wyników istotność statystyczną dla różnic między grupami określono jedynie na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- ⊕ część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy *post-hoc*;
- ⊕ badanie *Németh 2017* zostało zaprojektowane i przeprowadzone zgodnie z wytycznymi EMA, które są zgodne z opiniami ekspertów na całym świecie. Jednak wcześniejsze leczenie, które zostało zaprzestane 2-4 tygodnie po rozpoczęciu badania, mogło mieć wpływ na brak długotrwałych zmian w pomiarach parametrów metabolicznych lub masy ciała. Nie można więc wykluczyć efektu przeniesienia (ang. *carryover*) w przypadku pomiarów dokonywanych w pierwszych tygodniach badania. Metodyka taka odzwierciedla jednak rzeczywiste warunki w praktyce klinicznej;

- ⊕ w badaniu *Németh 2017* nie prowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia;
- ⊕ populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy u których nie występują objawy depresyjne. Kryterium wykluczenia chorych z badania *Németh 2017* stanowiła jedynie obecność objawów depresyjnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wynik w skali CDSS wynoszący >6 punktów). Należy zauważyć, iż dane demograficzne dla chorych włączonych do badania *Németh 2017* wskazują, iż w chwili rozpoczęcia badania nasilenie objawów depresyjnych u chorych uczestniczących w badaniu było jedynie nieznaczne (wynik w skali PANSS – podskala dotycząca ogólnej psychopatologii dla depresji wynosił 1,5 pkt w obu grupach<sup>28</sup>, zaś wynik początkowy w skali CDSS wynosił średnio jedynie 0,72 i 0,86 pkt<sup>29</sup>);
- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej;
- ⊕ nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAR w rozpatrywanej populacji docelowej (w badaniu włączonym do analizy ocenę prowadzono przez 26-28 tygodni).

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KAR względem RYS w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Ocenę wykonano na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Németh 2017*. Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *Németh 2017* z publikacji *Fleischhacker 2019* i dokumentu *EMA 2017*.

### Ocena skuteczności KAR w porównaniu z RYS

<sup>28</sup>maksymalny możliwy do uzyskania wynik wynosił 7 pkt

<sup>29</sup>skala ta składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0. do 3. pkt, gdzie 0. oznacza brak danego objawu a 3. objaw o ciężkim stopniu nasilenia

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *Németh 2017*, była ocena zmiany ogólnego **wyniku w skali PANSS-FSNS** zaobserwowana do 26. tygodnia leczenia (lub do zakończenia leczenia), względem wartości otrzymanej na początku badania, analizowana w zmodyfikowanej populacji ITT. W ramach skali PANSS-FSNS ocena obejmuje następujące domeny: N1 (afekt błady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), G7 (spowolnienie ruchowe) i G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność). W badaniu *Németh 2017* w grupie stosującej KAR zmiana ogólnego wyniku w skali PANSS-FSNS (obliczona metodą MMRM) w 26. tygodniu leczenia była większa niż w grupie kontrolnej (wynosiła średnio odpowiednio 8,90 i 7,44 pkt), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy wrażliwości. Co ważne, według autorów badania średnia zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej już od 14. tygodnia badania.

W badaniu *Németh 2017* drugorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności była zmiana ogólnego **wyniku w skali PSP** w 26. tygodniu badania względem wartości początkowych, analizowana przy użyciu metody MMRM. Skala PSP służy do oceny funkcjonowania osobistego i społecznego chorych. Zmiana ogólnego wyniku w skali PSP w 26. tygodniu badania była większa w grupie stosującej KAR (średnio 14,30 pkt) niż w grupie kontrolnej (średnio 9,66 pkt). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy wrażliwości. W badaniu wykazano także istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej w domenie skali PSP dotyczącej dbania o siebie, użytecznych społecznie aktywności oraz relacji osobistych i społecznych (analiza w ramach dodatkowej oceny skuteczności). Wyniki tej analizy sugerują, że poprawa w zakresie przeważających i przetrwałych objawów negatywnych w trakcie leczenia kariprazyną może być związana również ze znaczną poprawą poziomu funkcjonowania chorego w różnych obszarach życia codziennego.

**Szacowana wielkość efektu KAR** dla wyniku w skali PANSS-FSNS wynosiła według autorów badania 0,31 a dla wyniku w skali PSP 0,48 (analiza *post-hoc*). Według autorów badania w obu przypadkach wynik ten jest klinicznie istotny dla leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do PLC. W związku z tym, że w badaniu skuteczność terapii KAR porównywano ze skutecznością leczenia aktywnego komparatora z udowodnionym przeciwpsychotycznym

działaniem (RYS), rozmiar efektu otrzymany badaniu *Németh 2017* może sugerować (według autorów badania) nawet większe znaczenie kliniczne. Co więcej, osiągnięcie tak dużego rozmiaru efektu w skali PSP (która to jest skalą zwalidowaną u chorych na schizofrenię) jest istotne ze względu na przywrócenie prawidłowego funkcjonowania chorego, co jest krytycznym czynnikiem powrotu chorego do zdrowia.

W badaniu *Németh 2017* analizowano także **odpowieź na leczenie** na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS, zdefiniowaną jako  $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych (w ramach dodatkowej oceny skuteczności) i zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych (odpowieź tą oceniano w ramach analizy *post-hoc*). W obu przypadkach odpowiedź na leczenie występowała częściej u chorych z grupy stosującej KAR niż chorych z grupy stosującej RYS. Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść grupy stosującej KAR. Niska wartość parametru NNT wynosząca 8-10 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

10 - punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne dla chorych zarówno w ostrej, jak i stabilnej fazie schizofrenii i uważany jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie. Ocenianą w badaniu w ramach analizy *post-hoc*, co najmniej 10 punktową poprawę ogólnego wyniku w skali PSP i zmianę wyniku PSP do wyższej kategorii, odnotowano w badaniu *Németh 2017* w czasie 26 tygodni leczenia częściej w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami w obu przypadkach były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT (wynosząca 7-8) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności w badaniu prowadzono **ocenę w skali CGI**. Oceniano nasilenie objawów (skala CGI-S) i stopień poprawy (skala CGI-I). W odniesieniu do zmiany wyniku w skali CGI-I i CGI-S po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, w obu przypadkach wykazano między grupami różnice istotne statystycznie, na korzyść badanej interwencji. W czasie 26 tygodni leczenia, poprawa wyniku w skali CGI-I definiowana jako „bardzo duża poprawa” – wynik wynoszący 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik wynoszący 2 pkt, wystąpiła częściej u chorych w grupie badanej niż chorych w grupie kontrolnej (odpowiednio 49 vs 34% chorych). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji, a niska wartość parametru NNT wynosząca 8 świadczy o dużej sile badanej interwencji. Poprawa wyniku w skali CGI-S o  $\geq 1$  pkt również występowała częściej w grupie stosującej KAR (63%) niż w grupie otrzymującej RYS (55%).



---

Według p-wartości wskazanej przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p=0,036$ )<sup>30</sup>.

W badaniu *Németh 2017* średnia zmiana ogólnego **wyniku w skali PANSS**, wyniku w podskali dotyczącej objawów pozytywnych (ogółem) i podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej (ogółem) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Dla ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych wykazano, iż zmiana wyniku po 26 tygodniach leczenia była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Różnica między rozważanymi grupami, w przypadku wyników dla poszczególnych elementów podskali dotyczącej objawów negatywnych, była w większości przypadków istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Wyjątek stanowiły domeny dotyczące braku spontaniczności/płynności w rozmowie i myślenia stereotypowego, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. W podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej skali PANSS zmiany wyniku w poszczególnych domenach do 26 tygodnia badania względem wartości początkowych były małe i ogólnie zbliżone między grupami. Istotne różnice między grupami zaobserwowano tylko w 2 elementach podskali: czynnym unikaniu kontaktów społecznych – aspołeczności (na korzyść kariprazyny w stosunku do rysperydonu) oraz poczuciu winy (na korzyść rysperydonu w stosunku do kariprazyny).

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano dla zmiany wyniku **w skali PANSS-FSPS** (dotyczy wyniku ogólnego i poszczególnych domen). Oznacza to, iż wykazana w badaniu poprawa w zakresie objawów negatywnych u chorych stosujących KAR nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów pozytywnych.

Nasilenie objawów depresyjnych w schizofrenii oceniano w badaniu za pomocą **skali CDSS**. W **skali SAS** oceniano zaś nasilenie objawów pozapiramidowych. Odnotowana w badaniu zmiana ogólnego wyniku w skali CDSS i zmiana wyniku w skali SAS (wynik ogólny i wynik dla 8 analizowanych domen) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była podobna dla kariprazyny i rysperydonu (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie). Według autorów badania fakt ten wskazuje, iż wykazana w badaniu poprawa w

---

<sup>30</sup> Według obliczeń własnych różnica między grupami nie była istotna statystycznie

---

---

zakresie objawów negatywnych u chorych stosujących KAR nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów depresyjnych i objawów pozapiramidowych.

### Ocena bezpieczeństwa KAR w porównaniu z RYS

W badaniu *Németh 2017* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonu** (w czasie 26 tygodni leczenia odnotowano 1 zgon w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu) oraz w odniesieniu do częstości występowania **działań niepożądanych**.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane** ogółem wystąpiły u 3,0% chorych w grupie badanej i w grupie kontrolnej (faza podwójnie zaślepienia). W przypadku 2.-tygodniowej dodatkowej obserwacji chorych, przeprowadzonej w ramach analizy bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia, w grupie chorych stosujących KAR ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 2 (1,0%) chorych, natomiast w grupie chorych stosujących RYS, nie odnotowano przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w czasie 28 tygodni obserwacji wystąpiły rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 2,2% vs 3,0% chorych). We wszystkich przypadkach różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

**Zdarzenia niepożądane** powstałe w czasie trwania leczenia ogółem, zaobserwowano w czasie 26 tygodni fazy podwójnie zaślepienia u 53,5% chorych w grupie KAR oraz 57,0% chorych w grupie RYS. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (okres obserwacji wynosił 28 tygodni) zaobserwowano u 10,0% chorych z grupy KAR oraz 11,7% chorych z grupy RYS. W badaniu nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W badaniu *Németh 2017* w grupie badanej najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powstałymi w czasie trwania leczenia były bezsenność (9,1% chorych), akatyzyja (8,3% chorych), schizofrenia (6,5% chorych), ból głowy i niepokój (po 5,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej zgłaszano ból głowy (10,4% chorych), bezsenność (10% chorych), senność (5,7%) i akatyzyję (5,2%). Dla żadnego z rozpatrywanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

**Zdarzenia niepożądane** powstałe w trakcie leczenia **związane z objawami pozapiramidowymi** (w tym akatyzyję i nerwowość) zaobserwowano w badaniu u 14,3%

---

chorych w grupie KAR i 12,6% chorych w grupie RYS. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Według autorów badania *Németh 2017* większość zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia, związanych z objawami pozapiramidowymi, uznano za związane z przeprowadzonym leczeniem. Objawy pozapiramidowe o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w badaniu tylko u 1 chorego (stosującego RYS). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Objawy pozapiramidowe doprowadziły do przerwania stosowanego leczenia jedynie u 1,7% chorych otrzymujących kariprazynę i 1,3% chorych otrzymujących rysperydon (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Stosowanie terapii ratującej kontrolującej objawy pozapiramidowe w badaniu *Németh 2017* było rzadkie i występowało z podobną częstością w obu grupach.

Kariprazyna jest blokerem receptora 5-HT<sub>2C</sub> serotoniny. U chorych stosujących KAR spodziewanym efektem jest zwiększenie apetytu i masy ciała oraz związane z nimi **zmiany metaboliczne**. Potencjalnie istotne klinicznie zwiększenie masy ciała (tj. o co najmniej 7%) zaobserwowano w badaniu *Németh 2017* u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach tj. u 6,1% chorych z grupy KAR i 7,4% chorych z grupy RYS. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zaobserwowane w badaniu średnie zmiany w wynikach **parametrów laboratoryjnych** po 26 tygodniach leczenia nie różniły się znacząco pomiędzy grupami i w większości przypadków różnice te nie były istotne klinicznie i statystycznie. W odniesieniu do zmiany masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wykazano, iż w grupie stosującej KAR odnotowano zmniejszenie masy ciała i wskaźnika BMI a w grupie kontrolnej ich zwiększenie. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR. Potencjalnie istotne klinicznie zmiany stężenia kinazy fosfokreatynowej tj. stężenie wynoszące >1,5 x GGN odnotowano w badaniu istotnie częściej w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 4,4% vs 1,0% chorych). Pozostałe potencjalnie istotne klinicznie zmiany stężenia kinazy fosfokreatynowej tj. stężenie wynoszące >1 000 [j./l] lub >5 000 [j./l] występowały zaś ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

W badaniu *Németh 2017* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla zmiany wyniku **najlepszej skorygowanej ostrości wzroku** po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (zarówno w prawym jak i lewym oku). Według autorów badania nie zaobserwowano pomiędzy grupami także różnic istotnych klinicznie. Według autorów w badaniu *Németh 2017* nie zaobserwowano również żadnych istotnych klinicznie zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego. U większości chorych stwierdzono normalne widzenie

kolorów oraz prawidłowe wyniki parametrów fizycznych, zarówno na początku badania jak i w 26. tygodniu leczenia lub po zakończeniu terapii.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Według danych przedstawionych w *ChPL Reagila*® i w dokumencie opublikowanym na stronie FDA stosowanie kariprazyny potencjalnie może być związane z wystąpieniem m.in. następujących działań niepożądanych:

- ⊕ akatyzyja i niepokój – akatyzyja i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych;
- ⊕ objawy okulistyczne/zaćma – w badaniach z udziałem ludzi nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianami w soczewkach/zaćmą a stosowaniem kariprazyny. Chorym, u których rozwiną się objawy potencjalnie związane z zaćmą, należy zalecać wykonanie badań okulistycznych i ponownie ocenić u nich zasadność dalszej terapii;
- ⊕ złośliwy zespół neuroleptyczny – kompleks objawów prowadzący potencjalnie do zgonu, który zgłaszano w związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych;
- ⊕ późne dyskinezy – zespół składający się z potencjalnie nieodwracalnych, mimowolnych ruchów dyskinetycznych, który może rozwinąć się u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kariprazyną;
- ⊕ zmiany metaboliczne – atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym kariprazyna może powodować zmiany metaboliczne, w tym hiperglikemię, cukrzycę, dyslipidemię i zwiększenie masy ciała;
- ⊕ leukopenia, neutropenia – podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kariprazyną, zgłaszano przypadki leukopenii i neutropenii;
- ⊕ niedociśnienie ortostatyczne – atypowe leki przeciwpsychotyczne powodują niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia. Ogólnie ryzyko ich wystąpienia jest największe podczas początkowego dostosowywania dawki, a także w czasie zwiększania dawki. Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występowało rzadko w badaniach klinicznych dla kariprazyny;
- ⊕ upadki – kariprazyna może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków, a w konsekwencji, do złamań lub innych obrażeń;
- ⊕ drgawki – podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kariprazyna może powodować drgawki.

---

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5–6 mg były: akatyzja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały jednak nasilenie łagodne do umiarkowanego.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2017*, do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Reagila® należą objawy pozapiramidowe, w tym dyskineza późna i zwiększenie masy ciała. Wśród potencjalnych zagrożeń wskazano w dokumencie *EMA 2017*: złośliwy zespół neuroleptyczny, zmiany metaboliczne (hiperglikemia, dyslipidemia), zmiany w obrębie narządu wzroku (zmiany soczewkowe i zaćma), myśli i zachowania samobójcze, rabdomiolizę, interakcję z inhibitorami i induktorami CYP3A4 oraz toksyczność rozwojową i reprodukcyjną.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2017 roku, dotyczącym oceny kariprazyny wskazano, iż wyniki krótkoterminowych badań wykazały klinicznie istotny wpływ kariprazyny w leczeniu objawów psychotycznych schizofrenii. Utrzymanie efektu przy długotrwałym stosowaniu potwierdzono w randomizowanym badaniu dotyczącym wycofania/odstawienia leku. Badanie *RGH-188-005 (Németh 2017)* zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu kariprazyny na objawy negatywne schizofrenii. Wykazano w nim istotną statystycznie różnicę między kariprazyną a rysperydonem (na korzyść kariprazyny) zarówno dla poprawy objawów negatywnych, jak i wyniku w skali PSP, jednakże znaczenie kliniczne różnic jest trudne do interpretacji. Oczekuje się, że większość obserwowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych będzie znana lekarzom, a wiele z nich ustąpi po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Wyjątki to: zaćma i mało prawdopodobny rozwój zaburzeń nadnerczy, które nie występują powszechnie w przypadku leków antypsychotycznych. Oba zaburzenia mogą jednak ustąpić po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, jednak ich podejrzenie i diagnostyka są utrudnione u chorych ze schizofrenią. W badaniach klinicznych u chorych na schizofrenię nie obserwowano zwiększenia stężenia prolaktyny u chorych leczonych kariprazyną i nie odnotowano przypadków hiperprolaktynemii. W przypadku stosowania kariprazyny, hiperprolaktynemia i objawy związane z zaburzonym wydzielaniem prolaktyny, takie jak mlekotok, brak miesiączki i ginekomastia u mężczyzn, nie wydają się zatem stanowić podobnego problemu jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych. Ponadto badania nie wykazały szkodliwego wpływu kariprazyny na czynność nerek.

---

---

W dokumencie wydanym przez EMA w 2017 roku uznano więc, iż **stosunek korzyści do ryzyka dla leku Reagila® w leczeniu schizofrenii u dorosłych jest pozytywny.**

## Wnioski

Przedstawione w raporcie wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem RYS, wskazują na korzystny wpływ rozpatrywanej interwencji na poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii. W analizowanym badaniu u chorych stosujących terapię KAR istotnie statystycznie częściej niż w grupie otrzymującej RYS występowała odpowiedź na leczenie definiowana jako  $\geq 20\%$  i jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych. Również w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego i punktów analizowanych w ramach dodatkowej oceny skuteczności wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść terapii KAR) w tym dla oceny funkcjonowania osobistego i społecznego chorych czy nasilenia objawów schizofrenii. Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż profil bezpieczeństwa tego leku jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Reagila® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą dostępną obecnie metodę leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. **Produkt leczniczy Reagila® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

## 6. Dyskusja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na schizofrenię z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Schizofrenia to przewlekłe i wyniszczające zaburzenie psychiczne. Objawy negatywne schizofrenii charakteryzują się utratą relacji oraz motywacji i obejmują: blady afekt, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, wycofanie emocjonalne, zmniejszone zainteresowanie w tworzeniu i utrzymywaniu relacji społecznych oraz zmniejszenie inicjacji i utrzymywania aktywności społecznych [Fleischhacker 2019, Németh 2017].

---

---

Objawy negatywne schizofrenii są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym. Negatywne objawy schizofrenii są silnie związane z przewlekłą chorobowością, obniżonym funkcjonowaniem psychospołecznym chorych, wysokim stopniem bezrobocia i znacznymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Przyczyniają się one także do pogorszenia jakości życia chorych, wpływają na relacje z innymi osobami czy możliwość wykonywania pracy zawodowej [Németh 2017]. Objawy negatywne schizofrenii mogą prowadzić do tzw. załamania linii życiowej, czyli zmiany dotychczasowych planów, zamierzeń i celów życiowych chorego. Uważa się, że chorzy z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie. W porównaniu do osób z niedeficytowymi postaciami schizofrenii u chorych ze znaczącym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii często konieczne są wizyty domowe, a ponadto charakteryzują się oni m.in.: dłuższym czasem hospitalizacji psychiatrycznych, większym ryzykiem samobójstw, bezdomności, utratą relacji i wykluczeniem społecznym [PTP 2019a, EMA 2012, Laughren 2011].

W rozpatrywanej populacji chorych, brakuje w Polsce dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych tj. badań randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją. Obecnie dostępne i stosowane leki przeciwpsychotyczne (zalecane przez wytyczne *PTP 2019* w przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych), wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Ponadto leczenie niektórymi lekami przeciwpsychotycznym II generacji wywołuje poważne metaboliczne działania niepożądane, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych [PTP 2019b, Misiak 2018].

Skuteczne leczenie objawów negatywnych coraz częściej uznaje się za jedno z głównych wyzwań współczesnej psychofarmakologii. W opinii europejskiej (EMA), jak i amerykańskiej agencji leków (FDA), rozwój technologii medycznych i poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych dla chorych z przewagą objawów negatywnych schizofrenii jest niezwykle istotny [EMA 2012, Laughren 2011]. Biorąc pod uwagę fakt iż objawy negatywne schizofrenii związane są ze znacznym ograniczeniem funkcjonowania chorego i niekorzystnym rokowaniem, w Polsce brak jest finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* opcji terapeutycznych wskazanych w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, o udowodnionej skuteczności

---

---

wykazanej na podstawie badań RCT kontrolowanych aktywną interwencją, a stosowane obecnie leki przeciwpsychotyczne wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych oraz zaburzeń poznawczych i większość tych leków nie była przebadana w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi, **u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Kariprazyna jest nowym, atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Jest to częściowy agonista receptora dopaminowego D3 i D2. Kariprazyna różni się od innych obecnie dostępnych leków przeciwpsychotycznych, gdyż wykazuje w badaniach *in vitro* niemal 10-krotnie większe powinowactwo do receptorów D3 niż D2. Aktywność biologiczna kariprazyny obejmuje także jej interakcje z receptorami serotoniny. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że interakcja kariprazyny z receptorami D3 powoduje działanie prokognitywne w zakresie zaburzeń pamięci roboczej, przerzutności uwagi, rozpoznawania i uczenia się. Częściowy agonizm wobec receptorów D3/D2 poprzez zmniejszone oddziaływanie na układ nagrody może stanowić podstawę braku uzależniającego działania kariprazyny. Kariprazyna wykazuje stosunkowo niskie powinowactwo wobec receptora histaminowego H1, muskarynowych receptorów M1 i receptorów  $\alpha 1$ . Dlatego oczekuje się, że jej stosowanie będzie się wiązało z niewielkim ryzykiem sedacji, wystąpienia metabolicznych działań niepożądanych czy niedociśnienia [Misiak 2018].

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności kariprazyny względem rysperydonu, w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Ocenę wykonano na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego *Németh 2017*.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniona była na podstawie jakości badania włączonego do analizy. Wyniki analizy oparte zostały na badaniu randomizowanym z liczną grupą chorych (N=460 chorych). Populacja chorych uczestnicząca w badaniu odpowiadała populacji docelowej analizowanej w niniejszym raporcie. Do badania włączono bowiem chorych, u których występowała od co najmniej 6 miesięcy stabilna postać schizofrenii (tj. brak hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych, zaostrzeń lub ubezwłasnowolnienia). Przeważające objawy negatywne definiowano w badaniu jako wynik w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS - FSNS) dla objawów negatywnych wynoszący  $\geq 24$

---



punkty i wynik wynoszący  $\geq 4$  punkty dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS dla objawów negatywnych (N1: afekt blady, N4: bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli, N6: brak spontaniczności/płynności w rozmowie). Kryterium wykluczenia chorych z udziału w badaniu stanowił wynik wynoszący  $\geq 19$  punktów w części opisującej objawy pozytywne skali PANSS - FSPS. Przeważające objawy negatywne utrzymywały się u chorych uczestniczących w badaniu od co najmniej 6 miesięcy. Objawy negatywne były więc przetrwałe. Z udziału w badaniu wykluczono chorych z wtórnymi objawami negatywnymi, depresją o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem [Németh 2017, ChPL Reagila®].

Schizofrenia może być związana z występowaniem innych objawów psychiatrycznych tj. objawów depresyjnych, objawów lękowych czy obsesyjno-kompulsyjnych [EMA 2012]. Jak wskazano w rozdziale 4., populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy u których nie występują objawy depresyjne. Kryterium wykluczenia z badania Németh 2017 stanowiła obecność objawów depresyjnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wynik w skali CDSS wynoszący  $> 6$  punktów). Należy jednak zauważyć, iż dane demograficzne dla chorych włączonych do badania Németh 2017 wskazują, iż w chwili rozpoczęcia badania nasilenie depresji u chorych było niewielkie (wynik w skali PANSS – podskala dotycząca ogólnej psychopatologii dla depresji wynosił 1,5 pkt w obu grupach<sup>31</sup>, zaś wynik początkowy w skali CDSS wynosił średnio jedynie 0,72 i 0,86 pkt<sup>32</sup>). Należy także zauważyć, iż badanie Németh 2017 zostało przeprowadzone zgodnie z zaleceniami EMA przedstawionymi w Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii [EMA 2012] (wytyczne opisano szczegółowo w rozdziale „Efekty zdrowotne” w Analizie problemu decyzyjnego). Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do badania zostały opracowane tak by zapewnić ocenę u osób z przeważającymi objawami negatywnymi (nie zaś u chorych z objawami związanymi z objawami depresyjnymi). W przypadku badań klinicznych dla chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi, EMA zaleca bowiem wykluczenie z udziału w badaniu klinicznym chorych z depresją o ciężkim stopniu nasilenia (preferowane jest włączenie do badania klinicznego chorych z depresją o niewielkim stopniu nasilenia).

<sup>31</sup>maksymalny możliwy do uzyskania wynik wynosił 7 pkt

<sup>32</sup> Skala ta składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0. do 3. pkt, gdzie 0. oznacza brak danego objawu a 3. objaw o ciężkim stopniu nasilenia

---

Faza podwójnie zaślepiąca trwała w badaniu 26 tygodni. Badanie *Németh 2017* zostało przeprowadzone w 66 ośrodkach w 11 krajach Europy, a zdecydowaną większość chorych uczestniczących w badaniu stanowili chorzy rasy białej. Średnia wieku chorych uczestniczących w badaniu wynosiła powyżej 40 lat i większość chorych uczestniczących w badaniu stanowili mężczyźni. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* według wyników badania epidemiologiczno-społecznego, przeprowadzonego wśród lekarzy psychiatrów i opublikowanego w 2019 roku, w Polsce średni wiek chorych z rozpatrywanej populacji średni wiek chorych z rozpatrywanej populacji docelowej wynosi około 45 lat, a większość stanowią mężczyźni (70% chorych) [Wróbel 2019]. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Badanie *Németh 2017* ukończyła znaczna część chorych (spośród 461 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie jedynie 22,8% chorych). Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badanie kliniczne (nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy).

Jak podkreślono powyżej, badanie *Németh 2017* zostało przeprowadzone zgodnie z zaleceniami EMA przedstawionymi w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii* [EMA 2012] (wytyczne opisano szczegółowo w rozdziale „Efekty zdrowotne” w *Analizie problemu decyzyjnego*). Badanie zostało zaprojektowane specjalnie w celu oceny chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Udokumentowano u chorych włączonych do badania czas trwania objawów przeważających negatywnych i początek stabilnego epizodu schizofrenii. Kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane tak by zapewnić ocenę u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. W badaniu kariprazynę porównano względem aktywnego komparatora, który pochodzi z podobnej klasy leków. Okres obserwacji chorych w badaniu był odpowiednio długi tj. wynosił 26 tygodni w przypadku oceny skuteczności i do 28 tygodni w przypadku oceny bezpieczeństwa (zgodnie z zaleceniami EMA okres obserwacji powinien wynosić co najmniej 6-miesiący).

Skuteczność interwencji mierzono w badaniu *Németh 2017* za pomocą zatwierdzonych, miarodajnych i wiarygodnych skal (w tym zalecanej przez EMA i wykazującej

---

satysfakcjonującą rzetelność i trafność, stosowanej w badaniach klinicznych oraz przez psychiatrów w ramach praktyki klinicznej skali PANSS, skali CGI-I czy skali CGI-S). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Németh 2017*, była zmiana ogólnego wyniku w skali PANSS-FSNS zaobserwowana do 26. tygodnia leczenia lub do zakończenia leczenia, względem wartości otrzymanej na początku badania. Analizę wykonano za pomocą metody MMRM. Dodatkowo w badaniu dla tego punktu końcowego przedstawiono wyniki analizy dla zaobserwowanych przypadków i wyniki analizy wrażliwości wykonanej metodą ANCOVA/LOCF. W badaniu wskazano szacowaną wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PANSS-FSNS i omówiono jego znaczenie kliniczne oraz wskazano częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej na podstawie określonej zmiany wyniku w skali PANSS-FSNS. Jest to zgodne z zaleceniami EMA według których w badaniach klinicznych prowadzonych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii w ramach oceny skuteczności, pierwszorzędowny punkt końcowy należy przedstawić jako liczbową zmianę wyniku na skali służącej do oceny objawów schizofrenii, od punktu początkowego do pomiaru końcowego. Uzyskane wyniki należy omówić nie tylko pod względem istotności statystycznej, ale także pod względem znaczenia klinicznego. Istotne jest także, aby zaprezentować liczbę chorych z określonym (uprzednio zdefiniowanym) stopniem poprawy w punktowej skali oceny objawów (tj. należy wskazać częstość występowania odpowiedzi na leczenie) [EMA 2012].

W wytycznych EMA podkreślono, iż w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii wymaga się także wykazania poprawy funkcjonowania chorych, jako kluczowego parametru drugorzędownego. W badaniu *Németh 2017* drugorzędownym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności była zmiana ogólnego wyniku w skali PSP w 26. tygodniu badania względem wartości początkowych. Skala PSP służy oceny funkcjonowania osobistego i społecznego chorych. Została ona zwalidowana u chorych na schizofrenię, zarówno podczas zaostrzenia objawów, jak i w stabilnej fazie choroby.

Również w ocenie bezpieczeństwa zastosowano się w badaniu *Németh 2017* do zaleceń przedstawionych w wytycznych EMA. Przedstawiono bowiem zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi, przedstawiono ocenę wpływu leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych oraz na zmianę masę ciała czy metabolizm lipidów. Monitorowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego i kardiologiczne działania niepożądane.

---

Przedstawione w raporcie wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem RYS wskazują, iż u chorych stosujących kariprazynę odnotowano istotną statystycznie większą poprawę wyniku w skali PANSS-FSNS w 26. tygodniu względem wartości początkowej. Należy także zauważyć, iż według średnia zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej już od 14. tygodnia badania. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują także iż odnotowany w badaniu korzystny wpływ KAR na poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii był niezależny od wpływu leku na inne objawy (tj. pozytywne, depresyjne czy pozapiramidowe), które pośrednio wpływają na objawy negatywne.

Zmiana ogólnego wyniku w skali PSP w 26. tygodniu badania także była większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmiana w wyniku ogólnym w skali PSP względem wartości oznaczonej na początku badania była istotnie większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej już od 10. tygodnia trwania badania.

Szacowana wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PANSS-FSNS wynosiła według autorów badania 0,31 a dla wyniku w skali PSP 0,48 (analiza *post-hoc*). Według autorów badania w obu przypadkach wynik ten jest klinicznie istotny dla leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do PLC. W związku z tym, że w badaniu skuteczność terapii KAR porównywano ze skutecznością leczenia aktywnego komparatora z udowodnionym przeciwpsychotycznym działaniem (RYS), rozmiar efektu otrzymany w badaniu *Németh 2017* może, według autorów badania, sugerować nawet większe znaczenie kliniczne (zwłaszcza biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji chorych). Co więcej, osiągnięcie tak dużego rozmiaru efektu w skali PSP (która to jest skalą zwalidowaną u chorych na schizofrenię) jest istotne ze względu na przywrócenie prawidłowego funkcjonowania chorego, co jest krytycznym czynnikiem powrotu chorego do zdrowia. Należy także zaznaczyć, iż według autorów badania wyższy wynik w skali PSP jest związany z większym przestrzeganiem przez chorych zaleceń odnośnie terapii. W schizofrenii, jako chorobie psychicznej o przeważnie przewlekłym charakterze, stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich ma szczególne znaczenie, nie tylko w fazie psychotycznej, ale także w fazie stabilnej choroby. Brak przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez chorych może skutkować zaostrzeniem choroby lub wystąpieniem działań niepożądanych.

Należy także podkreślić, iż co najmniej 10 punktową poprawę ogólnego wyniku w skali PSP (tj. zmianę, która ma znaczenie kliniczne dla chorych zarówno w ostrej, jak i stabilnej fazie

---

schizofrenii i uważana jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie) odnotowano w badaniu *Németh 2017* w czasie 26 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej. Co więcej odpowiedź na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS zdefiniowaną jako  $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych i jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych, także odnotowano w badaniu częściej u chorych z grupy stosującej KAR niż chorych z grupy stosującej RYS. Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść grupy stosującej KAR, a niska wartość parametru NNT wynosząca 8-10 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu nie oceniano bezpośrednio wpływu KAR na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia. Należy jednak podkreślić, iż objawy negatywne schizofrenii przyczyniają się pogorszenia jakości życia chorych, wpływają także na relacje chorych z innymi osobami czy możliwość wykonywania pracy zawodowej. W badaniu wykazano, iż KAR wykazuje istotnie statystycznie większy wpływ na poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii niż RYS. Efekt ten może być uznany za istotny klinicznie, gdyż w badaniu wykazano także wpływ KAR na poprawę poziomu funkcjonowania chorego w różnych obszarach życia codziennego. Poprawa w zakresie objawów negatywnych i funkcjonowania chorego może zaś przekładać się na poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia chorego.

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wskazują, iż w rozpatrywanej populacji chorych KAR jest lekiem dobrze tolerowanym. W badaniu *Németh 2017* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonu, działań niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Co ważne, nie wykazano także występowania istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania bezsenności, niepokoju, senności, myśli samobójczych, hipotensji ortostatycznej, złośliwego zespołu neuroleptycznego zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia związanych z objawami pozapiramidowymi (w tym akatyzi i nerwowości), parkinsonizmu powstałego w czasie trwania leczenia (wynik w skali SAS  $\leq 3$  pkt w chwili rozpoczęcia badania i  $>3$  pkt w czasie oceny w fazie podwójnie zaślepionej) czy akatyzi powstałej w czasie trwania leczenia (wynik w skali BARS  $\leq 2$  pkt w chwili rozpoczęcia badania i  $>2$  pkt w czasie oceny w fazie podwójnie zaślepionej).

Kariprazyna jest blokerem receptora 5-HT<sub>2C</sub> serotoniny, dlatego też u chorych stosujących KAR spodziewanym efektem jest zwiększenie apetytu i masy ciała oraz związane z nimi zmiany metaboliczne. W badaniu *Németh 2017* wskazano jednak, iż potencjalnie istotne

klinicznie zwiększenie masy ciała (tj. o co najmniej 7%) zaobserwowano w badaniu u zbliżonego odsetka chorych w obu badanych grupach (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). W badaniu nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między grupami dla rozpatrywanych zmian w parametrach oftalmologicznych.

W ramach przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo KAR względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. olanzapiny i arypiprazolu, we wnioskowanej populacji chorych. Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ]. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* risperidon jest jednym najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych. Lek jest także zalecany przez wytyczne *PTP 2019* w leczeniu chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych [Analiza problemu decyzyjnego]. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem olanzapiny i arypiprazolu nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy.

Należy także zauważyć, iż w niniejszej analizie przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego *Krause 2018*, którego celem było ustalenie, które leki przeciwpsychotyczne są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi i czy istnieją różnice między pojedynczymi lekami przeciwpsychotycznymi (na podstawie wyników metaanalizy). Autorzy przeglądu *Krause 2018* wskazują, iż dla niewielu leków antypsychotycznych przeprowadzono badania w populacji chorych z dobrze scharakteryzowanymi objawami negatywnymi. W większości przypadków dane dla tej populacji uzyskano na podstawie analiz *post-hoc* z większych badań, które nie zostały zaprojektowane w celu oceny chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. W odnalezionym przeglądzie do metaanalizy włączono 9 badań, które spełniły ustalone w przeglądzie systematycznym kryteria, pozwalające zakwalifikować je jako badania przeprowadzone u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi (w tym 1 badanie dla KAR stosowanej zgodnie z dawkowaniem wskazanym w *ChPL Reagila®* – badanie *Németh 2017*) [Krause 2018].

---

W odnalezionym przeglądzie systematycznym wykazano istotnie większy korzystny wpływ amisulprydu na objawy negatywne i depresję niż w przypadku placebo. Wykazana przewaga amisulprydu jest jednak trudna do odróżnienia od przewagi osiągniętej w leczeniu depresji (nie wykazano specyficznego działania leku na objawy negatywne). Pod względem bezpośrednich porównań między lekami przeciwpsychotycznymi nie wykazano istotnych różnic między amisulprydem i olanzapiną oraz pomiędzy asenapiną i olanzapiną, za wyjątkiem faktu, iż asenapina była nie mniej skuteczna niż olanzapina w przypadku wpływu na objawy pozytywne. Na podstawie badania o niewielkiej liczebności (N=35) wykazano, że olanzapina była istotnie bardziej skuteczna niż haloperydol pod względem objawów negatywnych [Krause 2018].

Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego. Co więcej, w rekomendacji wydanej przez Szkockie Konsorcjum ds. Leków dla KAR w 2019 roku wskazano, iż wyniki metaanalizy w przeglądzie Krause 2018 mogą być ograniczone z uwagi na heterogeniczność badań włączonych do przeglądu (m.in. w odniesieniu do definiowania schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi, czasu trwania badania, populacji chorych uczestniczących w badaniu czy narzędzi stosowanych w celu oceny objawów negatywnych) [SMC 2019]. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje odstąpiono więc w ramach niniejszej analizy od wyszukiwania badań dla pozostałych komparatorów.

W badaniu *Németh 2017* przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności KAR względem RYS w populacji chorych odpowiadającej populacji docelowej rozpatrywanej w niniejszym raporcie (chorzy na schizofrenię z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi). W wyniku przeglądu systematycznego dla KAR zidentyfikowano także 1 publikację, niespełniającą kryteriów włączenia do niniejszej analizy, w której oceniano (w ramach analizy *post-hoc*) skuteczność KAR w leczeniu chorych z zaostrzeniem schizofrenii, u których występowały objawy negatywne o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim i nie wykazano dominujących objawów pozytywnych. Ocenę wykonano na podstawie łącznych danych dla wyselekcjonowanej podgrupy chorych z dwóch krótkookresowych badań fazy II/III. Co ciekawe, wyniki tej analizy także wskazały na skuteczność KAR w leczeniu objawów negatywnych. U chorych z zaostrzeniem schizofrenii, u których objawy negatywne miały

---

---

nasilenie umiarkowane lub ciężkie, stosowanie KAR (zwłaszcza wyższych dawek) było związane z istotnie statystycznie większą poprawą w zakresie objawów negatywnych niż w przypadku placebo czy aripiprazolu<sup>33</sup> [Earley 2019].

**Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, uznano iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Reagila® w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.** Produkt leczniczy Reagila® finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, może pozwolić chorym z rozpatrywanej populacji docelowej na uzyskanie dostępu do odpowiedniego leczenia, ponieważ wyniki badania klinicznego wskazują, że kariprazyna istotnie wpływa nie tylko na poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii, ale także poprawia funkcjonowanie chorych.

**Kariprazyna wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym obecnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne o niewystarczająco udowodnionej skuteczności i od dawna wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej.** Co ważne, objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Reagila® w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, wpisuje się strategię działań w obszarze psychiatrii w ramach *Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017–2022*. Jak wskazano w Programie, jego celem jest wdrożenie środowiskowego modelu ochrony zdrowia psychicznego, tj. zapewnienie osobom z zaburzeniami psychicznymi wielostronnej i powszechnie dostępnej blisko miejsca ich zamieszkania opieki zdrowotnej oraz innych form opieki i pomocy niezbędnych do życia w środowisku rodzinnym i społecznym [Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego].

---

<sup>33</sup>Należy jednak zaznaczyć, że oba analizowane badania, których dane przedstawiono w publikacji łącznie zostały zaplanowane tak, by ocenić przewagę aktywnych interwencji względem placebo, nie zaś przewagę jednej aktywnej interwencji nad drugą

---



## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 32.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Schizophrenia OR Schizophrenias OR "Schizophrenic Disorder" OR "Schizophrenic Disorders" OR "Dementia Praecox" OR "Dementia Praecox" OR "negative schizophrenic syndrome" OR "negative symptom schizophrenia" OR "negative symptoms" OR "negative syndrome"	140463	17071	150343
#2	Cariprazine OR reagila OR Vraylar OR mp214 OR "mp 214" OR "mp-214" OR rgh188 OR "rgh 188" OR "rgh-188"	172	149	392 <sup>^</sup>
#3	#1 AND #2	114	107 <sup>^</sup>	260
#4	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	14684606	n/d	15631987 <sup>^^</sup>
#5	#3 AND #4	91	n/d	209
#6	[embase]/lim	n/d	n/d	103

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL<sup>34</sup> (101), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 5, Cochrane Protocols 1)

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 12.09.2019 r.

<sup>34</sup> baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 33.**  
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	cariprazine	105
	Reagila	47
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(cariprazine OR Reagila)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(cariprazine OR Reagila)	1
<b>FDA*</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	cariprazine	43
	Vraylar	30
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(cariprazine OR Reagila)	29
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(cariprazine OR Reagila)	15
<b>URPLWMIPB**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	kariprazyna	0
	Reagila	0

\*w Stanach Zjednoczonych, kariprazyna dostępna jest pod nazwą handlową Vraylar® dlatego na stronie FDA zastosowano zapytanie „Vraylar” zamiast „Reagila”

\*\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 12.09.2019 r.

### 7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 34.**  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Krause 2018</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość	Medline, Embase, PsycINFO, Cochrane Library, Biosis, PubMed, ClinicalTrials.gov (wszystkie przeszukiwano 17.11.2016 r.)  Przeszukano także odniesienia bibliograficzne z włączonych do przeglądu badań oraz z wcześniej opublikowanych przeglądów systematycznych, a także z przeglądu narracyjnego dotyczącego objawów negatywnych.  Aktualizacji przeszukiwania bazy PubMed dokonano 12.12.2017 r.	Ustalenie, które leki przeciwpowrotne są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi i czy istnieją różnice między pojedynczymi lekami przeciwpowrotnymi (na podstawie wyników metaanalizy).	Do metaanalizy włączono 21 badań RCT, w których łącznie udział wzięło 3 451 chorych. 9 z tych badań spełniło ustalone w przeglądzie systematycznym kryteria, które pozwoliły zakwalifikować je jako badania przeprowadzone u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi (w tym 1 badanie dla KAR stosowanej zgodnie z dawkowaniem wskazanym w <i>ChPL Reagila®</i> – publikacja <i>Németh 2017</i> ). Pozostałych 12 badań przeprowadzono w populacji chorych ze znaczącymi objawami negatywnymi.  W badaniu przeprowadzonym na dużej próbie chorych wykazano istotnie większą skuteczność kariprazyny niż risperidonu w leczeniu chorych z przeważającymi objawami negatywnymi schizofrenii. W badaniu nie wykazano różnic między lekami w zakresie wpływu na objawy depresyjne i objawy pozytywne schizofrenii.  Amisulpryd jest najlepiej przebadany w porównaniu z placebo lekiem przeciwpowrotnym dla chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi (dostępne są 4 badania, kontrolowane placebo). Wykazano w tych badaniach istotnie większy korzystny wpływ amisulprydu na objawy negatywne schizofrenii i depresję niż w przypadku placebo. Wykazana przewaga amisulprydu jest jednak trudna do odróżnienia od przewagi osiągniętej w leczeniu depresji.  Na podstawie wyników pojedynczego badania, wykazano iż olanzapina nie była istotnie bardziej skuteczna niż placebo

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>pod względem zarówno objawów negatywnych, depresji, jak i objawów pozytywnych.</p> <p>Na podstawie wyników pojedynczego badania, wykazano że zastosowanie zotepiny przewyższało skuteczność placebo tylko w przypadku objawów depresyjnych.</p> <p>Pod względem bezpośrednich porównań między lekami przeciwpsychotycznymi nie wykazano istotnych różnic między amisulprydem i olanzapiną oraz pomiędzy asenapiną i olanzapiną, za wyjątkiem faktu, iż asenapina nie była mniej skuteczna niż olanzapina w przypadku wpływu na objawy pozytywne.</p> <p>Na podstawie badania o niewielkiej liczebności (N=35) wykazano, że olanzapina była istotnie bardziej skuteczna niż haloperydol pod względem objawów negatywnych.</p> <p>Standaryzowana różnica średnich dla depresji i objawów pozytywnych nie była istotna statystycznie.</p> <p>W badaniach z udziałem chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi, przynajmniej jednorazowe zastosowanie leków przeciw parkinsonizmowi zaobserwowano tylko dla porównania amisulprydu z placebo oraz dla asenapiny w porównaniu z olanzapiną. Istotnej różnicy nie zanotowano w żadnej z wymienionych analiz.</p>
<p><i>McDonagh 2017</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>Ovid Medline, Cochrane Library, PsycINFO (przeszukiwanie zaktualizowano 1 lutego 2017 r.)</p> <p>Przeszukano także odniesienia bibliograficzne z włączonych do przeglądu badań, pakiety informacji naukowej, rejestr ClinicalTrials.gov</p>	<p>Zapewnienie kompleksowego przeglądu aktualnych dowodów, dotyczących farmakologicznych i psychologicznych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych.</p>	<p>W przypadku 1 zapytania dotyczącego korzyści i zagrożeń interwencji farmakologicznych stosowanych w leczeniu schizofrenii, do analizy włączono: 1 przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 138 badań klinicznych oraz 24 dodatkowe badania porównujące starsze SGA (leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (atypowe)) z nowszymi SGA, zatwierdzonymi w ciągu ostatnich 10 lat (w tym badanie <i>Németh 2017</i> porównujące działanie KAR vs RYS w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi) oraz 1 przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 111 badań klinicznych oraz 5 dodatkowych badań porównujących leki</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe lub klasyczne)) z SGA.</p> <p>W przypadku 2 zapytania dotyczącego korzyści i zagrożeń psychospołecznych i innych nefarmakologicznych interwencji w leczeniu schizofrenii, do analizy włączono: 13 przeglądów systematycznych przeprowadzonych na podstawie 271 badań klinicznych oraz 27 dodatkowych badań klinicznych.</p> <p>Pojedyncze badanie dla kariprazyny i rysperydonu (N=456), w którym uczestniczyli chorzy ze stabilną postacią schizofrenii i przeważającymi objawami negatywnymi, nie wykazało różnic między lekami w odniesieniu do wyniku w skali SAS po 26. tygodniach leczenia. Badanie wykazało podobne częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, bez istotnych różnic między grupami. Nie stwierdzono różnic między rysperydonem a kariprazyną w ciągu 6. tygodniowego badania klinicznego w przypadku wyników dotyczących objawów pozapiramidowych. Stosowanie rysperydonu okazało się nieść ze sobą większe ryzyko zwiększenia masy ciała w porównaniu z terapią kariprazyną.</p> <p>Jedno z badań wykazało niewielką, ale istotną różnicę, oznaczającą przewagę stosowania olanzapiny nad kwetiapiną u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Różnica ta była skorelowana z poprawą w objawach negatywnych (różnica wynosząca 3,8 punktu, <math>p=0,007</math>).</p>

## 7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 35.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE	
		<i>Krause 2018</i>	<i>McDonagh 2017</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	TAK	TAK

Domena*		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE	
		Krause 2018	McDonagh 2017
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

## 7.5. Charakterystyka badania *Németh 2017*

### Badanie *Németh 2017* [*Németh 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017*]

#### METODYKA

**Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, faza IIIb**

**Opis metody randomizacji:** tak, każdy chory, który wyraził zgodę na udział w badaniu, otrzymał własny numer identyfikacyjny. Chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup (stosujących raz dziennie KAR lub RYS) za pomocą systemu powiadomienia telefonicznego na zasadzie wybierania tonowego lub za pośrednictwem komputera z dostępem do internetu. Badacze z ośrodków badawczych korzystali z systemu w trakcie badania przesiewowego w celu identyfikacji chorych oraz na koniec okresu wprowadzającego (ang. *lead-in*), aby nadać danemu choremu numer randomizacyjny. Każdy chory posiadał numer randomizacyjny i numer identyfikacyjny, na podstawie których sporządzono listę z kodami randomizacyjnymi odpowiadającymi poszczególnym chorym. Randomizacja została przeprowadzona metodą blokową, a wielkość bloku została ustalona przy użyciu interaktywnego systemu i pozostała zaślepiena do momentu ujawnienia kodów randomizacji. Po zamknięciu baz danych i odtajnieniu kodów randomizacji potwierdzono, że wielkość bloku wynosiła 4;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, podano informację, iż zaślepieniu poddano chorych, badaczy<sup>35</sup> oraz personel medyczny sponsora. KAR i RYS podawano w postaci kapsułek o jednakowym wyglądzie. Odślepienie miało miejsce jedynie z przyczyn związanych z bezpieczeństwem w sytuacjach zagrożenia życia lub zdrowia chorego. W takim przypadku chory zostawał wykluczony z udziału w badaniu;

**Opis utraty chorych z badania:** tak, w podwójnie zaślepionym etapie badania (ocena dla  $\geq 26$  tyg.) spośród 461 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 105 chorych (22,8%), w tym:

- w grupie KAR utracono łącznie 52 (22,6%) z 230 chorych, w tym: 22 (9,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 15 (6,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,3%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do stosowanej terapii (ang. *not compliant*), 3 (1,3%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,9%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 2 (0,9%) chorych utracono z okresu obserwacji oraz 5 (2,2%) chorych utracono z innych przyczyn. Ponadto, 3 (1,3%) chorych nie oceniono po rozpoczęciu badania w skali PANSS w czasie 5 dni od podania ostatniej dawki leku, po wykluczeniu tych chorych zdefiniowano zmodyfikowaną populację ITT, o liczebności wynoszącej 227 chorych;
- w grupie RYS utracono 53 (22,5%) z 231 zrandomizowanych chorych, w tym: 1 (0,4%) chorego z powodu zaćmy (chory nie został włączony do analizy bezpieczeństwa), 25 (10,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 15 (6,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,9%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do stosowanej terapii (ang. *not compliant*), 2 (0,9%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 1 (0,4%) chorego utracono z okresu obserwacji oraz 7 (3,0%) chorych utracono z innych przyczyn. Ponadto, 1 (0,4%) chorego nie oceniono po rozpoczęciu badania w skali PANSS w czasie 5 dni od podania ostatniej dawki leku, po wykluczeniu tego chorego zdefiniowano zmodyfikowaną populację ITT, o liczebności wynoszącej 229 chorych;

**Wyniki dla populacji ITT<sup>36</sup>:** wyniki dotyczące skuteczności podano dla zmodyfikowanej populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i którzy mieli przynajmniej jedną ocenę w skali PANSS-FSNS po rozpoczęciu leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

<sup>35</sup> aby zminimalizować potencjalną zmienność w zgodności ocen, do oceny punktów końcowych zaangażowano osoby posiadające doświadczenie w badaniach klinicznych i odpowiednie certyfikaty. Spośród 142 osób, które dokonały oceny co najmniej raz w czasie trwania badania, 140 (98,6%) stanowili certyfikowani psychiatry a 2 (1,4%) lekarze przeszkoleni w ocenie prowadzonej z użyciem skal, które zastosowano w badaniu

<sup>36</sup>populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem



**Badanie Németh 2017 [Németh 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017]**

**Skala Jadad:** 5/5;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Gedeon Richter Plc.;

**Liczba ośrodków:** 66 ośrodków w 11 krajach w Europie (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Francja, Węgry, Polska, Rumunia, Serbia, Hiszpania, Rosja i Ukraina);

**Okres obserwacji:** badanie poprzedzała faza przesiewowa. Okres wprowadzający (*lead-in*) trwał 4 tygodnie, po czym nastąpił podwójnie zaślepiiony etap trwający 26 tygodni (składający się z 2-tygodniowej fazy ustalenia dawki oraz 24.-tygodniowego okresu kontynuacji leczenia). Po zakończeniu leczenia, chorych obserwowano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 2 tygodnie<sup>37</sup>;

**Analiza statystyczna:** na podstawie analizy oszacowano, że dla 210 osób w każdej z randomizowanych grup próba zapewnia co najmniej 90% moc testu, z dwustronnym poziomem istotności wynoszącym 0,05;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- spełnienie kryteriów włączenia do badania przesiewowego: bezpośredni lub pośredni (przez innego lekarza) kontakt z badaczem przed rozpoczęciem badania oraz dostęp do dokumentacji medycznej chorego, w celu upewnienia się, że przeważają u niego objawy negatywne, a objawy pozytywne są nieliczne;
- wiek 18-65 r.ż.;
- schizofrenia zdiagnozowana na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (wersja czwarta) potwierdzona za pomocą kryteriów SCI, wersja dostosowana do użycia w badaniach klinicznych), trwająca co najmniej 2 lata przed badaniem przesiewowym (wszystkie podtypy schizofrenii dozwolone);
- stabilizacja choroby przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (np. brak hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych, zaostrzeń lub ubezwłasnowolnienia);
- przewaga objawów negatywnych od co najmniej 6 miesięcy, stwierdzona na podstawie dokumentacji medycznej chorego lub oceny badacza;
- wynik wynoszący  $\geq 24$  punkty w części opisującej objawy negatywne skali PANSS-FSNS;
- wynik wynoszący  $\geq 4$  punkty w co najmniej dwóch z trzech domen kwestionariusza PANSS opisujących objawy negatywne (afekt błady, bierno-apatyczne wycofanie społeczne oraz brak spontaniczności i płynności w rozmowie) oceniany w czasie badania przesiewowego i okresu *lead-in*;
- wynik kwestionariusza PANSS-FSNS uzyskany w czasie badania przesiewowego przez danego chorego nie mógł różnić się więcej niż o 25% od wyniku uzyskanego w okresie *lead-in*;
- wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie od 18 kg/m<sup>2</sup> do 40 kg/m<sup>2</sup>;
- prawidłowe wyniki badań fizykalnych, prawidłowe czynności życiowe, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki elektrokardiogramu (EKG). W sytuacji nieprawidłowych wyników, włączenie chorego do badania było możliwe o ile uznano nieprawidłowości za nieistotne klinicznie;
- negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie przez kobietę w wieku rozrodczym skutecznej antykoncepcji.

**Kryteria wykluczenia:**

- rozpoznanie choroby innej niż schizofrenia na podstawie kryteriów DSM-IV-TM;
- inne zaburzenie psychiczne, neurologiczne lub behawioralne, które mogłoby przeszkadzać w prowadzeniu lub interpretacji wyników badania;
- brak odpowiedzi na próbę leczenia epizodu psychotycznego rysperydonem w przeszłości;
- terapia rysperydonem w ciągu 6 tyg. trwania fazy przesiewowej;
- niestabilny stan chorego:
  - przyjęcie do szpitala z powodu zaostrzenia schizofrenii obecnie lub w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;
  - znaczny wzrost opieki psychiatrycznej lub pozbawienie wolności w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;

<sup>37</sup> w raporcie uwzględniono wyniki z 26.-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej badania *Németh 2017* i dodatkowej oceny bezpieczeństwa prowadzonej w badaniu przez kolejne 2 tygodnie

**Badanie Németh 2017 [Németh 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017]**

- wynik wynoszący  $\geq 19$  punktów w części opisującej objawy pozytywne skali PANSS-FSPS lub wynik kwestionariusza PANSS-FSPS uzyskany w okresie *lead-in* przewyższający o  $\geq 25\%$  wynik uzyskany w czasie badania przesiewowego;
- wynik wynoszący  $\geq 4$  punkty w co najmniej dwóch domenach kwestionariusza PANSS opisujących objawy pozytywne (urojenia, omamy, podejrzliwość, postawa wielkościowa, nietypowe zaburzenia myślenia);
- leczenie klozapiną w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania, z wyjątkiem epizodycznego zastosowania w dawce  $\leq 100$  mg/dobę w leczeniu zaburzeń snu w każdym ośrodku poza Francją;
- objawy depresyjne o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wynik w skali CDSS wynoszący  $>6$  punktów);
- klinicznie istotny parkinsonizm (oceniany przez badaczy lub wynik wynoszący  $>3$  punkty uzyskany łącznie w ośmiu pierwszych domenach skali SAS);
- przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania;
- znaczące ryzyko samobójstwa w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania na podstawie oceny badacza w skali C-SSRS (Skala Oceny Skłonności Samobójczych Opracowana na Uniwersytecie Columbia) oraz 1 próba samobójcza w ciągu 5 lat przed kwalifikacją do badania;
- agresywne zachowania w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją do badania według badacza oraz zakłócające i agresywne zachowania ocenione za pomocą skali PSP jako: wyraźne, o ciężkim nasileniu lub bardzo ciężkie;
- pojedynczy epizod schizofreniczny bez objawów resztkowych na podstawie kryteriów DSM-IV-TR;
- nadużywanie lub uzależnienie od substancji (innej niż nikotyna i kofeina) w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją do badania;
- w wywiadzie nietolerancja lub nadwrażliwość na kariprazynę, rysperydon lub określone leki ratunkowe lub jakkolwiek ciężka alergia na lek lub nadwrażliwość;
- leczenie innymi lekami psychotropowymi (leczenie ratunkowe dozwolone jedynie podczas okresu wstępnego);
- przyjmowanie dodatkowych leków psychotropowych (z wyjątkiem lorazepamu, oksazepamu lub diazepam w krajach, gdzie lorazepam nie był łatwo dostępny) eliminujących pobudzenie, drażliwość, wrogość, niepokój;
- przyjmowanie: eszopiklonu, zopiklonu, zolpidemu, zolpidemu o przedłużonym uwalnianiu, wodzianu chloralu lub zaleplonu, difenhydraminy, benzatropiny lub równoważnika lub propranololu;
- wszelkie równoczesne schorzenia, które mogłyby zakłócać przebieg badania oraz utrudniać interpretację wyników badań lub powodować złe samopoczucie chorego.

**Dane demograficzne**

Parametr	KAR	RYS	
<b>Dane demograficzne dla populacji analizowanej w ramach analizy bezpieczeństwa</b>			
Liczba chorych	230	230	
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,2 (10,5)	40,7 (11,2)	
Mężczyźni, n (%)	124 (53,9)	140 (60,9)	
Rasa*, n (%)	Biała	221 (96,1)	217 (94,3)
	Brak danych	9 (3,9)	13 (5,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	80,14 (16,70)	77,54 (15,17)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	27,03 (4,90)	26,06 (4,65)	
Typ schizofrenii, n (%)	Paranoidalna	188 (81,7)	196 (85,2)
	Rezydualna	24 (10,4)	12 (5,2)
	Nieróżnicowana	13 (5,7)	16 (7,0)
	Zdezorganizowana	4 (1,7)	6 (2,6)
	Katatoniczna	1 (0,4)	0 (0,0)

Badanie Németh 2017 [Németh 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017]			
Czas od rozpoznania do udzielenia zgody na udział w badaniu, średnia (SD) [lata]		11,98 (8,1)	12,96 (9,2)
Liczba zaostrzeń choroby, n (%)	<5	148 (64,3)	126 (54,8)
	5-10	61 (26,5)	79 (34,3)
	11-15	11 (4,8)	20 (8,7)
	>15	10 (4,3)	5 (2,2)
Czas od wystąpienia stabilnej fazy schizofrenii po ostatnim zaostrzeniu choroby do daty wydania świadomej zgody na udział w badaniu, średnia (SD) [lata]		3,46 (3,3)/N=228	3,15 (2,9)
Liczba hospitalizacji psychiatrycznych w ostatnich 12 miesiącach, średnia (SD)		0,3 (1,5)	0,2 (0,5)
Czas od ostatniej hospitalizacji psychiatrycznej do daty wydania świadomej zgody na udział w badaniu, średnia (SD) [lata]		3,79 (3,8)/N=220	3,96 (3,9)/N=223
Czas trwania ostatniej hospitalizacji psychiatrycznej, średnia (SD) [dni]		53,3 (49,6)/N=227	80,9 (206,2)/N=229
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w oku prawym, średnia (SD)		0,1 (0,3)/N=199	0,2 (1,5)/N=191
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w oku lewym, średnia (SD)		0,1 (0,3)/N=199	0,2 (1,5)/N=191
Dane demograficzne dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT)			
Liczba chorych		227	229
Wynik całkowity w skali PANSS, średnia (SD) [pkt]		76,7 (8,07)	76,4 (8,16)
Wynik w skali PANSS-FSNS, średnia (SD) [pkt]		27,7 (2,57)	27,5 (2,39)
Wynik w skali PANSS-FSPS, średnia (SD) [pkt]		8,7 (2,72)	8,6 (2,64)
Wynik w skali PANSS – podskala dotycząca objawów pozytywnych, średnia (SD) [pkt]	Ogółem	12,0 (2,78)	11,8 (2,72)
	Urojenia	1,9 (b/d)	1,9 (b/d)
	Dezorganizacja pojęciowa	2,6 (b/d)	2,6 (b/d)
	Omamy	1,4 (b/d)	1,4 (b/d)
	Pobudzenie	1,5 (b/d)	1,4 (b/d)
	Postawa wielkościowa	1,2 (b/d)	1,3 (b/d)
	Przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość	2,2 (b/d)	2,1 (b/d)
	Wrogość	1,2 (b/d)	1,2 (b/d)
Wynik w skali PANSS- podskala dotycząca objawów negatywnych, średnia (SD) [pkt]	Ogółem	28,5 (2,52)	28,3 (2,67)
	Afekt błdy	4,5 (b/d)	4,4 (b/d)
	Wycofanie emocjonalne	4,3 (b/d)	4,3 (b/d)
	Słaby kontakt z otoczeniem	3,9 (b/d)	3,8 (b/d)
	Bierno-apatyczne wycofanie społeczne	4,6 (b/d)	4,6 (b/d)
	Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego	3,7 (b/d)	3,7 (b/d)

Badanie Németh 2017 [Németh 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017]			
	Brak spontaniczności/płynności w rozmowie	4,1 (b/d)	4,1 (b/d)
	Myślenie stereotypowe	3,4 (b/d)	3,4 (b/d)
Wynik w skali PANSS – podskala dotycząca ogólnej psychopatologii, średnia (SD) [pkt]	Ogółem	36,1 (5,47)	36,3 (5,54)
	Troska o zdrowie	1,7 (b/d)	1,6 (b/d)
	Lęk	1,9 (b/d)	2,1 (b/d)
	Poczucie winy	1,3 (b/d)	1,3 (b/d)
	Napięcie	1,8 (b/d)	2,0 (b/d)
	Manieryzm/przymowanie pozy	2,6 (b/d)	2,5 (b/d)
	Depresja	1,5 (b/d)	1,5 (b/d)
	Spowolnienie ruchowe	3,2 (b/d)	3,1 (b/d)
	Brak współpracy	1,5 (b/d)	1,5 (b/d)
	Niezwykła treść myśli	2,0 (b/d)	2,0 (b/d)
	Dezorientacja	1,8 (b/d)	1,8 (b/d)
	Zaburzenia uwagi	3,1 (b/d)	3,0 (b/d)
	Brak krytycyzmu	3,1 (b/d)	3,1 (b/d)
	Zaburzenia woli	3,5 (b/d)	3,4 (b/d)
	Oslabienie kontroli impulsów	1,4 (b/d)	1,4 (b/d)
	Zaabsorbowanie wewnętrzne	2,6 (b/d)	2,8 (b/d)
	Czynne unikanie kontaktów społecznych	3,1 (b/d)	3,1 (b/d)
Wynik w skali PSP, średnia (SD) [pkt]		48,8 (10,85)	48,1 (10,72)
Wynik w skali CDSS, średnia (SD) [pkt]		0,72 (1,193)	0,86 (1,317)
Wynik w skali SAS (domeny 1-8), średnia (SD) [pkt]		0,3 (0,7)	0,3 (0,7)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> KAR p.o. w dawce 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg (dawka docelowa) lub 6 mg raz dziennie.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> RYS p.o. w dawce 2 mg, 3 mg, 4 mg (dawka docelowa) lub 6 mg raz dziennie.</p> <p>W trakcie okresu wstępnego (ang. <i>lead-in</i>) chorzy przyjmowali dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne, po czym w czasie pierwszych dwóch tygodni podwójnie zaślepionego etapu badania ustalano stopniowo odpowiednią dla danego chorego dawkę leku badanego, jednocześnie odstawiając przyjmowany wcześniej lek przeciwpsychotyczny. Od 0. do 6. dnia po randomizacji chorzy przyjmowali 1,5 mg KAR lub 2 mg RYS na dobę. Od 7. do 13. dnia wszyscy chorzy otrzymywali 3 mg KAR lub 3 mg RYS na dobę, w zależności od grupy, a następnie 14. dnia chorzy otrzymali docelową dawkę badanego leku, czyli 4,5 mg KAR lub 4 mg RYS na dobę.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia w grupach wynosiła 182 dni (rozstęp ćwiartkowy: 180,0; 182,0). Średnia dzienna dawka KAR podawana od rozpoczęcia leczenia do końca terapii wynosiła 4,2 mg (SD: 0,6), a średnia dzienna dawka RYS wynosiła 3,8 mg (SD: 0,4). Modalna dzienna dawka (z wyłączeniem dostosowania) była dawką docelową dla 209 (94,6%) z 221 chorych leczonych KAR i 216 (95,2%) z 227 chorych leczonych RYS.</p> <p>W celu złagodzenia objawów odstawiennych poprzednio stosowanych leków lub wystąpienia objawów wskazujących na nadchodzące pogorszenie, badacz mógł przedłużyć okres zmniejszania dawki do maksymalnie 4 tygodni. Leczenie dawkami docelowymi kontynuowano przez 24 tygodnie, jednak istniała możliwość jednorazowego wprowadzenia zmian w dawkowaniu w przypadku słabej tolerancji leku lub</p>			

**Badanie Németh 2017 [Németh 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017]**

pogorszenia objawów psychotycznych. Zmniejszenie lub zwiększenie dawki docelowej mogło nastąpić tylko raz dla każdej modyfikacji podczas fazy kontynuacji.

Zaakceptowane dawki kariprazyny (3 mg, 4, 5 mg lub 6 mg dziennie) i rysperydonu (3 mg, 4 mg lub 6 mg dziennie) były zgodne z odpowiednimi etykietami produktów. Dawka docelowa dla kariprazyny (4,5 mg na dobę) została oparta na danych z zakończonych badań dla KAR (NCT01104766 i NCT00694707) u chorych ze schizofrenią. Docelową dawkę rysperydonu (4 mg na dobę) wybrano, aby odpowiadała zwykłej dawce dobowej dla chorych ze stabilną schizofrenią oraz w celu zminimalizowania występowania objawów pozapiramidowych.

**Leczenie wspomagające:** w szczególnych przypadkach, określonych w protokole badania, dozwolone było stosowanie innych leków psychotropowych – na ogół leki te były jednak niedozwolone.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ wynik w skali PANSS-FSNS;
- ⊗ wynik w skali PSP;
- ⊗ wynik w skali CGI;
- ⊗ wynik w skali PANSS;
- ⊗ wynik w skali CDSS;
- ⊗ wynik w skali SAS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (w tym dane dla 2.-tygodniowego, dodatkowego okresu oceny bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia).

**Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:**

- ⊗ dane dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *EMA 2017*, które podano łącznie dla kilku badań klinicznych;
- ⊗ dane dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *EMA 2017*, które wskazano tylko dla grupy stosującej KAR (bez wyników dla grupy kontrolnej);
- ⊗ wyniki przedstawione dla krótszych okresów obserwacji niż 26 tygodni – punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych do których należy schizofrenia;
- ⊗ w przypadku danych ciągłych z badania *Németh 2017*, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe.

\* dane dotyczące pochodzenia etnicznego nie zostały zebrane (w ośrodkach badawczych we Francji) lub chorych opisywano jako rasy białej

## 7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 36.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Brak autora 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List.	No authors listed, Cariprazine (Vraylar) for schizophrenia and bipolar I disorder. Med Lett Drugs Ther. 2016 Apr 25;58(1493):51-3.
<i>Caccia 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Caccia S.; Invernizzi R.W.; Nobili A.; Pasina L., A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia, Ther Clin Risk Manag. 2013, (9) (pp 319-328)
<i>Caraci 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Caraci F.; Leggio G.M.; Salomone S.; Drago F., New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets, F1000Res. 2017, (6) (pp 397)
<i>Cerveri 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Cerveri G., Gesi C., Mencacci C., Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm, Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Jun 5; 15: 1525-1535
<i>Chhabria 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Chhabria M.T.; Trivedia V.D., Recent advances in therapy of schizophrenia, Current Psychiatry Reviews 2011, 7 (1) (pp 25-42)
<i>Chhatlani 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Chhatlani A., Farheen S.A., Setty M.J. i in., Use of cariprazine in psychiatric disorders: A systematic review., Ann Clin Psychiatry. 2018 Nov; 30 (4): 326-334.
<i>Citrome 2013a</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Citrome L., A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach, CNS Drugs 2013, 27 (11) (pp 879-911)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Citrome 2013b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Citrome L., Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy, <i>Adv Ther</i> 2013, 30 (2) (pp 114-126)
<i>Citrome 2013c</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Citrome L., Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability, <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> 2013, 9 (2) (pp 193-206)
<i>Citrome 2016a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Citrome L., Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist, <i>Clin Schizophr Relat Psychoses</i> 2016, 10 (2) (pp 109-119)
<i>Citrome 2016b</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> w ramach której przedstawiono dane dla porównania KAR vs PLC na podstawie danych przedstawionych łącznie z 3 badań klinicznych. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej (w badaniu analizowano dane dla chorych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii).	Citrome L.; Durgam S.; Lu K. i in., The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials, <i>J Clin Psychiatry</i> 2016, 77 (1) (pp 109-115)
<i>Citrome 2016c</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Citrome L., Emerging pharmacological therapies in schizophrenia: what's new, what's different, what's next?, <i>CNS spectrums</i> 2016, 21 (1) (pp 4-11)
<i>Citrome 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Citrome L., Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm, <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2017, 37 (2) (pp 138-147)
<i>Citrome 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Citrome L., Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy, <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2018, 4 (pp 2563-2577)
<i>Corponi 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Corponi F.; Serretti A.; Montgomery S.; Fabbri C., Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2017, 32 (6) (pp 309-318)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Corponi 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Corponi F., Fabbri C., Bitter I. i in., Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone, Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Sep;29 (9): 971-985
Correll 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> , w ramach której przedstawiono wyniki do badania randomizowanego porównującego KAR z PLC. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Correll C.U.; Potkin S.G.; Zhong Y. i in., Long-Term Remission With Cariprazine Treatment in Patients With Schizophrenia: A Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Relapse Prevention Trial, J Clin Psychiatry 2019, 80 (2)
Correll 2019a	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> , w ramach której porównywano dane dla KAR z badania <i>Durgam 2016a</i> (badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy) z wynikami innych badań dla doustnych atypowych leków antypsychotycznych.	Correll C., Jain R., Meyer J. i in., Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation., Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Aug 30;15: 2537-2550
Cutler 2018	Niewłaściwa populacja	Otwarte, długookresowe badanie przeprowadzone dla KAR. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Cutler A.J.; Durgam S.; Wang Y. i in., Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study, CNS Spectr 2018, 23 (1) (pp 39-50)
De Berardis 2016	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	De Berardis D.; Orsolini L.; Iasevoli F. i in., The Novel Antipsychotic Cariprazine (RGH-188): State-of-the-Art in the Treatment of Psychiatric Disorders, Curr Pharm Des 2016, 22 (33) (pp 5144-5162)
De Deurwaerdè 2016	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	De Deurwaerdè P., Cariprazine: New dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders., Drugs Today (Barc). 2016 Feb; 52 (2): 97-110.
Demyttenaere 2019	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. W przeglądzie uwzględniono m.in. badanie <i>Németh 2017</i> , ale dane zaprezentowano w przeglądzie łącznie dla różnych populacji chorych stosujących KAR.	Demyttenaere K., Detraux J., Racagni G. i in., Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis., CNS Drugs. 2019 Jun; 33 (6): 549-566



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Durgam 2014</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej (w badaniu analizowano dane dla chorych z zaostrzeniem schizofrenii). W badaniu oprócz PLC była też rozważana grupa chorych stosująca RYS, ale celem badania nie była porównawcza ocena względem RYS. Zostało ono zaplanowane tak, by ocenić przewagę aktywnych interwencji względem placebo, nie zaś przewagę jednej aktywnej interwencji nad drugą (ocena RYS tylko do analizy wrażliwości).	Durgam S.; Starace A.; Li D. i in., An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial, <i>Schizophr Res</i> 2014, 152 (2-3) (pp 450-457)
<i>Durgam 2015</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej (w badaniu analizowano dane dla chorych z zaostrzeniem schizofrenii). Zostało ono zaplanowane tak, by ocenić przewagę aktywnych interwencji względem placebo, nie zaś przewagę jednej aktywnej interwencji nad drugą.	Durgam S.; Cutler A.J.; Lu K. i in., Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial, <i>J Clin Psychiatry</i> 2015, 76 (12) (pp 1574-1582)
<i>Durgam 2016a</i>	Niewłaściwa populacja	5-cio etapowe badanie (2 etapy otwarte i 1 podwójnie zaślepiiony) przeprowadzone dla KAR. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Durgam S.; Earley W.; Li R. i in., Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, <i>Schizophr Res</i> 2016, 176 (2-3) (pp 264-271)
<i>Durgam 2016b</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę KAR względem PLC. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (w badaniu analizowano dane dla chorych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii)	Durgam S.; Litman R.E.; Papadakis K. i in., Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2016, 31 (2) (pp 61-68)
<i>Durgam 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> w ramach której przedstawiono dane dla porównania KAR vs PLC na podstawie danych przedstawionych łącznie z 3 badań klinicznych. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Durgam S.; Earley W.; Lu K. i in., Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: A pooled post hoc analysis, <i>Int J Clin Pract</i> 2017, 71 (12) e13037
<i>Durgam 2017b</i>	Niewłaściwa populacja	Jednoramiennie, otwarte badanie stanowiące etap przedłużony wykluczonego badania <i>Durgam 2014</i> . W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Durgam S.; Greenberg W.M.; Li D. i in., Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study, <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2017, 234 (2) (pp 199-209)
<i>Durgam 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Korekta do wykluczonego badania <i>Durgam 2016a</i> .	Durgam S.; Earley W.; Li R. i in., Corrigendum to "Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial" [Schizophr. Res. 176 (2016) 264-271], Schizophr Res 2018, 192 pp 493
Earley 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> łącznie do 4 badań dla KAR. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Earley W.; Durgam S.; Lu K. i in., Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies, Int Clin Psychopharmacol 2017, 32 (6) (pp 319-328)
Earley 2018	Niewłaściwa metodyka	List do wydawcy w sprawie sprostowania wyników zamieszczonych w publikacji <i>Durgam 2016a</i> .	Earley W.; Guo H.; Luchini R., Modified cariprazine relapse prevention clinical trial results, Schizophr Res 2018, 199 (pp 452-453)
Earley 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> w której przedstawiono łącznie wyniki 2 badań klinicznych. W publikacji nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (analizowano dane w leczeniu objawów negatywnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim i braku dominujących objawów pozytywnych u chorych których występuje zaostrzenie schizofrenii – <u>chorzy nie zostali prospektywnie wyselekcjonowali pod kątem przeważających objawów negatywnych</u> ). Oba analizowane badania, których dane przedstawiono łącznie zostały zaplanowane tak, by ocenić przewagę aktywnych interwencji względem placebo, nie zaś przewagę jednej aktywnej interwencji nad drugą.	Earley W.; Guo H.; Daniel D. i in, Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data, Schizophr Res 2019, 204 (pp 282-288)
Fang 2016	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Fang F.; Sun H.; Wang Z. i in., Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management, CNS Drugs 2016, 30 (9) (pp 845-867)
Farah 2013	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Farah A., Atypicality of atypical antipsychotics revisited., Current Psychiatry Reviews 2013, 9 (4) (pp 316-324)
Gao 2016	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na	Gao K.; Fang F.; Wang Z.; Calabrese J.R., Subjective Versus Objective Weight Gain during Acute Treatment with Second-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder, Journal of Clinical Psychopharmacology 2016, 36 (6) (pp 637-642)
<i>Garay 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Garay R.P.; Citrome L.; Samalin L. i in., Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries, Expert Opin Pharmacother 2016, 17 (7) (pp 921-936)
<i>Garnock-Jones 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook (brak predefiniowanych kryteriów włączania i wykluczania dla badań klinicznych i brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).	Garnock-Jones KP., Cariprazine: A Review in Schizophrenia., CNS Drugs. 2017 Jun;31(6):513-525
<i>Glick 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Glick I.D.; Peselow E.D., New antipsychotic agents, Primary Psychiatry 2008, 15 (12) (pp 57-64)
<i>Gründer 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Gründer G., Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression., Curr Opin Investig Drugs. 2010 Jul; 11 (7): 823-32
<i>Kahn 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Kahn R.S.; Sommer I.E.; Murray R.M. i in., Schizophrenia, Nature Reviews Disease Primers 2015
<i>Kane 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę KAR względem PLC w populacji innej niż docelowa. W badaniu uczestniczyli chorzy dorośli chorzy z zaostrzeniem schizofrenii.	Kane J.M.; Zukin S.; Wang Y. i in., Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial, J Clin Psychopharmacol 2015, 35 (4) (pp 367-373)
<i>Lao 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Lao K.S.; He Y.; Wong I.C. i in., Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, CNS Drugs 2016, 30 (11) (pp 1043-1054)
<i>Leggio 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Leggio G.M.; Bucolo C.; Platania C.B. i in., Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor, Pharmacol Ther 2016, 165 (pp 164-177)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Leucht 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>Németh 2017</i> . W ramach analizy dane przedstawiono łącznie dla chorych stosujących KAR i RYS.	Leucht S.; Barabássy Á.; Laszlovszky I. i in., Linking PANSS negative symptom scores with the Clinical Global Impressions Scale: understanding negative symptom scores in schizophrenia, <i>Neuropsychopharmacology</i> 2019, (pp 1–8)
<i>Marder 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> w ramach której przedstawiono dane dla porównania KAR vs PLC na podstawie danych przedstawionych łącznie z 3 badań klinicznych. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (analizowano dane dla chorych z zaostrzeniem schizofrenii).	Marder S.; Fleischhacker W.W.; Earley W. i in., Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies, <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2019, 29 (1) (pp 127-136)
<i>Meltzer 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Meltzer HY., New Trends in the Treatment of Schizophrenia, <i>CNS Neurol Disord Drug Targets</i> . 2017;16 (8): 900-906
<i>Misiak 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Misiak B.; Bieńkowski P.; Samochowiec J., Cariprazine - a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia, <i>Psychiatr Pol</i> 2018, 52 (6) (pp 971-981)
<i>Nakamura 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane, otwarte, z grupami równoległymi. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (analizowano dane dla chorych z zaostrzeniem schizofrenii).	Nakamura T.; Kubota T.; Iwakaji A. i in., Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment), <i>Drug Des Devel Ther</i> 2016, 10 (pp 327-338)
<i>Nasrallah 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> , w której przedstawiono łącznie wyniki do 2 długookresowych, otwartych badań klinicznych. W badaniu nie przedstawiono danych dla populacji docelowej tj. chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (analizowano dane dla chorych z zaostrzeniem schizofrenii).	Nasrallah H.A.; Earley W.; Cutler A.J. i in., The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis, <i>BMC Psychiatry</i> 2017, 17 (1) (pp 305)
<i>Németh 2017 errata</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>Németh 2017</i> . Korekta błędu wskazanego w erracie została już uwzględniona w głównej publikacji do badania.	Anonim, Erratum: Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, <i>The Lancet</i> 2017, 389 (10074) (1103-1113), <i>The Lancet</i> . 389 (10074) (pp 1102)
<i>Orsolini 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na	Orsolini L.; Iasevoli F.; Prinzivalli E. i in., Cariprazine (RGH-188): A new pharmacological target option for the treatment of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	schizophrenia, bipolar disorders and depression?, <i>Minerva Psichiatrica</i> 2017, 58 (1) (pp 17-25)
<i>Smith 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Smith R.C.; Leucht S.; Davis J.M., Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis, <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2019, 236 (2) (pp 545-559)
<i>Solmi 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Solmi M.; Murru A.; Pacchiarotti I. i in., Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review, <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2017, 13 (pp 757-777)
<i>Veselinović 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Veselinović T.; Paulzen M.; Gründer G., Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression, <i>Expert Rev Neurother</i> 2013, 13 (11) (pp 1141-1159)
<i>Wang 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Wang S.M.; Han C.; Lee S.J., i in., Investigational dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2017, 26 (6) (pp 687-698)
<i>Werner 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Werner F.M.; Coveñas R., Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects, <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2014, 13 (8) (pp 1031-1042)
<i>Werner 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Werner F.M.; Coveñas R., New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine, <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2015, 11 (pp 1657-1661)
<i>Wysokiński 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Wysokiński A.; Kolszewska I., Atypical antipsychotics not authorized in Poland, <i>Neuropsychiatria i Neuropsychologia</i> 2012, 7 (3) (pp 158-171)
<i>Zhao 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAR w populacji chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.	Zhao M.J.; Qin B.; Wang J.B. i in., Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2018, 38 (1) (pp 55-59)

## 7.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 37.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 38.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 39.**

**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 40.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>



Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 41.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



## 7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 44.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3 (w tym 3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.10 i 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4 i 7.1, 7.2
6.	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	Tak, rozdział 3 (3.6) i 7.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.5

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 3.10 i 3.11
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.13

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	25
Tabela 2. Wstępna charakterystyka badania <i>Németh 2017</i> .....	33
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>Németh 2017</i> ..	36
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>Németh 2017</i> wg zaleceń Cochrane .....	48
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	51
Tabela 6. Zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych ....	56
Tabela 7. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS.....	59
Tabela 8. Zmiana wyniku w skali PSP względem wartości początkowych.....	62
Tabela 9. Częstość występowania poprawy wyniku w skali PSP .....	64
Tabela 10. Zmiana wyniku w skali CGI względem wartości początkowych.....	66
Tabela 11. Częstość występowania poprawy wyniku w skali CGI .....	68
Tabela 12. Zmiana wyniku w skali PANSS względem wartości początkowych.....	71
Tabela 13. Zmiana wyniku w skali CDSS względem wartości początkowych .....	76
Tabela 14. Zmiana wyniku w skali SAS względem wartości początkowych.....	77
Tabela 15. Częstość występowania zgonu .....	79
Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych .....	79
Tabela 17. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....	81

---

<b>Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....</b>	<b>84</b>
<b>Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabela 20. Częstość zastosowania terapii ratującej w związku z wystąpieniem objawów pozapiramidowych.....</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 21. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych ...</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 22. Częstość występowania zmiany parametrów laboratoryjnych .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 23. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku względem wartości początkowych .....</b>	<b>98</b>
<b>Tabela 24. Częstość występowania zaburzeń w parametrach oftalmologicznych .....</b>	<b>100</b>
<b>Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Reagila® .....</b>	<b>111</b>
<b>Tabela 26. Zwiększenie masy ciała zaobserwowane w trwających 6 tygodni badaniach klinicznych produktu leczniczego Vraylar® u chorych na schizofrenię* .....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u <math>\geq 2\%</math> dorosłych chorych stosujących KAR i występujących częściej niż u chorych stosujących placebo w 6.-cio tygodniowych badaniach klinicznych u chorych na schizofrenię.....</b>	<b>124</b>
<b>Tabela 28. Częstość występowania objawów pozapiramidowych w 6.-cio tygodniowych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię w porównaniu do grupy przyjmującej placebo .....</b>	<b>127</b>
<b>Tabela 29. Średnia zmiana ciśnienia krwi uzyskana po zakończeniu 6.-cio tygodniowych badań przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię.....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 30. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kariprazyną.....</b>	<b>131</b>

---

---

<b>Tabela 31. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kariprazyną.....</b>	<b>132</b>
<b>Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>153</b>
<b>Tabela 33. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 34. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 35. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....</b>	<b>158</b>
<b>Tabela 36. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 37. Kryteria Cook.....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 38. Skala AMSTAR 2.....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 39. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....</b>	<b>175</b>
<b>Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 41. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>177</b>
<b>Tabela 42. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 43. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 44. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>180</b>

---



---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....29

---

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Amri 2014	Amri I., Millier A., Toumi M., Minimum Clinically Important Difference in the Calgary Depression Scale for Schizophrenia, November 2014 Volume 17, Issue 7, Page A766
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, MAHTA, Warszawa 2019 r.
Barabassy 2019	Barabassy A., Acsai K., Laszlovszky I. i in., What is the minimally clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post hoc analyses of a phase III clinical trial, Warsaw, Poland 27th European Congress of Psychiatry, April 6-9, 2019
Busner 2007	Busner J., Targum S. D., The Clinical Global Impressions Scale Applying a Research Tool in Clinical Practice, Psychiatry (Edmont). 2007 Jul; 4 (7): 28-37
CADTH 2017	CADTH, Aripiprazole Prolonged Release Suspension for Injection (Abilify Maintena) (300 mg and 400 mg Vial). APPENDIX 5. Validity of outcome measures 2017, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447744/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447744/</a> (data dostępu: 9.09.2019 r.)
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia, <a href="http://www.ucalgary.ca/cdss/node/9">http://www.ucalgary.ca/cdss/node/9</a> (data dostępu: 07.09.2019 r.)
ChPL Reagila®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 9.09.2019 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2010	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
Earley 2019	Earley W.; Guo H.; Daniel D. i in., Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data, Schizophr Res 2019, 204 (pp 282-288)
EMA 2012	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia, 20 September 2012, 1-24
Hermes 2012	Hermes E., Sokoloff D., Stroup S. i in., Minimum Clinically Important Difference In The Positive And Negative Syndrome Scale Using Data From The CATIE Schizophrenia Trial, J Clin Psychiatry. 2012 Apr; 73(4): 526–532
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011 (data dostępu: 15.08.2019 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis, UROLOGY 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf</a> (data dostępu: 7.09.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Laughren 2011	Laughren T., Levin R., Food and Drug Administration commentary on methodological issues in negative symptom trials, Schizophr Bull 2011; 37: 255–56
Leddy-Stacy 2016	Leddy-Stacy M.A., Rosenheck R., Obtaining employment as an anchor for estimating the minimum clinically important difference on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia., Psychiatry Res. 2016 Apr 30;238:304-309
Misiak 2018	Misiak B., Bieńkowski P., Samochowiec J., Kariprazyna – nowy lek przeciwpsychotyczny i jego miejsce w leczeniu schizofrenii, Psychiatr. Pol. 2018; 52(6): 971–981
Morosini 2000	Morosini P. L., Magliano L., Brambilla L. i in., Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning, Acta Psychiatr. Scand. 2000; 101: 323-329
Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego	Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017 – 2022, <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-ochrony-zdrowia-psychicznego1">https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-ochrony-zdrowia-psychicznego1</a> (data dostępu: 18.10.2019 r.)
PRISMA	PRISMA Statement <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu: 6.09.2019 r.)
PTP 2019a	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego część 1, Psychiatr. Pol. Online First Nr 128: 1–28
PTP 2019b	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego część 2, Psychiatr. Pol. Online First Nr 129: 1–16
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017; 358: j4008
Simpson 1970	Simpson G. M., Angus J. W., A rating scale for extrapyramidal side effects, Acta Psychiatr Scand Suppl. 1970; 212: 11-9
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, Cariprazine (Reagila), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4379/cariprazine-reagila-final-april-2019-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4379/cariprazine-reagila-final-april-2019-for-website.pdf</a> (data dostępu: 22.08.2019 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wciórka 1998	Wciórka J., Współczesna diagnostyka schizofrenii, Postępy Psychiatrii i Neurologii 1998, 7: 117-134
Wróbel 2019	Wróbel K., Szulc A., Schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi 2019 — badanie epidemiologiczno-społeczne w Polsce, Psychiatria 2019;16 (3): 107-113
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
<b>Publikacje włączone do analizy</b>	
EMA 2017	European Medicines Agency, Assessment report Reagila, International non-proprietary name: cariprazine, Procedure No. EMEA/H/C/002770/0000, 18 May 2017, 1-162
Fleischhacker 2019	Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I. i in., The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors, Eur Psychiatry. 2019 May; 58:1-9

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Krause 2018	Krause M., Zhu Y., Huhn M. i in., Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Oct; 268 (7): 625-639
McDonagh 2017	McDonagh M.S., Dana T., Selph S. i in., Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review [Internet]., Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Oct. Report No.: 17(18)-EHC031-EF
Németh 2017	Németh G., Laszlovszky I., Czobor P., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, Lancet. 2017 Mar 18; 389 (10074):1103-1113
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html#">http://www.adrreports.eu/pl/search.html#</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
FDA 2017	FDA, Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2017, <a href="https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-17">https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-17</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
FDA 2019	FDA, Highlights of Prescribing Information VRAYLAR, <a href="https://www.allergan.com/assets/pdf/vraylar_pi">https://www.allergan.com/assets/pdf/vraylar_pi</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
FDA 2018a	FDA, Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2018, <a href="https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-20">https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-20</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
PRAC 2018	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 08-11 January 2018, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
PRAC 2018a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
PRAC 2018b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 05-08 February 2018, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 12.09.2019 r.)