

Breksipirazol (Rxulti[®]/Rexulti[®])
w leczeniu schizofrenii u dorosłych
pacjentów po nieskuteczności
lub złej tolerancji lub w przypadku
przeciwwskazań do terapii innymi
lekami przeciwpsychotycznymi
II generacji

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Organizacja dokumentu.....	10
1 Cel opracowania	11
2 Metodyka.....	13
2.1 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji	13
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	13
2.1.2 Selekcja informacji.....	14
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	15
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	17
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	17
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	17
2.2 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	18
2.2.1 Metodyka.....	18
2.2.2 Źródła danych i strategia wyszukiwania	18
2.2.3 Selekcja informacji.....	19
2.2.4 Kryteria włączenia do opracowania	19
2.2.5 Kryteria wyłączenia z opracowania	20
2.2.6 Ocena jakości badań pierwotnych.....	21
2.2.7 Strategia ekstrakcji danych	21
3 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	23
3.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	23
3.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	24
3.3 Ocena wiarygodności badań	35
3.4 Wyniki z opracowań wtórnych.....	35
3.4.1 Leczenie ostrych objawów schizofrenii.....	38
3.4.2 Leczenie podtrzymujące schizofrenii	71
3.4.3 Schizofrenia ogółem: akatyzyza	82
3.4.4 Raporty HTA – CADTH 2017	85
4 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych.....	91
4.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	91
4.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	93
4.3 Charakterystyka włączonych badań	99
4.4 Ocena jakości informacji.....	104
4.5 Ocena wiarygodności badań	104
4.6 Zestawienie wyników z badań pierwotnych dla interwencji	106
4.6.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej	106

4.6.2	Analiza bezpieczeństwa.....	110
5	Podsumowanie i zestawienie wyników analizy	121
5.1	Leczenie ostrych objawów schizofrenii	121
5.1.1	Wyniki BRE vs placebo	125
5.1.2	Ranking preparatów	132
5.1.3	Metaanaliza sieciowa.....	141
5.1.4	Porównanie dawek BRE 4 mg vs BRE 2 mg.....	150
5.2	Leczenie podtrzymujące schizofrenii.....	151
5.2.1	Ranking preparatów vs placebo.....	152
5.2.2	Metaanaliza sieciowa.....	156
5.3	Schizofrenia ogółem: akatyzyja	164
6	Analiza heterogeniczności badań	166
6.1	Heterogeniczność kliniczna	167
6.2	Heterogeniczność metodyczna	167
6.3	Podsumowanie	169
7	Ograniczenia	170
8	Dyskusja i wnioski.....	172
9	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	177
9.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	179
10	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	182
10.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji	182
10.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	183
11	Aneks 3. Prace wykluczone	187
11.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji	187
11.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	192
12	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	200
13	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa	201
14	Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane.....	202
15	Aneks 7. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE	204
16	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	205
17	Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania.....	213
18	Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	216
18.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	216
18.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	219
18.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	225
18.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	228
18.5	Opis punktów końcowych	232
18.6	Randomizacja i zaślepienie	236

18.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	237
18.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	242
19	Aneks 10. Przekształcenie wyników opracowań.....	243
19.1	Huhn 2019	243
19.2	Leucht 2017	246
19.3	Kishi 2018	247
19.4	Kishi 2020b	248
19.5	Ostuzzi 2022.....	248
19.6	Pillinger 2020b.....	249
19.7	Reyad 2020	249
19.8	Schneider-Thoma 2022	250
Spis rysunków.....		252
Spis tabel		253
Bibliografia		258

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARY	arypiprazol
BPRS	krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
BRE	brekspiprazol
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CGI-I	skala ogólnego stanu klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impressions improvement</i>)
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity of Illness scale</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
C-SSRS	Skala Columbia oceny skłonności samobójczych (ang. <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>)
DRPA	częściowy agonista receptora dopaminowego (ang. <i>dopamine receptor partial agonist</i>)
DSM-IV-TR	kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision</i>)
FGA	leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (ang. <i>first-generation antipsychotic</i>)
GAF	Całościowa Ocena Funkcjonowania, skala mierząca funkcjonowanie psychologiczne, społeczne i zawodowe/szkolne (ang. <i>Global Assessment of Functioning</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQL	jakość życia uwarunkowana zdrowiem (ang. <i>health-related quality-of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KAR	kariprazyna
LAI	długo działające leki przeciwpsychotyczne (ang. <i>long-acting antipsychotics</i>)
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LOCF	typ analizy, w której kolejne wyniki wnioskuje się na podstawie ostatniego otrzymanego wyniku (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)
MADRS	Skala Oceny Depresji Montgomery'ego i Asberg (ang. <i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MDD	duże zaburzenie depresyjne (ang. <i>major depressive disorder</i>)
MINI	mini-międzynarodowy wywiad neuropsychiatryczny (ang. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>);
mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
MMRM	Model mieszany do analizy pomiarów powtarzanych (ang. <i>mixed model for repeated measures</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

N	Liczba badań
n	liczba zdarzeń/liczba badanych
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OLA	olanzapina
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>positive and negative syndrom scale</i>)
PEC	komponent pobudzenia PANSS (PANSS <i>Excited Component</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PSP	Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>)
QD	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	współczynnik ryzyka (ang. <i>risk ratio</i>)
RYS	rysperydon
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGA	leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (ang. <i>second-generation antipsychotics</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnica (ang. <i>standardised mean difference</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>).

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania była ocena dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Rxulti® (brekspiprazol, BRE) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Analiza polegała na porównaniu BRE z komparatorami: LUR (lurazydonem), KAR (kariprazyną), ARY (arypiprazolem), OLA (olanzapiną) i RYS (rysperydonem). Możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego z ARY raz porównania pośredniego z ARY i pozostałymi komparatorami. Leki porównano pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę zarówno fazę ostrą schizofrenii jak i fazę leczenia podtrzymującego.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA (ocena technologii medycznych). Ostatnie wyszukiwanie opracowań wtórnych wykonano 19 września 2022 r., natomiast ostatnie wyszukiwanie badań pierwotnych wykonano 03 sierpnia 2023 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>), w których ostatnie wyszukiwanie wykonano 07 sierpnia 2023 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań.

Z powodu braku bezpośrednich porównań BRE z OLA, KAR, LUR i RYS; obecności jedynie jednego badania porównującego BRE i ARY, przy jednocześnie dużej dostępności aktualnych przeglądów systematycznych odpowiadających badanemu problemowi decyzyjnemu, analizę kliniczną w ramach oceny stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych zdecydowano się oprzeć na opracowaniach wtórnych. Przedstawiono również wyniki badań pierwotnych, także tych, które nie zostały zawarte w opracowaniach wtórnych.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu opracowań wtórnych włączono 12 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2017-2022. Wśród nich osiem dotyczyło leczenia ostrych objawów schizofrenii, w których łącznie ujęto cztery badania RCT (kontrolowana próba kliniczna z randomizacją) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BRE, tj.: BEACON, LIGHTHOUSE, VECTOR, STEP 203. W przypadku leczenia przewlekłego schizofrenii odnaleziono dwa opracowania wtórne, w których ujęto badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BRE – EQUATOR i jedno badanie jednoramienne włączone w ramach analizy bezpieczeństwa – ZENITH. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia zidentyfikowano jeden raport HTA – CADTH 2017 (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

Wyniki

W przypadku leczenia ostrych objawów schizofrenii BRE wykazał istotną przewagę nad placebo w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Jak wskazano w raporcie CADTH 2017, w badaniu VECTOR wykazano, iż stosowanie BRE wiązało się z istotną klinicznie poprawą punktacji w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, zmiany punktacji w skali PANSS (skala objawów pozytywnych i negatywnych). W porównaniach BRE z komparatorami BRE zajmował niższe miejsca w rankingach skuteczności i metaanalizach sieciowych niż ARY, OLA, KAR, LUR i RYS w zakresie większości ww. punktów końcowych. Wykazano istotność statystyczną dla części z tych porównań, najwięcej z nich w przypadku porównania BRE vs OLA. LUR i KAR nie wykazały wyników statystycznie istotnie bardziej korzystnych niż BRE. BRE wykazywał natomiast statystycznie

istotnie bardziej korzystne wyniki niż pozostałe preparaty (poza OLA i LUR) w zakresie wpływu na funkcjonowanie społeczne.

W leczeniu podtrzymującym BRE wykazywał korzystne wyniki dotyczące skuteczności w porównaniu do placebo i komparatorów. Podczas oceny leczenia podtrzymującego w schizofrenii w niniejszej analizie powoływano się na dwa porównania: Ostuzzi 2022 i Schneider-Thoma 2022. Na podstawie analizowanych opracowań wtórnych należy wnioskować, iż BRE wykazuje przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania nawrotom, a w przypadku przynajmniej jednego z danych opracowań również w odniesieniu do skuteczności mierzonej poprzez zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej („efektywność”), funkcjonowania i przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. W porównaniu BRE z komparatorami nie wykazano różnic w zakresie zapobiegania nawrotom. BRE wykazywał ze statystyczną istotnością wyższość względem wszystkich komparatorów w zakresie zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej („efektywność”). Według obu opracowań BRE okazał się gorzej tolerowanym lekiem w porównaniu do OLA pod względem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny oraz wykazywał korzystniejsze wyniki niż LUR i KAR w zakresie oceny funkcjonowania.

W leczeniu fazy ostrej schizofrenii, w zakresie bezpieczeństwa należy wnioskować, iż BRE jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym preparatem. Preparat istotnie częściej redukował objawy schizofrenii w porównaniu z placebo. Zaś w przypadku większości analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa BRE nie wykazywał różnicy w częstości występowania vs placebo. Natomiast w opracowaniu Phalguni 2022 zaobserwowano, iż BRE w dawkach 2 mg i 4 mg jest związany ze zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL po 6 tygodniach w porównaniu z placebo. BRE podobnie jak pozostałe analizowane komparatory aktywne wiązał się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, jednak obserwowano, iż BRE rzadziej powodował przyrost masy ciała oraz wzrost poziomu prolaktyny wśród badanych.

W leczeniu podtrzymującym, BRE wykazywał relatywnie dobrą tolerancję w porównaniu z komparatorami. Pod względem przyrostu masy ciała BRE nie wykazał różnic względem placebo według porównania parami w Schneider-Thoma 2022 i wg Ostuzzi 2022 (mniej korzystne wyniki niż placebo wg Schneider-Thoma 2022 z użyciem metaanalizy sieciowej). Opracowanie Schneider-Thoma 2022 wskazuje na wyższość BRE nad RYS pod względem zmian w poziomie prolaktyny (brak wyników dla BRE w Ostuzzi 2022). Poza tym nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy BRE i komparatorami w zakresie bezpieczeństwa.

W przypadku oceny częstotliwości występowania akatyzji wśród pacjentów ze schizofrenią, zarówno w fazie ostrej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego wykazano, iż stosowanie BRE w zakresie dawki rekomendowanej (2-4 mg) wiązało się z nieco wyższym wskaźnikiem akatyzji od placebo (odpowiednio 5,7% i 4,5%). Jednocześnie BRE wykazywał wyższość nad ARY i RYS w zakresie tego punktu końcowego.

Nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy dawkami 2 mg i 4 mg BRE w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

Podsumowanie i wnioski

Leki przeciwpsychotyczne nadal zajmują centralne miejsce w leczeniu schizofrenii, łagodząc nasilenie objawów w ostrej fazie choroby, ułatwiając rekonwalescencję pacjentów w fazie stabilizacji i przewlekłej oraz zapobiegając nawrotom ostrych epizodów choroby. Optymalizacja odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne i minimalizacja skutków ubocznych to dwa cele terapii. BRE jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwpsychotycznym, którego skuteczność BRE różni się w zależności od fazy leczenia. W leczeniu fazy ostrej BRE wykazywał mniejszą skuteczność pod względem większości punktów końcowych niż w przypadku leczenia podtrzymującego relatywnie do ARY, OLA, LUR, KAR i RYS. BRE może być z powodzeniem stosowany jako lek w długotrwałej terapii schizofrenii. Ma to szczególne znaczenie z uwagi na fakt, że leczenie schizofrenii lekami przeciwpsychotycznymi jest z założenia stałe, a nie krótkotrwałe. Pod wpływem przynajmniej części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, takich jak zmiana masy ciała, podwyższenie poziomu prolaktyny czy akatyzja, BRE uzyskiwał korzystniejsze wyniki niż komparatory.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, gdyż analizowane badania i opracowania pozwalają wnioskować, że BRE prezentuje korzystne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Powszechnie prezentowane w opracowaniach opinie wskazują na istotność możliwości doboru leczenia do pacjenta na podstawie jego

indywidualnych potrzeb, zwłaszcza jeśli mowa o możliwych skutkach ubocznych. Ostateczna decyzja dotycząca doboru leku przeciwpsychotycznego powinna być rozważana indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowana do jego potrzeb.

Organizacja dokumentu

Dokument składa się z 8 rozdziałów:

- W rozdziale 1 zaprezentowano schemat PICOS (por. Cel opracowania);
- Rozdział 2 składa się z dwóch części: opisu metodyki wykorzystanej do przeglądu opracowań wtórnych i przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji (por. Metodyka);
- Rozdział 3 zawiera charakterystykę włączonych opracowań wtórnych i wyekstrahowane z nich wyniki w zakresie porównania BRE z placebo i komparatorami aktywnymi: ARY, OLA, LUR, KAR i RYS (por. Wyniki przeglądu opracowań wtórnych);
- W rozdziale 4 przedstawiono charakterystykę i wyniki wyekstrahowane z włączonych do przeglądu badań klinicznych dotyczących BRE (por. Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych);
- W rozdziale 5 zgromadzono i podsumowano przedstawione wcześniej wyniki pochodzące z opracowań wtórnych (por. Podsumowanie i zestawienie wyników analizy);
- Rozdział 6 przedstawia stopień oraz przyczyny heterogeniczności wyników badań (por. Analiza heterogeniczności badań);
- W Rozdziale 7 wymieniono słabości przeprowadzonej analizy (por. Ograniczenia);
- W rozdziale 8 przeprowadzono dyskusję i podsumowanie niniejszej analizy, tj. jej celu, metodyki i wyników (por. Dyskusja i wnioski);
- W Aneksach 1.-10. przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące przeprowadzonej analizy.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rxulti® (brekspiprazol, BRE) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Wybór komparatorów podyktowany był aktualnymi wytycznymi leczenia schizofrenii, najnowszymi decyzjami Ministerstwa Zdrowia dot. refundowania leków przeciwpsychotycznych oraz obecnie dostępnymi w Polsce preparatami stosowanymi w leczeniu schizofrenii. Schemat doboru komparatorów przedstawiono w dokumencie APD Rxulti. Ze względu na rozpoznaną skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych, bardzo dużą liczbę odnalezionych pierwotnych badań klinicznych porównujących BRE vs placebo, a jednocześnie istnienie jedynie jednego badania porównującego BRE i ARY i brak badań porównujących BRE z pozostałymi komparatorami oraz dużą dostępność aktualnych przeglądów systematycznych odpowiadających badanemu problemowi decyzyjnemu, analizę kliniczną w ramach oceny stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych oparto na opracowaniach wtórnych oraz ich aktualizacji o wyniki badań klinicznych opublikowanych w późniejszym terminie.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Rxulti] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
Interwencja (I)	brekspiprazol doustnie w dawkach zgodnych z ChPL
Komparator (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none">• aripiprazol,• olanzapina,• lurazydon,• karpiprazyna,• rysperydon. Dodatkowo przedstawiono porównanie z placebo. Stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• zmiana wyniku PANSS,• CGI-S,• CGI-I,• odpowiedź na leczenie,• częstość nawrotów,• częstość hospitalizacji, częstość remisji,• zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,• zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny; Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zgony.
Typy badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, • badania RCT.

CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2 Metodyka

2.1 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] „w uzasadnionych przypadkach dopuszcza się możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej wyłącznie w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe)”.

Ponieważ nie są dostępne porównania BRE z komparatorami (poza porównania BRE vs ARY, dla którego zidentyfikowano jedno porównanie bezpośrednie), konieczne było przeprowadzenie analizy w oparciu o porównania pośrednie. Biorąc pod uwagę dużą dostępność aktualnych i wysokiej jakości przeglądów systematycznych odpowiadających badanemu problemowi decyzyjnemu, analizę kliniczną w ramach oceny stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych oparto na opracowaniach wtórnych.

Analizy skuteczności i bezpieczeństwa BRE w porównaniu z uwzględnionymi komparatorami dokonano na podstawie zaprezentowanych w odnalezionych przeglądach systematycznych:

- porównań bezpośrednich (BRE vs placebo, BRE vs ARY) wykonanych na podstawie metaanalizy wyników badań pierwotnych,
- porównań pośrednich (BRE vs ARY, BRE vs OLA, BRE vs LUR, BRE vs KAR, BRE vs RYS) wykonanych na podstawie metaanaliz sieciowych.

Wyniki odnalezionych badań pierwotnych (ujętych w opracowaniach wtórnych oraz zidentyfikowanych w przeglądzie badań pierwotnych, o ile takie odnaleziono) zaprezentowano za autorami badań w osobnym rozdziale analizy (por. rozdz. 4.6).

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 9.1.2. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 19 września 2022 r.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

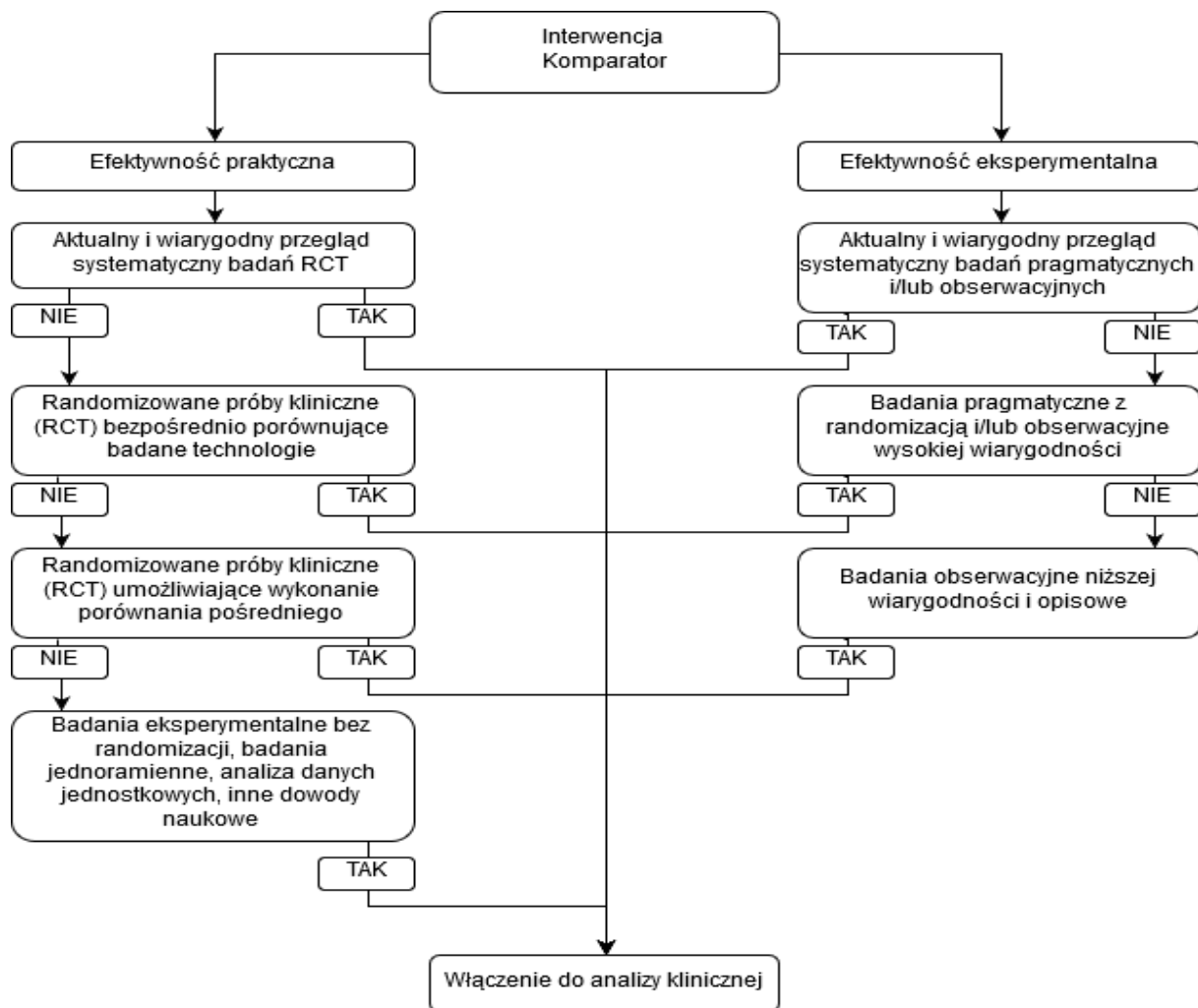
Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 19 września 2022 r.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w dnia 18.01.2023 zidentyfikowano jeden raport HTA - CADTH 2017.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytuczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
 - kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury;
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- Populacja – dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią (bez względu na fazę choroby):

- w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (długość badania 4-12 tyg.),
- w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (długość badania >12 tyg.);
- Interwencja – brekspiprazol (BRE) doustnie w dawkach zgodnych z ChPL [ChPL Rxulti];
- Komparatory:
 - Arypiprazol (ARY),
 - Olanzapina (OLA),
 - Lurazydon (LUR),
 - Kariprazyna (KAR),
 - Risperydony (RYS),

podawane doustnie (nie analizowano leków w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych - depot) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [ChPL risperydony, ChPL arypiprazol, ChPL olanzapina];

- placebo.
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w zakresie skuteczności:
 - PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*),
 - CGI-S – skala ogólnego stanu klinicznego (ang. *Clinical Global Impressions improvement*),
 - CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness scale*),
 - odpowiedzi na leczenie,
 - częstości nawrotów,
 - hospitalizacji,
 - zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności,
 - zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny;
 - bezpieczeństwa:
 - dowolne zdarzenia niepożądane
 - zgony.
- opracowania zawierające przynajmniej jedno z poniższych:
 - porównania bezpośrednie na podstawie metaanaliz wyników badań pierwotnych,
 - porównania pośrednie na podstawie metaanaliz sieciowych.
- publikacje w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
- opisy przypadków, serie przypadków;
- opracowania zawierające wyłącznie:
 - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
 - badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia;
 - badania oceniające stosowanie ocenianej interwencji i/lub komparatorów w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
 - badania dotyczące pacjentów doświadczających pierwszego epizodu schizofrenii;
 - badania dotyczące preparatów w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych - depot;
 - badania dotyczące populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (rasa biała <50% pacjentów w grupie);
 - badania dotyczące grupy <20 pacjentów;
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (██████████) według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 10). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 17.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (██████████). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (██████████). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
- cel pracy,
- kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,

- oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

2.2.1 Metodyka

Wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono metodą przeglądu systematycznego celem identyfikacji badań porównujących BRE z placebo oraz komparatorami: ARY, KAR, LUR, OLA i RYS.

2.2.2 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 9.1.2. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 03 sierpnia 2023 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukiwania: 07 sierpnia 2023 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) / MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 22 grudnia 2022 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 13.

2.2.3 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.2.4 i 2.2.5). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 03 sierpnia 2023 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 3).

2.2.4 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono opracowania spełniające następujące kryteria włączenia:

- Populacja – dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią (bez względu na fazę choroby):
 - w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (4-12 tyg.),
 - w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (>12 tyg.);
- Interwencja – brekspiprazol (BRE) doustnie w dawkach zgodnych z ChPL [ChPL Rxulti];
- Komparatory:
 - Arypiprazol (ARY),
 - Olanzapina (OLA),
 - Lurazydon (LUR),
 - Kariprazyna (KAR),
 - Rysperydon (RYS),

podawane doustnie (nie analizowano leków w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych - depot) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [ChPL rysperydon, ChPL arypiprazol, ChPL olanzapina];

- placebo.
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w zakresie skuteczności:
 - PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*),
 - CGI-S – skala ogólnego stanu klinicznego (ang. *Clinical Global Impressions improvement*),
 - CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness scale*),
 - odpowiedzi na leczenie,
 - częstości nawrotów,
 - hospitalizacji,
 - zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności,
 - zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny;
 - bezpieczeństwa:
 - dowolne zdarzenia niepożądane
 - zgony.
- metodyka badania:
 - analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne,
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.2.5 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- opisy przypadków, serie przypadków,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,

- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia,
- badania oceniające interwencje i/lub komparatorów w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- badania dotyczące pacjentów doświadczających pierwszego epizodu schizofrenii,
- badania dotyczące preparatów w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych - depot;
- badania dotyczące populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (rasa biała <50% pacjentów w grupie);
- badania dotyczące grupy <20 pacjentów;
- brak publikacji pełno tekstowej.
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

2.2.6 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 16.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 81.

2.2.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2019), a następnie

sprawdzone niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

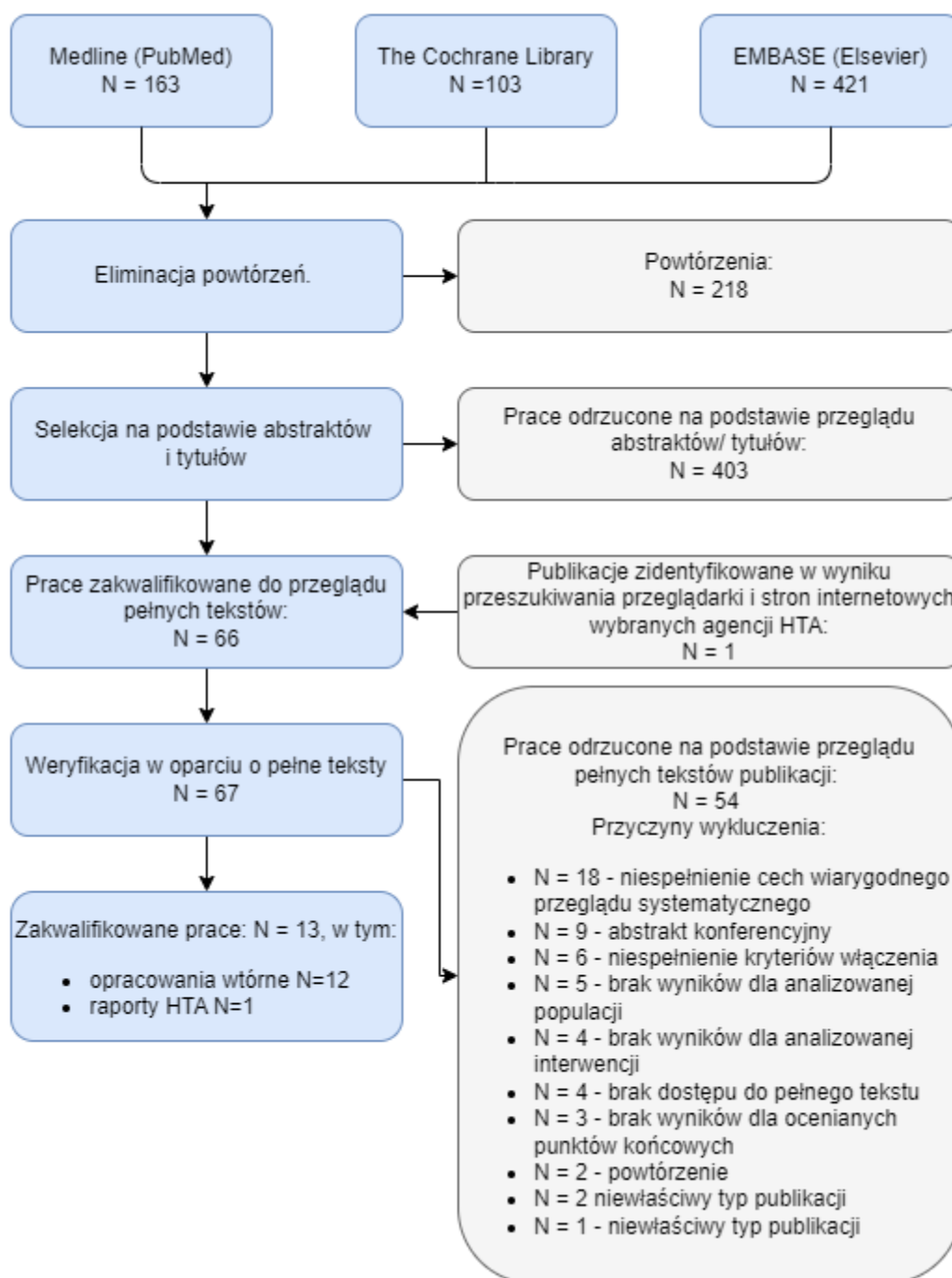
3.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla BRE oceniono wstępnie 687 abstraktów. Po wykluczeniu 218 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły zidentyfikowano 66 przeglądów wtórnych, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 54 zostały wykluczone z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 12 przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo jeden raport HTA (CADTH 2017).

Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 10.1 i 11.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



3.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie 13 przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytucznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 81). We włączonych do analizy opracowaniach przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania

IA wg wytycznych AOTMiT). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
Skuteczność i bezpieczeństwo					
Leczenie ostrych objawów schizofrenii					
Huhn 2019	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, Biosis, PsycINFO, PubMed, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, US Food and Drug Administration, z datą odcięcia: 8 stycznia 2019 r.	IA	Porównanie dostępnych leków SGA i FGA w leczeniu dorosłych z zaostrzeniem schizofrenii	metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	German Ministry of Education and Research
Kishi 2020b	Scopus, MEDLINE, Cochrane Library, z datą odcięcia: 22 maja 2019 r.	IA	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa/tolerancji ARY i BRE w leczeniu ostrej schizofrenii	metaanaliza, metaanaliza sieciowa	b.d.
Kishi 2018	Scopus, MEDLINE i Cochrane Library, z datą odcięcia: 22 maja 2018 r.	IA	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w dobowych dawkach 4 mg i 2 mg w leczeniu ostrej schizofrenii	metaanaliza	b.d.
Leucht 2017	Cochrane Schizophrenia Group Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, Cochrane CENTRAL, i ClinicalTrials.gov, z datą odcięcia: październik 2016 r.	IA	Porównanie skuteczności, tolerancji, jakości życia i funkcjonowania leków przeciwpsychotycznych z placebo u pacjentów ze schizofrenią w fazie ostrej	metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	German Ministry of Education and Research
Miura 2021	MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus i Embase z datą odcięcia: 18 maja 2019 r.	IA	Porównanie skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zakresie objawów depresyjnych oraz zbadanie zależności między działaniem przeciwdepresyjnym leków przeciwpsychotycznych a wpływem na inne domeny objawów schizofrenii	metaanaliza, ranking preparatów	Brak sponsora

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
Phalguni 2022	MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane CENTRAL, strony internetowe agencji HTA, WHO International Clinical Trials Registry Platform i ClinicalTrials.gov, z datą odcięcia: listopad 2021 r.	IA	Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRE, lurasidonu i karyprazyny w leczeniu schizofrenii	metaanaliza	Angelini Pharma S.p.A
Reyad 2020	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EUDRACT i ClinicalTrials.gov, nie raportowano daty odcięcia	IA	zbadanie skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania BRE u dorosłych pacjentów cierpiących na różne schorzenia psychiczne	metaanaliza, metaanaliza sieciowa	b.d.
Leczenie podtrzymujące schizofrenii					
Ostuzzi 2022	Medline, PsycINFO, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i> , <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)</i> , FDA, EMA, <i>clinicaltrials.gov</i> , <i>controlled-trials.com</i> , WHO International Clinical Trials Registry Platform z data odcięcia: 8 czerwca 2021 r.	IA	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwpsychotycznych i LAI w leczeniu podtrzymującym zaburzeń ze spektrum schizofrenii	metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	Brak sponsora
Schneider-Thoma-2022	PubMed i rejestr Cochrane Schizophrenia Group's, (w tym m.in.: Embase, PsycINFO, PubMed czy WHO International Clinical Trials Registry Platform), daty odcięcia dla PubMed: od 1 kwietnia 2020 roku do 15 stycznia 2021 r.; rejestr Cochrane: od powstania bazy do 27 kwietnia 2020 r.	IA	przegląd systematyczny i kompleksowa metaanaliza sieciowa doustnych (w tym BRE, OLA, ARY i RYS) i długo działających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach (LAI) w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią	metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów	German Ministry of Education and Research i Oxford Health Biomedical Research Centre
Bezpieczeństwo					
Leczenie ostrych objawów schizofrenii					
Pillinger 2020b	MEDLINE, Embase i PsycINFO, z datą odcięcia: 30 czerwca 2019 r.	IA	Porównanie preparatów przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii	metaanaliza, metaanaliza sieciowa,	UK Medical Research

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Sposób porównania interwencji	Sponsor
				ranking preparatów	Council, Maudsley Charity, Brain and Behavior Research Foundation
Schizofrenia łącznie: leczenie ostrych objawów i podtrzymujące					
Chow 2020	PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register i Google Scholar, nie raportowano daty odcięcia	IA	zbadanie częstości występowania akatyzy w przypadku dziewięciu nowszych SGA, w tym BRE, ARY i RYS u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym i MDD	metaanaliza	b.d.
Demyttenaere 2019	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia: październik 2018 r.	IA	porównanie częstości występowania akatyzy w przypadku stosowania nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych w monoterapii lub leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z ciężką chorobą psychiczną (tj. schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym lub MDD).	metaanaliza	Brak sponsora

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ARY – arypiprazol; b.d. – brak danych; BRE – brekspiprazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; DRPA – częściowy agonista receptora dopaminowego; FGA – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji; LAI – długo działające leki przeciwpsychotyczne; MDD – duże zaburzenie depresyjne; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SGA – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.

Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu – ciąg dalszy.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Skuteczność i bezpieczeństwo					
Leczenie ostrych objawów schizofrenii					
Huhn 2019	Dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii lub zaburzeniami pokrewnymi	Porównanie 32 doustnych leków przeciwpsychotycznych vs placebo i <i>head-to-head</i>	RCT	Pierwszorzędowe: całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS. Drugorzędowe: redukcja objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, zmiany w zakresie funkcjonowania społecznego, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny lub z powodu nieskuteczności leczenia, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane	Wykluczono badania z wysokim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i alokacji dotyczące populacji pacjentów opornych na leczenie, z pierwszym epizodem choroby, dominującymi objawami negatywnymi lub depresyjnymi, chorobami współtowarzyszącymi, a także badania dotyczące zapobiegania nawrotom choroby.
Kishi 2018	Pacjenci z ostrą schizofrenią i/lub zaburzeniami ze spektrum schizofrenii.	BRE vs placebo	RCT	Pierwszorzędowe: poprawa całkowitego wyniku w skali PANSS. Drugorzędowe: poprawa w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS, odsetek odpowiedzi na leczenie, zmianę w wynikach w skalach CGI-I i CGI-S, odsetek przerwania leczenia oraz częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.	b.d.
Kishi 2020b	Dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii i/lub zaburzeniem schizoafektywnym	ARY vs BRE	RCT	Pierwszorzędowe: wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Drugorzędowe: wynik w skali CGI-I, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane.	b.d.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Leucht 2017	Dorośli pacjenci z zaostrzeniem schizofrenii lub zaburzeniami pokrewnymi (zaburzenia schizoafektywne, schizofreniczne i urojeniowe)	leki przeciwpsychotyczne vs placebo	RCT	Pierwszorzędowe: redukcja ogólnych objawów schizofrenii oraz odpowiedź na leczenie mierzone w skali PANSS lub BPRS lub innej. Drugorzędowe: zmiana wyniku w skali CGI-I, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny lub z powodu nieskuteczności leczenia, redukcja objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, zmiany w zakresie funkcjonowania społecznego, główne zdarzenia niepożądane.	Wykluczono badania dotyczące populacji pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi, poważnymi współtowarzyszącymi chorobami somatycznymi lub psychiatrycznymi i badania dotyczące zapobiegania nawrotom choroby. W opracowaniu uwzględniono wszystkie doustne leki przeciwpsychotyczne licencjonowane w przynajmniej jednym kraju, poza klozapiną ¹ .
Miura 2021	Dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii lub zaburzeniami pokrewnymi	leki przeciwpsychotyczne vs placebo	RCT	Pierwszorzędowe: (zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w skali MADRS, HAM-D, CDSS lub) zmiana w punktacji według skali PANSS- czynnik lękowy/depresyjny, BPRS – klaster depresji*. Drugorzędowe: nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych i całkowitych, CGI-S, ogólne funkcjonowanie, jakość życia, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności z powodu braku tolerancji na leczenie.	Wykluczono preparaty podawane domięśniowo, ponieważ są one stosowane głównie w nagłych przypadkach (krótko działające leki domięśniowe) lub w celu zapobiegania nawrotom (długo działające leki typu depot).
Phalguni 2022	Pacjenci ≥13 r.ż ze schizofrenią	BRE, lurasidon, lub karpiprazynę między sobą lub vs placebo	RCT	zmiana całkowitej punktacji oraz w zakresie objawów pozytywnych i nega-	Wykluczono badania dotyczące pacjentów ze schizofrenią <13 r.ż. oraz badania dotyczące pacjentów

¹ W analizie pominięto klozapinę, ponieważ uznano, że może być lekiem o większej skuteczności, a zatem łączenie jej z innymi preparatami nie byłoby właściwe. Ponadto na tej podstawie wykluczono tylko jedno ramię leczenia obejmujące dziewięciu pacjentów, co sprawia, że decyzja ta ma znikomy wpływ na ostateczne wyniki analizy.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
				tywnych w skali PANSS, zmiana wyników w skali CGI-S, zdarzenia niepożądane: przyrost masy ciała, zmiany wyników badań laboratoryjnych: wzrost poziomu glukozy we krwi, wzrost poziomu prolaktyny, zmiany stężeń poszczególnych frakcji w lipidogramie, występowanie objawów pozapiramidowych.	ze schizofrenią oporną na leczenie i zaburzeniem schizoafektywnym, badania z mieszaną populacją pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, w których wyniki nie są podawane oddzielnie dla schizofrenii, badania eksperymentalne in vitro i laboratoryjne.
Reyad 2020	dorośli pacjenci ze schizofrenią lub MDD	BRE 1-4 mg/dobę vs placebo lub SGA (kwetiapina, ARY)	RCT	Pierwszorzędowy: zmiana w zakresie punktacji w skali PANSS, w tym redukcji objawów pozytywnych, negatywnych oraz zmiana wyników w skali CGI-S i CGI-I, zmiana w punktacji w skali funkcjonowania osobistego i społecznego (PSP) oraz wskaźnika odpowiedzi z odnotowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości na początku badania, zdarzenia niepożądane.	b.d.
Leczenie podtrzymujące schizofrenii					
Ostuzzi 2022	dorośli pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń ze spektrum schizofrenii (w tym schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego, zaburzenia schizofrenicznego, zaburzenia urojeniowego i zaburzeń psychiatrycznych nieokreślonych inaczej) i wymagający	doustne leki przeciwpsychotyczne i LAI vs dowolny komparator	RCT	nawrót choroby, tolerancja na leczenie – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, średnia zmiana wyników w zwalidowanych skalach oceny skuteczności, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, liczba pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu nawrotu choroby, jakość życia, ocena funkcjonowania, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Wykluczono badania porównujące leki przeciwpsychotyczne z połączeniami innych leków przeciwpsychotycznych, RCT trwające <12 tygodni, o liczbie pacjentów niższej niż 50, badania wykorzystujące metody quasi-losowe oraz randomizowane klastrowo.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
	przeciwpyszotycznego leczenia podtrzymującego				
Schneider-Thoma-2022	Dorośli pacjenci ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym o stabilnych objawach, którzy byli już leczeni przeciwpyszotycznie	Nowsze SGA i najważniejsze FGA vs dowolny komparator	RCT	nawrót choroby (zgodnie z definicją podaną w po-szczególnych badaniach), konieczność stosowania leków ratunkowych i przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, zmiany w zakresie objawów ogólnych oraz liczba pacjentów ponownie hospitalizowanych z powodów psychiatrycznych, liczba pacjentów w remisji oraz po powrocie do zdrowia, stosowanie leków przeciwparkinsonowskich – wskaźnik objawów pozapiramidowych, występowanie dyskinezy tardywnej, zmiany w odstępie QT, masie ciała i stężeniu prolaktyny, zmiany w ogólnym funkcjonowaniu i jakości życia, liczba uczestników, którzy przedwcześnie przegrali badanie z dowolnej przyczyny, sedacja	Wykluczono badania, które następowały jako kontynuacje badań fazy ostrej schizofrenii. Wykluczono też badania, gdzie wszyscy pacjenci należeli do grup wiekowych takich jak dzieci czy osoby starsze, a także badania, w których pacjenci specyficznie posiadali wybrane choroby współistniejące (oporność na leczenie, przeważające objawy negatywne, otyłość, dyskinezę tardywną, zaburzenia spowodowane użyciem substancji psychoaktywnych, depresja). Wykluczono badania, w których pacjenci z schizofrenią byli mniej niż 80% całkowitej liczby pacjentów oraz badania przeprowadzane w Chinach kontynentalnych.
Bezpieczeństwo					
Leczenie ostrych objawów schizofrenii					
Pillinger 2020b	Dorośli pacjenci z zaostrzeniem objawów schizofrenii lub zaburzeń pokrewnych (zaburzenia schizoafektywne, schizofreniczne i urojeniowe)	leki przeciwpyszotyczne vs dowolny komparator	RCT	Przyrost masy ciała, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, wzrost stężenia frakcji LDL, HDL, trójglicerydów, wzrost poziomu glukozy we krwi	b.d.

Opracowanie	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia
	Populacja	Interwencja vs komparator	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Schizofrenia łącznie: leczenie ostrych objawów i podtrzymujące					
Chow 2020	dorośli pacjenci ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową lub MDD	Nowsze preparaty SGA, (w tym BRE, ARY i RYS) vs SGA lub FGA lub placebo	RCT	Częstość występowania akatyzzji	Wykluczano badania dotyczące pacjentów poniżej 18 r.ż.
Demyttenaere 2019	dorośli pacjenci ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową lub MDD	Nowsze preparaty SGA vs placebo lub aktywne leczenie	RCT	Częstość występowania akatyzzji	b.d.

* wyniki pominięto, ponieważ nie są one przedmiotem niniejszej analizy

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

Tab. 4. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu – ciąg dalszy – badania RCT dotyczące BRE włączone do przeglądów*.

Opracowanie	Leczenie ostrych objawów schizofrenii								Leczenie podtrzymujące schizofrenii	
	BEACON	STEP 203	VECTOR	LIGHTHOUSE	Citrome 2016a	Ishigooka 2018	NCT02194933	STEP 210	EQUATOR	ZENITH#
Skuteczność i bezpieczeństwo										
Leczenie ostrych objawów schizofrenii										
Huhn 2019	+	+	+	+	+	+				
Kishi 2020b	+	+	+	+	+	+				
Kishi 2018	+		+			+				
Leucht 2017	+	+	+							
Miura 2021	+		+	+		+				
Phalguni 2022	+	+	+	+		+				
Reyad 2020	+	+	+	+	+	+	+			
Leczenie podtrzymujące schizofrenii										
Ostuzzi 2022									+	
Schneider-Thoma-2022									+	
Bezpieczeństwo										
Leczenie ostrych objawów schizofrenii										
Pillinger 2020b	+	+	+			+				
Schizofrenia łącznie: leczenie ostrych objawów i podtrzymujące										
Chow 2020	+	+	+					+	+	+
Demyttenaere 2019	+	+	+	+	+	+			+	

* kolorem czerwonym oznaczono badania wykluczone z niniejszej analizy, które jednak zostały przedstawione w metaanalizach zaprezentowanych w poszczególnych opracowaniach wtórnych.

w niniejszym opracowaniu badanie jednoramienne ZENITH, zgodnie z kryteriami włączenia zostały ujęte wyłącznie w analizie bezpieczeństwa

3.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisaną w rozdziale 16. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 5), przedstawiono w rozdziale 17. Większość z włączonych opracowań otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań. Kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Kishi 2020, Leucht 2017 i Schneider-Thoma 2022) lub umiarkowaną ocenę (Ostuzzi 2022 i Pillinger 2020b).

Tab. 5. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
Chow 2020	Krytycznie niska
Demyttenaere 2019	Krytycznie niska
Huhn 2019	Krytycznie niska
Kishi 2018	Krytycznie niska
Kishi 2020	Niska
Leucht 2017	Niska
Miura 2021	Krytycznie niska
Ostuzzi 2022	Umiarkowana
Phalguni 2022	Krytycznie niska
Pillinger 2020b	Umiarkowana
Reyad 2020	Krytycznie niska
Schneider-Thoma 2022	Niska

3.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w niniejszym dokumencie została oparta na wynikach opracowań wtórnych, w których porównywano BRE z przynajmniej jednym z uwzględnionych komparatorów, tj.: ARY, OLA, LUR, KAR, RYS lub placebo.

Ze względu na bardzo dużą liczbę odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących badanego wskazania do niniejszej analizy włączano wyłącznie opracowania prezentujące analizy ilościowe, w tym:

- porównania bezpośrednie na podstawie metaanaliz wyników badań pierwotnych,
- porównania pośrednie na podstawie metaanaliz sieciowych, lub

- rankingi preparatów.

Tym samym nie uwzględniono opracowań prezentujących analizy jakościowe, powielające wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w niniejszej analizie w ramach przeglądu badań pierwotnych (por. 4.6).

Zgodnie z ChPL produktu w przypadku pacjentów ze schizofrenią zakres zalecanej dawki docelowej BRE wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę oraz 1 mg jako dawka inicjująca [ChPL Rxulti]. W analizie pomijano wyniki dotyczące dawek niezgodnych z ChPL.

Ostatecznie do przeglądu włączono 12 przeglądów systematycznych oraz jeden raport HTA. Opracowania podzielono na osobne sekcje obejmujące wyniki właściwe dla:

- leczenia ostrych objawów schizofrenii (8 opracowań),
- leczenia podtrzymującego schizofrenii (2 opracowania),
- leczenia ogólnego schizofrenii (2 opracowania).

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe standardowo oceniane w badaniach dotyczących BRE, biorąc jednocześnie pod uwagę różnice między punktami ocenianymi w zależności od fazy leczenia oraz występowanie możliwych niezgodności w definiowaniu poszczególnych punktów między badaniami. Poniżej zaprezentowano najważniejsze punkty końcowe wraz z definicją (por. Tab. 6).

Tab. 6. Punkty końcowe i definicje ujęte w niniejszej analizie.

Punkt końcowy	Definicja
Skala PANSS	PANSS składa się z trzech podskali zawierających łącznie 30 konstruktów objawów. W przypadku każdego konstruktów objawowego nasilenie oceniane jest na 7-punktowej skali, gdzie wynik 1 oznacza brak objawów, a wynik 7 - bardzo nasilone objawy. Konstrukty objawów pozytywnych to urojenia, dezorganizacja pojęciowa, zachowania halucynacyjne, podniecenie, poczucie wielkości, podejrzliwość/prześladowanie i wrogość. Konstrukty objawów negatywnych to stłumiony afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt, pasywne/apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i przepływu rozmowy, stereotypowe myślenie.
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	Całkowity wynik PANSS jest sumą ocen dla 7 pozytywnych pozycji skali, 7 negatywnych pozycji skali i 16 ogólnych pozycji skali psychopatologii z panelu PANSS. Całkowity wynik PANSS mieści się w zakresie 30-210 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.
Redukcja objawów pozytywnych w skali PANSS	Wynik pozytywnej podskali PANSS jest sumą ocen dla 7 pozytywnych pozycji skali z panelu PANSS. Wynik pozytywnej podskali PANSS mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy.
Redukcja objawów negatywnych w skali PANSS	Wynik podskali negatywnej PANSS jest sumą ocen dla 7 pozycji skali negatywnej z panelu PANSS. Wynik podskali negatywnej PANSS mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź na leczenie	STEP 203: zmniejszenie całkowitego wyniku w skali PANSS o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej lub wynik w skali CGI-I wynoszący 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa) w tygodniu 6.
Zmiana wyniku w skali CGI-I	Skala oceniająca całkowitą poprawę stanu pacjenta, niezależnie od tego, czy była ona spowodowana wyłącznie leczeniem farmakologicznym. Wszystkie odpowiedzi porównywano ze stanem pacjenta na początku badania przed podaniem pierwszej dawki leku. Wybory odpowiedzi obejmowały następujące elementy: 0=brak oceny; 1=bardzo duża poprawa; 2=duża poprawa; 3=minimalna poprawa; 4=bez zmian; 5=minimalne pogorszenie; 6=duże pogorszenie; 7=bardzo duże pogorszenie.
Zmiana wyniku w skali CGI-S	Skala oceniająca nasilenie choroby u pacjenta, odpowiadająca na pytanie: „jak bardzo chory psychicznie jest pacjent w tym momencie?” Wybory odpowiedzi obejmują następujące elementy: 0=brak oceny; 1=normalny, w ogóle nie chory; 2=granicznie chory psychicznie; 3=łagodnie chory; 4=umiarkowanie chory; 5=znacząco chory; 6=ciężko chory; 7=pośród najbardziej skrajnie chorych pacjentów.
Zmiana w skali PSP	PSP jest skalą mierzącą funkcjonowanie osobiste i społeczne w czterech domenach. Ocena opiera się na czterech głównych obszarach: (a) czynności społecznie użyteczne, w tym praca i nauka; (b) relacje osobiste i społeczne; (c) samoopieka; oraz (d) zachowania niepokojące i agresywne. Oceny są przeliczane na wynik całkowity w oparciu o 100-punktową skalę przy użyciu algorytmów w celu określenia odpowiedniego przedziału 10-punktowego oraz oceny osoby oceniającej w celu określenia wyniku całkowitego w przedziale 10-punktowym. Oceny od 71-100 odzwierciedlają jedynie łagodne trudności. Oceny od 31-70 odzwierciedlają wyraźną niepełnosprawność w różnym stopniu. Oceny od 1-30 odzwierciedlają funkcjonowanie tak słabe, że potrzebne jest intensywne wsparcie lub nadzór.

CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego.

Dodatkowo należy zauważyć, iż w poszczególnych opracowaniach autorzy raportowali wielkości efektów w sposób nieujednolicony, co w znaczącym stopniu utrudniało wnioskowanie. Dlatego w niniejszej analizie dokonano przekształcenia niektórych wyników, tak aby możliwa była ich jednoczesna interpretacja. Wszelkie przekształcenia zostały oznaczone właściwymi symbolami w poszczególnych tabelach z wynikami, a wyniki oryginalne są dostępne do wglądu w rozdz. 19. Ponadto, w przypadku każdego opracowania w tabelach wynikowych podawano sposób interpretacji wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. Ze względu na dużą liczbę opracowań część informacji dotyczących planowania i metodyki przeglądów została ujęta tabelarycznie w rozdz. 3.2.

3.4.1 Leczenie ostrych objawów schizofrenii

3.4.1.1 Huhn 2019

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Huhn 2019 było porównanie dostępnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGA, w tym będących przedmiotem niniejszej analizy, tj.: BRE, ARY, OLA, KAR, LUR i RYS) i 17 leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (FGA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaostrzeniem objawów schizofrenii. Porównanie miało udzielić informacji o praktyce klinicznej i polityce w zakresie zdrowia psychicznego.

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

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

Wyniki porównania OLA, RYS, ARY, LUR, KAR, BRE vs placebo – ranking skuteczności preparatów

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. całkowitej zmiany wyniku w zakresie objawów, stosowanie OLA, RYS, ARY, LUR, KAR i BRE było związane z istotną poprawą wyników w porównaniu z placebo. Podobne wyniki uzyskano w analizie drugorzędowych punktów końcowych, takich jak: redukcja objawów pozytywnych i negatywnych czy objawów depresyjnych. W zakresie wymienionych punktów końcowych BRE zajmował najniższe miejsce w rankingu leków w porównaniu z placebo.

Stosowanie każdego z leków wiązało się również z istotnie lepszą odpowiedzią na leczenie w porównaniu z placebo, jednak wyniki w zakresie tego punktu końcowego były obciążone niepewnością wynikającą m.in. z różnic w zakresie stosowanych skal czy definiowania zakresów odpowiedzi uznawanych za istotne. Jak wskazali autorzy, przy interpretacji wyników analizy należy wziąć pod uwagę szerokie przedziały wiarygodności niektórych analizowanych preparatów. Wszystkie leki wykazały skuteczność w zakresie zmian na skalach oceny objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych. BRE zajmował najniższe miejsca w rankingu leków vs placebo, z pominięciem punktów końcowych funkcjonowanie społeczne i przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, gdzie BRE zajmował wyższe pozycje.

OLA, RYS, ARY, LUR i BRE przyczyniły się do istotnej redukcji incydentów przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo, z kolei w przypadku analizy przerwania le-

czenia z powodu braku skuteczności istotnie rzadziej występowało ono wśród pacjentów stosujących OLA, ARY, RYS, LUR i KAR, natomiast BRE nie uzyskało istotnie lepszych wyników niż placebo w zakresie tego punktu końcowego. W przebiegu analizy oceniano także zmiany w zakresie funkcjonowania społecznego, gdzie wykazano, iż stosowanie OLA, LUR i BRE było związane z istotną poprawą objawów w porównaniu z placebo. W Tab. 7 zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Tab. 7. Skuteczność analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS/BPRS, SMD (95% CI) #	OLA (n=5602)	-0,56 (-0,62; -0,50)
	RYS (n=3827)	-0,55 (-0,62; -0,48)
	ARY (n=1926)	-0,41 (-0,50; -0,32)
	LUR (n=1363)	-0,36 (-0,48; -0,24)
	KAR (n=999)	-0,34 (-0,49; -0,20)
	BRE (n=1180)	-0,26 (-0,39; -0,12)
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI) #	RYS (n=3351)	-0,61 (-0,68; -0,54)
	OLA (n= 4227)	-0,53 (-0,60; -0,46)
	ARY (n=1451)	-0,38 (-0,48; -0,28)
	LUR (n=1165)	-0,33 (-0,45; -0,20)
	KAR (n=999)	-0,30 (-0,45; -0,16)
	BRE (n=1180)	-0,17 (-0,31; -0,04)
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI) #	OLA (n=4224)	-0,45 (-0,51; -0,39)
	RYS (n=3435)	-0,37 (-0,43; -0,31)
	ARY (n=1353)	-0,33 (-0,41; -0,24)
	KAR (n=999)	-0,32 (-0,44; -0,20)
	LUR (n=1165)	-0,29 (-0,39; -0,18)
	BRE (n=1180)	-0,25 (-0,36; -0,14)
Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI) #	OLA (n=2753)	-0,37 (-0,46; -0,29)
	ARY (n=150)	-0,40 (-0,69; -0,10)
	KAR (n=305)	-0,36 (-0,63; -0,09)
	RYS (n=1566)	-0,23 (-0,34; -0,11)
	LUR (n=1247)	-0,20 (-0,32; -0,09)
	BRE (n=1090)	-0,16 (-0,29; -0,03)
Funkcjonowanie społeczne, SMD (95% CI) #	OLA (n=219)	-0,53 (-0,73; -0,33)
	LUR (n=198)	-0,44 (-0,72; -0,16)
	BRE (n=918)	-0,25 (-0,38; -0,12)
	ARY (n=50)	-0,23 (-0,55; 0,09)
	RYS (n=425)	0,10 (-0,33; 0,52)

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*
Odpowiedź na leczenie, RR (95% CI) [§]	OLA (n=4309)	1,23 (1,19; 1,26)
	RYS (n=3105)	1,48 (1,34; 1,66)
	ARY (n=1878)	1,18 (1,12; 1,23)
	KAR (n=878)	1,16 (1,04; 1,23)
	LUR (n=1146)	1,13 (1,04; 1,20)
	BRE (n=1200)	1,11 (1,01; 1,19)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) #	OLA (n=5373)	0,69 (0,65; 0,74)
	RYS (n=3970)	0,82 (0,80; 0,85)
	ARY (n=1742)	0,80 (0,73; 0,86)
	LUR (n=1385)	0,88 (0,80; 0,96)
	BRE (n=1200)	0,89 (0,80; 0,98)
	KAR (n=1029)	0,93 (0,83; 1,02)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95% CI) #	RYS (n=3826)	0,44 (0,40; 0,49)
	OLA (n=4839)	0,38 (0,32; 0,45)
	LUR (n=1385)	0,55 (0,41; 0,71)
	ARY (n=1556)	0,56 (0,42; 0,71)
	KAR (n=1029)	0,71 (0,50; 0,97)
	BRE (n=1200)	0,75 (0,52; 1,02)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

§ RR większe niż 1 faworyzuje lek, natomiast mniejsze niż 1 faworyzuje placebo.

ARY – aripiprazol; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych.

Wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej – skuteczność

W przypadku części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) dla porównania ARY vs BRE, w wyniku którego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między BRE i ARY w zakresie całkowitej zmiany wyniku w zakresie objawów, a także z wyszczególnieniem pozytywnych i negatywnych objawów w skali PANSS, funkcjonowania społecznego oraz przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie raportowano wyników porównania parami między ARY i BRE.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano istotną wyższość OLA nad BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS, objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. RYS osiągnął znacząco lepsze wyniki niż BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS, objawów pozytywnych i częstotliwości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. ARY wykazał wyższość

nad BRE wyłącznie w przypadku redukcji objawów pozytywnych. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy BRE, a LUR i KAR dotyczących skuteczności.

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej porównania ARY i BRE były kompatybilne z uzyskanymi w wyniku porównania parami, poza wynikiem dotyczącym redukcji objawów pozytywnych, w przypadku którego w analizie parami nie wykazano istotnych różnic między ARY i BRE (por. Tab. 8).

Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w opracowaniu Huhn 2019.

Porównanie po prze-kształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS, SMD (95% CI)		
BRE vs OLA	0,30 (0,15; 0,45)	b.d.
BRE vs RYS	0,29 (0,14; 0,45)	b.d.
BRE vs ARY	0,15 (-0,01; 0,32)	0,09 (-0,33; 0,51)
BRE vs LUR	0,11 (-0,07; 0,29)	b.d.
BRE vs KAR	0,09 (-0,11; 0,29)	b.d.
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI)		
BRE vs RYS	0,44 (0,29; 0,59)	b.d.
BRE vs OLA	0,36 (0,21; 0,51)	b.d.
BRE vs ARY	0,21 (0,05; 0,37)	0,26 (-0,15; 0,66)
BRE vs LUR	0,16 (-0,03; 0,34)	b.d.
BRE vs KAR	0,13 (-0,06; 0,32)	b.d.
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI)		
BRE vs OLA	0,20 (0,08; 0,32)	b.d.
BRE vs RYS	0,12 (0,00; 0,24)	b.d.
BRE vs ARY	0,08 (-0,06; 0,21)	-0,16 (-0,55; 0,22)
BRE vs KAR	0,07 (-0,09; 0,23)	b.d.
BRE vs LUR	0,04 (-0,11; 0,19)	b.d.
Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI)		
BRE vs OLA	0,21 (0,06; 0,37)	b.d.
BRE vs ARY	0,24 (-0,08; 0,56)	b.d.
BRE vs KAR	0,2 (-0,1; 0,5)	b.d.
BRE vs RYS	0,07 (-0,11; 0,24)	b.d.
BRE vs LUR	0,04 (-0,13; 0,22)	b.d.
Funkcjonowanie społeczne, SMD (95% CI)		
BRE vs RYS	-0,35 (-0,77; 0,08)	b.d.
BRE vs OLA	0,28 (0,04; 0,52)	b.d.
BRE vs LUR	0,20 (-0,13; 0,51)	b.d.

Porównanie po przekształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
BRE vs ARY	-0,02 (-0,34; 0,31)	0,00 (-0,35; 0,35)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)		
BRE vs OLA	1,19 (1,09; 1,27)	b.d.
BRE vs RYS	1,12 (0,01; 1,2)	b.d.
BRE vs ARY	1,10 (0,98; 1,27)	1,28 (0,79; 2,08)
BRE vs LUR	1,02 (0,89; 1,12)	b.d.
BRE vs KAR	0,97 (0,84; 1,09)	b.d.

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

wartości SMD/RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia za-prezentowano w rozdz. 19.2.

§ SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje le-czenie komparatorem. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - karpiprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzo-wana średnia różnica.

Wyniki porównania OLA, RYS, ARY, KAR, LUR, BRE vs placebo – ranking bezpieczeństwa preparatów

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, iż stosowanie OLA i RYS było związane z istotnym przyrostem masy ciała, wydłużeniem odcinka QT i na działaniami niepożądanymi o cha-rakterze antycholinergicznym. Stosowanie ARY, RYS i BRE związane jest z $\geq 7\%$ z przyrostem masy ciała, OLA, LUR i RYS wzrost poziomu prolaktyny. Pacjenci stosujący ARY, RYS, KAR i LUR częściej doświadczali zmian w częstości występowania akatyzji, a ARY, RYS, OLA, i LUR – sedacji w porównaniu z placebo. Z kolei wyłącznie wśród pacjentów stosujących RYS, LUR i KAR wykazano istotnie częstszą konieczność stosowania leków przeciwparkinsonowych w porównaniu z placebo. W Tab. 9 zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa anali-zowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Tab. 9. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik* [§]
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)	LUR (n=1253)	0,32 (-0,22; 0,87)
	ARY (n=1199)	0,48 (-0,05; 1,01)
	BRE (n=1113)	0,70 (-0,05; 1,45)
	KAR (n=874)	0,73 (-0,06; 1,52)
	RYS (n=2521)	1,44 (1,05; 1,83)
	OLA (n=4198)	2,78 (2,44; 3,13)
	KAR (n=901)	1,16 (0,66; 1,88)

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik*[§]
≥7% przyrost masy ciała, RR (95% CI)	LUR (n=1286)	1,23 (0,78; 1,80)
	ARY (n=987)	1,86 (1,25; 2,62)
	BRE (n=1114)	2,81 (1,74; 4,26)
	RYS (n=1917)	3,64 (2,76; 4,95)
	OLA (n=1788)	5,61 (4,45; 6,86)
Stosowanie leków przeciw-parkinsonowskich, RR (95% CI)	OLA (n=3012)	1,02 (0,79; 1,30)
	ARY (n=678)	1,32 (0,90; 1,82)
	BRE (n=598)	1,60 (0,80; 2,63)
	RYS (n=2174)	1,80 (1,40; 2,38)
	LUR (n=1385)	1,94 (1,42; 2,48)
	KAR (n=279)	2,21 (1,18; 3,37)
Akatyzyja, RR (95% CI)	OLA (n=2956)	0,99 (0,70; 1,34)
	BRE (n=1200)	1,35 (0,80; 2,08)
	ARY (n=1116)	1,95 (1,30; 2,74)
	RYS (n=2104)	2,73 (2,00; 3,98)
	KAR (n=1029)	3,16 (2,02; 4,56)
	LUR (n=1385)	3,93 (2,70; 5,38)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)	ARY (n=1076)	-7,10 (-11,17; -3,09)
	KAR (n=859)	-3,19 (-9,21; 2,80)
	BRE (n=1070)	0,95 (-3,64; 5,62)
	OLA (n=2411)	4,47 (1,60; 7,38)
	LUR (n=1192)	7,04 (3,03; 11,05)
	RYS (n=1761)	37,98 (34,64; 41,38)
Wydłużenie odstępu QTc, MD (95% CI)	LUR (n=1131)	-2,21 (-4,54; 0,15)
	BRE (n=695)	-1,46 (-4,71; 1,81)
	KAR (n=438)	-1,45 (-6,20; 3,20)
	ARY (n=603)	-0,43 (-3,62; 2,77)
	OLA (n=1895)	4,29 (1,91; 6,68)
	RYS (n=1295)	4,77 (2,68; 6,87)
Sedacja, RR (95% CI)	KAR (n=566)	1,12 (0,70; 1,59)
	ARY (n=935)	1,46 (1,11; 1,83)
	BRE (n=972)	1,64 (0,91; 2,38)
	LUR (n=1385)	1,75 (1,38; 2,11)
	RYS (n=2824)	2,03 (1,67; 2,51)
	OLA (n=3730)	2,17 (1,93; 2,40)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze	BRE (n=468)	0,72 (0,31; 1,38)
	LUR (n=1013)	1,14 (0,68; 1,76)
	ARY (n=964)	1,30 (0,83; 1,90)

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik* [§]
antycholinergicznym, RR (95% CI)	RYS (n=3084)	1,31 (1,03; 1,72)
	KAR (n=717)	1,45 (0,84; 2,29)
	OLA (n=3166)	1,94 (1,46; 2,48)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[§]MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

ARY – arypiprazol; BRE – breksipirazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon.

Wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo

W przypadku części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami dla porównania ARY vs BRE, w wyniku którego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między BRE i ARY w zakresie przyrostu masy ciała, częstości występowania akatyzji, wzrostu poziomu prolaktyny i częstości występowania sedacji. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie raportowano wyników porównania parami między ARY i BRE.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano istotną wyższość BRE nad OLA w zakresie przyrostu masy ciała, nad RYS, KAR i LUR w zakresie częstości występowania akatyzji, nad RYS i LUR pod względem zmian w poziomie prolaktyny oraz nad RYS i OLA w zakresie wydłużenia odcinka QTc. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej porównania ARY i BRE były kompatybilne z uzyskanymi w wyniku porównania parami, poza wynikiem dotyczącym zmian poziomu prolaktyny, gdzie w wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej BRE uzyskał znacząco gorsze rezultaty w porównaniu z ARY (por. Tab. 10.)

Tab. 10. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo w opracowaniu Huhn 2019.

Porównanie po przekształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)		
BRE vs LUR	0,89 (-0,06; 1,84)	b.d.
BRE vs ARY	0,68 (-0,2; 1,56)	0,91 (-0,48; 2,3)
BRE vs KAR	0,47 (-0,6; 1,55)	b.d.
BRE vs RYS	-0,24 (-1,1; 0,62)	b.d.
BRE vs OLA	-1,57 (-2,43; -0,73)	b.d.
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, RR (95% CI)		
BRE vs OLA	1,59 (0,74; 2,63)	b.d.
BRE vs ARY	1,06 (0,57; 2,63)	b.d.
BRE vs RYS	0,93 (0,41; 1,68)	b.d.
BRE vs LUR	0,82 (0,34; 1,56)	b.d.
BRE vs KAR	0,76 (0,23; 1,64)	b.d.

Porównanie po przekształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Aktyzja, RR (95% CI)		
BRE vs OLA	1,41 (0,76; 2,33)	b.d.
BRE vs ARY	0,64 (0,38; 1,25)	1,39 (0,27; 7,03)
BRE vs RYS	0,5 (0,26; 0,85)	b.d.
BRE vs KAR	0,41 (0,19; 0,78)	b.d.
BRE vs LUR	0,31 (0,14; 0,57)	b.d.
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)		
BRE vs ARY	8,05 (2,88; 13,28)	4,65 (-3,77; 13,08)
BRE vs KAR	4,14 (-3,17; 11,67)	b.d.
BRE vs OLA	-3,52 (-8,95; 1,86)	b.d.
BRE vs LUR	-6,09 (-12,24; -0,03)	b.d.
BRE vs RYS	-37,03 (-42,56; -31,51)	b.d.
Wydłużenie odcinka QTc, MD (95% CI)		
BRE vs LUR	0,75 (-3,32; 4,7)	b.d.
BRE vs KAR	-1,01 (-6,69; 4,55)	b.d.
BRE vs ARY	-1,03 (-5,61; 3,49)	b.d.
BRE vs OLA	-5,75 (-9,78; -1,73)	b.d.
BRE vs RYS	-6,23 (-10,1; -2,44)	b.d.
Sedacja, RR (95% CI)		
BRE vs KAR	1,54 (0,72; 2,44)	b.d.
BRE vs ARY	1,01 (0,61; 2,17)	0,83 (0,14; 4,76)
BRE vs LUR	0,92 (0,43; 1,57)	b.d.
BRE vs RYS	0,87 (0,43; 1,46)	b.d.
BRE vs OLA	0,66 (0,32; 1,15)	b.d.
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CI)		
BRE vs LUR	0,68 (0,26; 1,40)	b.d.
BRE vs RYS	0,55 (0,23; 1,07)	b.d.
BRE vs KAR	0,53 (0,19; 1,15)	b.d.
BRE vs ARY	0,5 (0,27; 1,19)	1,11 (0,10; 12,15)
BRE vs OLA	0,36 (0,15; 0,73)	b.d.

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

wartości SMD/RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia za-prezentowano w rozdz. 19.1

§ SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje le-czenie komparatorem. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – stan-daryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica.

Należy zauważyć, iż BRE jest skutecznym w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrymi objawami schizofrenii, jednak w zaprezentowanym rankingu leków w porównaniu z placebo wypada na ogół mniej korzystnie niż komparatory pod względem redukcji objawów ogólnych schizofrenii, oraz biorąc pod uwagę poszczególne z nich, tj.: objawy pozytywne, negatywne i depresyjne. Jednocześnie jest preparatem, w którego przypadku (wraz z OLA i LUR) osiągnięto korzystniejsze wyniki w zakresie wpływu na funkcjonowanie społeczne niż pozostałe preparaty w porównaniu z placebo. W zakresie bezpieczeństwa wykazano, iż BRE powoduje mniej zdarzeń niepożądanych, tj. przyrost masy ciała, akatyzja, wzrost poziomu prolaktyny, wydłużenie odstępu QTc i sedacja w porównaniu z placebo niż pozostałe zaprezentowane w rankingu preparaty.

3.4.1.2 Leucht 2017

Celem kompleksowego przeglądu systematycznego i metaanalizy Leucht 2017 było zbadanie skuteczności, tolerancji, a także jakości życia i funkcjonowania w przypadku stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym dotyczące substancji będących przedmiotem niniejszej analizy, tj.: BRE, ARY, OLA, LUR, KAR i RYS) w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią w fazie ostrej.

Ostatecznie do opracowania włączono 167 badań (w tym: 20 badań dotyczących OLA; 15 badań RYS; 9 badań ARY; 7 LUR; 4 KAR; 3 badania BRE) obejmujących łącznie 28 102 uczestników. Średni wiek w analizowanej grupie wynosił 38,7 lat (SD = 5,5), a średni czas trwania choroby 13,4 lat (SD = 4,7). Mediana czasu trwania badań wynosiła 6 tygodni. Wśród włączonych do opracowania badań dotyczących stosowania BRE znalazły się: BEACON, STEP 203 i VECTOR.

Wszystkie spośród preparatów objętych niniejszą analizą (RYS, OLA, ARY, KAR i BRE) poza LUR wykazały istotnie większą skuteczność w zakresie redukcji objawów schizofrenii w porównaniu z placebo – najlepsze rezultaty osiągnął RYS, w dalszej kolejności zaś były to OLA i ARY. Analiza wyników w zakresie redukcji objawów pozytywnych i negatywnych wykazała, że każdy lek dawał wyniki bardziej korzystne niż placebo. W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie jedynie BRE nie uzyskał wyników istotnie lepszych w porównaniu z placebo, tak samo jak w zakresie redukcji indycentów przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. W przypadku częstości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny wykazano statystycznie istotnie korzystniejsze wyniki, a więc mniejszą liczbę zdarzeń, niż dla placebo dla ARY, OLA, RYS i LUR. Z kolei istotną redukcję objawów depresyjnych obserwowano wśród pacjentów stosujących ARY, KAR, LUR i OLA. W przebiegu analizy oceniano także zmiany w zakresie funkcjonowania społecznego, gdzie wykazano, iż stosowanie LUR, OLA i BRE było związane z istotną poprawą objawów w porównaniu z placebo. W Tab. 11 zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.

Tab. 11. Skuteczność analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik**
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów, SMD (95% CI)®	RYS	-0,58 (-0,68; -0,47)
	OLA	-0,55 (-0,65; -0,46)
	ARY	-0,39 (-0,53; -0,26)
	LUR	-0,35 (-0,49; 0,21)
	KAR	-0,35 (-0,52; -0,17)
	BRE	-0,27 (-0,48; -0,06)
Funkcjonowanie społeczne, SMD (95% CI)®	LUR	-0,45 (-0,83; -0,06)
	OLA	-0,43 (-0,69; -0,15)
	RYS	-0,38 (-0,82; 0,05)
	BRE	-0,23 (-0,45; -0,01)
	ARY	-0,22 (-0,63; 0,19)
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI)®	RYS	-0,63 (-0,73; -0,54)
	OLA	-0,52 (-0,61; -0,43)
	ARY	-0,35 (-0,46; -0,24)
	LUR	-0,33 (-0,46; -0,21)
	KAR	-0,30 (-0,17; -0,44)
	BRE	-0,19 (-0,36; -0,02)
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI)®	OLA	-0,46 (-0,54; -0,37)
	RYS	-0,42 (-0,51; -0,33)
	KAR	-0,33 (-0,46; -0,20)
	ARY	-0,32 (-0,43; -0,22)
	LUR	-0,29 (-0,40; -0,17)
Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI)®	ARY	-0,40 (-0,72; -0,10)
	KAR	-0,37 (-0,66; -0,08)
	OLA	-0,35 (-0,46; -0,24)
	BRE	-0,20 (-0,39; 0,00)
	LUR	-0,18 (-0,31; -0,05)
	RYS	0,05 (-0,28; 0,36)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)®	RYS	0,72 (0,66; 0,79)
	OLA	0,74 (0,68; 0,81)
	ARY	0,78 (0,68; 0,87)
	BRE	0,85 (0,71; 1,03)
	LUR	0,87 (0,77; 0,97)
	KAR	0,92 (0,79; 1,06)
	RYS	0,36 (0,29; 0,44)

Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95% CI) [®]	OLA	0,50 (0,41; 0,61)
	ARY	0,56 (0,42; 0,73)
	LUR	0,56 (0,44; 0,73)
	KAR	0,69 (0,51; 0,96)
	BRE	0,73 (0,47; 1,14)
Odpowiedź na leczenie, RR (95% CI)	OLA	2,17 (1,74; 2,77)
	RYS	1,90 (1,52; 2,41)
	LUR	1,63 (1,27; 2,13)
	ARY	1,62 (1,29; 2,04)
	KAR	1,42 (1,05; 1,94)
	BRE	1,33 (0,94; 1,88)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[#]SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[®] wartości SMD/RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.2.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, iż wszystkie spośród objętych analizą preparatów poza LUR były związane z istotnym przyrostem masy ciała. LUR i RYS wiązały się z istotnie częstszymi incydentami wzrostu poziomu prolaktyny wśród pacjentów. Z kolei ARY jako jedyny wykazał istotną wyższość nad placebo w zakresie tego punktu końcowego. Stosowanie OLA, LUR, RYS i ARY istotnie częściej przyczyniało się do występowania sedacji w porównaniu z placebo. Wydłużenie odcinka QT oraz konieczność stosowania leków przeciwparkinsonowych istotnie częściej występowały wyłącznie wśród pacjentów stosujących RYS w porównaniu z placebo. W przypadku BRE natomiast nie obserwowano istotnego statystycznie nasilenia występowania wymienionych objawów w porównaniu z placebo. W Tab. 12 zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.

Tab. 12. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik ^{**}
Przyrost masy ciała, SMD (95% CI) [®]	LUR	0,12 (0,00; 0,24)
	ARY	0,18 (0,04; 0,32)
	KAR	0,23 (0,06; 0,39)
	BRE	0,27 (0,09; 0,46)
	RYS	0,45 (0,33; 0,56)
	OLA	0,7 (0,59; 0,81)

Wydłużenie odstępu QTc, SMD (95% CI) [®]	LUR	-0,11 (-0,22; 0,00)
	KAR	-0,05 (-0,25; 0,15)
	ARY	-0,03 (-0,18; 0,12)
	BRE	0,03 (-0,12; 0,18)
	OLA	0,13 (-0,03; 0,28)
	RYS	0,21 (0,09; 0,34)
Wzrost poziomu prolaktyny, SMD (95% CI) [®]	ARY	-0,35 (-0,59; -0,11)
	KAR	-0,16 (-0,48; 0,15)
	BRE	0,13 (-0,22; 0,47)
	OLA	0,18 (0; 0,35)
	LUR	0,31 (0,09; 0,53)
	RYS	1,18 (0,98; 1,37)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, RR (95% CI)	OLA	1,11 (0,77; 1,59)
	BRE	1,15 (0,46; 2,96)
	ARY	1,24 (0,82; 1,87)
	RYS	1,83 (1,30; 2,60)
	LUR	2,13 (1,52; 3,01)
	KAR	2,39 (1,23; 4,86)
Sedacja, RR (95% CI)	BRE	0,81 (0,36; 1,88)
	KAR	1,08 (0,55; 2,15)
	ARY	1,73 (1,05; 2,97)
	LUR	2,09 (1,35; 3,39)
	RYS	2,12 (1,45; 3,16)
	OLA	2,78 (2,03; 3,96)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

#SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[®] wartości SMD/RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.2.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Podsumowując, zgodnie z wynikami opracowania Leucht 2017 BRE okazał się mniej skuteczny w porównaniu z ARY, OLA i RYS pod względem redukcji objawów schizofrenii (ogółem, pozytywnych, negatywnych i depresyjnych) w rankingu lek vs placebo. Jednocześnie wraz z LUR i OLA wykazywał pozytywny wpływ na wyniki w zakresie funkcjonowania społecznego pacjentów. W zakresie bezpieczeństwa BRE powoduje mniej zdarzeń niepożądanych, takich jak: przyrost masy ciała, wzrost poziomu prolaktyny, wydłużenie czasu QTc, sedacja. Wykazał istotnie większą skuteczność w zakresie redukcji objawów schizofrenii w porównaniu z placebo, redukcji objawów pozytywnych i negatywnych.

Analizując wyniki opracowania pod uwagę należy wziąć fakt, iż jak wskazali autorzy publikacji, badania z udziałem BRE przeprowadzono znacznie później w porównaniu z pozostałymi preparatami objętymi analizą, czego efektem może być niska pozycja leku w rankingach skuteczności. W ujętym w analizie badaniu LIGHTHOUSE obserwowano wyjątkowo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo, czego efektem jest brak wykazania przewagi BRE vs placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego (co jest niespójne z wynikami pozostałym zaprezentowanych w niniejszym rozdziale opracowań wtórnych). Wyniki tego badania dodatkowo mogą obniżać pozycję BRE w rankingach skuteczności.

3.4.1.3 Kishi 2018

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Kishi 2018 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w dobowych dawkach 4 mg i 2 mg w leczeniu ostrej schizofrenii.

Przeprowadzono trzy metaanalizy kategoryczne: BRE w dawce 4 mg/dobę vs placebo, BRE 2 mg/dobę vs placebo oraz BRE 4 mg/dobę vs BRE 2 mg/dobę). Pod uwagę brano dostępne podwójnie zaślepienie badania RCT kontrolowane placebo z horyzontem ≥ 4 tygodni. Ostatecznie do opracowania Kishi 2018 włączono 3 badania: dwa włączone do niniejszego raportu – VECTOR i BEACON, oraz pominięte ze względu na niespełnienie kryterium populacji – Ishigooka 2018. Całkowita liczba pacjentów w poszczególnych ramionach była następująca: BRE 4 mg/dobę – 477 pacjentów; BRE 2 mg/dobę – 483 pacjentów i placebo – 484 pacjentów. Poniżej zaprezentowano porównanie wyników w poszczególnych badaniach.

Tab. 13. Porównanie wyników badań włączonych do opracowania Kishi 2018.

Parametr	Wynik		
	VECTOR	BEACON	Ishigooka 2018
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS	BRE 4 > placebo, BRE 2 > placebo	BRE 4 > placebo, BRE 2 = placebo	BRE 4 = placebo, BRE 2 > placebo
Redukcja objawów pozytywnych w podskali PANSS	BRE 4 > placebo, BRE 2 > placebo	BRE 4 > placebo, BRE 2 = placebo	BRE 4 = placebo, BRE 2 = placebo
Redukcja objawów negatywnych w podskali PANSS	BRE 4 > placebo, BRE 2 > placebo	BRE 4 > placebo, BRE 2 = placebo	BRE 4 > placebo, BRE 2 > placebo
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	BRE 4 > placebo, BRE 2 > placebo	BRE 4 > placebo, BRE 2 = placebo	BRE 4 = placebo, BRE 2 = placebo

BRE – brekspiprazol; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych.

W przeprowadzonych metaanalizach zarówno BRE w dawce 4 mg, jak i 2 mg/dobę przewyższał placebo w poprawie całkowitej punktacji PANSS, a także pod względem redukcji objawów negatywnych w podskali PANSS, punktacji CGI-S i CGI-I oraz wskaźnika odpowiedzi. W przypadku redukcji objawów pozytywnych BRE wykazywał wyższość nad placebo jedynie w dawce 2 mg/dobę. Jednak w tym przypadku, autorzy badania zwrócili uwagę na znaczną heterogeniczność w metaanalizie BRE 4 mg/dobę ($I^2 = 72\%$). Dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości, w której z metaanalizy dotyczącej redukcji objawów pozytywnych w skali PANSS

całkowicie wykluczono badanie Ishigooka 2018, w wyniku czego zaobserwowano, iż BRE w dawce 4 mg/dobę również wykazuje przewagę nad placebo [SMD=-0,30, 95% CI=(-0,44; -0,15, p<0,0001]. Wysoką heterogeniczność wykryto także w przypadku wyników w zakresie objawów negatywnych oraz wskaźnika odpowiedzi. Jednak w tych przypadkach usunięcie badań z metaanalizy nie zmieniło wniosku dotyczącego punktów końcowych. Nie wykazano istotnych różnic w żadnym z wyników skuteczności pomiędzy BRE w dawce 4 i 2 mg.

W badaniu Ishigooka 2018 uczestniczyło więcej pacjentów przyjmujących przed badaniem duże dawki leków przeciwpsychotycznych niż w pozostałych badaniach, zwłaszcza w ramieniu BRE 4 mg. Ponieważ znano, że dane pochodzące od tych pacjentów mogły wpłynąć na wyniki skuteczności, przeprowadzono kolejną metaanalizę z wykorzystaniem danych pochodzących wyłącznie od pacjentów, którzy nie byli na wysokich dawkach leków przeciwpsychotycznych przed udziałem w badaniach. Nie spowodowało to zmian danych z badań BEACON i VECTOR.

Tab. 14. Wyniki w opracowaniu Kishi 2018.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, (95%CI), p [®]	Wyniki analizy wrażliwości*
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,30 (-0,43; -0,17), <0,00001	-0,34 (-0,47; -0,20), 0,00001
	BRE 2 mg vs placebo	-0,30 (-0,46; -0,13), 0,0003	-0,29 (-0,45; -0,12), 0,0005
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,00 (-0,19; 0,19), 0,98	-0,05 (-0,19; 0,09) 0,51
Redukcja objawów pozytywnych w podskali PANSS, SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,18 (-0,42; 0,07), 0,16	-0,22 (-0,40; -0,03), 0,02
	BRE 2 mg vs placebo	-0,17 (-0,32; -0,02), 0,03	-0,15 (-0,33; 0,02), 0,08
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	-0,01 (-0,23; 0,20), 0,91	-0,07 (-0,20; 0,06), 0,27
Redukcja objawów negatywnych w podskali PANSS, SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,30 (-0,43; -0,17), <0,00001	-0,30 (-0,43; -0,17), 0,00001
	BRE 2 mg vs placebo	-0,32 (-0,51; -0,13), 0,0001	-0,28 (-0,42; -0,13), 0,0001
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,01 (-0,12; 0,14), 0,90	-0,02 (-0,15; 0,11), 0,71
CGI-S, SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,25 (-0,42; -0,08), 0,004	b.d.
	BRE 2 mg vs placebo	-0,22 (-0,35; -0,10), 0,0005	b.d.
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	-0,02 (-0,22; 0,18), 0,83	b.d.
CGI-I, SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,28 (-0,49; -0,07), 0,008	b.d.
	BRE 2 mg vs placebo	-0,29 (-0,42; -0,16), <0,0001	b.d.
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,01 (-0,20; 0,21), 0,96	b.d.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik, (95%CI), p [®]	Wyniki analizy wrażliwości*
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, RR [‡]	BRE 4 mg vs placebo	1,22 (1,04; 1,43), 0,02	b.d.
	BRE 2 mg vs placebo	1,16 (1,02; 1,32), 0,03	b.d.
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,05 (0,91; 1,2), 0,50	b.d.

* NNT=8;

NNT=10;

[^] całkowite wykluczenie badania Ishignooka 2018

[®]RR większe niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR mniejsze niż 1 faworyzuje placebo. MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

[‡]wartości RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.3 i 19.4.

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Stosowanie BRE w dawce 2 mg/dobę wiązało się z mniejszym odsetkiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny niż w przypadku placebo. W porównaniu z placebo, zarówno BRE w dawce 4, jak i 2 mg/dobę wiązało się z mniejszą częstością przerwania leczenia wynikającą ze zdarzeń niepożądanych i schizofrenii. Niezależnie od dawki stosowanie BRE wiązało się z większą częstością występowania przyrostu masy ciała niż obserwowano w grupie placebo. W wynikach metaanalizy nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawką 4 lub 2 mg/dobę BRE a placebo w odniesieniu do żadnego z wyników dotyczących bezpieczeństwa, z wyjątkiem wyniku w skali objawów pozapiramidowych, w przypadku którego dawka 2 mg/dobę BRE (ale nie 4 mg/dobę), była nieznacznie lepsza od placebo. Zaobserwowano natomiast istotną różnicę w zakresie tego punktu końcowego pomiędzy dawką BRE 4 i 2 mg/dobę (por. Tab. 15).

Tab. 15. Wybrane wyniki bezpieczeństwa w metaanalizie Kishi 2018.

Punkt końcowy	Porównanie	RR (95%CI), p [®]
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	BRE 4 mg vs placebo	0,87 (0,73; 1,03), 0,10
	BRE 2 mg vs placebo	0,80 (0,67; 0,96) 0,01
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,08 (0,89; 1,30) 0,44
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	BRE 4 mg vs placebo	0,72 (0,39; 1,32), 0,29
	BRE 2 mg vs placebo	1,00 (0,68; 1,32), 0,99
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,72 (0,44; 1,15), 0,17
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	BRE 4 mg vs placebo	0,66 (0,74; 0,92), 0,02
	BRE 2 mg vs placebo	0,51 (0,35; 0,74), 0,0003
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,28 (0,85; 1,92), 0,23
Poważne zdarzenie niepożądane	BRE 4 mg vs placebo	0,47 (0,22; 1,00), 0,05
	BRE 2 mg vs placebo	0,60 (0,30; 1,20), 0,15
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,78 (0,34; 1,78), 0,56
Zgon	BRE 4 mg vs placebo	3,08 (0,13; 74,80), 0,49
	BRE 2 mg vs placebo	W żadnej z grup nie odnotowano zgonów
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	3,05 (0,13; 74,15), 0,49
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	BRE 4 mg vs placebo	0,96 (0,81; 1,14), 0,64
	BRE 2 mg vs placebo	0,95 (0,86; 1,05), 0,31
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,01 (0,91; 1,12), 0,84
Schizofrenia	BRE 4 mg vs placebo	0,71 (0,51; 0,99), 0,04
	BRE 2 mg vs placebo	0,50 (0,35; 0,77), 0,0003
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,39 (0,93; 2,09), 0,11
Agitacja (niepokój psychoruchowy)	BRE 4 mg vs placebo	0,82 (0,50; 1,35), 0,44

Punkt końcowy	Porównanie	RR (95%CI), p [®]
	BRE 2 mg vs placebo	0,85 (0,41; 1,74), 0,65
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,97 (0,58; 1,64), 0,92
Ból głowy	BRE 4 mg vs placebo	0,94 (0,53; 1,68), 0,83
	BRE 2 mg vs placebo	1,00 (0,63; 1,60), 0,99
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,92 (0,52; 1,65), 0,79
Bezsenność	BRE 4 mg vs placebo	0,97 (0,66; 1,42), 0,87
	BRE 2 mg vs placebo	0,88 (0,60; 1,30), 0,53
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,10 (0,74; 1,63), 0,64
Senność	BRE 4 mg vs placebo	1,12 (0,50; 2,50), 0,78
	BRE 2 mg vs placebo	0,79 (0,31; 1,96), 0,61
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,38 (0,42; 4,58), 0,60
Myśli/ zachowania samobójcze i poważne aktywne myśli samobójcze	BRE 4 mg vs placebo	0,73 (0,14; 3,78), 0,71
	BRE 2 mg vs placebo	0,78 (0,08; 7,27), 0,82
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,15 (0,19; 7,04), 0,88
Akatyżja	BRE 4 mg vs placebo	1,26 (0,55; 2,89), 0,58
	BRE 2 mg vs placebo	0,85 (0,40; 1,79), 0,67
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	1,49 (0,87; 2,56), 0,15
Przyrost masy ciała ≥7%	BRE 4 mg vs placebo	2,51 (1,42; 4,42), 0,001
	BRE 2 mg vs placebo	2,73 (1,56; 4,78), 0,0004
	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,91 (0,60; 1,36), 0,63

®RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

* NNT=8;

NNT=10;

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Wyniki metaanaliz sugerowały, że zarówno BRE w dawce 4 i 2 mg/dobę jest korzystny w leczeniu objawów ogólnych u pacjentów z ostrą schizofrenią. Niezależnie od dawki, BRE był dobrze tolerowany. Klinicyści powinni jednak brać pod uwagę możliwość przyrostu masy ciała podczas stosowania preparatu. Ponadto, BRE w dawce 4 mg/dobę wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych niż jego niższa dawka – 2 mg/dobę.

3.4.1.4 Kishi 2020b

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Kishi 2020b było zbadanie różnic między ARY i BRE w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa i tolerancji w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami schizofrenii.

W analizie uwzględniono bezpośrednie porównania wymienionych preparatów ze sobą (tj. ARY vs BRE) lub z placebo (tj. ARY vs placebo; BRE vs placebo). Ostatecznie do opracowania włączono 13 badań (w tym dla BRE: BEACON, STEP 203, VECTOR, LIGHTHOUSE oraz wykluczone ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia dotyczących populacji: Citrome 2016a, Ishigooka 2018) obejmujących łącznie 3740 pacjentów (ARY = 1101; BRE = 1265 oraz 1374 pacjentów). Czas trwania badań wahał się w granicach 4-6 tygodni. Spośród 13 badań, 11 obejmowało dorosłych pacjentów z zaostrzeniem lub ostrym nawrotem schizofrenii.

Przeprowadzono dwie metaanalizy sieciowe. Metaanaliza podstawowa obejmowała trzy ramiona leczenia – ARY, BRE i placebo. W przypadku występowania dwóch lub więcej ramion leczenia z zastosowaniem tego samego preparatu w różnych dawkach, łączono dane z tych ramion leczenia (aby uniknąć błędów jednostki analizy). W analizie pomijano grupy, w których pacjentom podawano preparat w dawkach innych niż zalecane przez FDA w leczeniu schizofrenii.

Wtórna analiza sieciowa obejmowała pięć ramion leczenia: ARY w dawkach 10-15 mg/dobę i 20-30 mg/dobę, BRE w dawkach 2 mg/dobę i 4 mg/dobę oraz placebo, ponieważ FDA zalecała, że zalecane dawki ARI i BRE wynoszą odpowiednio 10-15 i 2-4 mg/dobę. W metaanalizie wtórnej nie uwzględniono wyników badania STEP 203 oraz LIGHTHOUSE (ze względu na brak informacji o średniej dawce w aktywnych ramionach leczenia), stanowiących ważne źródła danych w niniejszej analizie. Z uwagi na fakt, iż dane te ujęto w zakresie metaanalizy podstawowej, poniżej zaprezentowano tylko te wyniki.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przetestowano m.in. wpływ wykluczenia badania Ishigooka 2018 na wyniki metaanalizy. W badaniu tym występował wyższy odsetek pacjentów otrzymujących wielolekową terapię przeciwpsychotyczną oraz recepty na wysokie dawki przed rozpoczęciem badania, co jak wskazali autorzy opracowania mogło wpływać na wyniki analizy w zakresie skuteczności. Ponadto Ishigooka 2018 to badanie przeprowadzone w populacji japońskiej, a zatem nieujęte w niniejszej analizie, ze względu na niespełnienie kryteriów populacyjnych. Metaanaliza pomijająca wyniki tego badania stanowi cenne źródło wiedzy w niniejszej analizie, dlatego poniżej zaprezentowano dodatkowo wyniki tej analizy wrażliwości.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego zarówno ARY, jak i BRE były związane z istotnie lepszymi wynikami w zakresie wskaźnika odpowiedzi w porównaniu z placebo. Jednocześnie nie wykazano istotnej różnicy w odpowiedzi między ARI i BRE. Podobne wyniki uzyskano w analizie drugorzędowych punktów końcowych, takich jak: przerwanie leczenia

z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności i zdarzeń niepożądanych. Analiza prawdopodobieństwa rangowego ujawniła, że BRE dawał największe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą metodą leczenia w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz redukcji częstotliwości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. ARY z kolei wykazał największe prawdopodobieństwo w zakresie częstotliwości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. Wyniki analizy wrażliwości w zakresie wskaźnika odpowiedzi oraz przerwania leczenia z dowolnej przyczyny były spójne z otrzymanymi w analizie pierwotnej. W Tab. 16 zaprezentowano wyniki skuteczności w opracowaniu Kishi 2020.

Tab. 16. Wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej w opracowaniu Kishi 2020b.

Badana interwencja (n)	Wynik, RR (95% CI)* [‡]	Wyniki analizy wrażliwości, po wykluczeniu publikacji Ishigooka 2018* [‡]
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (BRE, 51,6%)[§]		
ARY vs placebo	1,19 (1,09; 1,28) [#]	1,19 (1,1; 1,28) [#]
BRE vs placebo	1,19 (1,09; 1,30) [#]	1,25 (1,12; 1,37) [#]
BRE vs ARY	1,00 (0,89; 1,14) [#]	1,04 (0,93; 1,18) [#]
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (ARY, 64,7%)[§]		
ARY vs placebo	0,80 (0,71; 0,89)	0,80 (0,70; 0,89)
BRE vs placebo	0,83 (0,72; 0,95)	0,82 (0,70; 0,96)
BRE vs ARY	1,03 (0,88; 1,24)	1,03 (0,86; 1,25)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (ARY, 81,8%)[§]		
ARY vs placebo	0,56 (0,40; 0,77)	b.d.
BRE vs placebo	0,68 (0,48; 0,99)	b.d.
BRE vs ARY	1,22 (0,77; 1,99)	b.d.
Przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych (BRE, 54,9%)[§]		
ARY vs placebo	0,67 (0,47; 0,97)	b.d.
BRE vs placebo	0,64 (0,46; 0,94)	b.d.
BRE vs ARY	0,97 (0,60; 1,61)	b.d.

[§] preparat o największym prawdopodobieństwie zajęcia pierwszego miejsca w rankingu (nazwa preparatu, prawdopodobieństwo).

[‡] RR większe niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR mniejsze niż 1 faworyzuje placebo.

[#] wartości RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.4.

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n – liczba badanych; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; SD – odchylenie standardowe.

BRE był związany z redukcją częstotliwości występowania incydentów schizofrenicznych w porównaniu z placebo. Natomiast zarówno ARI, jak i BRE były związane z większą częstością przyrostu masy ciała ($\geq 7\%$) w porównaniu z placebo. Nie wykazano znaczących różnic między ARY lub BRE a placebo w zakresie pozostałych, analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic w żadnym z wyników bezpieczeństwa pomiędzy ARY i BRE. Analiza prawdopodobieństwa rangowego wykazała, że BRE miał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą metodą leczenia w przypadku 11 z 17 analizowanych zdarzeń niepożądanych. ARY nie zajmował pierwszego miejsca w rankingu prawdopodobieństwa dla żadnego z analizowanych zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 17).

Tab. 17. Ocena bezpieczeństwa w opracowaniu Kishi 2020b.

	Badana interwencja (n)	Wynik, RR (95% CI)*
Schizofrenia (BRE, 89,7%) [§]	ARY vs placebo	0,87 (0,50; 1,60)
	BRE vs placebo	0,57 (0,37; 0,85)
	BRE vs ARY	0,64 (0,32; 1,29)
Przyrost masy ciała (placebo, 99,6%)	ARY vs placebo	2,12 (1,28; 3,68)
	BRE vs placebo	2,14 (1,35; 3,42)
	BRE vs ARY	1,01 (0,54; 1,85)
Co najmniej jedno działanie niepożądane (BRE, 76,3%) [§]	ARY vs placebo	1,05 (0,96; 1,15)
	BRE vs placebo	0,97 (0,88; 1,06)
	BRE vs ARY	0,92 (0,81; 1,04)
Pobudzenie (BRE, 69,1%) [§]	ARY vs placebo	0,86 (0,52; 1,47)
	BRE vs placebo	0,72 (0,36; 1,32)
	BRE vs ARY	0,82 (0,36; 1,80)
Niepokój (BRE, 78,8%)	ARY vs placebo	0,95 (0,61; 1,39)
	BRE vs placebo	0,66 (0,30; 1,39)
	BRE vs ARY	0,69 (0,30; 1,61)
Niespokojny nastrój (BRE, 74,1%)	ARY vs placebo	1,42 (0,14; 15,74)
	BRE vs placebo	0,46 (0,05; 2,74)
	BRE vs ARY	0,33 (0,01; 4,04)
Stosowanie leków anksjolitycznych (placebo, 59,8%)	ARY vs placebo	1,10 (0,93; 1,30)
	BRE vs placebo	1,03 (0,88; 1,22)
	BRE vs ARY	0,94 (0,75; 1,19)
Bezsenność (BRE, 58,3%)	ARY vs placebo	0,96 (0,70; 1,27)
	BRE vs placebo	0,89 (0,62; 1,26)
	BRE vs ARY	0,93 (0,59; 1,45)
Senność (BRE, 80,7%)	ARY vs placebo	1,30 (0,76; 2,29)

	Badana interwencja (n)	Wynik, RR (95% CI)*
	BRE vs placebo	0,75 (0,40; 1,40)
	BRE vs ARY	0,57 (0,26; 1,25)
Aktywność (niepokój ruchowy) (placebo, 50,2%)	ARY vs placebo	1,44 (0,90; 2,31)
	BRE vs placebo	1,01 (0,63; 1,69)
	BRE vs ARY	0,70 (0,39; 1,34)
Objawy pozapiramidowe (BRE, 51,6%)	ARY vs placebo	1,22 (0,86; 1,75)
	BRE vs placebo	0,98 (0,57; 1,60)
	BRE vs ARY	0,80 (0,44; 1,39)
Zawroty głowy (placebo, 49,6%)	ARY vs placebo	1,18 (0,36; 3,05)
	BRE vs placebo	1,48 (0,46; 4,92)
	BRE vs ARY	1,27 (0,30; 6,36)
Ból głowy (BRE, 57,1%)	ARY vs placebo	1,06 (0,78; 1,37)
	BRE vs placebo	0,94 (0,68; 1,34)
	BRE vs ARY	0,89 (0,61; 1,38)
Biegunka (BRE, 49,6%)	ARY vs placebo	0,75 (0,28; 2,15)
	BRE vs placebo	0,72 (0,21; 2,16)
	BRE vs ARY	0,94 (0,24; 3,25)
Zaparcia (BRE, 86,3%)	ARY vs placebo	1,28 (0,59; 2,73)
	BRE vs placebo	0,59 (0,21; 1,59)
	BRE vs ARY	0,46 (0,16; 1,30)
Nudności (placebo, 83,9%)	ARY vs placebo	1,41 (0,85; 2,18)
	BRE vs placebo	1,55 (0,78; 3,38)
	BRE vs ARY	1,10 (0,52; 2,63)
Wymioty (placebo, 50,9%)	ARY vs placebo	1,18 (0,67; 1,93)
	BRE vs placebo	1,17 (0,49; 2,84)
	BRE vs ARY	0,99 (0,40; 2,78)

§ preparat o największym prawdopodobieństwie zajęcia pierwszego miejsca w rankingu (nazwa preparatu, prawdopodobieństwo).

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n – liczba badanych; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; SD – odchylenie standardowe.

Podsumowując, ARY i BRE wykazywały porównywalną skuteczność w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią w fazie ostrej. Jednocześnie w analizie prawdopodobieństwa skuteczności wykazano wyższość BRE nad ARY w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz redukcji częstotliwości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Stosowanie zarówno ARY, jak i BRE wiązało się z ryzykiem przyrostu masy ciała. W analizie prawdopodobieństwa BRE przewyższał ARY w zakresie większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

(ARY nie zajmował pierwszego miejsca w rankingu prawdopodobieństwa dla żadnego z analizowanych zdarzeń niepożądanych).

3.4.1.5 Miura 2021

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

Ostatecznie do opracowania włączono 35 badań (w tym: 7 badań dotyczących OLA; 4 badania dla RYS; 2 badania dla ARY; 7 badań dla LUR, 1 badanie dla KAR, 4 badania dla BRE) obejmujących łącznie 13 890 uczestników. Mediana liczby uczestników w badaniu wynosiła 444 pacjentów (między 39 a 674), zaś średni czas trwania badania oszacowano na 5,7 tygodnia (między 3 a 7). Średni wiek badanych wynosił 39,2 lat (SD = 2,9). Wśród badanych 65,5% stanowili mężczyźni, zaś 46,3% uczestników reprezentowało rasę białą. Wśród włączonych do opracowania badań dotyczących stosowania BRE znalazły się: BEACON, VECTOR, LIGHTHOUSE oraz wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niespełnienie kryterium populacyjnego Ishigooka 2018.

Stosowanie BRE i wszystkich komparatorów aktywnych wiązało się z istotnie lepszymi wynikami w zakresie redukcji objawów ogólnych mierzonych w skali PANSS/BPRS, redukcji objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także oceny w skali CGI-S i funkcjonowania ogólnego pacjentów w porównaniu z placebo, przy czym biorąc pod uwagę wymienione preparaty BRE wypadają najmniej korzystnie w stosunku do placebo lub plasowały się na przedostatniej pozycji. BRE i LUR, przeciwieństwie do OLA, RYS, ARY i KAR, nie wykazały istotnej statystycznie przewagi nad placebo w zakresie wyników na skali ogólnych objawów psychopatologicznych PANSS. W Tab. 18 zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.

Tab. 18. Wyniki skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.

Badana interwencja	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów, n	Wynik, SMD (95% CI), p
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS/BPRS			
OLA	7 badań	1320	-0,54 (-0,68; -0,41), <0,001
KAR	1 badanie	454	-0,40 (-0,59, -0,20), <0,001
ARY	1 badanie	299	-0,39 (-0,62; -0,16), 0,001
RYS	4 badania	621	-0,38 (-0,54; -0,21), <0,001
LUR	7 badań	2281	-0,33 (-0,52; -0,13), 0,001

Badana interwencja	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów, n	Wynik, SMD (95% CI), p
BRE	4 badania	1949	-0,26 (-0,36; -0,16), <0,001
Redukcja objawów depresyjnych			
ARY	2 badania	349	-0,40 (-0,61; -0,18), <0,001
KAR	1 badanie	454	-0,36 (-0,56; -0,17), <0,001
OLA	7 badań	1320	-0,31 (-0,43; -0,19), <0,001
RYS	4 badania	491	-0,24 (-0,43; 0,05), 0,016
LUR	7 badań	2245	-0,21 (-0,38; -0,04), 0,016
BRE	4 badania	1949	-0,19 (-0,29; -0,08), <0,001
Redukcja objawów pozytywnych			
RYS	4 badania	621	-0,53 (-0,70; -0,37), <0,001
OLA	7 badań	1320	-0,51 (-0,62; -0,39), <0,001
LUR	7 badań	2281	-0,35 (-0,52; -0,18), <0,001
ARY	1 badanie	299	-0,34 (-0,57; -0,12), 0,003
KAR	1 badanie	454	-0,31 (-0,51; -0,11), 0,002
BRE	4 badania	1949	-0,17 (-0,33; -0,01), 0,043
Redukcja objawów negatywnych			
OLA	6 badań	1110	-0,40 (-0,57; -0,23), <0,001
KAR	1 badanie	454	-0,32 (-0,56; -0,12), 0,002
ARY	1 badanie	299	-0,28 (-0,51; -0,05), 0,016
LUR	7 badań	228	-0,26 (-0,43; -0,09), 0,002
BRE	4 badania	1949	-0,24 (-0,34; -0,14), <0,001
RYS	4 badania	621	-0,22 (-0,40; -0,04), 0,019
CGI-S			
RYS	3 badania	466	-0,42 (-0,61; -0,23), <0,001
KAR	1 badanie	454	-0,37 (-0,56; -0,17), <0,001
LUR	7 badań	2280	-0,34 (-0,50; -0,17); <0,001
ARY	1 badanie	299	-0,33 (-0,56; -0,10), 0,005
OLA	5 badań	864	-0,29 (-0,50; -0,08), 0,007
BRE	4 badania	1953	-0,22 (-0,31; -0,12), <0,001
Ogólne funkcjonowanie			
LUR	1 badanie	310	-0,45 (-0,68; -0,22), <0,001
RYS	2 badania	272	-0,37 (-0,61; -0,22), <0,001
OLA	1 badanie	179	-0,36 (-0,65; -0,07), 0,017
BRE	2 badania	929	-0,27 (-0,41; -0,13), <0,001
Skala ogólnych objawów psychopatologicznych PANSS			

Badana interwencja	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów, n	Wynik, SMD (95% CI), p
OLA	3 badania	506	-0,49 (-0,70; -0,27), <0,001
KAR	1 badanie	454	-0,45 (-0,65; -0,25), <0,001
ARY	1 badanie	299	-0,44 (-0,67; -0,22), <0,001
RYS	3 badania	466	-0,34 (-0,60; -0,08), 0,011
BRE	1 badanie	309	-0,20 (-0,42; 0,03), 0,086
LUR	1 badanie	383	-0,08 (-0,29; 0,13), 0,468

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

Wykazano istotną przewagę ARY, BRE i OLA nad placebo w zakresie częstości przerywania leczenia z dowolnej przyczyny. ARY, LUR, OLA i RYS przyczyniły się także do istotnej redukcji incydentów przerywania leczenia z powodu braku skuteczności w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych różnic w przypadku częstotliwości przerywania leczenia ze względu na brak tolerancji między wymienionymi preparatami a placebo.

Tab. 19. Wyniki skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.

Badana interwencja, liczba badań	Liczba pacjentów, n	RR (95% CI), p	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny				
ARY, 1	n=305	0,66 (0,47; 0,93), 0,017	-0,13 (-0,23; -0,03)	-8 (-39; -5)
OLA, 8	n=1607	0,67 (0,56; 0,81), <0,001	-0,16 (-0,24; -0,08)	-7 (-14; -5)
RYS, 4	n=660	0,79 (0,49; 1,26), 0,320	-0,07 (-0,19; 0,05)	-15 (19; -6)
BRE, 3	n=1447	0,85 (0,72; 0,99), 0,036	-0,06 (-0,11; -0,01)	-17 (-188; -9)
LUR, 7	n=2197	0,86 (0,74; 1,01), 0,062	-0,06 (-0,11; 0,00)	-18 (-367; -10)
KAR, 1	n=465	0,94 (0,73; 1,21), 0,621	-0,02 (-0,12; 0,10)	-43 (15; -9)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności				
ARY, 1	n=305	0,40 (0,18; 0,89), 0,024	-0,08 (-0,14; -0,01)	-13 (-72; -7)
RYS, 4	n=660	0,40 (0,23; 0,70), 0,001	-0,08 (-0,12; -0,04)	-13 (-25; -9)
OLA, 7	n=1460	0,42 (0,33; 0,54), <0,001	-0,17 (-0,24; -0,11)	-6 (-10; -5)
LUR, 7	n=2197	0,55 (0,43; 0,71), <0,001	-0,09 (-0,14; -0,05)	-11 (-21; -8)
KAR, 1	n=465	0,71 (0,42; 1,22), 0,212	-0,04 (-0,10; 0,02)	-27 (41; -10)
BRE, 4	n=1993	0,73 (0,52; 1,02), 0,063	-0,03 (-0,06; 0,01)	-38 (126; -17)

Badana interwencja, liczba badań	Liczba pacjentów, n	RR (95% CI), p	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
Przerwanie leczenia z powodu braku tolerancji				
BRE, 4	n=1993	0,70 (0,49; 1,01), 0,055	-0,04 (-0,08; 0,01)	-28 (102; -13)
ARY, 1	n=305	0,83 (0,42; 1,62), 0,584	-0,02 (-0,09; 0,05)	-53 (21; -12)
KAR, 1	n=465	1,01 (0,58; 1,74), 0,973	0,00 (-0,06; 0,06)	936 (17; -17)
OLA, 6	n=1209	1,04 (0,65; 1,66), 0,867	0,00 (-0,02; 0,03)	239 (35; -48)
LUR, 7	n=2197	1,13 (0,74; 1,72), 0,563	0,01 (-0,01; 0,03)	83 (30; -100)
RYS, 4	n=660	1,43 (0,52; 3,92), 0,483	0,01 (-0,04; 0,06)	82 (17; -29)

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

3.4.1.6 Phalguni 2022

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Phalguni 2022 była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRE, lurazydonu i kariprazyny w leczeniu schizofrenii.

Ostatecznie do opracowania włączono 20 badań, w tym pięć badań dotyczących stosowania BRE: BEACON, STEP 203, LIGHTHOUSE i VECTOR oraz pominięte ze względu na niespełnienie kryterium populacji – Ishigooka 2018. Wyniki dotyczące poszczególnych preparatów raportowano z uwzględnieniem poszczególnych dawek – dla BRE były to odpowiednio dzienne dawki na poziomie: 0,25 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg. Z uwagi na fakt, iż zgodnie z FDA zalecaną dawką BRE w leczeniu schizofrenii mieści się w granicach 2-4 mg z dawką początkową 1 mg [FDA_Rxulti], poniżej zaprezentowano wyniki wyłącznie dla tego przedziału dawek. Dawki docelowe dla KAR wynoszą 1,5-6 mg, a dla LUR 37-148 mg, tak więc podawano wyniki jedynie dla tych dawek leków. W opracowaniu przedstawiano porównania vs placebo oraz vs 160 mg LUR, przy czym te drugie nie są tu przedstawiane z uwagi na przekroczenie dawki maksymalnej LUR. Autorzy przeglądu ograniczyli raportowanie wyników metaanalizy do przedstawienia wykresów porównawczych dla poszczególnych punktów końcowych. Dlatego zaprezentowane poniżej wnioski opiera się wyłącznie na odczytach wizualnych, przez co w pewnych przypadkach nie było możliwe precyzyjne określenie istotności wyników.

BRE, LUR, KAR vs placebo

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano istotną przewagę BRE w dawkach 2 mg i 4 mg nad placebo w zakresie całkowitej zmiany wyniku w zakresie objawów w skali PANSS. Nie wykazano znaczących różnic w skuteczności między BRE 2 mg i BRE 4 mg. Natomiast w przypadku pozostałych dawek preparatu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do placebo. Podobne rezultaty osiągnięto w przypadku zmiany w zakresie negatywnych objawów w podskali PANSS oraz zmian wyniku w skali CGI-S. W przypadku zmiany w

zakresie pozytywnych objawów w podskali PANSS jedynie BRE w dawce 4 mg uzyskał istotnie (wyniki na granicy istotności statystycznej) lepsze wyniki w porównaniu z placebo.

LUR we wszystkich dawkach wykazał istotne statystycznie polepszenie wyniku całkowitego na skali PANSS, oraz wyników na podskalach objawów pozytywnych i negatywnych, jak i wyniku na skali CGI-S. KAR wykazała istotną statystycznie przewagę w porównaniu do placebo pod względem wyniku całkowitego PANSS, a także wyników na podskali objawów negatywnych i na skali CGI-S dla dawek 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, ale nie dla dawek 1,5 mg i elastycznych 1,5-4,5 mg i 3-6 mg. Dla wyników na podskali objawów pozytywnych poprawę istotną statystycznie dla dawek 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, ale nie dla dawek elastycznych.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia przyrostu masy ciała wśród pacjentów przyjmujących BRE w dawkach 2 mg niż u przyjmujących placebo, bez znaczących różnic między BRE 2 mg i BRE 4 mg. Wśród pacjentów przyjmujących BRE nie obserwowano istotnych różnic w poziomie glukozy na czczo, prolaktyny oraz poziomie cholesterolu całkowitego i LDL w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo. Jednocześnie zaobserwowano, iż BRE w dawkach 2 mg i 4 mg jest związany z podwyższeniem poziomu cholesterolu HDL po 6 tygodniach w porównaniu z placebo. Nie obserwowano różnic między BRE i placebo w zakresie pozapiramidowych działań niepożądanych.

LUR nie powodował istotnej statystycznie zmiany w poziomie glukozy na czczo, glikowanej hemoglobiny, cholesterolu LDL, HDL ani całkowitego, a także w zakresie objawów pozapiramidowych. LUR w dawkach 40 mg i 80 mg powodował istotny statystycznie przyrost masy ciała, a w dawce 120 mg podwyższenie poziomu prolaktyny. KAR nie powoduje istotnej statystycznie zmiany w poziomie glukozy na czczo, prolaktyny, cholesterolu całkowitego ani objawów pozapiramidowych. KAR w dawce 4,5 mg powoduje statystycznie istotne podwyższenie poziomu cholesterolu HDL, a w dawce 6 mg obniżenie poziomu cholesterolu LDL. Przyjmowanie KAR w dawkach 1,5 mg i 3 mg wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem masy ciała.

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

Wśród pacjentów przyjmujących LUR nie wykazano statystycznie istotnie zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z dowolnej przyczyny lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo. Dla KAR nie wykazano statystycznie istotnie zwiększonego prawdopodobieństwa

wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych, natomiast pacjenci przyjmujący KAR w dawkach 3 mg i 4,5 mg wykazywali wyższe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, a u pacjentów przyjmujących KAR w dawce 3 mg ponadto wyższe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

3.4.1.7 Reyad 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Reyad 2020 było zbadanie skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania BRE u dorosłych pacjentów cierpiących na różne schizofrenie psychiczne. Metaanaliza miała na celu poszerzenie wiedzy na temat roli BRE w leczeniu schizofrenii i objawów depresji oraz omówienie postępów w ustalaniu jego możliwej roli w leczeniu zaburzeń osobowości, zespołu stresu pourazowego i agresji w chorobie Alzheimera.

Ostatecznie do opracowania włączono 14 badań, wśród których połowa dotyczyła leczenia schizofrenii, w tym włączone do niniejszego raportu badania: BEACON, STEP 203, VECTOR, LIGHTHOUSE oraz wykluczone ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia dotyczących populacji: Citrome 2016a, Ishigooka 2018 i NCT02194933. Czas trwania leczenia w każdym z włączonych badań wynosił 6 tygodni, a dawka BRE wahała się od 1 do 4 mg/dobę. Badania podjęto w regionach obejmujących USA, Rosję, Ukrainę i Indie o podobnych wskaźnikach chorobowości i zapadalności jak w Wielkiej Brytanii.

W zakresie średniej zmiany całkowitej punktacji w skali PANSS, a także objawów pozytywnych i negatywnych wykazano znaczącą przewagę BRE nad placebo. Również w przypadku średniej zmiany wyniku w skali CGI-S w stosunku do wartości początkowej osiągnięto istotnie statystycznie, ale także klinicznie lepsze wyniki dla BRE. Składowa pobudzenia PANSS, CGI-I i wskaźnik odpowiedzi również przemawiały za skutecznością BRE w leczeniu schizofrenii w porównaniu z placebo. W czterech badaniach RCT (BEACON; VECTOR; Ishigooka 2018 i NCT02194933) mierzono wpływ BRE na zmianę wyników w skali PSP, wykazując pozytywny efekt działania BRE w porównaniu z placebo. W porównaniu z aktywną kontrolą BRE wykazał podobną skuteczność do ARY i kwetiapiny², co podkreślały zmiany w całkowitym wyniku w skali PANSS, w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych, CGI-I, CGI-S, skali PSP oraz odsetku odpowiedzi (por. Tab. 20).

² W zakresie skuteczności nie zaprezentowano osobnych wyników dla ARY i kwetiapiny, która stanowiła komparator kontrolny w badaniu LIGHTHOUSE. Dlatego analizując wyniki porównania BRE vs aktywne leczenie należy uwzględnić, że metaanaliza zawiera wyniki także dla tego komparatora.

Tab. 20. Skuteczność BRE w porównaniu z placebo i z aktywnym leczeniem (ARY i kwetiapiną) w opracowaniu Reyad 2020.

Punkt końcowy	BRE vs placebo, MD/RR (95% CI), p	BRE vs aktywne leczenie, MD/RR (95% CI), p
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	-4,88* (-6,29; -3,47), <0,00001	0,98 (-1,64; 3,59) 0,46
Redukcja objawów pozytywnych w skali PANSS	-0,99 (1,45; -0,52), <0,00001	1,04 (0,06; 2,03) 0,04
Redukcja objawów negatywnych w skali PANSS	-1,16 (-1,51; -0,80), <0,00001	-0,01 (-0,79; -0,78) 0,99
Redukcja pobudzenia w skali PANSS	-0,76 (-1,09; -0,43) <0,00001	b,d,
Zmiana wyniku w skali CGI-S	-0,23 (-0,31 do -0,15), <0,00001	0,04 (-0,13;0,21) 0,66
Zmiana wyniku w skali CGI-I	-0,2 (-0,34; -0,06) 0,005	0,13 (-0,07;0,34) 0,2
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	1,31 (1,19;1,43) <0,00001	0,86 (0,76;0,98) 0,02
PSP	3,24 (2,22;4,25) <0,00001	-0,78 (-2,74,1,19) 0,44

* W niniejszym rozdziale wyniki przytoczono na podstawie wykresów zaprezentowanych w publikacji Reyad 2020. W przypadku wyniku całkowitego w skali PANSS w tekście publikacji na str. 122 raportowano wynik inny niż zaprezentowany na figurze 2 w publikacji – MD=-4,48, 95%CI=(-6,29; -3,47), p<0,00001. Uznano to za omyłkę redakcyjną.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; GI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; p – p-value; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; RR – współczynnik ryzyka.

W łącznej grupie 3401 pacjentów leczonych BRE w porównaniu z 3514 pacjentami, którzy otrzymali placebo, nie wykazano istotnej różnicy w zakresie wskaźnika ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych między BRE i placebo. BRE był związany z pewnymi działaniami niepożądanymi, w tym z częstszym występowaniem akatyzji, przyrostem masy ciała i sennością w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa między BRE i ARY.

Tab. 21. Bezpieczeństwo BRE w porównaniu z placebo i z ARY w opracowaniu Reyad 2020.

Punkt końcowy	BRE vs placebo, RR (95% CI), p	BRE vs aktywne leczenie (ARY), RR (95% CI), p
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,90 (0,74; 1,10), 0,30	1,25 (0,61; 2,58), 0,54
Zwiększenie masy ciała	2,74 (2,16; 3,48), <0,00001	1,22 (0,64; 2,35), 0,55

Punkt końcowy	BRE vs placebo, RR (95% CI), p	BRE vs aktywne leczenie (ARY), RR (95% CI), p
Aktywność	1,72 (1,38; 2,14), <0,00001	1,28 (0,69; 2,38), 0,43
Ból głowy	0,89 (0,76; 1,05), 0,18	1,38 (0,75; 2,56), 0,3
Senność	1,87 (1,30; 2,71), 0,0008	4,63 (0,86; 24,9), 0,07
Bezsenność	0,96 (0,80; 1,16), 0,7	b.d.

* W niniejszym rozdziale wyniki przytaczono na podstawie wykresów zaprezentowanych w publikacji Reyad 2020. W przypadku wyniku całkowitego w skali PANSS w tekście publikacji na str. 122 raportowano wynik inny niż zaprezentowany na figurze 2 w publikacji – MD=-4,48, 95%CI=(-6,29; -3,47), p<0,00001. Uznano to za omyłkę redakcyjną.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka.

Nie wykazano istotnych różnic w skuteczności między BRE 2 mg i BRE 4 mg w leczeniu schizofrenii. W przypadku analizy bezpieczeństwa obserwowano, iż BRE w dawce 2 mg wiązał się z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z dawką 4 mg. Jednak nie wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (por. Tab. 22).

Tab. 22. Skuteczność i bezpieczeństwo BRE 2 mg vs BRE 4 mg w opracowaniu Reyad 2020.

Punkt końcowy	Miara	BRE 4mg vs BRE 2 mg (95% CI), p
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	MD	-0,5 (-2,88; 1,87), 0,68
Redukcja objawów pozytywnych w skali PANSS	MD	-0,23 (-1,05; 0,59), 0,59
Redukcja objawów negatywnych w skali PANSS	MD	0,18 (-0,43; 0,79), 0,56
Zmiana wyniku w skali CGI-S	MD	0,03 (-0,17; 0,11), 0,67
Zmiana wyniku w skali CGI-I	MD	0,29 (0,01; 0,57), 0,05
PSP	MD	0,67 (-1,03; 2,38), 0,44
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	RR	1,28 (0,85; 1,92), 0,24
Zwiększenie masy ciała	RR	0,93 (0,59; 1,47), 0,75
Aktywność	RR	1,47 (0,87; 2,5), 0,15
Ból głowy	RR	0,95 (0,65; 1,39), 0,79
Senność	RR	1,89 (0,76; 4,55), 0,17
Bezsenność	RR	1,05 (0,71; 1,56), 0,78

BRE – brekspiprazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; GI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CI – przedział ufności; n – liczba badanych; MD – średnia różnica; p – p-value; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; RR – współczynnik ryzyka.

3.4.1.8 Pillinger 2020b

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Pillinger 2020b było porównanie preparatów przeciwpsychotycznych (w tym objętych analizą: BRE, ARY, OLA, LUR, KAR i RYS+PAL³) w leczeniu schizofrenii pod kątem wpływu stosowania poszczególnych leków na masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźniki metaboliczne, tj: glukoza na czczo, cholesterol całkowity, cholesterol LDL, HDL i triglicerydy.

Ostatecznie do opracowania włączono 100 badań (w tym dla BRE: BEACON, STEP 203, VECTOR oraz wykluczone ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia dotyczących populacji: Ishigooka 2018) obejmujące łącznie 25 952 pacjentów, w tym 21124 leczonych aktywnie oraz 4828 przyjmujących placebo. Średni wiek uczestników badań wynosił 35,03 lat (SD = 6,05), 14922 (57,5%) badanych stanowili mężczyźni, 11 537 (63,56%) uczestników reprezentowało rasę białą. Średni czas trwania badania mieścił się między 2-6 tygodniami (mediana = 6 tygodni).

Wyniki porównania OLA, RYS, ARY, LUR, KAR, BRE vs placebo – ranking preparatów

Wykazano, iż stosowanie BRE, RYS+PAL i OLA było związane z istotnym przyrostem masy ciała, w porównaniu z placebo. Stosowanie OLA wiązało się z istotnym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, a także frakcji LDL i trójglicerydów w porównaniu z placebo, natomiast stosowanie KAR wiązało się z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL. W przypadku żadnego z wymienionych preparatów nie obserwowano istotnych różnic w poziomie frakcji HDL w porównaniu z placebo. LUR powodował obniżenie stężenia glukozy we krwi. W Tab. 23 zaprezentowano wyniki dotyczące analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.

Tab. 23. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik, MD (95% CI)*	CINeMA, pewność dowodów
Przyrost masy ciała	ARY	0,34 (-0,16; 0,84)	Niska
	LUR	0,48 (-0,01; 0,97)	Niska
	KAR	0,66 (-0,35; 1,66)	Niska
	BRE	0,88 (0,06; 1,69)	Bardzo niska
	RYS i PAL	1,28 (0,98; 1,59)	Wysoka
	OLA	2,73 (2,38; 3,07)	Umiarkowana
	KAR	-0,09 (-0,24; 0,07)	Niska

³ Ponieważ paliperidon (PAL) jest aktywnym metabolitem RYS w opracowaniu dane dla tych leków połączone.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik, MD (95% CI)*	CINeMA, pewność dowodów
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	LUR	-0,03 (-0,15; 0,09)	Niska
	BRE	0,05 (-0,06; 0,17)	Niska
	ARY	0,06 (-0,05; 0,15)	Niska
	RYS i PAL	0,06 (-0,03; 0,15)	Niska
	OLA	0,40 (0,31; 0,49)	Umiarkowana
Wzrost stężenia frakcji LDL	KAR	-0,13 (-0,21; -0,05)	Umiarkowana
	LUR	-0,05 (-0,14; 0,04)	Niska
	RYS i PAL	0,01 (-0,05; 0,07)	Niska
	ARY	0,00 (-0,07; 0,07)	Niska
	BRE	0,04 (-0,03; 0,10)	Niska
	OLA	0,20 (0,14; 0,26)	Umiarkowana
Wzrost stężenia frakcji HDL	OLA	-0,01 (-0,04; 0,03)	Niska
	LUR	0,02 (-0,05; 0,09)	Niska
	KAR	0,02 (-0,04; 0,08)	Niska
	RYS i PAL	0,01 (-0,02; 0,05)	Bardzo niska
	ARY	0,04 (0,00; 0,08)	Bardzo niska
	BRE	0,05 (0,00; 0,10)	Niska
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	BRE	-0,01 (-0,10; 0,08)	Niska
	LUR	0,00 (-0,14; 0,13)	Niska
	KAR	0,01 (-0,13; 0,14)	Bardzo niska
	ARY	0,02 (-0,07; 0,11)	Niska
	RYS i PAL	0,04 (-0,04; 0,12)	Niska
	OLA	0,46 (0,37; 0,55)	Umiarkowana
Wzrost poziomu glukozy we krwi	LUR	-0,29 (-0,55; -0,03)	Niska
	BRE	0,04 (-0,21; 0,29)	Bardzo niska
	RYS i PAL	0,08 (-0,06; 0,22)	Niska
	ARY	0,13 (-0,05; 0,31)	Niska
	OLA	0,20 (-0,04; 0,37)	Niska
	KAR	0,26 (-0,05; 0,58)	Niska

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; p – p-value; PAL – paliperydon; RYS – rysperydon

Poniżej zaprezentowano leki przeciwpsychotyczne uszeregowane według stopnia związanej z nimi zmiany masy ciała i parametrów metabolicznych. Liczby odzwierciedlają *p-score* (słu-

żący do porównywania leczenia w metaanalizie sieciowej), który klasyfikuje leki przeciwpsychotyczne w ciągłej skali od 0 do 1. Wyższy *p-score* wskazuje na większy wzrost parametru metabolicznego, z wyjątkiem cholesterolu HDL, dla którego wyższy *p-score* wskazuje na mniejszy wzrost. W przypadku ARY wykazywano najmniejsze wartości *p-score* w przypadku przyrostu masy ciała, w przypadku KAR dla wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. LUR osiągnął najkorzystniejsze wyniki pod względem wzrostu poziomu glukozy we krwi. BRE osiągnął najlepsze rezultaty w zakresie wzrostu stężenia frakcji HDL oraz frakcji trójglicerydów.

Tab. 24. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b (p-score).

Parametr	ARY	BRE	RYS+PAL	OLA	KAR	LUR
Przyrost masy ciała	0,26	0,45	0,58	0,92	0,37	0,32
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	0,50	0,52	0,55	0,91	0,16	0,27
Wzrost stężenia frakcji LDL	0,48	0,66	0,54	0,96	0,07	0,27
Wzrost stężenia frakcji HDL	0,26	0,18	0,51	0,76	0,47	0,45
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	0,33	0,23	0,39	0,83	0,28	0,26
Wzrost poziomu glukozy we krwi	0,55	0,40	0,46	0,67	0,70	0,09

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; PAL – paliperydon; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon;

Wyniki metaanalizy parami i metaanalizy sieciowej

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano istotną wyższość BRE nad OLA w zakresie przyrostu masy ciała, wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów. Dla wzrostu poziomu frakcji LDL wykazano wyższość KAR nad BRE. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych różnic między BRE a komparatorami aktywnymi.

Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej, MD (95% CI)*
Przyrost masy ciała	BRE vs ARY	0,53 (-0,37; 1,43)
	BRE vs KAR	0,22 (-1,06; 1,50)
	BRE vs LUR	0,39 (-0,56; 1,34)
	BRE vs OLA	-1,85 (-2,73; -0,97)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej, MD (95% CI)*
	BRE vs RYS i PAL	-0,41 (-1,27; 0,45)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	BRE vs ARY	0,01 (-0,14; 0,15)
	BRE vs KAR	0,14 (-0,05; 0,33)
	BRE vs LUR	0,09 (-0,08; 0,25)
	BRE vs OLA	-0,35 (-0,49; -0,21)
	BRE vs RYS i PAL	-0,01 (-0,15; 0,13)
Wzrost stężenia frakcji LDL	BRE vs ARY	0,04 (-0,05; 0,13)
	BRE vs KAR	0,16 (0,06; 0,26)
	BRE vs LUR	0,09 (-0,02; 0,20)
	BRE vs OLA	-0,16 (-0,25; -0,08)
	BRE vs RYS i PAL	0,03 (-0,06; 0,11)
Wzrost stężenia frakcji HDL	BRE vs ARY	0,01 (-0,05; 0,07)
	BRE vs KAR	0,03 (-0,04; 0,11)
	BRE vs LUR	0,03 (-0,06; 0,12)
	BRE vs OLA	0,06 (0,00; 0,12)
	BRE vs RYS i PAL	0,04 (-0,02; 0,10)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	BRE vs ARY	-0,03 (-0,16; 0,09)
	BRE vs KAR	-0,02 (-0,18; 0,15)
	BRE vs LUR	-0,01 (-0,17; 0,15)
	BRE vs OLA	-0,48 (-0,60; -0,35)
	BRE vs RYS i PAL	-0,05 (-0,17; 0,07)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	BRE vs ARY	-0,09 (-0,38; 0,2)
	BRE vs KAR	-0,22 (-0,62; 0,18)
	BRE vs LUR	0,33 (-0,03; 0,69)
	BRE vs OLA	-0,16 (-0,46; 0,13)
	BRE vs RYS i PAL	-0,04 (-0,33; 0,24)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; MD –średnia różnica; OLA – olanzapina; p – p-value; RYS – rysperydon

3.4.2 Leczenie podtrzymujące schizofrenii

3.4.2.1 Ostuzzi 2022

Celem opracowania Ostuzzi 2022 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwpsychotycznych i długo działających leków przeciwpsychotycznych (LAI, ang.

long-acting antipsychotics, pominiętych w niniejszej analizie ze względu na fakt, iż opracowanie dotyczy wyłącznie preparatów stosowanych doustnie) w leczeniu podtrzymującym zaburzeń ze spektrum schizofrenii.

Do opracowania włączono 92 badania obejmujące łącznie 22 645 uczestników, w tym dotyczące objętych niniejszą analizą BRE, ARY, OLA, LUR, KAR i RYS. Wśród badań znalazło się włączone do niniejszego raportu badanie porównujące BRE vs placebo – EQUATOR. Charakterystyka pacjentów włączonych we wszystkie badania obejmowała: średni wiek równy 39,2 lat (mediana: 39,7), średnio 38,1% (mediana: 39%) badanych stanowiły kobiety, a średni czas trwania choroby wynosił 11,90 lat (SD = 5,19). Zgodnie z oceną autorów opracowania 34,1% badań charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu dla wyniku nawrotu choroby, a 16,7% dla wyniku tolerancji.

Wyniki porównania OLA, RYS, ARY, BRE vs placebo

W zakresie zapobiegania nawrotom choroby wszystkie spośród ujętych w niniejszej analizie doustnych leków przeciwpsychotycznych wykazały istotną przewagę nad placebo. Największe prawdopodobieństwo skuteczności wg. SUCRA (ang. *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*, powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu) wykazano dla OLA – 75,5%, następnie BRE z wynikiem równym 51,7%.

W porównaniu z placebo, żaden z przytoczonych preparatów nie wykazywał istotnych różnic w zakresie tolerancji (tj. przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych), poza OLA, w przypadku której wykazano większą tolerancję w porównaniu placebo i największe prawdopodobieństwo skuteczności SUCRA (78,3%). Jednocześnie wyłącznie w przypadku ARY uzyskało umiarkowaną ocenę według CINeMA, podczas gdy OLA uzyskało niską ocenę. W Tab. 26 zaprezentowano wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Tab. 26. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik, RR (95% CI)* [®]	SUCRA
Nawroty choroby	OLA	0,27 (0,20; 0,35)	75,5%
	BRE	0,35 (0,17; 0,73)	51,7%
	ARY	0,39 (0,28; 0,53)	45,8%
	RYS	0,45 (0,33; 0,60)	32,2%
	KAR	0,56 (0,34; 0,95)	18,5%
	LUR	0,63 (0,41; 0,97)	12,7%
Tolerancja na leczenie	OLA	0,61 (0,41; 0,90)	78,3%
	KAR	0,89 (0,42; 1,87)	53,6%
	ARY	0,90 (0,55; 1,49)	55,7%

Punkt końcowy	Badana interwencja	Wynik, RR (95% CI)* [@]	SUCRA
	RYS	0,91 (0,57; 1,44)	50,8%
	LUR	1,44 (0,65; 3,18)	34,2%
	BRE	2,16 (0,37; 12,61)	33,7%

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[@]Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast większe niż 1 faworyzują placebo

[#]niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator) . Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz.19.5

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych wśród preparatów podawanych doustnie, w przypadku BRE, OLA, RYS, KAR LUR i ARY wykazano istotnie większą zmianę wyniku na skalach oceny psychopatologicznej w porównaniu z placebo, przy czym BRE osiągnął najkorzystniejsze wyniki w stosunku do pozostałych preparatów.

W przebiegu analizy oceniano zmiany w zakresie funkcjonowania ogólnego pacjentów, gdzie wykazano, iż jedynie stosowanie BRE było związane z istotną poprawą objawów w porównaniu z placebo. OLA, ARY i RYS uzyskały istotnie lepsze wyniki w zakresie częstości przerywania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, iż stosowanie ARY i OLA wiązało się z istotnie większym ryzykiem przyrostu masy ciała, podczas gdy w przypadku BRE nie uzyskano istotnych różnic w porównaniu z placebo w zakresie tego punktu końcowego. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie obserwowano istotnych różnic w porównaniu z placebo. W Tab. 27 zaprezentowano wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Tab. 27. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.

	Badana interwencja	Wynik*
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI) [‡]	BRE	-4,27 (-5,13; -3,42)
	LUR	-1,71 (-2,26; -1,16)
	OLA	-0,76 (-1,03; -0,49)
	KAR	-0,68 (-1,22; -0,14)
	RYS	-0,68 (-0,99; -0,38)
	ARY	-0,56 (-0,92; -0,20)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) [§]	BRE	1,92 (1,00; 2,85)
	OLA	1,30 (-0,34; 2,94)

	Badana interwencja	Wynik*
	KAR	0,53 (-0,28; 1,34)
	RYS	0,04 (-0,95; 1,03)
	LUR	-0,24 (-1,14; 0,65)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) [‡]	OLA	0,53 (0,44; 0,64)
	ARY	0,70 (0,55; 0,89)
	RYS	0,76 (0,62; 0,94)
	BRE	0,94 (0,61; 1,43)
	LUR	1,00 (0,71; 1,40)
	KAR	1,11 (0,76; 1,63)
Przyrost masy ciała, RR (95% CI) [‡]	LUR	0,69 (0,34; 1,41)
	KAR	0,75 (0,41; 1,39)
	RYS	1,48 (0,96; 2,28)
	ARY	1,87 (1,04; 3,36)
	OLA	2,44 (1,61; 3,69)
	BRE	5,41 (0,59; 49,70)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI) [‡]	OLA	0,88 (0,61; 1,28)
	ARY	1,02 (0,66; 1,58)
	LUR	1,04 (0,54; 2,03)
	RYS	1,33 (0,92; 1,93)
	BRE	1,62 (0,25; 10,36)
	KAR	1,70 (0,84; 3,46)
Wydłużenie odcinka QT, RR (95% CI) [‡]	BRE	0,15 (0,01; 2,95)
	LUR	0,30 (0,00; 66,33)
	OLA	0,57 (0,00; 124,04)
	RYS	0,63 (0,02; 26,15)
	KAR	0,79 (0,03; 22,08)
	ARY	0,92 (0,25; 3,30)
Aktyzja, RR (95% CI) [‡]	OLA	0,76 (0,46; 1,26)
	ARY	0,97 (0,61; 1,53)
	BRE	1,08 (0,07; 17,07)
	RYS	1,26 (0,67; 2,38)
	KAR	1,92 (0,86; 4,31)
	LUR	2,24 (0,96; 6,21)
Dyskineza tardywna, RR (95% CI) [‡]	RYS	0,01 (0,00; 1,65)
	OLA	0,23 (0,02; 2,48)

	Badana interwencja	Wynik*
	BRE	3,25 (0,13; 78,74)
Bezesenność, RR (95% CI) [‡]	OLA	0,32 (0,23; 0,44)
	RYS	0,61 (0,43; 0,87)
	KAR	0,65 (0,37; 1,15)
	BRE	0,68 (0,23; 2,02)
	LUR	0,71 (0,40; 1,25)
	ARY	1,02 (0,81; 1,30)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[‡]Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast wyższe niż 0 faworyzują placebo. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast wyższe niż 1 faworyzują placebo.

[§]Wartości SMD większe niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny ponad placebo, natomiast niższe niż 0 faworyzują placebo.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Wyniki metaanalizy sieciowej

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano brak istotnych różnic między BRE a OLA, RYS, LUR, KAR i ARY w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. nawrotów choroby i tolerancji na leczenie. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych wykazano istotną wyższość BRE nad wszystkimi komparatorami (tj. RYS, OLA, LUR, KAR i ARY) w zakresie redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania, a nad KAR, LUR i RYS w zakresie oceny funkcjonowania. OLA wykazała istotną wyższość nad BRE w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. W zakresie analizy bezpieczeństwa nie obserwowano istotnych różnic między BRE a ARY, RYS czy OLA. W Tab. 28 zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej dla analizowanych preparatów w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Tab. 28. Wyniki metaanalizy sieciowej – Ostuzzi 2022.

	Badana interwencja (n)	Wynik* metaanalizy sieciowej [#]
Nawroty choroby, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	0,91 (0,41; 2,00)
	BRE vs KAR	0,62 (0,26; 1,52)
	BRE vs LUR	0,56 (0,24; 1,30)
	BRE vs OLA	1,31 (0,60; 2,87)
	BRE vs RYS	0,79 (0,36; 1,73)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych), RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	2,38 (0,38; 14,29)
	BRE vs KAR	2,43 (0,36; 16,45)
	BRE vs LUR	1,50 (0,22; 10,39)

	Badana interwencja (n)	Wynik* metaanalizy sieciowej [#]
	BRE vs OLA	3,56 (0,58; 21,62)
	BRE vs RYS	2,38 (0,39; 14,70)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	-3,71 (-4,64; -2,79)
	BRE vs KAR	-3,59 (-4,60; -2,58)
	BRE vs LUR	-2,56 (-3,57; -1,55)
	BRE vs OLA	-3,51 (-4,41; -2,62)
	BRE vs RYS	-3,59 (-4,49; -2,68)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) [§]	BRE vs KAR	1,39 (0,16; 2,62)
	BRE vs LUR	2,17 (0,88; 3,45)
	BRE vs OLA	0,62 (-1,26; 2,51)
	BRE vs RYS	1,88 (0,53; 3,24)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	1,33 (0,82; 2,17)
	BRE vs KAR	0,84 (0,47; 1,49)
	BRE vs LUR	0,94 (0,54; 1,62)
	BRE vs OLA	1,77 (1,11; 2,81)
	BRE vs RYS	1,23 (0,76; 1,97)
Przyrost masy ciała, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	2,86 (0,29; 33,33)
	BRE vs KAR	7,19 (0,72; 71,80)
	BRE vs LUR	7,87 (0,77; 80,96)
	BRE vs OLA	2,22 (0,23; 21,21)
	BRE vs RYS	3,65 (0,38; 34,94)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	1,59 (0,24; 11,11)
	BRE vs KAR	0,95 (0,13; 6,94)
	BRE vs LUR	1,56 (0,22; 11,17)
	BRE vs OLA	1,84 (0,28; 12,18)
	BRE vs RYS	1,22 (0,18; 8,08)
Wydłużenie odcinka QT, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	0,17 (0,01; 4,17)
	BRE vs KAR	0,20 (0,00; 16,90)
	BRE vs LUR	0,52 (0,00; 246,79)
	BRE vs OLA	0,27 (0,00; 126,83)
	BRE vs RYS	0,25 (0,00; 28,69)
Akazyzja, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	1,12 (0,07; 20)
	BRE vs KAR	0,56 (0,03; 9,96)
	BRE vs LUR	0,48 (0,03; 8,62)
	BRE vs OLA	1,42 (0,09; 23,41)
	BRE vs RYS	0,86 (0,05; 14,57)

	Badana interwencja (n)	Wynik* metaanalizy sieciowej [#]
Dyskineza tardywna, RR (95% CI) [‡]	BRE vs OLA	14,26 (0,27; 766,39)
	BRE vs RYS	258,30 (0,76; 87529,73)
Bezszenność, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	0,66 (0,22; 2,04)
	BRE vs KAR	1,04 (0,30; 3,55)
	BRE vs LUR	0,96 (0,28; 3,30)
	BRE vs OLA	2,12 (0,68; 6,66)
	BRE vs RYS	1,11 (0,35; 3,50)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

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

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

[#] niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.5

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

3.4.2.2 Schneider-Thoma 2022

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

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

Wyniki porównania OLA, RYS, ARY, BRE vs placebo

W opracowaniu Schneider-Thoma 2022 autorzy preferencyjnie opierali się na porównaniach metaanalizy sieciowej, także w przypadku porównań z placebo (por. Tab. 29). W przypadku, gdy wyniki uzyskane poprzez metaanalizę sieciową były niespójne, autorzy stosowali metaanalizę parami (ang. *pairwise meta-analysis*). Porównanie parami BRE vs placebo wykazało, tak jak w przypadku metaanalizy sieciowej, wyższość BRE w zakresie nawrotów i częstości

przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, natomiast wykazano mniej korzystne niż dla placebo wyniki oceny funkcjonowania (inaczej niż w przypadku metaanalizy sieciowej, gdzie nie wykazano różnic). Wyniki zaprezentowano w Tab. 30.

Tab. 30). Spośród ujętych w niniejszej analizie doustnych leków przeciwpsychotycznych, BRE, ARY, OLA i RYS wykazały istotną przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania nawrotom choroby, natomiast istotności statystycznej nie osiągnęły wyniki w zakresie tego punktu końcowego dla KAR i LUR. Najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu wykazano w przypadku OLA – 12%, a największe w przypadku KAR z wynikiem równym 39%.

W zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny wszystkie analizowane leki przeciwpsychotyczne poza KAR wykazały statystycznie istotnie korzystniejsze od placebo wyniki. Warto wziąć pod uwagę, że 49,8% pacjentów, którzy przerwali leczenie, zrobiło to z powodu braku efektywności, natomiast jedynie 9,7% z powodu efektów ubocznych. Dlatego też punkt końcowy „przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny” odzwierciedla głównie efektywność, a nie tolerancję czy akceptację leku. W zakresie oceny funkcjonowania wykazano korzystniejsze wyniki dla wszystkich leków przeciwpsychotycznych niż dla placebo, jednak różnica była istotna statystycznie jedynie dla RYS i KAR. Podobnie dla punktu końcowego objawy ogólne wszystkie leki przeciwpsychotyczne uzyskały lepsze niż placebo wyniki, natomiast istotność statystyczną wykazano dla OLA, LUR, RYS i ARY, ale nie dla BRE i KAR.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych wśród preparatów podawanych doustnie dla przyrostu masy ciała zaobserwowano w porównaniu do placebo wyższy przyrost u pacjentów przyjmujących BRE oraz OLA. ARY wykazał bardziej korzystne niż placebo wyniki pod względem zmian w stężeniu prolaktyny (por. Tab. 29).

Tab. 29. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja, n	Wynik	Prawdopodobieństwo zdarzenia, % (95% CI)
Nawroty choroby, RR (95% CI) [§]	OLA (n=1180)	0,20 (0,09; 0,38)	12% (6-23)
	RYS (n=1018)	0,29 (0,14; 0,49)	17% (8-30)
	ARY (n=952)	0,32 (0,14; 0,56)	19% (8-34)
	BRE (n=97)	0,48 (0,12; 0,95)	29% (7-57)
	LUR (n=571)	0,63 (0,25; 1,02)	38% (15-61)
	KAR (n=101)	0,65 (0,16; 1,14)	39% (10-69)
Objawy ogólne, SMD (95% CI) [§]	OLA (n=1016)	-0,93 (-1,31; -0,56)	-
	RYS (n=539)	-0,85 (-1,22; -0,49)	-
	LUR (n=553)	-0,52 (-0,92; -0,13)	-

Punkt końcowy	Badana interwencja, n	Wynik	Prawdopodobieństwo zdarzenia, % (95% CI)
	ARY (n=641)	-0,51 (-0,88; -0,13)	-
	KAR (n=101)	-0,49 (-1,01; 0,02)	-
	BRE (n=96)	-0,42 (-0,93; 0,09)	-
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) [§]	RYS (n=68)	0,76 (0,25; 1,3)	-
	KAR (n=101)	0,55 (0,14; 0,95)	-
	ARY (n=248)	0,49 (-0,01; 1)	-
	BRE (n=94)	0,35 (-0,06; 0,75)	-
	LUR (n=125)	0,25 (-0,14; 0,63)	-
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) [‡]	OLA (n=1263)	0,35 (0,24; 0,47)	23% (16; 31)
	RYS (n=999)	0,40 (0,28; 0,54)	26% (18; 35)
	ARY (n=776)	0,60 (0,43; 0,76)	39% (28; 49)
	BRE (n=97)	0,70 (0,39; 0,98)	46% (25; 64)
	KAR (n=101)	0,80 (0,46; 1,07)	52% (30; 69)
Wydłużenie odcinka QT, MD (95% CI) [‡]	ARY (n=143)	-4,65 (-13,65; 4,61)	-
	LUR (n=144)	1,70 (-4,90; 8,12)	-
	BRE (n=95)	2,50 (-4,42; 9,46)	-
Przyrost masy ciała, MD (95% CI) ^{‡#}	ARY (n=151)	-0,39 (-1,32; 0,54)	-
	KAR (n=100)	0,19 (-1,25; 1,63)	-
	LUR (n=140)	0,44 (-0,35; 1,23)	-
	BRE (n=97)	1,90 (0,09; 3,71)	-
	OLA (n=224)	2,13 (1,47; 2,79)	-
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI) ^{‡#}	ARY (n=115)	-7,81 (-15,37; -0,25)	-
	BRE (n=91)	-1,13 (-5,56; 3,30)	-
	KAR (n=89)	-0,31 (-8,63; 8,01)	-
	LUR (n=130)	1,81 (-1,38; 5,00)	-
	OLA (n=191)	2,97 (-0,35; 6,29)	-

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[§] Wartości większe niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, wartości mniejsze niż 0 faworyzują placebo. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.6.

[‡] Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują placebo. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują placebo.

[#] Wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par lek vs placebo z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej.

Punkt końcowy	Badana interwencja, n	Wynik	Prawdopodobieństwo zdarzenia, % (95% CI)
---------------	-----------------------	-------	--

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – karpiprazyna; LUR – lurazydon; MD – średnia różnica; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Porównanie parami BRE vs placebo wykazało, tak jak w przypadku metaanalizy sieciowej, wyższość BRE w zakresie nawrotów i częstości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, natomiast wykazano mniej korzystne niż dla placebo wyniki oceny funkcjonowania (inaczej niż w przypadku metaanalizy sieciowej, gdzie nie wykazano różnic). Wyniki zaprezentowano w **Tab. 30**.

Tab. 30. Wyniki metaanalizy parami BRE vs placebo – Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Wynik* metaanalizy parami
Nawroty choroby, RR (95% CI) [‡]	0,4 (0,12; 0,89)
Objawy ogólne, SMD (95% CI) [‡]	-0,43 (-0,88; 0,03)
Wydłużenie odcinka QT, MD (95% CI) [‡]	2,50 (-2,13; 7,13)
Przyrost masy ciała, MD (95% CI) [‡]	1,90 (-0,17; 3,97)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI) [‡]	-1,13 (-7,67; 5,41)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) [§]	-0,35 (-0,63; -0,06)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI) [‡]	0,42 (0,21; 0,84)

[§] Wartości większe niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, wartości mniejsze niż 0 faworyzują placebo. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.6.

[‡] Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują placebo. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują placebo.

CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Wyniki metaanalizy sieciowej

W przypadku części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis) dla porównania BRE vs ARY, BRE vs OLA, BRE vs LUR, BRE vs KAR oraz BRE vs RYS. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, a także następujących drugorzędowych punktów końcowych: objawy ogólne, wydłużenie odcinka QT, przyrost masy ciała, ocena funkcjonowania.

Wykazano statystycznie istotną wyższość BRE nad RYS w zakresie zmiany w poziomie prolaktyny. Z kolei w przypadku przerwania leczenia z dowolnej przyczyny OLA wykazał nad BRE.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy BRE i ARY dla badanych punktów końcowych (por. Tab. 31).

Tab. 31. Wyniki metaanalizy sieciowej – Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej**
Nawroty choroby, RR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	0,96 (0,47; 5,88)
	BRE vs KAR	1,08 (0,11; 1,96)
	BRE vs LUR	0,94 (0,14; 1,82)
	BRE vs OLA	2,72 (0,45; 5,41)
	BRE vs RYS	1,90 (0,33; 3,76)
Objawy ogólne, SMD (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	0,08 (-0,55; 0,72)
	BRE vs KAR	0,07 (-0,65; 0,79)
	BRE vs LUR	0,10 (-0,55; 0,75)
	BRE vs OLA	0,51 (-0,13; 1,15)
	BRE vs RYS	0,43 (-0,19; 1,07)
Wydłużenie odcinka QT, MD (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	7,15 (-4,42; 18,57)
	BRE vs LUR	0,80 (-8,72; 10,28)
Przyrost masy ciała, MD (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	1,79 (-0,59; 4,18)
	BRE vs KAR	1,7 (-1,11; 4,49)
	BRE vs LUR	1,85 (-0,57; 4,27)
	BRE vs OLA	-0,86 (-3,30; 1,44)
	BRE vs RYS	-0,18 (-2,55; 2,24)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	2,20 (-6,3; 12,82)
	BRE vs KAR	-0,76 (-13,47; 11,81)
	BRE vs LUR	5,65 (-16,61; 3,3)
	BRE vs OLA	-0,33 (-9,24; 11,48)
	BRE vs RYS	-25,35 (-38,63; -14,87)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) [§]	BRE vs ARY	0,15 (-0,49; 0,79)
	BRE vs KAR	0,20 (-0,36; 0,77)
	BRE vs LUR	-0,10 (-0,66; 0,46)
	BRE vs RYS	0,42 (-0,24; 1,1)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, OR (95% CI) [‡]	BRE vs ARY	1,14 (0,5; 3,23)
	BRE vs KAR	0,93 (0,25; 2,51)
	BRE vs LUR	1,17 (0,38; 2,76)
	BRE vs OLA	3,02 (1,07; 6,91)
	BRE vs RYS	2,54 (0,89; 5,77)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej**
---------------	------------	-------------------------------

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.6

§ Wartości większe niż 0 faworyzują BRE, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

Ⓐ Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują BRE, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują komparator. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują BRE, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują komparator.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; OR – iloraz szans; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

3.4.3 Schizofrenia ogółem: akatyzyja

3.4.3.1 Chow 2020

Celem opracowania Chow 2020 było zbadanie częstości występowania akatyzyji w przypadku dziewięciu nowszych SGA, w tym BRE, ARY i RYS u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym i dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD). Ostatecznie do opracowania włączono 177 badań obejmujących łącznie 58 069 uczestników. Wśród nich znalazło się sześć badań dotyczących leczenia schizofrenii z zastosowaniem BRE (w dawkowaniu między 0,25-6 mg/dzień): BEACON, STEP 203, VECTOR, EQUATOR, STEP 210, ZENITH.

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

Ponadto, w oparciu o opinię ekspertów z międzynarodowego badania konsensusu dotyczącego dawkowania leków przeciwpsychotycznych oraz biorąc pod uwagę punkty odcięcia dla niskich i wysokich dawek preparatów (por. Tab. 32) dokonano analizy potencjalnych zależności między dawką leku a występowaniem akatyzyji u pacjentów. Wykazano, iż dawkowanie preparatów może wpływać na rozwój akatyzyji u pacjentów. W badaniach z zastosowaniem stałych dawek BRE, duże dawki wiązały się z większą częstością występowania akatyzyji niż dawki docelowe (6,9% vs 4,6%), zaś stosowanie małych dawek było związane z najmniejszą częstością występowania akatyzyji (2,4%) u pacjentów ze schizofrenią. W przypadku stosowania elastycznych dawek BRE akatyzyja znacznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących duże dawki preparatu (15,05%) niż wśród stosujących małe oraz docelowe dawki leku (6,74% i 5,67%).

Tab. 32. Definicje niskich i wysokich dawek analizowanych SGA w opracowaniu Chow 2020.

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

*Dawkowanie referencyjne z etykiety produktu doustnego preparatu dla schizofrenii.

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

Tab. 33. Częstość występowania akatyzzji podczas stosowania BRE, ARY, KAR, LUR i RYS ze względu na wielkość dawki w opracowaniu Chow 2020.

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

Preparat	Strategia dawkowania	Dawka	Liczba badań, n	Liczba pacjentów, n	Częstość występowania akatyzi, n	Wskaźnik akatyzi, %
RYS	Stała dawka	Docelowa	10	1069	99	9,26
		Wysoka	1	113	12	10,62
	Elastyczna dawka	Docelowa	58	4097	577	14,08

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR – karpiprazyna; LUR – lurazydon; RYS – rysperydon

BRE, LUR, KAR, ARY i RYS są związane z występowaniem akatyzi u pacjentów, która jest częstym skutkiem ubocznym leków przeciwpsychotycznych. Konieczna jest dalsza analiza ryzyka wystąpienia akatyzi w przypadku poszczególnych SGA, jednak ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego należy rozważyć przy wyborze metody leczenia, ponieważ jak wykazały wyniki opracowania Chow 2020 niektóre SGA, takie jak BRE, mają niższy potencjał wywoływania akatyzi niż inne.

3.4.3.2 Demyttenaere 2019

Głównym celem przeglądu systematycznego Demyttenaere 2019 było porównanie częstości występowania akatyzi w przypadku stosowania nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych (w tym BRE) w monoterapii lub leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z ciężką chorobą psychiczną (tj. schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym lub MDD), a także zbadanie cech charakterystycznych badań, wyjaśniających różnice w częstości występowania akatyzi między poszczególnymi badaniami.

Ostatecznie do opracowania włączono 13 badań dotyczących BRE, w tym dotyczące leczenia schizofrenii: BEACON, STEP 203, VECTOR, LIGHTHOUSE, STEP 210, ZENITH, EQUATOR (oraz wykluczone z niniejszego opracowania: Citrome 2016a, Ishigooka 2018).

Wyniki łączonej analizy danych z dwóch, 6-tygodniowych badań RCT z zastosowaniem stałej dawki BRE (1-4 mg/dobę) u dorosłych pacjentów ze schizofrenią wykazały, iż akatyzi doświadczało 5,2% (wszystkie dawki łącznie) pacjentów w porównaniu z 4,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Również w długoterminowych, otwartych badaniach przedłużonych (BRE: 1-4 mg/dobę, 52 tygodnie) wskaźniki akatyzi pozostawały niskie (między 4,6% a 8,5%). U pacjentów otrzymujących leczenie BRE w okresie dłuższym niż rok działania niepożądane, takie jak akatyza z czasem ustępowały.

Przegląd krótko oraz długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania BRE wykazał, że częstość występowania akatyzi w badaniach krótkoterminowych była podobna w grupach otrzymujących BRE w dawce 2-4 mg (n = 822), w grupie zbiorczej otrzymującej BRE (< 2 do > 4 mg) (n = 1256) oraz w grupie placebo (odpowiednio: 5,7% i 5,8% vs 4,5%) i wzrastała ona przy dawkach >4 mg (15,1%). Początek akatyzi w badaniach nad schizofrenią występował najczęściej w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia (szczyt między 8. a 11. dniem

leczenia) i był związany z dawką. Akatyzyja miała przeważnie łagodny lub umiarkowany charakter, a przerwanie leczenia z powodu akatyzyji w przypadku BRE było rzadkie ($\leq 1\%$ zarówno w badaniach krótkoterminowych [0,1%], jak i długoterminowych [0,4-1,1%]).

NNH dla akatyzyji w badaniach krótkoterminowych oszacowano na 84 dla grupy BRE 2-4 mg, co jest wartością wyższą (a więc bardziej obiecującą) niż w przypadku ARY (NNH = 34), RYS (NNH = 15), OLA (NNH = 25) i LUR (NNH = 11). Nie podano wartości NNH dla KAR. W otwartym 6-tygodniowym badaniu porównującym BRE w dawce 3 mg/dobę z ARY w dawce 15 mg/dobę częstość występowania akatyzyji była mniejsza u pacjentów leczonych BRE (9,4%) niż ARY (21,2%).

Wskaźniki występowania akatyzyji wyrażone jako średnia ważona (95% CI) wyniosły: BRE 10,0 (7,4; 13,5), LUR 12,7 (10,1-16,1), KAR 17,2 (13,4-22,1). Wskaźnik występowania akatyzyji był statystycznie istotnie niższy dla BRE niż KAR.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w opracowaniu Demyttenaere 2019 wskazują, że nie tylko stosowany preparat, ale także choroba pacjenta mają wpływ na częstość występowania akatyzyji. Biorąc pod uwagę występowanie akatyzyji wśród pacjentów stosujących nowe leki przeciwpsychotyczne niezależnie od wskazania, szacunkowe wskaźniki częstości akatyzyji oszacowano na mieszczące się w granicach od 3,9% [95%CI=(2,4; 6,3), iloperydon] do 17,2% [95%CI=(13,4;22,1), kariprazyna]. W przypadku BRE wskaźnik ten oszacowano na 10,0% [95%CI=(7,4; 13,5)]. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące wyłącznie badań nad schizofrenią wskaźnik szacowany wskaźnik akatyzyji wynosił 6,6% (95%CI=(5,7; 7,7)).

3.4.4 Raporty HTA – CADTH 2017

Celem raportu CADTH 2017 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w porównaniu z wybranymi preparatami przeciwpsychotycznymi II generacji, w tym: ARY, OLA, LUR i RYS. Na potrzeby przeglądu systematycznego przeszukano bazy danych MEDLINE, EMBASE, PsycINFO oraz PubMed do 19 lipca 2017 roku. Ostatecznie do analizy włączono trzy badania dotyczące leczenia schizofrenii w fazie ostrej: BEACON, VECTOR i LIGHTHOUSE oraz jedno dotyczące fazy podtrzymującej – EQUATOR. W opracowaniu dokonano metaanalizy zaprezentowanych badań, jednak autorzy raportu utajnili jej wyniki, przez co nie było możliwości zaprezentowania ich w poniższym rozdziale.

Faza zaostrzenia

Badania BEACON, LIGHTHOUSE i VECTOR to wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie badania RCT III fazy z 6-tygodniowym okresem obserwacji. W badaniach VECTOR i BEACON porównywano trzy stałe dawki BRE (4 mg, 2 mg, 0,25 mg na dobę) vs placebo. Natomiast w badaniu LIGHTHOUSE pacjentów przydzielano do elastycznie dawkowanego BRE (2-4 mg na dobę) lub placebo (lub kwetiapiny, która nie jest przedmiotem niniejszej analizy).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności w badaniach była zmiana całkowitej liczby punktów w skali PANSS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. wyniki na podskalach PANSS, odpowiedź na leczenie, czy przerwanie leczenia ze względu na brak skuteczności.

Wśród uczestników wszystkich trzech badań przeważali mężczyźni (56,9%-63,1%) i rasa kaukaska (60,4%-75,2%). Średni wskaźnik masy ciała na początku był podobny we wszystkich badaniach dotyczących zaostrzeń (26,3 do 27,3 kg/m²). Poniżej zaprezentowano wyniki w badaniach VECTOR, BEACON i LIGHTHOUSE z raportu CADTH, wskazujące na znaczącą wyższość BRE nad placebo w zakresie skuteczności (por. Tab. 34). Jak dotąd nie ustalono jednoznacznej/oficjalnej granicy istotności klinicznej dla poprawy w całkowitej punktacji PANSS lub w jej podskalach. W porównaniu PANSS ze skalą CGI zasugerowano, że bezwzględne zmniejszenie całkowitego wyniku PANSS o 15 odpowiada "minimalnej poprawie" w skali CGI-I i obniżeniu wyniku na skali CGI-S o jeden stopień ciężkości. Australijski Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (PBAC) uznaje 7 punktów jako minimalną istotną klinicznie (MCID) różnicę dla skali PANSS. Ten niższy próg 7 punktów został przekroczony w badaniu VECTOR zarówno dla dawki 2 mg na dobę, jak i 4 mg BRE na dobę (odpowiednio -8,72 i -7,64).

Alternatywnie, EMA podaje, że względna poprawa od poziomu wyjściowego o co najmniej 30% w całkowitym wyniku PANSS jest ogólnie uznawana za istotną klinicznie w przypadku badań krótkoterminowych z udziałem pacjentów z schizofrenią w fazie ostrej. We wszystkich trzech badaniach większy odsetek pacjentów leczonych BRE spełnił kryteria responsywności (zakres: 38,5% do 49,7%) w porównaniu z placebo (zakres: 30,3% do 32,1%). Ekspert kliniczny konsultowany przez CADTH zasugerował, że wyniki dla PANSS, CGI-S i CGI-I były istotne klinicznie dla pacjentów z zaostrzeniem objawów.

W raporcie nie ujawniono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania BRE wśród pacjentów ze schizofrenią w fazie ostrej. Jednocześnie wskazano, iż producent leku zdefiniował potencjalnie istotne klinicznie zmiany prolaktyny jako większe niż 1 × górna granica normy (ULN). W CADTH 2017 raportowano, iż w badaniach dotyczących zaostrzenia choroby, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stężenia prolaktyny o co najmniej 1 × ULN był większy w grupie otrzymującej BRE w dawce 2 mg do 4 mg na dobę w porównaniu z grupą placebo zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (14,6% w porównaniu z 6,1% i 11,8% w porównaniu z 8,6%).

Tab. 34. CADTH 2017 – skuteczność BRE vs placebo w leczeniu schizofrenii w fazie ostrej.

Punkt końcowy	Dawka	VECTOR	BEACON	LIGHTHOUSE*
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, LSM (95%CI)	2 mg	-8,72 (-13,1; -4,37) 0,0001	-3,08 (-7,23; 1,07) 0,1448	-4,1 (-8,2; 0,1) 0,0560
	4 mg	-7,64 (-12,0; -3,30) 0,0006	-6,47 (-10,6; -2,35) 0,0022	

Punkt końcowy	Dawka	VECTOR	BEACON	LIGHTHOUSE*
Redukcja objawów pozytywnych w podskali PANSS, LSM (95%CI)	2 mg	-2,22 (-3,67; -0,77) 0,003	-0,47 (-1,86; 0,93) 0,5101	-1,6*
	4 mg	-2,44 (-3,88; -0,99) 0,001	-1,70 (-3,08; -0,31) 0,0166	
Redukcja objawów negatywnych w podskali PANSS, LSM (95%CI)	2 mg	-1,78 (-2,81; -0,76) 0,0007	-0,77 (-1,83; 0,29) 0,1547	-0,6*
	4 mg	-1,41 (-2,44; -0,39) 0,007	-1,22 (-2,28; -0,17) 0,0231	
Redukcja objawów podniekscytowania w podskali PANSS, LSM (95%CI)	2 mg	-1,22 (-2,19; -0,26) 0,01	-0,43 (-1,34; 0,48) 0,3559	-0,8*
	4 mg	-1,10 (-2,06; -0,14) 0,02	-1,39 (-2,30; -0,48) 0,0029	
CGI-I, LSM (95%CI)	2 mg	-0,33 (-0,56; -0,10) 0,006	-0,19 (-0,42; 0,05) 0,1269	-0,3 (-0,5; -0,1) 0,0142
	4 mg	-0,38 (-0,61; -0,15) 0,0012	-0,38 (-0,62; -0,15) 0,0015	
CGI-S, LSM (95%CI)	2 mg	-0,54 (-0,82; -0,26) 0,0002	-0,30 (-0,60; -0,01) 0,0422	-0,3 (-0,6; -0,0) 0,0295
	4 mg	-0,50 (-0,77; -0,22) 0,0004	-0,49 (-0,78; -0,20) 0,0009	
Odpowiedź na leczenie, RR (95%CI)	2 mg	1,59 (1,23; 2,05) 0,0004	1,22 (0,92; 1,62) 0,1680	p = 0,0032*
	4 mg	1,48 (1,14; 1,91) 0,0032	1,54 (1,20; 2,00) 0,0006	
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95%CI)	2 mg	0,87 (0,46; 1,65) 0,66	1,00 (0,55; 1,85) 0,9894	b.d.*
	4 mg	0,39 (0,18; 0,85) 0,0143	0,82 (0,44; 1,51) 0,5202	

* część wyników badania LIGHTHOUSE została utajniona przez autorów opracowania.

BRE – brekspiprazol; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CI – przedział ufności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów; ; p – p-value; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka.

Faza leczenia podtrzymującego

Badanie EQUATOR to podwójnie zaślepienie, międzynarodowe i wielośrodkowe badanie RCT III fazy, o 52-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu porównywano BRE w elastycznym dawkowaniu (1-4 mg na dobę) vs placebo. Pacjenci byli randomizowani dopiero po pomyślnym zakończeniu fazy stabilizacji, w której musieli wykazać odpowiedź na BRE przez okres co najmniej 12 tygodni. Pacjentów, którzy ukończyli fazę stabilizacji, randomizowano do fazy podtrzymującej, w której mieli kontynuować leczenie BRE w dawce od 1 mg do 4 mg lub otrzymywać dopasowane placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pogorszenia objawów psychotycznych lub nawrotu. Do punktów drugorzędowych należały m.in. zmiany w wynikach na skali i podskalach PANSS, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny i zdarzenia niepożądane.

Średni wiek badanych w podtrzymującej fazie badania był nieco niższy w grupie BRE (38,8 lat) w porównaniu z grupą placebo (41,6 lat). Większość pacjentów zarówno w grupie BRE jak i w grupie placebo stanowili mężczyźni (odpowiednio 59,8% i 61,9%), rasy białej (odpowiednio 63,9% i 61,9%) oraz niebędący Latynosami (odpowiednio 82,5% i 81,0%). W momencie włączenia do fazy stabilizacji badania EQUATOR, średnia (SD) całkowita punktacja PANSS wynosiła 84,5 (12,1), a średnia (SD) CGI-S wynosiła 4,3 (0,8). U osób, które zostały randomizowane do fazy podtrzymującej badania, średnie (SD) całkowite wyniki PANSS poprawiły się do 56,5 (8,7) i 58,1 (8,1) odpowiednio w grupie BRE i placebo. Średnie (SD) wyniki CGI-S uległy poprawie do 3,0 (0,6) i 3,1 (0,6) odpowiednio w grupach otrzymujących BRE i placebo. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki EQUATOR z raportu CADTH, wskazujące na znaczącą wyższość BRE nad placebo w zakresie skuteczności.

Tab. 35. CADTH 2017 – skuteczność BRE vs placebo w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. BRE 2-4 mg vs placebo.

Punkt końcowy		EQUATOR – analiza końcowa
Czas do nawrotu choroby, HR (95%CI), p	analiza okresowa	0,338 (0,174; 0,655) 0,0008
	analiza końcowa	0,292 (0,156; 0,548) <0,0001
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS, LSM (95%CI), p	po 6, tygodniu	-3,30 (-6,82; 0,23) 0,0664
	po 12, tygodniu	-5,31 (-10,1; -0,52) 0,0301
	po 24, tygodniu	-4,77 (-8,86; -0,68) 0,0226
	po 36, tygodniu	-6,03 (-10,5; -1,59) 0,0086
	po 52, tygodniu	-6,31 (-18,1; 5,46) 0,2800
Redukcja objawów pozytywnych w podskali PANSS, LSM (95%CI), p	po 6, tygodniu	-1,11 (-2,23; 0,00) 0,0507
	po 12, tygodniu	-1,87 (-3,24; -0,50) 0,0080
	po 24, tygodniu	-1,56 (-2,89; -0,24) 0,0215
	po 36, tygodniu	-1,88 (-3,19; -0,58) 0,0053
	po 52, tygodniu	-2,71 (-5,20; -0,22) 0,0339
Redukcja objawów negatywnych w podskali PANSS, LSM (95%CI), p	po 6, tygodniu	-0,69 (-1,66; 0,29) 0,1650
	po 12, tygodniu	-0,78 (-1,97; 0,42) 0,2001
	po 24, tygodniu	-0,95 (-2,07; 0,16) 0,0939
	po 36, tygodniu	-1,05 (-2,44; 0,35) 0,1396
	po 52, tygodniu	0,43 (-4,14; 5,00) 0,8470
CGI-S, LSM (95%CI), p MMRM [^]	po 6, tygodniu	-0,28 (-0,53; -0,03) 0,0279
	po 12, tygodniu	-0,39 (-0,68; -0,09) 0,0117
	po 24, tygodniu	-0,37 (-0,64; -0,09) 0,0105
	po 36, tygodniu	-0,56 (-0,87; -0,25) 0,0007

Punkt końcowy		EQUATOR – analiza końcowa
	po 52, tygodniu	-0,51 (-1,09; 0,06) 0,0780
CGI-S, LSM (95%CI), p LOCF [§]	po 6, tygodniu	-0,25 (-0,47; -0,03) 0,0284
	po 12, tygodniu	-0,36 (-0,62; -0,11) 0,0056
	po 24, tygodniu	-0,50 (-0,76; -0,24) 0,0002
	po 36, tygodniu	-0,56 (-0,82; -0,30) <0,0001
	po 52, tygodniu	-0,53 (-0,79; -0,26) 0,0002
CGI-I, LSM (95%CI), p LOCF [§]	po 6, tygodniu	-0,31 (-0,60; -0,02) 0,0387
	po 12, tygodniu	-0,41 (-0,75; -0,07) 0,0185
	po 24, tygodniu	-0,61 (-0,97; -0,24) 0,0010
	po 36, tygodniu	-0,66 (-1,02; -0,30) 0,0004
	po 52, tygodniu	-0,61 (-0,96; -0,25) 0,0009

[^] model mieszany (mixed model repeated measures)

[§] last observation carried forward

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; p – p-value; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; LSM – średnia najmniejszych kwadratów; LOCF – typ analizy, w której kolejne wyniki wnioskuje się na podstawie ostatniego otrzymanego wyniku; MMRM – model mieszany do analizy pomiarów powtarzanych; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka.

W fazie stabilizacji badania EQUATOR wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (występujących u przynajmniej 5% pacjentów), w przypadku pacjentów leczonych BRE obserwowano bezsenność (12,1%), akatyżję (9,1%), pobudzenie (6,5%), schizofrenię (6,0%), zwiększenie masy ciała (5,2%) i ból głowy (5,0%). W fazie podtrzymującej badania EQUATOR, najczęściej występującymi TEAE w grupie BRE były ból głowy (6,2%) i bezsenność (5,2%), przy czym oba te zdarzenia występowały z większą częstością w grupie placebo (odpowiednio 7,7% i 9,6%).

W fazie stabilizacji badania EQUATOR poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 7,3% pacjentów, przy czym schizofrenia (4,7%), zaburzenia psychotyczne (0,6%) i myśli samobójcze (0,6%) były jedynymi zdarzeniami, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta. W fazie podtrzymującej badania EQUATOR odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane, był większy w grupie placebo w porównaniu z grupą BRE (10,6% w porównaniu z 3,1%). Podobnie jak w fazie stabilizacji, schizofrenia i zaburzenia psychotyczne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami zarówno w grupie placebo, jak i BRE (odpowiednio 4,8% versus 1,0% oraz 3,8% versus 1,0%).

W badaniu EQUATOR średnia zmiana masy ciała od początku badania do ostatniej wizyty wynosiła 0,8 kg w fazie stabilizacji, zaś w fazie podtrzymującej wynosiła -0,3 kg dla grupy BRE w porównaniu z -2,2 kg dla grupy placebo. Odsetek pacjentów ze zwiększeniem masy ciała o 7% wynosił 5,2% w grupie BRE i 1,0% w grupie placebo. W badaniu EQUATOR rzadko obserwowano podwyższenie poziomu prolaktyny o wartości $>1 \times \text{ULN}$, przy czym czterech pacjentów przekroczyło ten próg zarówno w grupie otrzymującej BRE, jak i w grupie placebo.

Podsumowanie

Leki przeciwpsychotyczne nadal zajmują centralne miejsce w leczeniu schizofrenii, łagodząc nasilenie objawów w ostrej fazie choroby, ułatwiając rekonwalescencję pacjentów w fazie stabilizacji i przewlekłej oraz zapobiegając nawrotom ostrych epizodów choroby. Optymalizacja odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne i minimalizacja skutków ubocznych to dwa cele terapii. Jednak żaden preparat przeciwpsychotyczny nie jest w stanie osiągnąć tych celów u wszystkich pacjentów. Nie zaleca się także leczenia skojarzonego lub dużych dawek leków przeciwpsychotycznych. Nie ma testów prognostycznych, które dopasowywałyby pacjentów do leczenia. Dostęp do wielu skutecznych terapeutycznie leków daje możliwość personalizacji leczenia poprzez dopasowanie indywidualnej odpowiedzi na leczenie do profilu wrażliwości na skutki uboczne u pacjenta.

W porównaniu z placebo BRE wykazuje skuteczność w ostrej fazie choroby oraz w zapobieganiu jej nawrotom. Jednak dostęp do wyników bezpośrednich porównań BRE z innymi lekami przeciwpsychotycznymi jest ograniczony. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, w praktyce klinicznej w przypadku stosowania BRE spodziewać się można objawów pozapiramidowych, zwłaszcza akatyzi i przyrostu masy ciała. Niepublikowane dane producenta sugerują, że podobnie jak ARY (i w przeciwieństwie do innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji), BRE zapewnia wysokie wysycenie receptorów dopaminy D₂, ale wiąże się ze stosunkowo niewielkimi objawami pozapiramidowymi. Ten unikalny profil zapewnia farmakologiczne uzasadnienie, które może różnicować profile odpowiedzi i działań niepożądanych BRE w heterogennej grupie pacjentów ze schizofrenią.

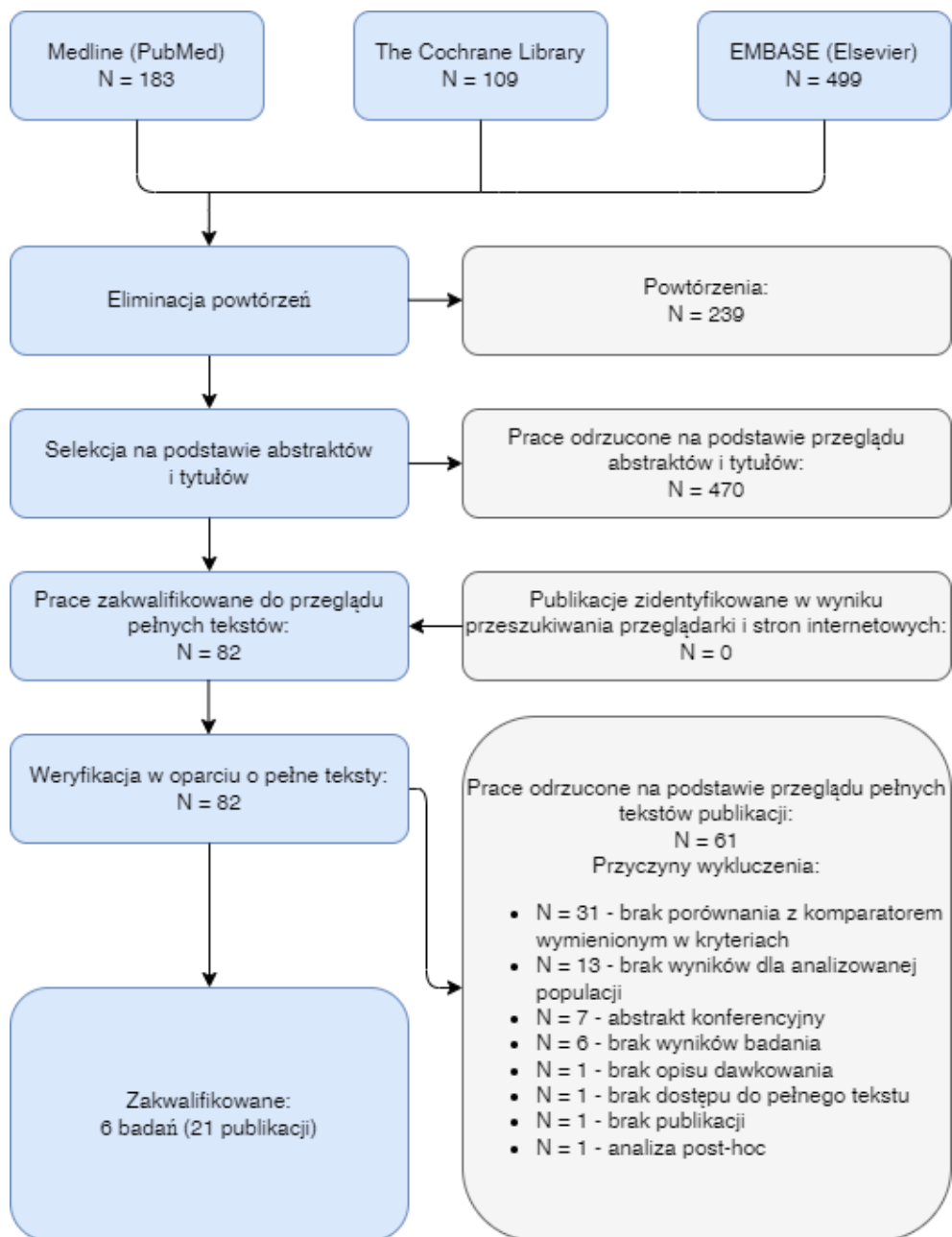
4 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych

4.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BRE oceniono wstępnie 791 abstraktów. Po wykluczeniu 239 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 82 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.2.4 i 2.2.5). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 61 zostały wykluczone z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BRE włączono ostatecznie sześć badań (w 21 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 10.2 i 11.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



4.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 36) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 37). Odnaleziono sześć badań, które zostały włączone do niniejszego przeglądu: BEACON, ZENITH, EQUATOR, LIGHTHOUSE, VECTOR, STEP 203.

Tab. 36. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 07.08.2023.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT01397786	A Long-term, Phase 3, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Maintenance Treatment in Adults With Schizophrenia	dostępne	zakończone	ZENITH
2.	NCT01393613	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Fixed-dose OPC-34712 in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	BEACON
3.	NCT00905307	A Phase 2, 6-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 Once Daily and Aripiprazole Once Daily for Treatment of Hospitalized Adult Patients With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	STEP 203
4.	NCT01668797	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment	dostępne	zakończone	EQUATOR

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		in Adults With Schizophrenia			
5.	NCT01396421	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Three Fixed Doses of OPC-34712 in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	VECTOR
6.	NCT01810380	Interventional, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Active-reference, Flexible-dose Study of Brexpiprazole in Patients With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	LIGHTHOUSE
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT01854944	PET Trial to Assess the Receptor Occupancy of Brexpiprazole in Adult Subjects With Schizophrenia	dostępne	zakończone	-
2.	NCT02194933	Protocol 331-13-009: An Exploratory, Multicenter, Randomized, Double-Blind, fMRI Study of Fixed-dose Brexpiprazole (OPC-34712) (2 and 4 mg/Day Tablets) in Adults With Schizophrenia With Impulsivity	dostępne	zakończone	-
3.	NCT03874494	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-Controlled Study (Aripiprazole Tablets) to Evaluate the Efficacy and Safety of Brexpiprazole in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia	niedostępne	zakończone	-
4.	NCT01299454	A Single-dose, Open-label, Parallel Group, Matched Study Evaluating the Pharmacokinetics of Oral OPC-34712 Tablet in Subjects With Normal Hepatic Function and Hepatically Impaired Subjects	dostępne	zakończone	-

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
5.	NCT01456897	A Long-term Trial of OPC-34712 in Patients With Schizophrenia	dostępne	zakończone	-
6.	NCT01289080	A Single-dose, Open-label, Parallel-group, Matched Trial Evaluating the Pharmacokinetics of Oral OPC-34712 Tablets in Subjects With Normal Renal Function and Renally Impaired Subjects	dostępne	zakończone	-
7.	NCT04118127	A Multi-center, Open-label Clinical Pharmacology Trial to Investigate the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Brexpiprazole Once-weekly (QW) Formulation Administered as Single and Multiple Oral Doses in Patients With Schizophrenia	niedostępne	zakończone	-
8.	NCT02054702	Protocol 331-13-008: An Exploratory, Multicenter, Open-label, Flexible-dose Brexpiprazole (OPC-34712) Trial in Adults With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	-
9.	NCT02013622	Protocol 331-13-006: An Exploratory, Multicenter, Open-label, Monotherapy, Flexible-dose Brexpiprazole (OPC 34712) Trial in Adults With Early Episode Schizophrenia	dostępne	zakończone	-
10.	NCT01423916	A Parallel-arm, Double-blind, Placebo and Positive Controlled Multiple Oral Dose Administration Trial to Evaluate the Effects of OPC-34712 on QT/QTc in Subjects With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder	dostępne	zakończone	-
11.	NCT02411695	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-Escalation Trial to Assess the	niedostępne	zakończone	-

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Brexpiprazole (OPC- 34712) in Adolescents With Schizophrenia			
12.	NCT01451164	A Dose-finding Trial of OPC-34712 in Patients With Schizophrenia	dostępne	zakończone	-
13.	NCT01649557	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Monotherapy in Adult Patients With Schizophrenia	dostępne	zakończone	STEP 210
14.	NCT01810783	Interventional, Open-label, Flexible-dose Extension Study of Brexpiprazole in Patients With Schizophrenia	dostępne	zakończone	-
15.	NCT04641780	Brexpiprazole (Rexulti™) Safety and Efficacy Among Filipino Patients (RAISE) - A Post Marketing Surveillance Program	niedostępne	w trakcie rekrutacji	RAISE
16.	NCT05169268	Real-life Assessment of Aripiprazole Long-acting Injection (Abilify Maintena) Combined With Brexpiprazole (Rexulti) in Schizophrenia: a Naturalistic Non-interventional Prospective Follow-up Study	niedostępne	w trakcie rekrutacji	MainRexult
17.	NCT03526354	A Multi-center, Randomized, Controlled Trial of Brexpiprazole for the Treatment of Co-occurring Schizophrenia and Substance Use Disorder	niedostępne	w trakcie rekrutacji	-
18.	NCT05326347	A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Trial to Investigate the Long-term Tolerability, Safety, and Efficacy of Brexpiprazole Once-weekly (QW) Formulation Administered Once	niedostępne	w trakcie rekrutacji	-

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Weekly for 52 Weeks in Patients With Schizophrenia			
19.	NCT05325645	A Multicenter, Placebo-controlled, Randomized, Double-blind, Parallel-group Comparison Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Brexpiprazole Once-weekly (QW) Formulation in Patients With Acute Schizophrenia	niedostępne	w trakcie rekrutacji	-
20.	NCT02758067	Comparison of the Effectiveness of Brexpiprazole With That of Risperidone	niedostępne	wycofane	-
21.	NCT02968121	Safety and Tolerability Study of Single-dose Administration of Brexpiprazole in Adult Subjects With Schizophrenia	niedostępne	zakończone	-
22.	NCT05119894	A Clinical Pharmacology Trial of Brexpiprazole Long Acting Injectable (LAI) Administered as a Single Dose in Patients With Schizophrenia	niedostępne	wycofane	-
23.	NCT05962216	Real-life Assessment of Brexpiprazole (Rexulti) in Schizophrenia and in Depressive Disorders	niedostępne	w trakcie rekrutacji	-

Tab. 37. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 07.08.2023 r.

Nr	Numer EuraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2011-002513-11	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Fixed dose OPC-34712 (4, 2, and 1 mg/day) in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	BEACON

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
2.	2011-002538-38	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Three Fixed Doses of OPC-34712 in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	VECTOR
3.	2011-002514-37	A Long-term, Phase 3, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Maintenance Treatment in Adults With Schizophrenia	dostępne	zakończone	ZENITH
4.	2011-005766-38	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults With Schizophrenia	dostępne	zakończone	EQUATOR
5.	2012-002252-17	Interventional, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Active-reference, Flexible-dose Study of Brexpiprazole in Patients With Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	LIGHTHOUSE
6.	2009-012567-33	A Phase 2, 6-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 Once Daily and Aripiprazole Once Daily for Treatment of Hospitalized Adult Patients with Acute Schizophrenia	dostępne	zakończone	STEP203
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2012-002705-21	Interventional, Open-label, Flexible-dose Extension Study of Brexpiprazole in Patients With Schizophrenia	dostępne	zakończone	NCT01810783
2.	2009-012568-14	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability	niedostępne	zakończone	STEP 210

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		of Oral OPC-34712 as Monotherapy in Adult Patients with Schizophrenia			

4.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie sześć badań (21 publikacji), które zostały uwzględnione zarówno w analizie badań pierwotnych. Wśród nich znalazło się pięć badań RCT dotyczących analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa – BEACON, EQUATOR, LIGHTHOUSE, STEP 203 i VECTOR. Dodatkowo włączono jedno badanie jednoramienne do analizy bezpieczeństwa – ZENITH.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 38). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 18.

Tab. 38. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
badania włączone w ramach przeglądu badań pierwotnych								
BEACON (NCT01393613)	IIA	<i>superiority</i>	60 ośrodków	Kolumbia, Chorwacja, Meksyk, Filipiny, Rosja, Słowacja, Tajwan, USA	brekspiprazol w dawce 1, 2 lub 4 mg	placebo	dorośli pacjenci z zdiagnozowaną schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
EQUATOR (NCT01668797)	IIA	<i>superiority</i>	49 ośrodków	Kolumbia, Malezja, Rumunia, Serbia, Turcja, Ukraina, USA	brekspiprazol w dawce od 0,25 do 6 mg	arypiprazol w dawce od 10 do 20 mg placebo	dorośli pacjenci ze schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. Quintiles, Inc.
LIGHTHOUSE NCT01810380)	IIA	<i>superiority</i>	1 ośrodek	USA	brekspiprazol w dawce 2-4 mg	placebo	dorośli pacjenci z zdiagnozowaną schizofrenią	H. Lundbeck A/S Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
STEP 203 (NCT00905307)	IIA	<i>superiority</i>	73 ośrodki	Bułgaria, Chorwacja, Indie, Filipiny, Republika Korei, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja,	brekspiprazol w dawce 1-4 mg	placebo	dorośli pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego nawrotu schizofrenii	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
				Tajwan, Ukraina, USA				
VECTOR (NCT01396421)	IIA	<i>superiority</i>	60 ośrodków	Japonia, Kanada, Łotwa, Polska, Republika Korei, Rumunia, Serbia, Ukraina, USA	brekspiprazol w dawce 0,25; 2 lub 4 mg	placebo	dorośli pacjenci z zdiagnozowaną schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
ZENITH (NCT01397786)	IID	n.d.	148 ośrodków	Chorwacja, Filipiny, Japonia, Kanada, Kolumbia, Łotwa, Maleszja, Meksyk, Polska, Portoryko, Republika Korei, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja, Tajwan, Turcja, Ukraina, USA	brekspiprazol w dawce 1-2 mg przez 4 tygodnie w fazie A oraz w dawce 1-4 mg do 52 tygodni w fazie B	n.d.	dorośli pacjenci z zdiagnozowaną schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
badania uwzględnione w przeglądach systematycznych								
Citrome 2016a (NCT02054702)	IIA	<i>superiority</i>	19 ośrodków	USA	brekspiprazol w dawce do	arypiprazol w dawce do	dorośli pacjenci ze schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Development

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
					4 mg raz dziennie	20 mg raz dziennie		& Commercialization, Inc. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Ishigooka 2018 (NCT01451164)	IIA	<i>superiority</i>	148 ośrodków	Japonia	brekspiprazol w dawce 1, 2 lub 4 mg	placebo	japońscy pacjenci z ostrą schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
NCT02194933	IIA	<i>superiority</i>	5 ośrodków	USA	brekspiprazol w dawce 2 lub 4 mg	brak	dorośli ze schizofrenią z impulsywnością	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
STEP 210 (NCT01649557)	IID	n.d.	71 ośrodków	Bułgaria, Chorwacja, Indie, Filipiny, Republika Korei, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja, Tajwan, Ukraina, USA	brekspiprazol	n.d.	dorośli pacjenci ze schizofrenią	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
NCT01810783	IID	n.d.	b.d.	Estonia, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Słowacja, Ukraina, USA	brekspiprazol	n.d.	dorośli pacjenci ze schizofrenią	H. Lundbeck A/S Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].
n.d. – nie dotyczy; USA – Stany Zjednoczone.

4.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.5.

4.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 13). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach BEACON, EQUATOR i STEP 203 oceniono na niskie, zaś w badaniach LIGHTHOUSE i VECTOR oceniono na nieznanne, głównie ze względu na trudności w ocenie poziomu zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów. Z kolei badanie jednoramienne ZENITH oceniono w skali NICE, gdzie uzyskało 6 punktów, co świadczy o jego wysokiej wiarygodności (por. Tab. 39 i Tab. 40).

Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011).

Badanie	BEACON	EQUATOR	LIGHTHOUSE	STEP 203	VECTOR
Randomizacja	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Nieznane ryzyko	Niskie ryzyko	Nieznane ryzyko

Tab. 40 Ocena jakości badania ZENITH w skali NICE.

Pytania	ZENITH
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 pkt
5. Czy badanie było prospektywne?	0 pkt

Pytania	ZENITH
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 pkt
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby, odbiegające od normy wyniki testów, charakterystykę pacjentów)?	1 pkt
Suma (max. 8 punktów)	6 pkt

1 pkt – TAK; 0 pkt – NIE

4.6 Zestawienie wyników z badań pierwotnych dla interwencji

4.6.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla punktów końcowych w zakresie analizy skuteczności eksperymentalnej raportowane w ramach badań uwzględnionych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.

Tab. 41. Podsumowanie wyników z badań pierwotnych dla interwencji – skala PANSS.

Badanie	Horyzont badania	Porównanie	Zmiana wyników w skali PANSS względem początku badania, różnica efektu (95% CI)			
			Wynik całkowity	Objawy pozytywne	Objawy negatywne	Komponent wzbu- dzony
BEACON	6 tygodni	BRE 2 mg vs placebo	-3,08 (-7,23; 1,07)	-0,47 (-1,86; 0,93)	-0,77 (-1,83; 0,29)	-0,43 (-1,34; 0,48)
		BRE 4 mg vs placebo	-6,47 (-10,60; -2,35)	-1,70 (-3,08; -0,31)	-1,22 (-2,28; -0,17)	-1,39 (-2,30; -0,48)
EQUATOR	52 tygodnie	BRE 1-4 mg vs placebo	-7,95 (-12,50; -3,41)	-3,18 (-4,70; -1,66)	-1,24 (-2,50; 0,01)	-1,54 (-2,52; -0,56)
LIGHTHOUSE	6 tygodni	BRE 2-4 mg vs placebo	-4,10 (-8,20; 0,10)	-1,60 (-1,71; -1,49)	-0,60 (-0,69; -0,51)	-0,80 (-0,87; -0,73)
STEP 203	6 tygodni	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	1,79 (-5,25; 8,83)	1,66 (-0,70; 4,02)	-0,84 (-2,75; 1,07)	b.d.
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	-0,27 (-7,51; 6,97)	0,62 (-1,79; 3,03)	-0,99 (-2,92; 0,94)	b.d.
		BRE 2,5 mg vs placebo	-1,44 (-6,96; 4,07)	-0,13 (-1,96; 1,69)	-0,35 (-1,69; 0,99)	b.d.
		BRE 5 mg vs placebo	-3,86 (-9,32; 1,59)	-1,24 (-3,05; 0,56)	-0,73 (-2,05; 0,59)	b.d.
VECTOR	6 tygodni	BRE 2 mg vs placebo	-8,72 (-13,10; -4,37)	-2,22 (-3,67; -0,77)	-1,78 (-2,81; -0,76)	-1,22 (-2,19; -0,26)
		BRE 4 mg vs placebo	-7,64 (-12,00; -3,30)	-2,44 (-3,88; -0,99)	-1,41 (-2,44; -0,39)	-1,10 (-2,06; -0,14)

ARI – aripiprazol; b.d. – brak danych z badania; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych.

Tab. 42. Podsumowanie wyników z badań pierwotnych dla interwencji – punktacja czynnika PANSS według definicji Mardera.

Badanie	Horyzont badania	Porównanie	Zmiana wyników w skali PANSS według definicji Mardera względem początku badania, różnica efektu (95% CI)				
			Objawy pozytywne	Objawy negatywne	Dezorganizacja myśli	Niekontrolowana wrogość/ekscytacja	Lęk/depresja
BEACON	6 tygodni	BRE 2 mg vs placebo	-0,35 (-1,83; 1,12)	-0,98 (-2,06; 0,10)	-0,35 (-1,31; 0,61)	-0,17 (-0,97; 0,63)	-0,70 (-1,35; -0,04)
		BRE 4 mg vs placebo	-1,14 (-2,61; -0,21)	-1,28 (-2,36; -0,21)	-1,39 (-2,34; -0,43)	-1,26 (-2,05; -0,46)	-0,86 (-1,51; -0,20)
EQUATOR	52 tygodnie	BRE 1-4 mg vs placebo	-3,44 (-4,99; -1,89)	-1,23 (-2,52; 0,07)	-1,69 (-2,81; -0,56)	-1,26 (-2,12; -0,39)	-0,72 (-1,48; 0,03)
LIGHTHOUSE	6 tygodni	BRE 2-4 mg vs placebo	-0,70 (-0,79; -0,61)	-1,40 (-1,51; -1,29)	-0,80 (-0,89; -0,71)	-0,70 (-0,77; -0,63)	-0,30 (-0,34; -0,26)
VECTOR	6 tygodni	BRE 2 mg vs placebo	-2,47 (-3,91; -1,04)	-1,68 (-2,73; -0,62)	-1,98 (-2,98; -0,97)	-1,08 (-1,88; -0,28)	-0,65 (-1,34; 0,04)
		BRE 4 mg vs placebo	-2,34 (-3,77; -0,91)	-1,30 (-2,35; -0,25)	-1,75 (-2,76; -0,75)	-1,07 (-1,87; -0,28)	-0,34 (-1,03; 0,35)

W badaniu Step 203 nie raportowano wyników dla analizowanego punktu końcowego.

ARI – arypiprazol; b.d. – brak danych z badania; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych.

Tab. 43. Podsumowanie wyników z badań pierwotnych dla interwencji – pozostałe punkty końcowe.

Badanie	Horyzont badania	Porównanie	Zmiana wyników w skali względem początku badania, różnica efektu (95% CI)			
			Skala CGI-S	Skala PSP	Skala CGI-I	Skala GAF
BEACON	6 tygodni	BRE 2 mg vs placebo	-0,19 (-0,42; 0,05)*	2,00 (-0,58; 4,59)	-0,30 (-0,60; -0,01)*	b.d.
		BRE 4 mg vs placebo	-0,38 (-0,62; -0,15)*	4,59 (2,02; 7,17)	-0,49 (-0,78; -0,20)*	b.d.

Badanie	Horyzont badania	Porównanie	Zmiana wyników w skali względem początku badania, różnica efektu (95% CI)			
			Skala CGI-S	Skala PSP	Skala CGI-I	Skala GAF
EQUATOR	52 tygodnie	BRE 1-4 mg vs placebo	-0,53 (-0,79; -0,26)	4,75 (1,31; 8,18)	-0,61 (-0,96; -0,25)	6,55 (3,28; 9,83)
LIGHTHOUSE	6 tygodni	BRE 2-4 mg vs placebo	-0,30 (-0,32; -0,28)	b.d.	-0,30 (-0,32; -0,28)*	3,60 (3,36; 3,84)
STEP 203	6 tygodni	BRE 2,5 mg vs ARY 15 mg	0,13 (-0,28; 0,54)	0,01 (-4,87; 4,89)	0,13 (-0,39; 0,65)*	b.d.
		BRE 5 mg vs ARY 15 mg	-0,10 (-0,52; 0,32)	1,51 (-3,23; 6,25)	0,00 (-0,52; 0,52)*	b.d.
		BRE 2,5 mg vs placebo	-0,04 (-0,37; 0,28)	2,20 (-1,92; 6,32)	-0,17 (-0,60; 0,26)*	b.d.
		BRE 5 mg vs placebo	-0,28 (-0,60; 0,04)	3,86 (-0,16; 7,89)	-0,30 (-0,74; 0,14)*	b.d.
VECTOR	6 tygodni	BRE 2 mg vs placebo	-0,33 (-0,56; -0,10)	2,89 (0,37; 5,42)	-0,54 (-0,82; -0,26)*	b.d.
		BRE 4 mg vs placebo	-0,38 (-0,61; -0,15)	2,46 (-0,06; 4,98)	-0,50 (-0,77; -0,22)*	b.d.

ARI – aripiprazol; b.d. – brak danych z badania; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych.

Tab. 44. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Horyzont badania, tygodnie	Porównanie	BRE, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie							
LIGHTHOUSE	6	BRE 2-4 mg vs placebo	73/150 (48,7%)	51/159 (32,1%)	OR = 2,01 (1,26; 3,19), 0,0031	RD = 16,59 (5,79; 27,39), 0,0026	6,03 NNT (3,65; 17,26) NNT
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARY 15 mg	42/90 (46,7%)	30/50 (60,0%)	OR = 0,58 (0,29; 1,18), 0,1319	RD = -13,33 (-30,38; 3,71), 0,1253	7,50 NNH (3,29 NNH; 26,92 NNT)
		BRE 5 mg vs ARY 15 mg	48/93 (51,6%)	30/50 (60,0%)	OR = 0,71 (0,35; 1,43), 0,3376	RD = -8,39 (-25,34; 8,57), 0,3323	11,92 NNH (3,95 NNH; 11,67 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	42/90 (46,7%)	47/95 (49,5%)	OR = 0,89 (0,50; 1,59), 0,7026	RD = -2,81 (-17,21; 11,59), 0,7024	35,63 NNH (5,81 NNH; 8,63 NNT)

Badanie	Horyzont badania, tygodnie	Porównanie	BRE, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
		BRE 5 mg vs placebo	48/93 (51,6%)	47/95 (49,5%)	OR = 1,09 (0,61; 1,93), 0,7693	RD = 2,14 (-12,15; 16,43), 0,7692	46,75 NNT (8,23 NNH; 6,09 NNT)
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – poprawa ≥20% w skali PANSS							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	80/179 (44,7%)	72/180 (40,0%)	OR = 1,21 (0,80; 1,84), 0,3684	RD = 4,69 (-5,52; 14,90), 0,3677	21,31 NNT (18,12 NNH; 6,71 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	97/181 (53,6%)	72/180 (40,0%)	OR = 1,73 (1,14; 2,63), 0,0099	RD = 13,59 (3,39; 23,79), 0,0090	7,36 NNT (4,20; 29,47) NNT
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	94/180 (52,2%)	62/178 (34,8%)	OR = 2,05 (1,34; 3,13), 0,0010	RD = 17,39 (7,28; 27,50), 0,0007	5,75 NNT (3,64; 13,74) NNT
		BRE 4 mg vs placebo	96/178 (53,9%)	62/178 (34,8%)	OR = 2,19 (1,43; 3,36), 0,0003	RD = 19,10 (8,97; 29,23), 0,0002	5,24 NNT (3,42; 11,15) NNT
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – poprawa ≥30% w skali PANSS							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	69/179 (38,5%)	72/180 (40,0%)	OR = 0,94 (0,62; 1,44), 0,7781	RD = -1,45 (-11,55; 8,65), 0,7781	68,85 NNH (8,65 NNH; 11,56 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	90/181 (49,7%)	72/180 (40,0%)	OR = 1,48 (0,98; 2,25), 0,0637	RD = 9,72 (-0,49; 19,94), 0,0620	10,28 NNT (204,91 NNH; 5,02 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	86/180 (47,8%)	54/178 (30,3%)	OR = 2,10 (1,36; 3,24), 0,0008	RD = 17,44 (7,50; 27,38), 0,0006	5,73 NNT (3,65; 13,34) NNT
		BRE 4 mg vs placebo	82/178 (46,1%)	54/178 (30,3%)	OR = 1,96 (1,27; 3,03), 0,0024	RD = 15,73 (5,77; 25,69), 0,0020	6,36 NNT (3,89; 17,33) NNT
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – poprawa ≥40% w skali PANSS							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	66/179 (36,9%)	72/180 (40,0%)	OR = 0,88 (0,57; 1,34), 0,5424	RD = -3,13 (-13,19; 6,93), 0,5421	31,96 NNH (7,58 NNH; 14,43 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	88/181 (48,6%)	72/180 (40,0%)	OR = 1,42 (0,94; 2,15), 0,0998	RD = 8,62 (-1,59; 18,83), 0,0980	11,60 NNT (62,85 NNH; 5,31 NNT)

Badanie	Horyzont badania, tygodnie	Porównanie	BRE, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	84/180 (46,7%)	54/178 (30,3%)	OR = 2,01 (1,30; 3,10), 0,0016	RD = 16,33 (6,39; 26,27), 0,0013	6,12 NNT (3,81; 15,64) NNT
		BRE 4 mg vs placebo	79/178 (44,4%)	54/178 (30,3%)	OR = 1,83 (1,19; 2,83), 0,0064	RD = 14,04 (4,10; 23,99), 0,0056	7,12 NNT (4,17; 24,39) NNT
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – poprawa ≥50% w skali PANSS							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	66/179 (36,9%)	72/180 (40,0%)	OR = 0,88 (0,57; 1,34), 0,5424	RD = -3,13 (-13,19; 6,93), 0,5421	31,96 NNH (7,58 NNH; 14,43 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	87/181 (48,1%)	72/180 (40,0%)	OR = 1,39 (0,91; 2,11), 0,1231	RD = 8,07 (-2,14; 18,27), 0,1214	12,40 NNT (46,69 NNH; 5,47 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	84/180 (46,7%)	54/178 (30,3%)	OR = 2,01 (1,30; 3,10), 0,0016	RD = 16,33 (6,39; 26,27), 0,0013	6,12 NNT (3,81; 15,64) NNT
		BRE 4 mg vs placebo	79/178 (44,4%)	54/178 (30,3%)	OR = 1,83 (1,19; 2,83), 0,0064	RD = 14,04 (4,10; 23,99), 0,0056	7,12 NNT (4,17; 24,39) NNT

W badaniu EQUATOR nie raportowano wyników dla analizowanego punktu końcowego.

ARI – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – p-value; RD – różnica ryzyka.

4.6.2 Analiza bezpieczeństwa

W tabeli poniżej (por. Tab. 45) przedstawiono najważniejsze punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa pojawiające się w badaniach pierwotnych włączonych w ramach przeglądu pierwotnego dla interwencji. W niniejszej tabeli uwzględniono punkty końcowe, które w przynajmniej jednym badaniu występowały u minimum 5% badanych w grupie interwencji, tj. w grupie brekspiprazolu oraz były raportowane w co najmniej dwóch z pośród włączonych badań.

Tab. 45. Punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa.

Badanie	Horyzont badania, tygodnie	Porównanie	BRE, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Co najmniej jedno działanie niepożądane							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	109/186 (58,6%)	102/184 (55,4%)	OR = 1,14 (0,75; 1,72), 0,5384	RD = 3,17 (-6,92; 13,25), 0,5381	31,57 NNH (7,55 NNH; 14,46 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	116/184 (63,0%)	102/184 (55,4%)	OR = 1,37 (0,90; 2,08), 0,1379	RD = 7,61 (-2,40; 17,62), 0,1363	13,14 NNH (5,68 NNH; 41,62 NNT)
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	42/97 (43,3%)	58/104 (55,8%)	OR = 0,61 (0,35; 1,06), 0,0780	RD = -12,47 (-26,19; 1,25), 0,0749	8,02 NNH (3,82 NNH; 79,76 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	103/182 (56,6%)	114/184 (62,0%)	OR = 0,80 (0,53; 1,22), 0,2967	RD = -5,36 (-15,42; 4,69), 0,2957	18,65 NNH (6,49 NNH; 21,32 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	102/180 (56,7%)	114/184 (62,0%)	OR = 0,80 (0,53; 1,22), 0,3046	RD = -5,29 (-15,37; 4,79), 0,3037	18,90 NNH (6,51 NNH; 20,87 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	623/1031 (60,4%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	4/186 (2,2%)	10/184 (5,4%)	OR = 0,38 (0,12; 1,24), 0,1098	RD = -3,28 (-7,17; 0,60), 0,0973	30,45 NNH (13,95 NNH; 167,06 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	4/184 (2,2%)	10/184 (5,4%)	OR = 0,39 (0,12; 1,26), 0,1139	RD = -3,26 (-7,16; 0,63), 0,1008	30,67 NNH (13,97 NNH; 157,72 NNT)
EQUATOR*	52	BRE 1-4 mg vs placebo	3/97 (3,1%)	11/104 (10,6%)	OR = 0,27 (0,07; 1,00), 0,0497	RD = -7,48 (-14,33; -0,64), 0,0320	13,36 NNH (6,98; 155,62) NNH
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	7/150 (4,7%)	6/161 (3,7%)	OR = 1,26 (0,42; 3,85), 0,6796	RD = 0,94 (-3,53; 5,41), 0,6800	106,39 NNT (28,35 NNH; 18,49 NNT)

STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	5/90 (5,6%)	2/50 (4,0%)	OR = 1,41 (0,26; 7,56), 0,6870	RD = 1,56 (-5,65; 8,76), 0,6721	64,29 NNT (17,70 NNH; 11,42 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	4/93 (4,3%)	2/50 (4,0%)	OR = 1,08 (0,19; 6,10), 0,9318	RD = 0,30 (-6,52; 7,12), 0,9310	332,14 NNT (15,34 NNH; 14,04 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	5/90 (5,6%)	3/95 (3,2%)	OR = 1,80 (0,42; 7,78), 0,4288	RD = 2,40 (-3,50; 8,29), 0,4254	41,71 NNT (28,59 NNH; 12,06 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	4/93 (4,3%)	3/95 (3,2%)	OR = 1,38 (0,30; 6,33), 0,6801	RD = 1,14 (-4,28; 6,56), 0,6793	87,48 NNT (23,39 NNH; 15,24 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	4/182 (2,2%)	7/184 (3,8%)	OR = 0,57 (0,16; 1,98), 0,3739	RD = -1,61 (-5,10; 1,88), 0,3669	62,25 NNH (19,62 NNH; 53,10 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	2/180 (1,1%)	7/184 (3,8%)	OR = 0,28 (0,06; 1,39), 0,1197	RD = -2,69 (-5,85; 0,47), 0,0948	37,13 NNH (17,08 NNH; 214,24 NNT)
Dowolne zdarzenie niepożądane							
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	48/150 (32,0%)	44/161 (27,3%)	OR = 1,25 (0,77; 2,04), 0,3675	RD = 4,67 (-5,48; 14,83), 0,3673	21,41 NNT (18,24 NNH; 6,75 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	36/90 (40,0%)	22/50 (44,0%)	OR = 0,85 (0,42; 1,71), 0,6454	RD = -4,00 (-21,08; 13,08), 0,6462	25,00 NNH (4,74 NNH; 7,64 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	52/93 (55,9%)	22/50 (44,0%)	OR = 1,61 (0,81; 3,23), 0,1753	RD = 11,91 (-5,15; 28,98), 0,1711	8,39 NNT (19,42 NNH; 3,45 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	36/90 (40,0%)	39/95 (41,1%)	OR = 0,96 (0,53; 1,72), 0,8841	RD = -1,05 (-15,21; 13,10), 0,8841	95,00 NNH (6,58 NNH; 7,63 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	52/93 (55,9%)	39/95 (41,1%)	OR = 1,82 (1,02; 3,25), 0,0423	RD = 14,86 (0,73; 28,99), 0,0393	6,73 NNT (3,45; 136,90) NNT
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	11/186 (5,9%)	22/184 (12,0%)	OR = 0,46 (0,22; 0,98), 0,0454	RD = -6,04 (-11,83; - 0,26), 0,0406	16,55 NNH (8,45; 388,86) NNH
		BRE 4 mg vs placebo	13/184 (7,1%)	22/184 (12,0%)	OR = 0,56 (0,27; 1,15), 0,1135	RD = -4,89 (-10,87; 1,08), 0,1085	20,44 NNH (9,20 NNH; 92,37 NNT)

EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	5/97 (5,2%)	12/104 (11,5%)	OR = 0,42 (0,14; 1,23), 0,1130	RD = -6,38 (-13,94; 1,17), 0,0977	15,66 NNH (7,17 NNH; 85,44 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	15/182 (8,2%)	32/184 (17,4%)	OR = 0,43 (0,22; 0,82), 0,0104	RD = -9,15 (-15,93; -2,37), 0,0082	10,93 NNH (6,28; 42,19) NNH
		BRE 4 mg vs placebo	17/180 (9,4%)	32/184 (17,4%)	OR = 0,50 (0,26; 0,93), 0,0285	RD = -7,95 (-14,89; -1,00), 0,0249	12,58 NNH (6,71; 99,92) NNH
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	151/1031 (14,6%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	20/179 (11,2%)	72/180 (40,0%)	OR = 0,19 (0,11; 0,33), 0,0000	RD = -28,83 (-37,34; -20,31), 0,0000	3,47 NNH (2,68; 4,92) NNH
		BRE 4 mg vs placebo	16/181 (8,8%)	72/180 (40,0%)	OR = 0,15 (0,08; 0,26), 0,0000	RD = -31,16 (-39,43; -22,89), 0,0000	3,21 NNH (2,54; 4,37) NNH
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	10/150 (6,7%)	24/161 (14,9%)	OR = 0,41 (0,19; 0,88), 0,0232	RD = -8,24 (-15,04; -1,44), 0,0175	12,14 NNH (6,65; 69,30) NNH
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	16/90 (17,8%)	8/50 (16,0%)	OR = 1,14 (0,45; 2,88), 0,7892	RD = 1,78 (-11,09; 14,65), 0,7866	56,25 NNT (9,01 NNH; 6,83 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	15/93 (16,1%)	8/50 (16,0%)	OR = 1,01 (0,40; 2,58), 0,9840	RD = 0,13 (-12,49; 12,74), 0,9840	775,00 NNT (8,01 NNH; 7,85 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	16/90 (17,8%)	23/95 (24,2%)	OR = 0,68 (0,33; 1,38), 0,2852	RD = -6,43 (-18,12; 5,25), 0,2807	15,55 NNH (5,52 NNH; 19,03 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	15/93 (16,1%)	23/95 (24,2%)	OR = 0,60 (0,29; 1,24), 0,1701	RD = -8,08 (-19,49; 3,32), 0,1649	12,37 NNH (5,13 NNH; 30,09 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	17/180 (9,4%)	18/178 (10,1%)	OR = 0,93 (0,46; 1,86), 0,8315	RD = -0,67 (-6,82; 5,49), 0,8315	149,72 NNH (14,66 NNH; 18,23 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	7/178 (3,9%)	18/178 (10,1%)	OR = 0,36 (0,15; 0,89), 0,0276	RD = -6,18 (-11,45; -0,91), 0,0215	16,18 NNH (8,73; 109,90) NNH

ZENITH	52	BRE 1-4 mg	43/1031 (4,2%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ból głowy							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	20/186 (10,8%)	27/184 (14,7%)	OR = 0,70 (0,38; 1,30), 0,2591	RD = -3,92 (-10,70; 2,86), 0,2569	25,50 NNH (9,35 NNH; 34,99 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	19/184 (10,3%)	27/184 (14,7%)	OR = 0,67 (0,36; 1,25), 0,2094	RD = -4,35 (-11,09; 2,40), 0,2063	23,00 NNH (9,02 NNH; 41,74 NNT)
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	6/97 (6,2%)	10/104 (9,6%)	OR = 0,62 (0,22; 1,78), 0,3729	RD = -3,43 (-10,85; 3,99), 0,3651	29,16 NNH (9,22 NNH; 25,05 NNT)
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	8/150 (5,3%)	11/161 (6,8%)	OR = 0,77 (0,30; 1,97), 0,5822	RD = -1,50 (-6,80; 3,80), 0,5795	66,71 NNH (14,70 NNH; 26,29 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	13/90 (14,4%)	3/50 (6,0%)	OR = 2,65 (0,72; 9,77), 0,1446	RD = 8,44 (-1,36; 18,25), 0,0913	11,84 NNT (73,65 NNH; 5,48 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	7/93 (7,5%)	3/50 (6,0%)	OR = 1,28 (0,31; 5,16), 0,7333	RD = 1,53 (-6,96; 10,02), 0,7245	65,49 NNT (14,36 NNH; 9,98 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	13/90 (14,4%)	10/95 (10,5%)	OR = 1,44 (0,60; 3,46), 0,4212	RD = 3,92 (-5,61; 13,45), 0,4204	25,52 NNT (17,82 NNH; 7,44 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	7/93 (7,5%)	10/95 (10,5%)	OR = 0,69 (0,25; 1,90), 0,4753	RD = -3,00 (-11,17; 5,18), 0,4721	33,34 NNH (8,95 NNH; 19,32 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	17/182 (9,3%)	15/184 (8,2%)	OR = 1,16 (0,56; 2,40), 0,6875	RD = 1,19 (-4,60; 6,98), 0,6874	84,14 NNT (21,74 NNH; 14,33 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	22/180 (12,2%)	15/184 (8,2%)	OR = 1,57 (0,79; 3,13), 0,2017	RD = 4,07 (-2,14; 10,28), 0,1987	24,57 NNT (46,79 NNH; 9,73 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	66/1031 (6,4%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bezszenność							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	25/186 (13,4%)	27/184 (14,7%)	OR = 0,90 (0,50; 1,62), 0,7330	RD = -1,23 (-8,32; 5,85), 0,7329	81,10 NNH (12,02 NNH; 17,09 NNT)

		BRE 4 mg vs placebo	28/184 (15,2%)	27/184 (14,7%)	OR = 1,04 (0,59; 1,85), 0,8838	RD = 0,54 (-6,74; 7,83), 0,8838	184,00 NNT (14,83 NNH; 12,77 NNT)
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	5/97 (5,2%)	8/104 (7,7%)	OR = 0,65 (0,21; 2,07), 0,4676	RD = -2,54 (-9,29; 4,21), 0,4613	39,41 NNH (10,76 NNH; 23,73 NNT)
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	13/150 (8,7%)	10/161 (6,2%)	OR = 1,43 (0,61; 3,37), 0,4103	RD = 2,46 (-3,39; 8,30), 0,4103	40,73 NNT (29,50 NNH; 12,05 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	9/90 (10,0%)	4/50 (8,0%)	OR = 1,28 (0,37; 4,38), 0,6966	RD = 2,00 (-7,74; 11,74), 0,6875	50,00 NNT (12,91 NNH; 8,51 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	9/93 (9,7%)	4/50 (8,0%)	OR = 1,23 (0,36; 4,22), 0,7397	RD = 1,68 (-7,95; 11,30), 0,7327	59,62 NNT (12,58 NNH; 8,85 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	9/90 (10,0%)	16/95 (16,8%)	OR = 0,55 (0,23; 1,31), 0,1779	RD = -6,84 (-16,59; 2,91), 0,1690	14,62 NNH (6,03 NNH; 34,40 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	9/93 (9,7%)	16/95 (16,8%)	OR = 0,53 (0,22; 1,27), 0,1526	RD = -7,16 (-16,79; 2,47), 0,1448	13,96 NNH (5,95 NNH; 40,56 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	16/182 (8,8%)	18/184 (9,8%)	OR = 0,89 (0,44; 1,80), 0,7440	RD = -0,99 (-6,94; 4,95), 0,7438	100,87 NNH (14,42 NNH; 20,18 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	15/180 (8,3%)	18/184 (9,8%)	OR = 0,84 (0,41; 1,72), 0,6305	RD = -1,45 (-7,34; 4,44), 0,6298	69,00 NNH (13,62 NNH; 22,50 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	89/1031 (8,6%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pobudzenie							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	16/186 (8,6%)	13/184 (7,1%)	OR = 1,24 (0,58; 2,65), 0,5829	RD = 1,54 (-3,94; 7,01), 0,5820	65,06 NNH (14,27 NNH; 25,41 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	13/184 (7,1%)	13/184 (7,1%)	OR = 1,00 (0,45; 2,22), 1,0000	RD = 0,00 (-5,24; 5,24), 1,0000	N.A. NNH (19,10 NNH; 19,10 NNT)
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	1/97 (1,0%)	3/104 (2,9%)	OR = 0,35 (0,04; 3,43), 0,3678	RD = -1,85 (-5,65; 1,94), 0,3382	53,95 NNT (51,56 NNH; 17,71 NNT)

STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	4/90 (4,4%)	5/50 (10,0%)	OR = 0,42 (0,11; 1,64), 0,2106	RD = -5,56 (-14,90; 3,79), 0,2438	18,00 NNT (26,41 NNH; 6,71 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	7/93 (7,5%)	5/50 (10,0%)	OR = 0,73 (0,22; 2,44), 0,6121	RD = -2,47 (-12,37; 7,42), 0,6242	40,43 NNT (13,47 NNH; 8,09 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	4/90 (4,4%)	4/95 (4,2%)	OR = 1,06 (0,26; 4,36), 0,9377	RD = 0,23 (-5,63; 6,10), 0,9377	427,50 NNH (16,39 NNH; 17,75 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	7/93 (7,5%)	4/95 (4,2%)	OR = 1,85 (0,52; 6,55), 0,3391	RD = 3,32 (-3,40; 10,03), 0,3329	30,15 NNH (9,97 NNH; 29,44 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	11/182 (6,0%)	19/184 (10,3%)	OR = 0,56 (0,26; 1,21), 0,1397	RD = -4,28 (-9,88; 1,31), 0,1337	23,35 NNT (76,09 NNH; 10,12 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	13/180 (7,2%)	19/184 (10,3%)	OR = 0,68 (0,32; 1,41), 0,2981	RD = -3,10 (-8,90; 2,70), 0,2942	32,22 NNT (37,10 NNH; 11,23 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	56/1031 (5,4%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Akatyżja							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	9/186 (4,8%)	13/184 (7,1%)	OR = 0,67 (0,28; 1,61), 0,3679	RD = -2,23 (-7,05; 2,59), 0,3651	44,91 NNT (38,58 NNH; 14,19 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	12/184 (6,5%)	13/184 (7,1%)	OR = 0,92 (0,41; 2,07), 0,8359	RD = -0,54 (-5,69; 4,60), 0,8359	184,00 NNT (21,75 NNH; 17,59 NNT)
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	1/97 (1,0%)	1/104 (1,0%)	OR = 1,07 (0,07; 17,39), 0,9605	RD = 0,07 (-2,68; 2,82), 0,9605	1441,14 NNH (35,48 NNH; 37,32 NNT)
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	9/150 (6,0%)	4/161 (2,5%)	OR = 2,51 (0,75; 8,31), 0,1335	RD = 3,52 (-0,98; 8,01), 0,1255	28,45 NNH (12,48 NNH; 101,86 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	5/90 (5,6%)	2/50 (4,0%)	OR = 1,41 (0,26; 7,56), 0,6870	RD = 1,56 (-5,65; 8,76), 0,6721	64,29 NNH (11,42 NNH; 17,70 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	14/93 (15,1%)	2/50 (4,0%)	OR = 4,25 (0,93; 19,53), 0,0627	RD = 11,05 (1,98; 20,13), 0,0169	9,05 NNH (4,97; 50,49) NNH

		BRE 2,5 mg vs placebo	5/90 (5,6%)	4/95 (4,2%)	OR = 1,34 (0,35; 5,15), 0,6718	RD = 1,35 (-4,88; 7,57), 0,6718	74,35 NNH (13,22 NNH; 20,51 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	14/93 (15,1%)	4/95 (4,2%)	OR = 4,03 (1,27; 12,75), 0,0176	RD = 10,84 (2,53; 19,16), 0,0106	9,22 NNH (5,22; 39,55) NNH
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	8/182 (4,4%)	4/184 (2,2%)	OR = 2,07 (0,61; 7,00), 0,2421	RD = 2,22 (-1,43; 5,87), 0,2326	45,01 NNH (17,04 NNH; 70,09 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	13/180 (7,2%)	4/184 (2,2%)	OR = 3,50 (1,12; 10,96), 0,0312	RD = 5,05 (0,72; 9,38), 0,0223	19,81 NNH (10,66; 139,03) NNH
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	49/1031 (4,8%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schizofrenia							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	8/186 (4,3%)	18/184 (9,8%)	OR = 0,41 (0,18; 0,98), 0,0445	RD = -5,48 (-10,67; -0,29), 0,0384	18,24 NNT (9,37; 342,05) NNT
		BRE 4 mg vs placebo	10/184 (5,4%)	18/184 (9,8%)	OR = 0,53 (0,24; 1,18), 0,1207	RD = -4,35 (-9,75; 1,05), 0,1145	23,00 NNT (95,07 NNH; 10,26 NNT)
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	3/97 (3,1%)	7/104 (6,7%)	OR = 0,44 (0,11; 1,76), 0,2472	RD = -3,64 (-9,56; 2,28), 0,2285	27,49 NNT (43,80 NNH; 10,46 NNT)
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	6/150 (4,0%)	11/161 (6,8%)	OR = 0,57 (0,20; 1,58), 0,2777	RD = -2,83 (-7,83; 2,17), 0,2671	35,31 NNT (46,08 NNH; 12,76 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	9/182 (4,9%)	20/184 (10,9%)	OR = 0,43 (0,19; 0,96), 0,0405	RD = -5,92 (-11,42; -0,43), 0,0344	16,88 NNT (8,76; 230,56) NNT
		BRE 4 mg vs placebo	11/180 (6,1%)	20/184 (10,9%)	OR = 0,53 (0,25; 1,15), 0,1084	RD = -4,76 (-10,46; 0,94), 0,1017	21,02 NNT (106,38 NNH; 9,56 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	120/1031 (11,6%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zwiększona waga							
EQUATOR	52	BRE 1-4 mg vs placebo	1/97 (1,0%)	0/104 (0,0%)	OR = 3,25 (0,13; 80,71), 0,4722	RD = 1,03 (-1,73; 3,80), 0,4648	97,00 NNH (26,35 NNH; 57,69 NNT)

NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	8/150 (5,3%)	6/161 (3,7%)	OR = 1,46 (0,49; 4,30), 0,4969	RD = 1,61 (-3,03; 6,24), 0,4970	62,24 NNH (16,02 NNH; 33,01 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	9/90 (10,0%)	3/50 (6,0%)	OR = 1,74 (0,45; 6,75), 0,4227	RD = 4,00 (-5,04; 13,04), 0,3859	25,00 NNH (7,67 NNH; 19,84 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	6/93 (6,5%)	3/50 (6,0%)	OR = 1,08 (0,26; 4,52), 0,9156	RD = 0,45 (-7,81; 8,71), 0,9147	221,43 NNH (11,48 NNH; 12,80 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	9/90 (10,0%)	3/95 (3,2%)	OR = 3,41 (0,89; 13,02), 0,0730	RD = 6,84 (-0,28; 13,97), 0,0599	14,62 NNH (7,16 NNH; 352,01 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	6/93 (6,5%)	3/95 (3,2%)	OR = 2,11 (0,51; 8,72), 0,3000	RD = 3,29 (-2,81; 9,40), 0,2905	30,36 NNH (10,64 NNH; 35,54 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	80/1031 (7,8%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nudności							
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	7/90 (7,8%)	1/50 (2,0%)	OR = 4,13 (0,49; 34,60), 0,1906	RD = 5,78 (-0,98; 12,54), 0,0938	17,31 NNH (7,98 NNH; 101,98 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	6/93 (6,5%)	1/50 (2,0%)	OR = 3,38 (0,40; 28,89), 0,2660	RD = 4,45 (-1,87; 10,78), 0,1677	22,46 NNH (9,28 NNH; 53,42 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	7/90 (7,8%)	2/95 (2,1%)	OR = 3,92 (0,79; 19,41), 0,0940	RD = 5,67 (-0,57; 11,91), 0,0748	17,63 NNH (8,39 NNH; 175,89 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	6/93 (6,5%)	2/95 (2,1%)	OR = 3,21 (0,63; 16,32), 0,1603	RD = 4,35 (-1,42; 10,11), 0,1397	23,01 NNH (9,89 NNH; 70,36 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	10/182 (5,5%)	8/184 (4,3%)	OR = 1,28 (0,49; 3,32), 0,6128	RD = 1,15 (-3,29; 5,58), 0,6121	87,21 NNH (17,93 NNH; 30,44 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	6/180 (3,3%)	8/184 (4,3%)	OR = 0,76 (0,26; 2,23), 0,6158	RD = -1,01 (-4,96; 2,93), 0,6142	98,57 NNT (34,13 NNH; 20,17 NNT)
Lęk							
BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	2/186 (1,1%)	1/184 (0,5%)	OR = 1,99 (0,18; 22,13), 0,5758	RD = 0,53 (-1,29; 2,36), 0,5676	188,04 NNH (42,46 NNH; 77,41 NNT)

		BRE 4 mg vs placebo	5/184 (2,7%)	1/184 (0,5%)	OR = 5,11 (0,59; 44,19), 0,1382	RD = 2,17 (-0,40; 4,75), 0,0984	46,00 NNH (21,04 NNH; 247,27 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	6/90 (6,7%)	5/50 (10,0%)	OR = 0,64 (0,19; 2,22), 0,4852	RD = -3,33 (-13,12; 6,45), 0,5042	30,00 NNT (15,50 NNH; 7,62 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	10/93 (10,8%)	5/50 (10,0%)	OR = 1,08 (0,35; 3,37), 0,8886	RD = 0,75 (-9,68; 11,18), 0,8875	132,86 NNH (8,94 NNH; 10,33 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	6/90 (6,7%)	10/95 (10,5%)	OR = 0,61 (0,21; 1,75), 0,3544	RD = -3,86 (-11,90; 4,18), 0,3468	25,91 NNT (23,92 NNH; 8,40 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	10/93 (10,8%)	10/95 (10,5%)	OR = 1,02 (0,41; 2,59), 0,9599	RD = 0,23 (-8,59; 9,04), 0,9599	441,75 NNH (11,06 NNH; 11,64 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	2/182 (1,1%)	3/184 (1,6%)	OR = 0,67 (0,11; 4,06), 0,6634	RD = -0,53 (-2,91; 1,84), 0,6610	188,13 NNT (54,23 NNH; 34,40 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	0/180 (0,0%)	3/184 (1,6%)	OR = 0,14 (0,01; 2,80), 0,2004	RD = -1,63 (-3,74; 0,48), 0,1293	61,33 NNT (209,89 NNH; 26,76 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	23/1031 (2,2%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zawroty głowy							
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	4/150 (2,7%)	1/161 (0,6%)	OR = 4,38 (0,48; 39,67), 0,1885	RD = 2,05 (-0,80; 4,90), 0,1594	48,89 NNH (20,43 NNH; 124,37 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	2/90 (2,2%)	1/50 (2,0%)	OR = 1,11 (0,10; 12,60), 0,9307	RD = 0,22 (-4,71; 5,16), 0,9296	450,00 NNH (19,40 NNH; 21,23 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	5/93 (5,4%)	1/50 (2,0%)	OR = 2,78 (0,32; 24,51), 0,3562	RD = 3,38 (-2,63; 9,38), 0,2705	29,62 NNH (10,66 NNH; 38,03 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	2/90 (2,2%)	3/95 (3,2%)	OR = 0,70 (0,11; 4,27), 0,6963	RD = -0,94 (-5,59; 3,72), 0,6934	106,88 NNT (26,91 NNH; 17,90 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	5/93 (5,4%)	3/95 (3,2%)	OR = 1,74 (0,40; 7,51), 0,4563	RD = 2,22 (-3,56; 8,00), 0,4517	45,08 NNH (12,51 NNH; 28,10 NNT)
Senność							

BEACON	6	BRE 2 mg vs placebo	3/186 (1,6%)	5/184 (2,7%)	OR = 0,59 (0,14; 2,49), 0,4701	RD = -1,10 (-4,07; 1,86), 0,4655	90,54 NNT (53,72 NNH; 24,57 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	5/184 (2,7%)	5/184 (2,7%)	OR = 1,00 (0,28; 3,51), 1,0000	RD = 0,00 (-3,32; 3,32), 1,0000	N.A. NNH (30,10 NNH; 30,10 NNT)
NCT01810380	6	BRE 2-4 mg vs placebo	7/150 (4,7%)	8/161 (5,0%)	OR = 0,94 (0,33; 2,65), 0,9011	RD = -0,30 (-5,06; 4,46), 0,9010	330,82 NNT (22,43 NNH; 19,75 NNT)
STEP 203	6	BRE 2,5 mg vs ARI 15 mg	3/90 (3,3%)	0/50 (0,0%)	OR = 4,04 (0,20; 79,81), 0,3590	RD = 3,33 (-1,45; 8,12), 0,1724	30,00 NNH (12,31 NNH; 68,75 NNT)
		BRE 5 mg vs ARI 15 mg	5/93 (5,4%)	0/50 (0,0%)	OR = 6,28 (0,34; 115,88), 0,2169	RD = 5,38 (-0,08; 10,84), 0,0537	18,60 NNH (9,23 NNH; 1177,44 NNT)
		BRE 2,5 mg vs placebo	3/90 (3,3%)	2/95 (2,1%)	OR = 1,60 (0,26; 9,83), 0,6097	RD = 1,23 (-3,47; 5,93), 0,6085	81,43 NNH (16,87 NNH; 28,80 NNT)
		BRE 5 mg vs placebo	5/93 (5,4%)	2/95 (2,1%)	OR = 2,64 (0,50; 13,97), 0,2529	RD = 3,27 (-2,15; 8,69), 0,2366	30,57 NNH (11,51 NNH; 46,59 NNT)
VECTOR	6	BRE 2 mg vs placebo	3/182 (1,6%)	5/184 (2,7%)	OR = 0,60 (0,14; 2,55), 0,4888	RD = -1,07 (-4,06; 1,92), 0,4835	93,54 NNT (52,05 NNH; 24,64 NNT)
		BRE 4 mg vs placebo	7/180 (3,9%)	5/184 (2,7%)	OR = 1,45 (0,45; 4,65), 0,5335	RD = 1,17 (-2,50; 4,85), 0,5320	85,36 NNH (20,64 NNH; 39,96 NNT)
ZENITH	52	BRE 1-4 mg	22/1031 (2,1%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

* w badaniu EQUATOR raportowano poważne działania niepożądane (tj. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

ARI – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n.d. – nie dotyczy; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

5 Podsumowanie i zestawienie wyników analizy

Poniżej zaprezentowano zestawienie wyników uzyskanych w przebiegu analizy jakościowej włączonych do analizy opracowań wtórnych. W kolejnych podrozdziałach dotyczących odpowiednio leczenia fazy zaostrzenia oraz leczenia podtrzymującego schizofrenii podsumowano kolejno:

- porównanie BRE vs placebo,
- porównanie BRE vs ARY, OLA, LUR, KAR i RYS, biorąc pod uwagę rankingi preparatów, oraz
- metaanalizy sieciowe.

Dodatkowo przeanalizowano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych dawek BRE, a także wyniki dotyczące aktywności wśród pacjentów zaprezentowane w dwóch opracowaniach.

W przypadku porównań BRE z aktywnymi komparatorami, wykonanymi na podstawie rankingów porównań poszczególnych preparatów vs placebo w zakresie skuteczności preparaty prezentowano w kolejności wskazującej na spadek skuteczności względem placebo (od najskuteczniejszych do najmniej skutecznych).

W przypadku bezpieczeństwa preparaty zaprezentowano w kolejności wskazującej na rosnące ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych względem placebo (od najkorzystniej wypadających pod względem tolerancji i bezpieczeństwa do wywołujących najwięcej zdarzeń niepożądanych).

5.1 Leczenie ostrych objawów schizofrenii

Na podstawie analizowanych opracowań wtórnych należy wnioskować, iż BRE wykazuje istotną przewagę nad placebo w zakresie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności tj.:

- całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS oraz
- podskali PANSS dotyczących objawów:
 - pozytywnych,
 - negatywnych,
 - depresyjnych.
- funkcjonowania społecznego i ogólnego,
- odpowiedzi na leczenie,
- zmiany wyniku w skali CGI-S,
- zmiany wyniku w skali CGI-I.

Wyniki dotyczące częstotliwości przerywania leczenia wśród pacjentów stosujących BRE w porównaniu z placebo były zróżnicowane między opracowaniami. Najczęściej jednak nie wykazywano różnic między BRE i placebo w zakresie tych punktów końcowych.

W zakresie bezpieczeństwa BRE był bezpiecznym i dobrze tolerowanym preparatem w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami schizofrenii. BRE uzyskał znaczącą przewagę nad placebo w zakresie występowania:

- schizofrenii.

Wiązał się jednak z istotnie częstszym występowaniem:

- przyrostu masy ciała,
- $\geq 7\%$ przyrostu masy ciała.

Biorąc pod uwagę porównanie BRE z komparatorami aktywnymi tj.: ARY, OLA, KAR, LUR i RYS na podstawie rankingów preparatów zaprezentowanych w opracowaniach Huhn 2019, Luecht 2017 i Miura 2021 pomimo istotnej skuteczności BRE okazał się mniej skuteczny w porównaniu w zakresie większości ww. punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz częstotliwości przerywania leczenia z powodu braku skuteczności. BRE zajmował niższe niż OLA, ARY i RYS, ale wyższe niż KAR i LUR pozycje w rankingach oceny częstości przerywania leczenia z dowolnej przyczyny. BRE zajmował wyższe miejsca w rankingu w zakresie wpływu na funkcjonowanie społeczne i ogólne.

W rankingach preparatów zaprezentowanych w opracowaniach Huhn 2019, Luecht 2017 i Pilling 2020b w zakresie bezpieczeństwa wykazano, iż BRE wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa vs placebo niż RYS i OLA, przede wszystkim w zakresie:

- przyrostu masy ciała,
- $\geq 7\%$ przyrostu masy ciała.

Należy również zauważyć, że w przypadku wielu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa BRE, KAR i LUR w przeciwieństwie do pozostałych komparatorów aktywnych nie uzyskiwały istotnych statystycznie rezultatów, co oznacza, że nie obserwowano znaczących różnic w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę całościowy profil bezpieczeństwa BRE uzyskiwał gorsze rezultaty niż ARY i zbliżone do KAR i LUR, które w rankingach plasowały się na wysokich pozycjach dla punktów końcowych takich jak wzrost stężenia cholesterolu całkowitego czy wydłużenie odcinka QTc, a niskie dla częstości stosowania leków przeciwparkinsonowskich i akatyzi.

W przypadku części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) dla porównania ARY vs BRE, w wyniku którego nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy między BRE i ARY w zakresie skuteczności.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano istotną wyższość:

- OLA nad BRE w zakresie:

- całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS,
- objawów pozytywnych,
- negatywnych,
- depresyjnych,
- przerwania leczenia z dowolnej przyczyny.
- RYS osiągnął znacząco lepsze wyniki niż BRE w zakresie:
 - całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS,
 - objawów pozytywnych.
- ARY wykazał wyższość nad BRE w przypadku:
 - redukcji objawów pozytywnych;
 - zmiany w poziomie prolaktyny.
- LUR i KAR nie wykazały wyników statystycznie istotnie bardziej korzystnych niż BRE.

BRE wykazał się bardziej korzystnymi wynikami w zakresie:

- Nad OLA:
 - przyrostu masy ciała;
 - wydłużenia odcinka QT;
 - działań niepożądanych o charakterze antycholinergicznym;
 - wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego;
 - wzrostu stężenia frakcji LDL;
 - wzrostu stężenia frakcji trójglicerydów.
- Nad RYS:
 - akatyzi;
 - zmiany w poziomie prolaktyny;
 - wydłużenia odcinka QT.
- Nad KAR:
 - akatyzi;
 - Wzrostu stężenia frakcji LDL.
- Nad LUR:
 - akatyzi;
 - Zmian w poziomie prolaktyny.
- Nie wykazano wyższości w porównaniu BRE z ARY.

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej porównania ARY i BRE były kompatybilne z uzyskanymi w wyniku porównania parami, poza wynikiem dotyczącym redukcji objawów pozytywnych, w przypadku którego w analizie parami nie wykazano istotnych różnic między ARY i BRE.

W przypadku porównania BRE w zależności od dawkowania nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wynikami dla dawek: 2 mg i 4mg zarówno w zakresie skuteczności, jak i tolerancji.

5.1.1 Wyniki BRE vs placebo

Tab. 46. Podsumowanie wyników porównania BRE vs placebo – skala PANSS.

Opracowanie	Miara	Porównanie	Zmiana wyników w skali PANSS, SMD/MD (95% CI)*			
			Całkowity wynik	Objawy pozytywne	Objawy negatywne	Objawy depresyjne/pobudzenia
Huhn 2019	SMD	BRE vs placebo	-0,26 (-0,39; -0,12)	-0,17 (-0,31; -0,04)	-0,25 (-0,36; -0,14)	-0,16 (-0,29; -0,03)
Leucht 2017 [#]	SMD	BRE vs placebo	-0,27 (-0,48; -0,06)	-0,19 (-0,36; -0,02)	-0,25 (-0,41; -0,1)	-0,20 (-0,39; 0,00)
Miura 2021	SMD	BRE vs placebo	-0,26 (-0,36; -0,16), <0,001	-0,17 (-0,33; -0,01), 0,043	-0,24 (-0,34; -0,14), <0,001	-0,19 (-0,29; -0,08), <0,001
Kishi 2018	SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,30 (-0,43; -0,17), <0,00001	-0,18 (-0,42; 0,07), 0,16	-0,30 (-0,43; -0,17), <0,00001	b.d.
		Analiza wrażliwości: BRE 4 mg vs placebo	0,34 (-0,47; -0,20), 0,00001	-0,22 (-0,40; -0,03), 0,02	-0,30 (-0,43; -0,17), 0,00001	b.d.
		BRE 2 mg vs placebo	-0,30 (-0,46; -0,13), 0,0003	-0,17 (-0,32; -0,02), 0,03	-0,32 (-0,51; -0,13), 0,0001	b.d.
		Analiza wrażliwości: BRE 2 mg vs placebo	-0,29 (-0,45; -0,12), 0,0005	-0,15 (-0,33; 0,02), 0,08	-0,28 (-0,42; -0,13), 0,0001	b.d.
Phalguni 2022	b.d.	BRE vs placebo	BRE > placebo	BRE > placebo	BRE > placebo	BRE > placebo
Reyad 2020	MD	BRE vs placebo	-4,88 (-6,29; -3,47), <0,00001	-0,99 (-1,45; -0,52), <0,00001	-1,16, (-1,51; -0,80), <0,00001	pobudzenie : -0,76 (-1,09; -0,43) <0,00001

Opracowanie	Miara	Porównanie	Zmiana wyników w skali PANSS, SMD/MD (95% CI)*			
			Całkowity wynik	Objawy pozytywne	Objawy negatywne	Objawy depresyjne/pobudzenia

*SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

wartości SMD zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.2.

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 47. Podsumowanie wyników porównania BRE vs placebo – przerwanie leczenia.

Opracowanie	Miara	Porównanie	Przerwanie leczenia, (95% CI)*		
			Z dowolnej przyczyny	Brak skuteczności	Brak tolerancji
Huhn 2019	RR	BRE vs placebo	0,89 (0,80; 0,98)	0,75 (0,52; 1,02)	b.d.
Leucht 2017 [#]	RR	BRE vs placebo	0,85 (0,71; 1,03)	0,73 (0,47; 1,14)	b.d.
Miura 2021	RR	BRE vs placebo	0,79 (0,49; 1,26), 0,320	0,73 (0,52; 1,02), 0,063	0,70 (0,49; 1,01), 0,055
Kishi 2018	RR	BRE 4 mg vs placebo	0,87 (0,73; 1,03), 0,10	0,72 (0,39; 1,32), 0,29	0,66 (0,74; 0,92), 0,02
		BRE 2 mg vs placebo	0,80 (0,67; 0,96) 0,01	1,00 (0,68; 1,32), 0,99	0,51 (0,35; 0,74), 0,0003
Kishi 2020b	RR	BRE vs placebo	0,83 (0,72; 0,95)	0,68 (0,48; 0,99)	0,64 (0,46; 0,94)
Phalguni 2022		BRE vs placebo	Wśród pacjentów przyjmujących BRE w dawce 2 mg istotnie rzadziej dochodziło do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. Wśród pacjentów przyjmujących lek w dawce 4 mg i łącznie 2-4 mg nie wykazano istotnych różnic między BRE i placebo.	b.d.	Wśród pacjentów przyjmujących BRE w dawce 2 mg istotnie rzadziej dochodziło do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wśród pacjentów przyjmujących lek w dawce 4 mg i łącznie

Opracowanie	Miara	Porównanie	Przerwanie leczenia, (95% CI)*		
			Z dowolnej przyczyny	Brak skuteczności	Brak tolerancji
					nie 2-4 mg nie wykazano istotnych różnic między BRE i placebo.
Reyad 2020	RR	BRE vs placebo	b.d.	b.d.	0,90 (0,74; 1,10), 0,30

*RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

wartości RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.2.

b.d. – brak danych; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; RR – współczynnik ryzyka.

Tab. 48. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs placebo.

Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI)*
Odpowiedź na leczenie			
Huhn 2019	RR	BRE vs placebo	1,11 (1,01; 1,19)
Leucht 2017	RR	BRE vs placebo	1,33 (0,94; 1,88)
Kishi 2018 [#]	RR	BRE 4 mg vs placebo	1,22 (1,04; 1,43), 0,02
	RR	BRE 2 mg vs placebo	1,16 (1,02; 1,32), 0,03
Kishi 2020b [#]	RR	BRE vs placebo	1,19 (1,09; 1,30)
Reyad 2020	RR	BRE vs placebo	1,31 (1,19; 1,43) <0,00001
CGI-S			
Miura 2021	SMD	BRE vs placebo	-0,22 (-0,31; -0,12), <0,001
Kishi 2018	SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,25 (-0,42; -0,08), 0,004
		BRE 2 mg vs placebo	-0,22 (-0,35; -0,10), 0,0005
Reyad 2020	MD	BRE vs placebo	-0,23 (95% CI -0,31 do -0,15), <0,00001
CGI-I			
Kishi 2018	SMD	BRE 4 mg vs placebo	-0,28 (-0,49; -0,07), 0,008
		BRE 2 mg vs placebo	-0,29 (-0,42; -0,16), <0,0001
Reyad 2020	MD	BRE vs placebo	-0,20 (-0,34; -0,06) 0,005
Funkcjonowanie społeczne/ogólne			
Huhn 2019	SMD	BRE vs placebo	-0,25 (-0,38; -0,12)
Leucht 2017	SMD	BRE vs placebo	-0,23 (-0,45; -0,01)
Miura 2021	SMD	BRE vs placebo	-0,27 (-0,41; -0,13), <0,001

*RR większe niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR mniejsze niż 1 faworyzuje placebo.

*MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

[#] wartości RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.3 i 19.4.

BRE – brekspiprazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 49. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa dla porównania BRE vs placebo.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Wynik BRE vs placebo, (95% CI)**
Przyrost masy ciała	Huhn 2019	MD	0,70 (-0,05; 1,45)
	Leucht 2017	SMD	0,27 (0,09; 0,46)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Wynik BRE vs placebo, (95% CI)*#	
	Pillinger 2020b	MD	0,88 (0,06; 1,69)	
	Kishi 2020b	RR	2,14 (1,35; 3,42)	
	Reyad 2020	RR	2,74 (2,16; 3,48), <0,00001	
Przyrost masy ciała ≥7%	Huhn 2019	RR	2,81 (1,74; 4,26)	
	Kishi 2018	RR	4 mg	2,51 (1,42; 4,42), 0,001
			2 mg	2,73 (1,56; 4,78), 0,0004
Akatyzyja	Huhn 2019	RR	1,35 (0,80; 2,08)	
	Kishi 2018	RR	4 mg	1,26 (0,55; 2,89), 0,58
			2 mg	0,85 (0,40; 1,79), 0,67
	Kishi 2020b	RR	1,01 (0,63; 1,69)	
	Reyad 2020	RR	1,72 (1,38; 2,14), <0,00001	
Schizofrenia	Kishi 2018	RR	4 mg	0,71 (0,51; 0,99), 0,04
			2 mg	0,50 (0,35; 0,77), 0,0003
	Kishi 2020b	RR	0,57 (0,37; 0,85)	
	Senność	Kishi 2018	RR	4 mg
2 mg				0,79 (0,31; 1,96), 0,61
Kishi 2020b		RR	0,75 (0,40; 1,40)	
Reyad 2020		RR	1,87 (1,30; 2,71), 0,0008	
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych	Kishi 2020b	RR	0,98 (0,57; 1,60)	
Bezsenność	Kishi 2018	RR	4 mg	0,97 (0,66; 1,42), 0,87
			2 mg	0,88 (0,60; 1,30), 0,53
	Kishi 2020b	RR	0,89 (0,62; 1,26)	
	Reyad 2020	RR	0,96 (0,80; 1,16), 0,7	
Ból głowy	Kishi 2018	RR	4 mg	0,94 (0,53; 1,68), 0,83
			2 mg	1,00 (0,63; 1,60), 0,99
	Kishi 2020b	RR	0,94 (0,68; 1,34)	
	Reyad 2020	RR	0,89 (0,76; 1,05), 0,18	
Biegunka	Kishi 2020b	RR	0,72 (0,21; 2,16)	
Zaparcia	Kishi 2020b	RR	0,59 (0,21; 1,59)	
Nudności	Kishi 2020b	RR	1,55 (0,78; 3,38)	
Wymioty	Kishi 2020b	RR	1,17 (0,49; 2,84)	
Zawroty głowy	Kishi 2020b	RR	1,48 (0,46; 4,92)	
Pobudzenie	Kishi 2020b	RR	0,72 (0,36; 1,32)	
Niepokój	Kishi 2020b	RR	0,66 (0,30; 1,39)	
Niespokojny nastrój	Kishi 2020b	RR	0,46 (0,05; 2,74)	

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara		Wynik BRE vs placebo, (95% CI)*#
Stosowanie leków anksjolitycznych	Kishi 2020b	RR		1,03 (0,88; 1,22)
Sedacja	Huhn 2019	RR		1,64 (0,91; 2,38)
	Luecht 2017	RR		0,81 (0,36; 1,88)
Co najmniej jedno działanie niepożądane	Kishi 2018	RR	4 mg	0,96 (0,81; 1,14), 0,64
			2 mg	0,95 (0,86; 1,05), 0,31
	Kishi 2020b	RR		0,97 (0,88; 1,06)
Zmiana w poziomie prolaktyny	Huhn 2019	MD		0,95 (-3,64; 5,62)
	Luecht 2017#	MD		0,13 (-0,22; 0,47)
Wydłużenie odstępu QTc	Huhn 2019	MD		-1,46 (-4,71; 1,81)
	Luecht 2017#	MD		0,03 (-0,12; 0,18)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	Huhn 2019	RR		1,60 (0,80; 2,63)
	Leucht 2017#	RR		1,15 (0,46; 2,96)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym	Huhn 2019	RR		0,72 (0,31; 1,38)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	Pillinger 2020b	MD		0,05 (-0,06; 0,17)
Wzrost stężenia frakcji LDL	Pillinger 2020b	MD		0,04 (-0,03; 0,10)
Wzrost stężenia frakcji HDL	Pillinger 2020b	MD		0,05 (0,00; 0,10)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	Pillinger 2020b	MD		-0,01 (-0,10; 0,08)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	Pillinger 2020b	MD		0,04 (-0,21; 0,29)
Agitacja (niepokój psychoruchowy)	Kishi 2018	RR	4 mg	0,82 (0,50; 1,35), 0,44
			2 mg	0,85 (0,41; 1,74), 0,65
Poważne zdarzenie niepożądane	Kishi 2018	RR	4 mg	0,47 (0,22; 1,00), 0,05
			2 mg	0,60 (0,30; 1,20), 0,15
Zgon	Kishi 2018	RR	4 mg	0,47 (0,22; 1,00), 0,05
			2 mg	W żadnej z grup nie odnotowano zgonów

*MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

*RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

wartości RR zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.3.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Wynik BRE vs placebo, (95% CI)*#
---------------	-------------	-------	----------------------------------

BRE – brekspiprazol; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

5.1.2 Ranking preparatów

Tab. 50. Ranking preparatów w oparciu o porównania vs placebo – skala PANSS.

Wektor	Skala PANSS					
	Huhn 2019		Leucht 2017 [#]		Miura 2021	
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS/BPRS, SMD* (95% CI)						
↓	OLA	-0,56 (-0,62; -0,50)	RYS	-0,58 (-0,68; -0,47)	OLA	-0,54 (-0,68; -0,41), <0,001
	RYS	-0,55 (-0,62; -0,48)	OLA	-0,55 (-0,65; -0,46)	KAR	-0,40 (-0,59; -0,20), <0,001
	ARY	-0,41 (-0,50; -0,32)	ARY	-0,39 (-0,53; -0,26)	ARY	-0,39 (-0,62; -0,16), 0,001
	LUR	-0,36 (-0,48; -0,24)	LUR	-0,35 (-0,49; 0,21)	RYS	-0,38 (-0,54; -0,21), <0,001
	KAR	-0,34 (-0,49; -0,20)	KAR	-0,35 (-0,52; -0,17)	LUR	-0,33 (-0,52; -0,13), 0,001
	BRE	-0,26 (-0,39; -0,12)	BRE	-0,27 (-0,48; -0,06)	BRE	-0,26 (-0,36; -0,16), <0,001
Redukcja objawów pozytywnych, SMD* (95% CI)						
↓	RYS	-0,61 (-0,68; -0,54)	RYS	-0,63 (-0,73; -0,54)	RYS	-0,53 (-0,70; -0,37), <0,001
	OLA	-0,53 (-0,60; -0,46)	OLA	-0,52 (-0,61; -0,43)	OLA	-0,51 (-0,62; -0,39), <0,001
	ARY	-0,38 (-0,48; -0,28)	ARY	-0,35 (-0,46; -0,24)	LUR	-0,35 (-0,52; -0,18), <0,001
	LUR	-0,33 (-0,45; -0,20)	LUR	-0,33 (-0,46; -0,21)	ARY	-0,34 (-0,57; -0,12), 0,003
	KAR	-0,30 (-0,45; -0,16)	KAR	-0,30 (-0,17; -0,44)	KAR	-0,31 (-0,51; -0,11), 0,002
	BRE	-0,17 (-0,31; -0,04)	BRE	-0,19 (-0,36; -0,02)	BRE	-0,17 (-0,33; -0,01), 0,043
Redukcja objawów negatywnych, SMD* (95% CI)						
↓	OLA	-0,45 (-0,51; -0,39)	OLA	-0,46 (-0,54; -0,37)	OLA	-0,40 (-0,57; -0,23), <0,001
	RYS	-0,37 (-0,43; -0,31)	RYS	-0,42 (-0,51; -0,33)	KAR	-0,32 (-0,56; -0,12), 0,002
	ARY	-0,33 (-0,41; -0,24)	KAR	-0,33 (-0,46; -0,20)	ARY	-0,28 (-0,51; -0,05), 0,016
	KAR	-0,32 (-0,44; -0,20)	ARY	-0,32 (-0,43; -0,22)	LUR	-0,26 (-0,43; -0,09), 0,002

Wektor	Skala PANSS					
	Huhn 2019		Leucht 2017 [#]		Miura 2021	
	LUR	-0,29 (-0,39; -0,18)	LUR	-0,29 (-0,40; -0,17)	BRE	-0,24 (-0,34; -0,14), <0,001
	BRE	-0,25 (-0,36; -0,14)	BRE	-0,25 (-0,41; -0,1)	RYS	-0,22 (-0,40; -0,04), 0,019
Redukcja objawów depresyjnych, SMD* (95% CI)						
↓	OLA	-0,37 (-0,46; -0,29)	ARY	-0,40 (-0,72; -0,10)	ARY	-0,40 (-0,61; -0,18), <0,001
	ARY	-0,40 (-0,69; -0,10)	KAR	-0,37 (-0,66; -0,08)	KAR	-0,36 (-0,56; -0,17), <0,001
	KAR	-0,36 (-0,63; -0,09)	OLA	-0,35 (-0,46; -0,24)	OLA	-0,31 (-0,43; -0,19), <0,001
	RYS	-0,23 (-0,34; -0,11)	BRE	-0,20 (-0,39; 0,00)	RYS	-0,24 (-0,43; 0,05), 0,016
	LUR	-0,20 (-0,32; -0,09)	LUR	-0,18 (-0,31; -0,05)	LUR	-0,21 (-0,38; -0,04), 0,016
	BRE	-0,16 (-0,29; -0,03)	RYS	0,05 (-0,28; 0,36)	BRE	-0,19 (-0,29; -0,08), <0,001
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR* (95% CI)						
↓	OLA	0,69 (0,65; 0,74)	RYS	0,72 (0,66; 0,79)	ARY	0,66 (0,47; 0,93), 0,017
	RYS	0,82 (0,80; 0,85)	OLA	0,74 (0,68; 0,81)	OLA	0,67 (0,56; 0,81), <0,001
	ARY	0,80 (0,73; 0,86)	ARY	0,78 (0,68; 0,87)	RYS	0,79 (0,49; 1,26), 0,320
	LUR	0,88 (0,80; 0,96)	BRE	0,85 (0,71; 1,03)	BRE	0,85 (0,72; 0,99), 0,036
	BRE	0,89 (0,80; 0,98)	LUR	0,87 (0,77; 0,97)	LUR	0,86 (0,74; 1,01), 0,062
	KAR	0,93 (0,83; 1,02)	KAR	0,92 (0,79; 1,06)	KAR	0,94 (0,73; 1,21), 0,621

Wektor	Skala PANSS					
	Huhn 2019		Leucht 2017 [#]		Miura 2021	
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR* (95% CI)						
↓	RYS	0,44 (0,40; 0,49)	RYS	0,36 (0,29; 0,44)	ARY	0,40 (0,18; 0,89), 0,024
	OLA	0,38 (0,32; 0,45)	OLA	0,50 (0,41; 0,61)	RYS	0,40 (0,23; 0,70), 0,001
	LUR	0,55 (0,41; 0,71)	ARY	0,56 (0,42; 0,73)	OLA	0,42 (0,33; 0,54), <0,001
	ARY	0,56 (0,42; 0,71)	LUR	0,56 (0,44; 0,73)	LUR	0,55 (0,43; 0,71), <0,001
	KAR	0,71 (0,50; 0,97)	KAR	0,69 (0,51; 0,96)	KAR	0,71 (0,42; 1,22), 0,212
	BRE	0,75 (0,52; 1,02)	BRE	0,73 (0,47; 1,14)	BRE	0,73 (0,52; 1,02), 0,063
Przerwanie leczenia z powodu braku tolerancji, RR* (95% CI)						
↓		b.d.		b.d.	BRE	0,70 (0,49; 1,01), 0,055
		b.d.		b.d.	ARY	0,83 (0,42; 1,62), 0,584
		b.d.		b.d.	KAR	1,01 (0,58; 1,74), 0,973
		b.d.		b.d.	OLA	1,04 (0,65; 1,66), 0,867
		b.d.		b.d.	LUR	1,13 (0,74; 1,72), 0,563
		b.d.		b.d.	RYS	1,43 (0,52; 3,92), 0,483
Funkcjonowanie społeczne, SMD* (95% CI)						
↓	OLA	-0,53 (-0,73; -0,33)	LUR	-0,45 (-0,83; -0,06)		b.d.
	LUR	-0,44 (-0,72; -0,16)	OLA	-0,43 (-0,69; -0,15)		b.d.
	BRE	-0,25 (-0,38; -0,12)	RYS	-0,38 (-0,82; 0,05)		b.d.
	ARY	-0,23 (-0,55; 0,09)	BRE	-0,23 (-0,45; -0,01)		b.d.
	RYS	0,10 (-0,33; 0,52)	ARY	-0,22 (-0,63; 0,19)		b.d.
Odpowiedź na leczenie, RR[§] (95% CI)						
↓	OLA	1,23 (1,19; 1,26)	OLA	2,17 (1,74; 2,77)		b.d.

Wektor	Skala PANSS					
	Huhn 2019		Leucht 2017 [#]		Miura 2021	
	RYS	1,48 (1,34; 1,66)	RYS	1,90 (1,52; 2,41)		b.d.
	ARY	1,18 (1,12; 1,23)	LUR	1,63 (1,27; 2,13)		b.d.
	KAR	1,16 (1,04; 1,23)	ARY	1,62 (1,29; 2,04)		b.d.
	LUR	1,13 (1,04; 1,20)	KAR	1,42 (1,05; 1,94)		b.d.
	BRE	1,11 (1,01; 1,19)	BRE	1,33 (0,94; 1,88)		b.d.
CGI-S, SMD* (95% CI)						
↓		b.d.		b.d.	RYS	-0,42 (-0,61; -0,23), <0,001
		b.d.		b.d.	KAR	-0,37 (-0,56; -0,17), <0,001
		b.d.		b.d.	LUR	-0,34 (-0,50; -0,17); <0,001
		b.d.		b.d.	ARY	-0,33 (-0,56; -0,10), 0,005
		b.d.		b.d.	OLA	-0,29 (-0,50; -0,08), 0,007
		b.d.		b.d.	BRE	-0,22 (-0,31; -0,12), <0,001
Ogólne funkcjonowanie, SMD (95% CI), p						
↓		b.d.		b.d.	LUR	-0,45 (-0,68; -0,22), <0,001
		b.d.		b.d.	RYS	-0,37 (-0,61; -0,22), <0,001
		b.d.		b.d.	OLA	-0,36 (-0,65; -0,07), 0,017
		b.d.		b.d.	BRE	-0,27 (-0,41; -0,13), <0,001
Skala ogólnych objawów psychopatologicznych PANSS, SMD (95% CI), p						
↓		b.d.		b.d.	OLA	-0,49 (-0,70; -0,27), <0,001
		b.d.		b.d.	KAR	-0,45 (-0,65; -0,25), <0,001
		b.d.		b.d.	ARY	-0,44 (-0,67; -0,22), <0,001
		b.d.		b.d.	RYS	-0,34 (-0,60; -0,08), 0,011

Wektor	Skala PANSS					
	Huhn 2019		Leucht 2017 [#]		Miura 2021	
		b.d.		b.d.	BRE	-0,20 (-0,42; 0,03), 0,086
		b.d.		b.d.	LUR	-0,08 (-0,29; 0,13), 0,468

*SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

*RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

§ RR większe niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR mniejsze niż 1 faworyzuje placebo.

wartości RR/SMD zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.2

ARY – arypiprazol; BRE – breksipiprazol; CI – przedział ufności; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; KAR – karpiprazyna; LUR – lurazydon; OLA – olanzapina; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 51. Punkty bezpieczeństwa – ranking preparatów vs placebo.

	Opracowanie					
	Huhn 2019		Luecht 2017 [#]		Pillinger 2020b	
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)						
↓	LUR	0,32 (-0,22; 0,87)	LUR	0,12 (0,00; 0,24)	ARY	0,34 (-0,16; 0,84)
	ARY	0,48 (-0,05; 1,01)	ARY	0,18 (0,04; 0,32)	LUR	0,48 (-0,01; 0,97)
	BRE	0,70 (-0,05; 1,45)	KAR	0,23 (0,06; 0,39)	KAR	0,66 (-0,35; 1,66)
	KAR	0,73 (-0,06; 1,52)	BRE	0,27 (0,09; 0,46)	BRE	0,88 (0,06; 1,69)
	RYS	1,44 (1,05; 1,83)	RYS	0,45 (0,33; 0,56)	RYS i PAL	1,28 (0,98; 1,59)
	OLA	2,78 (2,44; 3,13)	OLA	0,70 (0,59; 0,81)	OLA	2,73 (2,38; 3,07)
≥7% przyrost masy ciała, RR (95% CI)						
↓	KAR	1,16 (0,66; 1,88)		b.d.		b.d.

Opracowanie					
Huhn 2019		Luecht 2017 [#]		Pillinger 2020b	
LUR	1,23 (0,78; 1,80)		b.d.		b.d.
ARY	1,86 (1,25; 2,62)		b.d.		b.d.
BRE	2,81 (1,74; 4,26)		b.d.		b.d.
RYS	3,64 (2,76; 4,95)		b.d.		b.d.
OLA	5,61 (4,45; 6,86)		b.d.		b.d.
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, RR (95% CI)					
↓	OLA	1,02 (0,79; 1,30)	OLA	1,11 (0,77; 1,59)	b.d.
	ARY	1,32 (0,90; 1,82)	BRE	1,15 (0,46; 2,96)	b.d.
	BRE	1,60 (0,80; 2,63)	ARY	1,24 (0,82; 1,87)	b.d.
	RYS	1,80 (1,40; 2,38)	RYS	1,83 (1,30; 2,60)	b.d.
	LUR	1,94 (1,42; 2,48)	LUR	2,13 (1,52; 3,01)	b.d.
↓	KAR	2,21 (1,18; 3,37)	KAR	2,39 (1,23; 4,86)	b.d.
Akatyzja, RR (95% CI)					
↓	OLA	0,99 (0,70; 1,34)		b.d.	b.d.
	BRE	1,35 (0,80; 2,08)		b.d.	b.d.
	ARY	1,95 (1,30; 2,74)		b.d.	b.d.
	RYS	2,73 (2,00; 3,98)		b.d.	b.d.
	KAR	3,16 (2,02; 4,56)		b.d.	b.d.
↓	LUR	3,93 (2,70; 5,38)		b.d.	b.d.
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)					
↓	ARY	-7,10 (-11,17; -3,09)	ARY	-0,35 (-0,59; -0,11)	b.d.
↓	KAR	-3,19 (-9,21; 2,80)	KAR	-0,16 (-0,48; 0,15)	b.d.

Opracowanie						
Huhn 2019			Luecht 2017 [#]		Pillinger 2020b	
	BRE	0,95 (-3,64; 5,62)	BRE	0,13 (-0,22; 0,47)		b.d.
	OLA	4,47 (1,60; 7,38)	OLA	0,18 (0; 0,35)		b.d.
	LUR	7,04 (3,03; 11,05)	LUR	0,31 (0,09; 0,53)		b.d.
	RYS	37,98 (34,64; 41,38)	RYS	1,18 (0,98; 1,37)		b.d.
Wydłużenie odstępu QTc, MD (95% CI)						
↓	LUR	-2,21 (-4,54; 0,15)	LUR	-0,11 (-0,22; 0,00)		b.d.
	BRE	-1,46 (-4,71; 1,81)	KAR	-0,05 (-0,25; 0,15)		b.d.
	KAR	-1,45 (-6,20; 3,20)	ARY	-0,03 (-0,18; 0,12)		b.d.
	ARY	-0,43 (-3,62; 2,77)	BRE	0,03 (-0,12; 0,18)		b.d.
	OLA	4,29 (1,91; 6,68)	OLA	0,13 (-0,03; 0,28)		b.d.
	RYS	4,77 (2,68; 6,87)	RYS	0,21 (0,09; 0,34)		b.d.
Sedacja, RR (95% CI)						
↓	KAR	1,12 (0,70; 1,59)	BRE	0,81 (0,36; 1,88)		b.d.
	ARY	1,46 (1,11; 1,83)	KAR	1,08 (0,55; 2,15)		b.d.
	BRE	1,64 (0,91; 2,38)	ARY	1,73 (1,05; 2,97)		b.d.
	LUR	1,75 (1,38; 2,11)	LUR	2,09 (1,35; 3,39)		b.d.
	RYS	2,03 (1,67; 2,51)	RYS	2,12 (1,45; 3,16)		b.d.
	OLA	2,17 (1,93; 2,40)	OLA	2,78 (2,03; 3,96)		b.d.
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CI)						
↓	BRE	0,72 (0,31; 1,38)		b.d.		b.d.
	LUR	1,14 (0,68; 1,76)		b.d.		b.d.
	ARY	1,30 (0,83; 1,90)		b.d.		b.d.

Opracowanie						
Huhn 2019			Luecht 2017 [#]		Pillinger 2020b	
	RYS	1,31 (1,03; 1,72)		b.d.		b.d.
	KAR	1,45 (0,84; 2,29)		b.d.		b.d.
	OLA	1,94 (1,46; 2,48)		b.d.		b.d.
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, MD (95% CI)						
↓		b.d.		b.d.	KAR	-0,09 (-0,24; 0,07)
		b.d.		b.d.	LUR	-0,03 (-0,15; 0,09)
		b.d.		b.d.	BRE	0,05 (-0,06; 0,17)
		b.d.		b.d.	ARY	0,06 (-0,05; 0,15)
		b.d.		b.d.	RYS i PAL	0,06 (-0,03; 0,15)
		b.d.		b.d.	OLA	0,40 (0,31; 0,49)
Wzrost stężenia frakcji LDL, MD (95% CI)						
↓		b.d.		b.d.	KAR	-0,13 (-0,21; -0,05)
		b.d.		b.d.	LUR	-0,05 (-0,14; 0,04)
		b.d.		b.d.	RYS i PAL	0,01 (-0,05; 0,07)
		b.d.		b.d.	ARY	0,00 (-0,07; 0,07)
		b.d.		b.d.	BRE	0,04 (-0,03; 0,10)
		b.d.		b.d.	OLA	0,20 (0,14; 0,26)
Wzrost stężenia frakcji HDL, MD (95% CI)						
↓		b.d.		b.d.	OLA	-0,01 (-0,10; 0,08)
		b.d.		b.d.	LUR	0,00 (-0,14; 0,13)
		b.d.		b.d.	KAR	0,01 (-0,13; 0,14)
		b.d.		b.d.	RYS i PAL	0,02 (-0,07; 0,11)

Opracowanie					
Huhn 2019		Luecht 2017 [#]		Pillinger 2020b	
	b.d.		b.d.	ARY	0,04 (-0,04; 0,12)
	b.d.		b.d.	BRE	0,46 (0,37; 0,55)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów, MD (95% CI)					
↓	b.d.		b.d.	BRE	-0,01 (-0,10; 0,08)
	b.d.		b.d.	LUR	0,00 (-0,14; 0,13)
	b.d.		b.d.	KAR	0,01 (-0,13; 0,14)
	b.d.		b.d.	ARY	0,02 (-0,07; 0,11)
	b.d.		b.d.	RYS i PAL	0,04 (-0,04; 0,12)
	b.d.		b.d.	OLA	0,46 (0,37; 0,55)
Wzrost poziomu glukozy we krwi, MD (95% CI)					
↓	b.d.		b.d.	LUR	-0,29 (-0,55; -0,03)
	b.d.		b.d.	BRE	0,04 (-0,21; 0,29)
	b.d.		b.d.	RYS i PAL	0,08 (-0,06; 0,22)
	b.d.		b.d.	ARY	0,13 (-0,05; 0,31)
	b.d.		b.d.	OLA	0,20 (-0,04; 0,37)
	b.d.		b.d.	KAR	0,26 (-0,05; 0,58)

*SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo.

*RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[#] wartości RR/SMD zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.2

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; LUR - lurazydon; OLA – olanzapina; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

5.1.3 Metaanaliza sieciowa

Tab. 52. Podsumowanie wyników porównania BRE vs ARY.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI) [#]
Skuteczność					
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	0,15 (-0,01; 0,32)
			BRE vs ARY	parami	0,09 (-0,33; 0,51)
Redukcja objawów pozytywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	0,21 (0,05; 0,37)
			BRE vs ARY	parami	0,26 (-0,15; 0,66)
Redukcja objawów negatywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	0,08 (-0,06; 0,21)
			BRE vs ARY	parami	-0,16 (-0,55; 0,22)
Redukcja objawów depresyjnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	0,24 (-0,08; 0,56)
Funkcjonowanie społeczne [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	-0,02 (-0,34; 0,31)
				parami	0,00 (-0,35; 0,35)
Odpowiedź na leczenie [§]	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,00 (0,88; 1,12)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [¶]	Huhn 2019	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,10 (0,98; 1,27)
				parami	1,28 (0,79; 2,08)
	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,03 (0,88; 1,24)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności [¶]	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,22 (0,77; 1,99)
Przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych [¶]	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,97 (0,60; 1,61)
Bezpieczeństwo[¶]					
Przyrost masy ciała	Huhn 2019	MD	BRE vs ARY	sieciowa	0,68 (-0,2; 1,56)
			BRE vs ARY	parami	0,91 (-0,48; 2,3)
	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,01 (0,54; 1,85)
	Pillinger 2020b	MD	BRE vs ARY	sieciowa	0,53 (-0,37; 1,43)
	Reyad 2020	RR	BRE vs ARY	parami	1,22 (0,64; 2,35), 0,55
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	Huhn 2019	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,06 (0,57; 2,63)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI) [#]
Akatyzyza	Huhn 2019	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,64 (0,38; 1,25)
			BRE vs ARY	parami	1,39 (0,27; 7,03)
	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,70 (0,39; 1,34)
Zmiana w poziomie prolaktyny	Huhn 2019	MD	BRE vs ARY	sieciowa	8,05 (2,88; 13,28)
			BRE vs ARY	parami	4,65 (-3,77; 13,08)
Wydłużenie odcinka QTc	Huhn 2019	MD	BRE vs ARY	sieciowa	-1,03 (-5,61; 3,49)
Sedacja	Huhn 2019	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,01 (0,61; 2,17)
			BRE vs ARY	parami	0,83 (0,14; 4,76)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym [§]	Huhn 2019	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,5 (0,27; 1,19)
Schizofrenia [§]	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,64 (0,32; 1,29)
Co najmniej jedno działanie niepożądane	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,92 (0,81; 1,04)
Pobudzenie	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,82 (0,36; 1,80)
Niepokój	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,69 (0,30; 1,61)
Niespokojny nastrój	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,33 (0,01; 4,04)
Stosowanie leków anksjolitycznych	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,94 (0,75; 1,19)
Bezsенność	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,93 (0,59; 1,45)
Senność	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,57 (0,26; 1,25)
Objawy pozapiramidowe	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,80 (0,44; 1,39)
Zawroty głowy	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,27 (0,30; 6,36)
Ból głowy	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,89 (0,61; 1,38)
Biegunka	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,94 (0,24; 3,25)
Zaparcia	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,46 (0,16; 1,30)
Nudności	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,10 (0,52; 2,63)
Wymioty	Kishi 2020b	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,99 (0,40; 2,78)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	Pillinger 2020b	MD	BRE vs ARY	sieciowa	0,01 (-0,14; 0,15)
Wzrost stężenia frakcji LDL	Pillinger 2020b	MD	BRE vs ARY	sieciowa	0,04 (-0,05; 0,13)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI) [#]
Wzrost stężenia frakcji HDL [®]	Pillinger 2020b	MD	BRE vs ARY	sieciowa	0,01 (-0,05; 0,07)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	Pillinger 2020b	MD	BRE vs ARY	sieciowa	-0,03 (-0,16; 0,09)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	Pillinger 2020b	MD	BRE vs ARY	sieciowa	-0,09 (-0,38; 0,20)

[§]SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[‡]SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje leczenie komparatorem. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

[®] MD większe niż 0 faworyzuje BRE, natomiast MD mniejsze niż 0 faworyzuje komparator.

* autorzy nie raportowali wartości p-value

[#]niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1, 19.4 i 19.6

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 53. Podsumowanie wyników porównania BRE vs OLA.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) [#]
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs OLA	0,30 (0,15; 0,45)
Redukcja objawów pozytywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs OLA	0,36 (0,21; 0,51)
Redukcja objawów negatywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs OLA	0,2 (0,08; 0,32)
Redukcja objawów depresyjnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs OLA	0,21 (0,06; 0,37)
Funkcjonowanie społeczne [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs OLA	0,28 (0,04; 0,52)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [‡]	Huhn 2019	RR	BRE vs OLA	1,19 (1,09; 1,27)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) #
---------------	-------------	-------	------------	-------------------

⁵ SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

^æ RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; OLA - olanzapina; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych ; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 54. Podsumowanie wyników porównania BRE vs RYS.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) #
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS ⁵	Huhn 2019	SMD	BRE vs RYS	0,29 (0,14; 0,45)
Redukcja objawów pozytywnych ⁵	Huhn 2019	SMD	BRE vs RYS	0,44 (0,29; 0,59)
Redukcja objawów negatywnych ⁵	Huhn 2019	SMD	BRE vs RYS	0,12 (0,00; 0,24)
Redukcja objawów depresyjnych ⁵	Huhn 2019	SMD	BRE vs RYS	0,07 (-0,11; 0,24)
Funkcjonowanie społeczne ⁵	Huhn 2019	SMD	BRE vs RYS	-0,35 (-0,77; 0,08)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny ^æ	Huhn 2019	RR	BRE vs RYS	1,12 (0,01; 1,20)

⁵ SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

^æ RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; MD – średnia różnica; PANSS

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) #
---------------	-------------	-------	------------	-------------------

– skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; RYS- rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 55. Podsumowanie wyników porównania BRE vs LUR.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) #
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs LUR	0,11 (-0,07; 0,29)
Redukcja objawów pozytywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs LUR	0,16 (-0,03; 0,34)
Redukcja objawów negatywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs LUR	0,04 (-0,11; 0,19)
Redukcja objawów depresyjnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs LUR	0,04 (-0,13; 0,22)
Funkcjonowanie społeczne [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs LUR	0,20 (-0,13; 0,51)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [¶]	Huhn 2019	RR	BRE vs LUR	1,02 (0,89; 1,12)

[§] SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[¶] RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator

[#] niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; LUR – lurazydon; MD – średnia różnica; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 56. Podsumowanie wyników porównania BRE vs KAR.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) #
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs KAR	0,09 (-0,11; 0,29)
Redukcja objawów pozytywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs KAR	0,13 (-0,06; 0,32)
Redukcja objawów negatywnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs KAR	0,07 (-0,09; 0,23)
Redukcja objawów depresyjnych [§]	Huhn 2019	SMD	BRE vs KAR	0,20 (-0,10; 0,50)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [¶]	Huhn 2019	RR	BRE vs KAR	0,97 (0,84; 1,09)

[§] SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[¶] RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – breksipirazol; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 57. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs OLA.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # [§]
Przyrost masy ciała	Pillinger 2020b	MD	BRE vs OLA	-1,85 (-2,73; -0,97)
	Huhn 2019		BRE vs OLA	-1,57 (-2,43; -0,73)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	Huhn 2019	RR	BRE vs OLA	1,59 (0,74; 2,63)
Akatyzja	Huhn 2019	RR	BRE vs OLA	1,41 (0,76; 2,33)
Zmiana w poziomie prolaktyny	Huhn 2019	MD	BRE vs OLA	-3,52 (-8,95; 1,86)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # [§]
Wydłużenie odcinka QTc	Huhn 2019	MD	BRE vs OLA	-5,75 (-9,78; -1,73)
Sedacja	Huhn 2019	RR	BRE vs OLA	0,66 (0,32; 1,15)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym	Huhn 2019	RR	BRE vs OLA	0,36 (0,15; 0,73)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	Pillinger 2020b	MD	BRE vs OLA	-0,35 (-0,49; -0,21)
Wzrost stężenia frakcji LDL	Pillinger 2020b	MD	BRE vs OLA	-0,16 (-0,25; -0,08)
Wzrost stężenia frakcji HDL [®]	Pillinger 2020b	MD	BRE vs OLA	0,06 (0,00; 0,12)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	Pillinger 2020b	MD	BRE vs OLA	-0,48 (-0,60; -0,35)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	Pillinger 2020b	MD	BRE vs OLA	-0,16 (-0,46; 0,13)

[§]MD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

[®] MD większe niż 0 faworyzuje BRE, natomiast MD mniejsze niż 0 faworyzuje komparator.

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – breksipirazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; RR – współczynnik ryzyka.

Tab. 58. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs RYS.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # [§]
Przyrost masy ciała	Huhn 2019	MD	BRE vs RYS	-0,24 (-1,1; 0,62)
	Pillinger 2020b	MD	BRE vs RYS i PAL	-0,41 (-1,27; 0,45)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	Huhn 2019	RR	BRE vs RYS	0,93 (0,41; 1,68)
Akatyzja	Huhn 2019	RR	BRE vs RYS	0,5 (0,26; 0,85)
Zmiana w poziomie prolaktyny	Huhn 2019	MD	BRE vs RYS	-37,03 (-42,56; -31,51)
Wydłużenie odcinka QTc	Huhn 2019	MD	BRE vs RYS	-6,23 (-10,1; -2,44)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # §
Sedacja	Huhn 2019	RR	BRE vs RYS	0,87 (0,43; 1,46)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym	Huhn 2019	RR	BRE vs RYS	0,55 (0,23; 1,07)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	Pillinger 2020b	MD	BRE vs RYS i PAL	-0,01 (-0,15; 0,13)
Wzrost stężenia frakcji LDL	Pillinger 2020b	MD	BRE vs RYS i PAL	0,03 (-0,06; 0,11)
Wzrost stężenia frakcji HDL®	Pillinger 2020b	MD	BRE vs RYS i PAL	0,04 (-0,02; 0,10)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	Pillinger 2020b	MD	BRE vs RYS i PAL	-0,05 (-0,17; 0,07)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	Pillinger 2020b	MD	BRE vs RYS i PAL	-0,04 (-0,33; 0,24)

§ MD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

® MD większe niż 0 faworyzuje BRE, natomiast MD mniejsze niż 0 faworyzuje komparator.

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon.

Tab. 59. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs LUR.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) #§
Przyrost masy ciała	Pillinger 2020b	MD	BRE vs LUR	0,39 (-0,56; 1,34)
	Huhn 2019		BRE vs LUR	0,89 (-0,06; 1,84)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	Huhn 2019	RR	BRE vs LUR	0,82 (0,34; 1,56)
Akatyzja	Huhn 2019	RR	BRE vs LUR	0,31 (0,14; 0,57)
Zmiana w poziomie prolaktyny	Huhn 2019	MD	BRE vs LUR	-6,09 (-12,24; -0,03)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # [§]
Wydłużenie odcinka QTc	Huhn 2019	MD	BRE vs LUR	0,75 (-3,32; 4,7)
Sedacja	Huhn 2019	RR	BRE vs LUR	0,92 (0,43; 1,57)
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym	Huhn 2019	RR	BRE vs LUR	0,68 (0,26; 1,40)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	Pillinger 2020b	MD	BRE vs LUR	0,09 (-0,08; 0,25)
Wzrost stężenia frakcji LDL	Pillinger 2020b	MD	BRE vs LUR	0,09 (-0,02; 0,20)
Wzrost stężenia frakcji HDL [®]	Pillinger 2020b	MD	BRE vs LUR	0,03 (-0,06; 0,12)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	Pillinger 2020b	MD	BRE vs LUR	-0,01 (-0,17; 0,15)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	Pillinger 2020b	MD	BRE vs LUR	0,33 (-0,03; 0,69)

[§]MD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

[®] MD większe niż 0 faworyzuje BRE, natomiast MD mniejsze niż 0 faworyzuje komparator.

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – breksipirazol; CI – przedział ufności; LUR – lurazydon; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka.

Tab. 60. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs KAR.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # [§]
Przyrost masy ciała	Huhn 2019	MD	BRE vs KAR	0,47 (-0,6; 1,55)
	Pillinger 2020b	MD	BRE vs KAR	0,22 (-1,06; 1,50)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich	Huhn 2019	RR	BRE vs KAR	0,76 (0,23; 1,64)
Akatyzja	Huhn 2019	RR	BRE vs KAR	0,41 (0,19; 0,78)
Zmiana w poziomie prolaktyny	Huhn 2019	MD	BRE vs KAR	4,14 (-3,17; 11,67)
Wydłużenie odcinka QTc	Huhn 2019	MD	BRE vs KAR	-1,01 (-6,69; 4,55)
Sedacja	Huhn 2019	RR	BRE vs KAR	1,54 (0,72; 2,44)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	Wynik, (95% CI) # §
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym	Huhn 2019	RR	BRE vs KAR	0,53 (0,19; 1,15)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	Pillinger 2020b	MD	BRE vs KAR	0,14 (-0,05; 0,33)
Wzrost stężenia frakcji LDL	Pillinger 2020b	MD	BRE vs KAR	0,16 (0,06; 0,26)
Wzrost stężenia frakcji HDL®	Pillinger 2020b	MD	BRE vs KAR	0,03 (-0,04; 0,11)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	Pillinger 2020b	MD	BRE vs KAR	-0,02 (-0,18; 0,15)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	Pillinger 2020b	MD	BRE vs KAR	-0,22 (-0,62; 0,18)

§ MD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

® MD większe niż 0 faworyzuje BRE, natomiast MD mniejsze niż 0 faworyzuje komparator.

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.1

BRE – brekspirazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; MD – średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka.

5.1.4 Porównanie dawek BRE 4 mg vs BRE 2 mg

Tab. 61. Podsumowanie BRE 4 mg vs BRE 2 mg.

Opracowanie	Porównanie	Opracowanie	Miara	Wynik [#] , (95% CI), p
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS [§]	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	Kishi 2018	SMD	0,00 (-0,19; 0,19), 0,98
		Reyad 2020	MD	-0,5 (-2,88; 1,87), 0,68
Redukcja objawów pozytywnych w podskali PANSS [§]	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	Kishi 2018	SMD	-0,01 (-0,23; 0,20), 0,91
		Reyad 2020	MD	-0,23 (-1,05; 0,59), 0,59

Opracowanie	Porównanie	Opracowanie	Miara	Wynik [#] , (95% CI), p
Redukcja objawów negatywnych w podskali PANSS [§]	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	Kishi 2018	SMD	0,01 (-0,12; 0,14), 0,90
		Reyad 2020	MD	0,18 (-0,43; 0,79), 0,56
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności [‡]	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	Kishi 2018	RR	0,72 (0,44; 1,15), 0,17
		Reyad 2020	RR	b.d.
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [‡]	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	Kishi 2018	RR	1,28 (0,85; 1,92), 0,23
		Reyad 2020	RR	1,28 (0,85; 1,92), 0,24

[§] SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

[‡] RR mniejsze niż 1 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator

[#] niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.7

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

5.2 Leczenie podtrzymujące schizofrenii

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa BRE w leczeniu podtrzymującym schizofrenii powoływano się na dwa porównania: Ostuzzi 2022 i Schneider-Thoma 2022. W opracowaniu Schneider-Thoma 2022 w porównaniach BRE vs placebo, za autorami, powoływano się zarówno na porównania parami jak i sieciowe, co wynikało z różnej jakości danych.

Na podstawie analizowanych opracowań wtórnych należy wnioskować, iż BRE wykazuje przewagę nad placebo w zakresie:

- zapobiegania nawrotom (Ostuzzi 2022, Schneider-Thoma 2022);

- zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, nazywanej też efektywnością (wg. Ostuzzi 2022, brak tegoż punktu końcowego w opracowaniu Schneider-Thoma 2022);
- funkcjonowania (Ostuzzi 2022; Schneider-Thoma 2022 porównanie parami, brak różnic wg. metaanalizy sieciowej);
- przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (wg. Schneider-Thoma 2022; na podstawie Ostuzzi 2022 nie wykazano statystycznie istotnych różnic).

W rankingach pod względem skuteczności BRE zajmował wysokie lub średnie pozycje, poza punktem końcowym objawy ogólne, gdzie zajął najniższą pozycję. Pod względem oceny częstości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny BRE plasuje się niżej niż OLA, ARY i RYS, ale wyżej niż LUR i KAR. BRE uzyskał mniej korzystne wyniki niż placebo pod względem przyrostu masy ciała według opracowania Schneider-Thoma 2022 porównanie sieciowe (w porównaniu parami i wg. Ostuzzi 2022 brak statystycznie istotnych różnic).

W porównaniu BRE vs komparatory:

- w przedstawionej w opracowaniu Ostuzzi 2022 metaanalizie BRE był bardziej skutecznym lekiem w porównaniu do wszystkich komparatorów, tj. OLA, KAR, LUR, ARY i RYS pod względem zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej („efektywność”);
- opracowanie Schneider-Thoma 2022 wskazuje na wyższość BRE nad RYS pod względem zmian w poziomie prolaktyny (brak wyników dla BRE w Ostuzzi 2022);
- wykazano wyższość BRE nad LUR i KAR pod względem oceny funkcjonowania;
- BRE okazał się gorzej tolerowanym lekiem w porównaniu do OLA pod względem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny.

5.2.1 Ranking preparatów vs placebo

Tab. 62. Ranking preparatów vs placebo.

	Ostuzzi 2022	Schneider-Thoma 2022
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI)		
↓	BRE	-4,27 (-5,13; -3,42)
	LUR	-1,71 (-2,26; -1,16)
	OLA	-0,76 (-1,03; -0,49)
	KAR	-0,68 (-1,22; -0,14)
		b.d.
		b.d.
		b.d.
		b.d.

		Ostuzzi 2022		Schneider-Thoma 2022	
	RYS	-0,68 (-0,99; -0,38)			b.d.
	ARY	-0,56 (-0,92; -0,20)			b.d.
Nawroty choroby, RR (95% CI)					
↓	OLA	0,27 (0,20; 0,35)		OLA	0,20 (0,09; 0,38)
	BRE	0,35 (0,17; 0,73)		RYS	0,29 (0,14; 0,49)
	ARY	0,39 (0,28; 0,53)		ARY	0,32 (0,14; 0,56)
	RYS	0,45 (0,33; 0,60)		BRE	0,48 (0,12; 0,95)
	KAR	0,56 (0,34; 0,95)		LUR	0,63 (0,25; 1,02)
	LUR	0,63 (0,41; 0,97)		KAR	0,65 (0,16; 1,14)
Objawy ogólne, SMD (95% CI)					
↓		b.d.		OLA	-0,93 (-1,31; -0,56)
		b.d.		RYS	-0,85 (-1,22; -0,49)
		b.d.		LUR	-0,52 (-0,92; -0,13)
		b.d.		ARY	-0,51 (-0,88; -0,13)
		b.d.		KAR	-0,49 (-1,01; 0,02)
		b.d.		BRE	-0,42 (-0,93; 0,09)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI)					
↓	BRE	1,92 (1,00; 2,85)		RYS [§]	0,76 (0,25; 1,3)
	OLA	1,30 (-0,34; 2,94)		KAR [#]	0,55 (0,14; 0,95)
	KAR	0,53 (-0,28; 1,34)		ARY [#]	0,49 (-0,01; 1)
	RYS	0,04 (-0,95; 1,03)		BRE [#]	0,35 (-0,06; 0,75)
	LUR	-0,24 (-1,14; 0,65)		LUR [#]	0,25 (-0,14; 0,63)

[§] Dla obu badań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par lek vs placebo z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej.

[#] Wartości SMD zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych. Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz.19.6. Wartości większe niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, wartości mniejsze niż 0 faworyzują placebo

Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują placebo (z wyjątkiem oceny funkcjonowania, patrz [#])

Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują placebo

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; LUR – luraszidon; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 63. Punkty bezpieczeństwa – ranking preparatów vs placebo.

		Ostuzzi 2022	Schneider-Thoma 2022	
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)				
↓	OLA	0,53 (0,44; 0,64)	OLA	0,35 (0,24; 0,47)
	ARY	0,70 (0,55; 0,89)	RYS	0,40 (0,28; 0,54)
	RYS	0,76 (0,62; 0,94)	ARY	0,60 (0,43; 0,76)
	BRE	0,94 (0,61; 1,43)	BRE	0,70 (0,39; 0,98)
	LUR	1,00 (0,71; 1,40)	KAR	0,80 (0,46; 1,07)
	KAR	1,11 (0,76; 1,63)		b.d.
Tolerancja na leczenie, RR (95% CI)				
↓	OLA	0,61 (0,41; 0,90)		b.d.
	KAR	0,89 (0,42; 1,87)		b.d.
	ARY	0,90 (0,55; 1,49)		b.d.
	RYS	0,91 (0,57; 1,44)		b.d.
	LUR	1,44 (0,65; 3,18)		b.d.
	BRE	2,16 (0,37; 12,61)		b.d.
Przyrost masy ciała, RR (95% CI) - Ostuzzi 2022; MD (95% CI) - Schneider-Thoma 2022				
↓	LUR	0,69 (0,34; 1,41)	ARY	-0,39 (-1,32; 0,54)
	KAR	0,75 (0,41; 1,39)	KAR	0,19 (-1,25; 1,63)
	RYS	1,48 (0,96; 2,28)	LUR	0,44 (-0,35; 1,23)
	ARY	1,87 (1,04; 3,36)	BRE	1,90 (0,09; 3,71)
	OLA	2,44 (1,61; 3,69)	OLA	2,13 (1,47; 2,79)
	BRE	5,41 (0,59; 49,70)		b.d.
Akatyzja, RR (95% CI)				
↓	OLA	0,76 (0,46; 1,26)		b.d.
	ARY	0,97 (0,61; 1,53)		b.d.
	BRE	1,08 (0,07; 17,07)		b.d.
	RYS	1,26 (0,67; 2,38)		b.d.
	KAR	1,92 (0,86; 4,31)		b.d.
	LUR	2,24 (0,96; 6,21)		b.d.
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI) [§]				

Ostuzzi 2022		Schneider-Thoma 2022		
↓		b.d.	ARY	-7,81 (-15,37; -0,25)
		b.d.	BRE	-1,13 (-5,56; 3,30)
		b.d.	KAR	-0,31 (-8,63; 8,01)
		b.d.	BRELUR	1,81 (-1,38; 5,00)
		b.d.	OLA	2,97 (-0,35; 6,29)
Wydłużenie odstępu QTc, RR (95% CI) - Ostuzzi 2022; MD (95% CI) - Schneider-Thoma 2022				
↓	BRE	0,15 (0,01; 2,95)	ARY	-4,65 (-13,65; 4,61)
	LUR	0,30 (0,00; 66,33)	LUR	1,70 (-4,90; 8,12)
	OLA	0,57 (0,00; 124,04)	BRE	2,50 (-4,42; 9,46)
	RYS	0,63 (0,02; 26,15)		b.d.
	KAR	0,79 (0,03; 22,08)		b.d.
	ARY	0,92 (0,25; 3,30)		b.d.
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI)				
↓	OLA	0,88 (0,61; 1,28)		b.d.
	ARY	1,02 (0,66; 1,58)		b.d.
	LUR	1,04 (0,54; 2,03)		b.d.
	RYS	1,33 (0,92; 1,93)		b.d.
	BRE	1,62 (0,25; 10,36)		b.d.
	KAR	1,70 (0,84; 3,46)		b.d.
Dyskineza tardywna, RR (95% CI)				
↓	RYS	0,01 (0,00; 1,65)		b.d.
	OLA	0,23 (0,02; 2,48)		b.d.
	BRE	3,25 (0,13; 78,74)		b.d.
Bezsenna, RR (95% CI)				
↓	OLA	0,32 (0,23; 0,44)		b.d.
	RYS	0,61 (0,43; 0,87)		b.d.
	KAR	0,65 (0,37; 1,15)		b.d.
	BRE	0,68 (0,23; 2,02)		b.d.
	LUR	0,71 (0,40; 1,25)		b.d.
	ARY	1,02 (0,81; 1,30)		b.d.

[§] Dla obu opracowań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych

	Ostuzzi 2022		Schneider-Thoma 2022
--	---------------------	--	-----------------------------

kryteriów zastosowano metaanalizę par lek vs placebo z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej.

Wartości SMD i MD mniejsze niż 0 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują placebo

Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują lek przeciwpsychotyczny, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują placebo

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; LUR – lurazydon; OLA – olanzapina; RYS – rysperydon; RR – współczynnik ryzyka.

5.2.2 Metaanaliza sieciowa

Tab. 64. Podsumowanie wyników porównania BRE vs ARY.

	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI) #
Nawroty choroby [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,91 (0,41; 2)
	Schneider-Thoma 2022		BRE vs ARY	sieciowa	0,96 (0,47; 5,88)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych) [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	2,38 (0,38; 14,29)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej [‡]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	-3,71 (-4,64; -2,79)
Ocena funkcjonowania [‡]	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	0,15 (-0,49; 0,79)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,33 (0,82; 2,17)
	Schneider-Thoma 2022	OR	BRE vs ARY	sieciowa	1,14 (0,5; 3,23)

	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI) [#]
Przyrost masy ciała [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	2,86 (0,29; 33,33)
	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs ARY	sieciowa	1,79 (-0,59; 4,18)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,59 (0,24; 11,11)
Wydłużenie odstępu QT [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,17 (0,01; 4,17)
	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs ARY	sieciowa	7,15 (-4,42; 18,57)
Akatyzja [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	1,12 (0,07; 20)
Bezsennaść [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs ARY	sieciowa	0,66 (0,22; 2,04)
Objawy ogólne [‡]	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs ARY	sieciowa	0,08 (-0,55; 0,72)
Zmiana w poziomie prolaktyny [‡]	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs ARY	sieciowa	2,2 (-6,3; 12,82)

[§] Dla obu badań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej. Wartości większe niż 0 faworyzują BRE, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

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

[#] niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (BRE vs komparator). Wyniki przed przekształceniem opublikowane w opracowaniach oraz sposób przekształcenia zaprezentowano w rozdz. 19.5 i 19.6 ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; OR – iloraz szans; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 65. Podsumowanie wyników porównania BRE vs OLA.

	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
Nawroty choroby [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	1,31 (0,60; 2,87)
	Schneider-Thoma 2022		BRE vs OLA	sieciowa	2,72 (0,45; 5,41)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych) [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	3,56 (0,58; 21,62)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej [†]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs OLA	sieciowa	-3,51 (-4,41; -2,62)
Ocena funkcjonowania [§]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs OLA	sieciowa	0,62 (-1,26; 2,51)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	1,77 (1,11; 2,81)
	Schneider-Thoma 2022	OR	BRE vs OLA	sieciowa	3,02 (1,07; 6,91)
Przyrost masy ciała [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	2,22 (0,23; 21,21)
	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs OLA	sieciowa	-0,86 (-3,3; 1,44)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	1,84 (0,28; 12,18)
Wydłużenie odcinka QT [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	0,27 (0,00; 126,83)
Akatyzja [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	1,42 (0,09; 23,41)
Dyskineza tardywna [†]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	14,26 (0,27; 766,39)

	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
Bezszenność [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs OLA	sieciowa	2,12 (0,68; 6,66)
Objawy ogólne [‡]	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs OLA	sieciowa	0,51 (-0,13; 1,15)
Zmiana w poziomie prolaktyny [‡]	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs OLA	sieciowa	-0,33 (-9,24; 11,48)

[‡] Dla obu badań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej. Wartości większe niż 0 faworyzują BRE, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

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

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; OR – iloraz szans; RR – współczynnik ryzyka, SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 66. Podsumowanie wyników porównania BRE vs RYS.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
Nawroty choroby [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	0,79 (0,36; 1,73)
	Schneider-Thoma 2022		BRE vs RYS	sieciowa	1,90 (0,33; 3,76)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych) [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	2,38 (0,39; 14,70)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej [‡]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs RYS	sieciowa	-3,59 (-4,49; -2,68)
Ocena funkcjonowania [‡]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs RYS	sieciowa	1,88 (0,53; 3,24)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs RYS	sieciowa	0,42 (-0,24; 1,1)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	1,23 (0,76; 1,97)
	Schneider-Thoma 2022	OR	BRE vs RYS	sieciowa	2,54 (0,89; 5,77)
Przyrost masy ciała [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	3,65 (0,38; 34,94)
	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs RYS	sieciowa	-0,18 (-2,55; 2,24)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	1,22 (0,18; 8,08)
Wydłużenie odcinka QT [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	0,25 (0,00; 28,69)
Aktyzja [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	0,86 (0,05; 14,57)
Dyskineza tardywna [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	258,30 (0,76; 87529,73)
Bezsennosc [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs RYS	sieciowa	1,11 (0,35; 3,50)
Objawy ogólne [‡]	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs RYS	sieciowa	0,43 (-0,19; 1,07)
Zmiana w poziomie prolaktyny [‡]	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs RYS	sieciowa	-25,35 (-38,63; -14,87)

[‡] Dla obu badań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej. Wartości większe niż 0 faworyzują BRE, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

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

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
---------------	-------------	-------	------------	-------------	-----------------

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; OR – iloraz szans; RYS – ryspeydon; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 67. Podsumowanie wyników porównania BRE vs LUR.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
Nawroty choroby [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	0,56 (0,24; 1,30)
	Schneider-Thoma 2022		BRE vs LUR	sieciowa	0,94 (0,14; 1,82)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych) [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	1,50 (0,22; 10,39)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej [‡]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs LUR	sieciowa	-2,56 (-3,57; -1,55)
Ocena funkcjonowania [§]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs LUR	sieciowa	2,17 (0,88; 3,45)
	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs LUR	sieciowa	-0,10 (-0,66; 0,46)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	0,94 (0,54; 1,62)
	Schneider-Thoma 2022	OR	BRE vs LUR	sieciowa	1,17 (0,38; 2,76)
Przyrost masy ciała [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	7,87 (0,77; 80,96)
	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs LUR	sieciowa	1,85 (-0,57; 4,27)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	1,56 (0,22; 11,17)
Wydłużenie odcinka QT [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	0,52 (0,00; 246,79)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
Aktywność [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	0,48 (0,03; 8,62)
Bezsennosc [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs LUR	sieciowa	0,96 (0,28; 3,30)
Objawy ogólne [‡]	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs LUR	sieciowa	0,10 (-0,55; 0,75)
Zmiana w poziomie prolaktyny [‡]	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs LUR	sieciowa	5,65 (-16,61; 3,30)

[‡] Dla obu badań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej. Wartości większe niż 0 faworyzują BRE, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

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

BRE – breksipirazol; CI – przedział ufności; LUR – lurazydon; MD – średnia różnica; OR – iloraz szans; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Tab. 68. Podsumowanie wyników porównania BRE vs KAR.

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
Nawroty choroby [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	0,62 (0,26; 1,52)
	Schneider-Thoma 2022		BRE vs KAR	sieciowa	1,08 (0,11; 1,96)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych) [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	2,43 (0,36; 16,45)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej [‡]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs KAR	sieciowa	-3,59 (-4,60; -2,58)
Ocena funkcjonowania [§]	Ostuzzi 2022	SMD	BRE vs KAR	sieciowa	1,39 (0,16; 2,62)

Punkt końcowy	Opracowanie	Miara	Porównanie	metaanaliza	Wynik, (95% CI)
	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs KAR	sieciowa	0,20 (-0,36; 0,77)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	0,84 (0,47; 1,49)
	Schneider-Thoma 2022	OR	BRE vs KAR	sieciowa	0,93 (0,25; 2,51)
Przyrost masy ciała [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	7,19 (0,72; 71,80)
	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs KAR	sieciowa	1,70 (-1,11; 4,49)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	1,56 (0,22; 11,17)
Wydłużenie odcinka QT [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	0,20 (0,00; 16,90)
Akatyzja [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	0,56 (0,03; 9,96)
Bezsensowność [‡]	Ostuzzi 2022	RR	BRE vs KAR	sieciowa	1,04 (0,30; 3,55)
Objawy ogólne [‡]	Schneider-Thoma 2022	SMD	BRE vs KAR	sieciowa	0,07 (-0,65; 0,79)
Zmiana w poziomie prolaktyny [‡]	Schneider-Thoma 2022	MD	BRE vs KAR	sieciowa	-0,76 (-13,47; 11,81)

[§] Dla obu badań przedstawiono wyniki z metaanalizy dla par. Pozostałe wyniki w tabeli dla badania Schneider-Thoma 2022 oparte są na metaanalizie sieciowej, jednakże dla oznaczonych kryteriów zastosowano metaanalizę par z powodu wysokiej niespójności metaanalizy sieciowej. Wartości większe niż 0 faworyzują BRE, wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator.

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

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; MD – średnia różnica; OR – iloraz szans; RR – współczynnik ryzyka; SMD – standaryzowana średnia różnica.

5.3 Schizofrenia ogółem: akatyżja

W przypadku oceny częstotliwości występowania akatyżji wśród pacjentów ze schizofrenią, zarówno w fazie ostrej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego wykazano, iż stosowanie BRE w zakresie dawki rekomendowanej (2-4 mg) wiązało się z nieco wyższym wskaźnikiem akatyżji od placebo (odpowiednio 5,7% i 4,5%) . Jednocześnie BRE wykazywał wyższość nad ARY, LUR, KAR i RYS w zakresie tego punktu końcowego (Tab. 69, Tab. 70).

Tab. 69. Częstość występowania akatyżji podczas stosowania BRE, ARY, KAR, LUR i RYS ze względu na wielkość dawki w opracowaniu Chow 2020.

Preparat	Strategia dawkowania	Dawka	Wskaźnik akatyżji, %
BRE	Stała dawka	Wysoka	6,87
		Niska	2,38
		Docelowa	4,62
	Elastyczna dawka	Wysoka	15,05
		Niska	6,74
		Docelowa	5,67
ARY	Stała dawka	Wysoka	14,47
		Docelowa	8,44
	Elastyczna dawka	Docelowa	8,53
KAR	Stała dawka	Wysoka	14,65
		Niska	8,97
		Docelowa	8,11
	Elastyczna dawka	Wysoka	13,17
		Docelowa	14,93
		LUR	Stała dawka
Niska	5,63		
Docelowa	13,20		
RYS	Stała dawka	Docelowa	9,26
		Wysoka	10,62
	Elastyczna dawka	Docelowa	14,08

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; KAR – karpiprazyna; LUR – lurazydon; RYS – rysperydon.

Tab. 70. Częstość występowania akatyzji przy różnych dawkach BRE i placebo na podstawie Demyttenaere 2019.

Preparat	Dawkowanie	Częstość występowania akatyzji, %
BRE	2-4 mg	5,7%
	<2 do >4 mg	5,8%
	>4 mg	15,1%
placebo	-	4,5%

BRE – brekspiprazol

6 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

W niniejszym raporcie nie wykonano porównań pośrednich, ponieważ wnioskowanie oparto na analizie jakościowej wyników odnalezionych we włączonych do analizy opracowaniach

wtórnych. Dlatego analiza heterogeniczności w tym przypadku obejmowała różnice wykryte między włączonymi do analizy w przeglądzie badaniami pierwotnymi, które we wspomnianych opracowaniach wtórnych były wykorzystane do przeprowadzenia poszczególnych metaanaliz oraz porównań pośrednich (w tym przypadku były to metaanalizy sieciowe). W rozdziale pominięto badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy.

6.1 Heterogeniczność kliniczna

Nie zidentyfikowano znaczących różnic między badaniami pierwotnymi włączonymi do opracowań wtórnych, będących podstawą niniejszej analizy. Do analizy włączono cztery badania RCT dotyczące stosowania BRE vs placebo w leczeniu ostrych objawów schizofrenii – BEACON, LIGHTHOUSE, STEP 203 i VECTOR oraz dwa dotyczące leczenia podtrzymującego EQUATOR oraz ZENITH (w przeglądzie badań pierwotnych wykonanym w ramach niniejszej analizy badanie ZENITH włączono wyłącznie do analizy bezpieczeństwa).

W badaniach liczba pacjentów zrandomizowanych wahała się w granicach od 202 (EQUATOR) do 1072 pacjentów (ZENITH). W badaniach dotyczących zarówno fazy ostrej, jak i przewlekłej nie wykryto znaczących różnic w ramach charakterystyki wejściowej pacjentów. Średni wiek pacjentów w badaniach wynosił ok. 38-40 lat. Większość badanych stanowili mężczyźni (ok. 60%) i przedstawiciele rasy kaukaskiej (ok. 60%). W badaniach BEACON, EQUATOR, VECTOR i STEP 203 średni wiek, w którym diagnozowano pacjentów wynosił ok. 26-28 lat [Correll 2016]. Natomiast w badaniu LIGHTHOUSE raportowano, iż średni czas od diagnozy wynosił ok. 14 lat.

W badaniach dotyczących fazy ostrej pacjenci rozpoczynali leczenie ze średnim wynikiem całościowym w skali PANSS na poziomie ok. 95 pkt. Większe różnice widoczne były pomiędzy badaniami EQUATOR i ZENITH dotyczącymi leczenia podtrzymującego schizofrenii. Pacjenci w badaniu EQUATOR fazę konwersji rozpoczynali z średnim wynikiem 91,1 pkt, a fazę leczenia podtrzymującego 56,5 pkt w grupie BRE oraz 58,1 pkt w grupie placebo. Badanie ZENITH było jednofazowe i średni wynik początkowy wynosił 69,6 pkt.

6.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności.

Z wyłączeniem badania ZENITH, które było badaniem jednoramiennym, wszystkie włączone badania były poprawnie zaprojektowanymi, wielośrodowymi, międzynarodowymi, podwójnie zaślepionymi badaniami RCT II fazy (STEP 203) lub III fazy (BEACON, VECTOR, EQUATOR, LIGHTHOUSE).

Kryteria zarówno włączenia, jak i wykluczenia w poszczególnych badaniach były porównywalne i nie wykazywały znaczących różnic uniemożliwiających dokonania porównania między badaniami. We wszystkich badaniach kwalifikowano pacjentów obu płci, w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR. W badaniach dotyczących leczenia fazy ostrej schizofrenii włączano pacjentów po niedawnej hospitalizacji lub którzy zyskaliby na hospitalizacji ze względu na występujące u nich zaostrzenie objawów. Wykluczano osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I w zakresie m.in. zaburzeń schizoafektywnych, MDD, choroby dwubiegunowej, a także kobiety w ciąży lub karmiące, a także pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii.

Pacjentów przydzielano do właściwych randomizowanych i podwójnie zaślepionych grup. W badaniu EQUATOR randomizacja poprzedzona była fazą konwersji i leczenia stabilizacyjnego. Faza podwójnie zaślepienia w badaniach trwała 6 tygodni w przypadku badań dotyczących fazy ostrej oraz 52 tygodnie w przypadku badań dotyczących fazy leczenia podtrzymującego.

W badaniach EQUATOR, LIGHTHOUSE i ZENITH dawka ustalana była indywidualnie w zakresach: 1-4 mg dla EQUATOR i ZENITH oraz 2-4 mg dla LIGHTHOUSE. Określone podczas randomizacji dawki stosowano: w badaniu STEP 203 dawki BRE w ramionach wynosiły od 0,25 mg do 5 mg, w badaniach BEACON 1-4 mg, VECTOR 2 i 4 mg. Różnice w stosowanych dawkach i dawki elastyczne nie są postrzegane jako słabość analizy i nie zaburzają wnioskowania, gdyż dawka leku jest ustalana indywidualnie dla danego pacjenta (w zakresie 2-4 mg będącym sugerowaną dawką docelową wg ChPL Rxulti), biorąc pod uwagę odpowiedź pacjenta na leczenie i obserwowane skutki uboczne.

Jedną z różnic zidentyfikowanych w tym badaniu był sposób definiowania niepowodzenia leczenia przez autorów badania. Dla wszystkich badań, poza badaniem EQUATOR, była to redukcja wyniku na skali PANSS o min. 30% lub wyniku na skali CGI-C o jeden lub dwa punkty. W badaniu EQUATOR nie wyszczególniono punktu końcowego: odpowiedź na leczenie, a stan psychiczny pacjenta oceniano przy pomocy kilku skal. Nie ma to jednak wpływu na wyniki analizy, gdyż wśród skal branych pod uwagę w badaniu EQUATOR znalazły się również skale PANSS i CGI-S, zatem możliwe było ujęcie tych danych w metaanalizie dotyczącej tych punktów końcowych. Ponadto w tym porównaniu badanie EQUATOR oceniane było samodzielnie (w analizie skuteczności) lub wraz z badaniem ZENITH (w analizie bezpieczeństwa).

W zakresie punktów końcowych ocenianych w przytoczonych badaniach, nie zidentyfikowano znaczących różnic, poza niewielkimi odchyleniami w zakresie definiowania niektórych z punktów. Nie zidentyfikowano znaczących różnic w metodyce prowadzenia badań dotyczących schizofrenii w fazie ostrej. Punkty końcowe były powszechnie określane poprzez pomiar

zmian wyników na skalach oceny objawów psychotycznych i funkcjonowania pacjenta. Najbardziej powszechną skalą była skala PANSS, natomiast w części badań stosowano ponadto inne skale, takie jak CGI-S, CGI-I, GAF, PSP. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach dotyczących leczenia fazy ostrej była zmiana wyniku na skali PANSS. W badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego pierwszym punktem końcowym był czas do nieuniknionego nawrotu (określony skali PANSS lub CGI-I) dla badania EQUATOR i procent uczestników doświadczających zdarzeń niepożądanych dla badania ZENITH. Badania różniły się dokładnością raportowania danych takich jak przyczyna zakończenia leczenia.

6.3 Podsumowanie

Nie zidentyfikowano znaczących różnic między włączonymi do niniejszej analizy badaniami dotyczącymi leczenia ostrej fazy schizofrenii. W przypadku większości opracowań wtórnych autorzy raportowali brak znaczącej heterogeniczności pomiędzy wynikami dla ocenianych pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Jednocześnie w przypadku wykrycia ryzyka wystąpienia heterogeniczności autorzy najczęściej decydowali o wykonaniu dodatkowych analiz wrażliwości, w których wykluczano czynniki zakłócające. Jak np. w opracowaniu Kishi 2018, gdzie pierwotnie pod uwagę brano japońskie badanie Ishigooka 2018, które wprowadzało heterogeniczność pomiędzy badaniami. Wykluczenie badania Ishigooka 2018 spowodowało zniknięcie heterogeniczności, jednak nie wpłynęło to w znaczący sposób na wyniki analizy.

W przypadku braku testowania wpływu określonych badań na heterogeniczność wyników autorzy opracowań co najmniej raportowali, które punkty końcowe zostały zagrożone różnicami między badaniami. Np. w opracowaniu Pillinger 2020 zawarto informacje o znacznej heterogeniczności dla pomiarów dotyczących masy ciała i cholesterolu HDL dla porównać BRE vs placebo.

W przypadku leczenia podtrzymującego schizofrenii w przypadku opracowania Schneider-Thoma 2022 raportowano stosunkowo wysoką heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami (uwzględniono 481 opracowań na temat 115 badań klinicznych i 32 leków), natomiast wykluczenie w analizie wrażliwości badań o wyższym ryzyku nie wpłynęło znacząco na wyniki. Nie udało się jasno określić źródła heterogeniczności.

7 Ograniczenia

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorami OLA, KAR, LUR i RYS, a także tylko jedno bezpośrednio porównanie BRE i ARY (STEP 203). W badaniu tym ARY stanowił jednak wyłącznie komparator kontrolny dla placebo, a dostępne dane umożliwiły porównanie wyłącznie dla BRE w dawce 2,5 mg/dobę, podczas gdy zgodnie z ChPL zalecana dawka preparatu wynosi od 2 do 4 mg/dobę w zależności od decyzji lekarza [ChPL Rxulti].

Dlatego dla opracowania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniach z komparatorami konieczne było przedstawienie właściwych porównań pośrednich. Jednak biorąc pod uwagę potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo BRE (co wykazuje duża liczba odnalezionych pierwotnych badań klinicznych porównujących BRE z placebo), a jednocześnie istnienie jedynie jednego badania porównującego BRE i ARY i brak badań porównujących BRE z pozostałymi komparatorami pierwotnych badań klinicznych oraz dużą dostępność aktualnych przeglądów systematycznych odpowiadających badanemu problemowi decyzyjnemu, analizę kliniczną w ramach oceny stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych oparto na opracowaniach wtórnych oraz ich aktualizacji o wyniki badań klinicznych opublikowanych w późniejszym terminie.

Kolejnym ograniczeniem w niniejszej analizie była konieczność zwiększenia swoistości kryteriów włączenia w zakresie metodyki wynikająca z bardzo dużej liczby odnalezionych przeglądów systematycznych. Ostatecznie przegląd ograniczono do opracowań wtórnych zawierające przynajmniej jedno z poniższych:

- porównania bezpośrednie na podstawie metaanaliz wyników badań pierwotnych,
- porównania pośrednie na podstawie metaanaliz sieciowych, lub
- rankingi preparatów.

Jednocześnie zastosowanie wskazanych kryteriów zapobiegło uwzględnieniu opracowań prezentujących wyniki analiz jakościowych, powielających wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w niniejszej analizie w ramach przeglądu badań pierwotnych (por. 4.6). Nie wpłynęło to zatem na ostateczne wyniki analizy i płynące z nich wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BRE w leczeniu schizofrenii.

Istotnym ograniczeniem jest także fakt, iż włączone do analizy opracowania wtórne różniły się w zakresie metodologii przeglądu, a także odbywały się w różnych okresach czasowych. W związku z tym opracowania starsze, jak np. Leucht 2017, nie uwzględniały wszystkich

dostępnych obecnie danych, co mogło wpływać negatywnie na wnioskowanie dotyczące porównania BRE vs analizowane komparatory. Analizując wyniki opracowań pod uwagę należy wziąć fakt, iż jak wskazali autorzy publikacji Leucht 2017, badania z udziałem BRE przeprowadzono znacznie później w porównaniu z pozostałymi preparatami objętymi analizą, czego efektem może być niska pozycja leku w rankingach skuteczności. W ujętym w analizie badaniu LIGHTHOUSE obserwowano wyjątkowo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo, czego efektem jest brak wykazania przewagi BRE vs placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego (co jest niespójne z wynikami pozostałym zaprezentowanych w niniejszym rozdziale opracowań wtórnych). Wyniki tego badania dodatkowo mogą obniżać pozycję BRE w rankingach skuteczności.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż większość włączonych opracowań wtórnych otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR 2, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała jednak głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań. Ponadto kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Kishi 2020, Leucht 2017 i Schneider-Thoma 2022) lub umiarkowaną ocenę (Ostuzzi 2022 i Pillinger 2020b) w skali.

Ponadto obserwowano różnice w zakresie badań pierwotnych ujętych w poszczególnych metaanalizach i porównaniach (por. Tab. 4), co również mogło mieć wpływ na otrzymywane wyniki analiz. W większości z ujętych przeglądów do analizy włączano badania pierwotne dotyczące pacjentów o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. Ishigooka 2018 dotyczące wyłącznie populacji japońskiej). Jednak mimo to wyniki przedstawionych porównań były w przeważającej mierze spójne między opracowaniami oraz świadczyły o skuteczności i bezpieczeństwie BRE w leczeniu schizofrenii. Autorzy przeglądów w części opracowań rozważali wpływ wykluczenia badań wywołujących heterogeniczność (Ishigooka 2018) na wyniki całej analizy w dodatkowych analizach wrażliwości. W większości przypadków usunięcie wyników dotyczących populacji japońskiej nie wpływało znacząco na wyniki końcowe.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż w poszczególnych opracowaniach autorzy raportowali wielkości efektów w sposób indywidualny, co w znaczącym stopniu utrudniało wnioskowanie. W związku z czym w niniejszej analizie dokonano przekształcenia niektórych wyników, tak aby możliwa była ich jednoczesna interpretacja.

8 Dyskusja i wnioski

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Analizę kliniczną w ramach oceny stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych oparto na opracowaniach wtórnych oraz ich aktualizacji o wyniki badań klinicznych opublikowanych w późniejszym terminie. Decyzja została ta podjęta ze względu na rozpoznaną skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych, bardzo dużą liczbę odnalezionych pierwotnych badań klinicznych porównujących BRE vs placebo, a jednocześnie istnienie jedynie jednego badania porównującego BRE i ARY i brak badań porównujących BRE z pozostałymi komparatorami. Dostępne są natomiast liczne i aktualne przeglądy systematyczne odpowiadające badanemu problemowi decyzyjnemu.

Ostatecznie analizy skuteczności i bezpieczeństwa BRE w porównaniu z uwzględnionymi komparatorami dokonano na podstawie zaprezentowanych w odnalezionych przeglądach systematycznych:

- porównań bezpośrednich (BRE vs placebo, BRE vs ARY) wykonanych na podstawie metaanalizy wyników badań pierwotnych,
- porównań pośrednich (BRE vs ARY, BRE vs OLA, BRE vs LUR, BRE vs KAR i BRE vs RYS) wykonanych na podstawie metaanaliz sieciowych oraz
- rankingów preparatów.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączono 12 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2017-2022. Wśród nich osiem dotyczyło leczenia ostrych objawów schizofrenii, w których łącznie ujęto cztery badania RCT (kontrolowana próba kliniczna z randomizacją) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BRE, tj.: BEACON, LIGHTHOUSE, VECTOR, STEP 203. W przypadku leczenia przewlekłego schizofrenii odnaleziono dwa opracowania wtórne, w których ujęto badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BRE – EQUATOR i jedno badanie jednoramienne włączone w ramach analizy bezpieczeństwa – ZENITH. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia zidentyfikowano jeden raport HTA –

CADTH 2017, który jednak ze względu na rok ukazania obejmował jedynie część z obecnie zakończonych badań RCT (BEACON, VECTOR i LIGHTHOUSE, EQUATOR). Ponadto część kluczowych wyników analizy została utajniona przez autorów opracowania, dlatego ostatecznie w niniejszej analizie posłużyło jako dodatkowe źródło informacji, a wnioskowanie oparto w głównej mierze na dostępnych aktualnych przeglądach systematycznych.

Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2, natomiast ryzyko błędu systematycznego w ujętych badaniach RCT oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Badanie jednoramienne ZENITH oceniono wg skali NICE. Ponieważ ujęte badania pierwotne charakteryzowały się niskim lub nieznanym ryzykiem błędu w skali Cochrane, wysoką wiarygodnością w skali NICE i dość niską heterogenicznością stanowiły wiarygodne źródło danych do analizy porównawczej BRE z predefiniowanymi komparatorami. Opracowania wtórne, będące podstawą wnioskowania w niniejszej analizie charakteryzowały się ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR 2, głównie ze względu na restrykcyjne kryteria techniczne omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań. Ponadto kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Kishi 2020, Leucht 2017 i Schneider-Thoma 2022) lub umiarkowaną ocenę (Ostuzzi 2022 i Pillinger 2020b) w skali.

W przypadku leczenia ostrych objawów schizofrenii BRE wykazał istotną przewagę nad placebo w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Jak wskazano w raporcie CADTH 2017 w badaniu VECTOR wykazano, iż BRE wywołał istotną klinicznie poprawę punktacji w zakresie zmiany punktacji w skali PANSS (pierwszorzędnego punktu końcowego), tj. zgodnie z definicją PBAC uzyskano poprawę o ≥ 7 punktów w stosunku do wartości z początku badania. Próg ten został przekroczony zarówno dla BRE w dawce 2 mg, jak i 4 mg na dobę (odpowiednio 8,72 i -7,64). Alternatywnie, EMA podaje, że względna poprawa od poziomu wyjściowego o co najmniej 30% w całkowitym wyniku PANSS jest ogólnie uznawana za istotną klinicznie w przypadku badań krótkoterminowych z udziałem pacjentów z schizofrenią w fazie ostrej. We wszystkich trzech badaniach (BEACON, VECTOR, LIGHTHOUSE) większy odsetek pacjentów leczonych BRE spełnił kryteria responsywności (zakres: 38,5% do 49,7%) w porównaniu z placebo (zakres: 30,3% do 32,1%). Ekspert kliniczny konsultowany przez CADTH zasugerował, że wyniki dla PANSS, CGI-S i CGI-I były istotne klinicznie dla pacjentów z zaostrzeniem objawów.

Biorąc pod uwagę porównanie BRE z komparatorami aktywnymi tj.: ARY, OLA, KAR, LUR i RYS na podstawie rankingów preparatów zaprezentowanych w opracowaniach Huhn 2019, Luecht 2017 i Miura 2021 pomimo wykazanej skuteczności w porównaniu z placebo, BRE zajmował niższe miejsca w rankingach skuteczności niż komparatory w zakresie większości ww. punktów końcowych. Wykazywał natomiast statystycznie istotnie bardziej korzystne wyniki niż

pozostałe preparaty (poza OLA i LUR) w zakresie wpływu na funkcjonowanie społeczne. Również w przebiegu zaprezentowanych metaanaliz sieciowych wykazano wyższość aktywnych komparatorów nad BRE w zakresie części punktów dotyczących skuteczności. LUR i KAR nie wykazały wyników statystycznie istotnie bardziej korzystnych niż BRE.

Analizując wyniki opracowania należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż jak wskazali autorzy publikacji Leucht 2017, badania z udziałem BRE przeprowadzono znacznie później w porównaniu z pozostałymi preparatami objętymi analizą, co może skutkować niską pozycją leku w rankingach skuteczności. Przykładowo, w badaniu LIGHTHOUSE obserwowano wyjątkowo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo, czego efektem jest brak wykazania przewagi BRE vs placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego (który dodatkowo jest niespójny z wynikami pozostałych opracowań wtórnych). Zatem wyniki tego badania dodatkowo mogą obniżać pozycję BRE w rankingach skuteczności.

W zakresie bezpieczeństwa należy wnioskować, iż BRE jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym preparatem. Preparat istotnie częściej redukuje objawy schizofrenii w porównaniu z placebo. Zaś w przypadku większości analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa BRE nie wykazywał różnicy w częstości występowania vs placebo. W opracowaniu Phalguni 2022 zaobserwowano natomiast, iż BRE w dawkach 2 mg i 4 mg jest związany ze podwyższeniem poziomu cholesterolu HDL po 6 tygodniach w porównaniu z placebo. BRE podobnie jak pozostałe analizowane komparatory aktywne wiązał się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, jednak obserwowano, iż przyjmowanie BRE rzadko, w porównaniu z komparatorami, skutkowało przyrostem masy ciała, wzrostem poziomu prolaktyny i aktywnością.

Nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy dawkami 2 mg i 4 mg BRE w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

W leczeniu podtrzymującym BRE wykazywał dobre wyniki dotyczące skuteczności w porównaniu do placebo i komparatorów. Podczas oceny leczenia podtrzymującego w schizofrenii powoływano się na dwa porównania: Ostuzzi 2022 i Schneider-Thoma 2022. Na podstawie analizowanych opracowań wtórnych należy wnioskować, iż BRE wykazuje przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania nawrotom oraz zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej („efektywność”), według Ostuzzi 2022 funkcjonowania, a wg. Schneider-Thoma 2022 względem częstości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny. Spośród ujętych w niniejszej analizie doustnych leków przeciwpsychotycznych, BRE, ARY, OLA i RYS wykazały istotną przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania nawrotom choroby, natomiast istotności statystycznej nie osiągnęły wyniki w zakresie tego punktu końcowego dla KAR i LUR. Poprzez porównanie metaanalizy sieciowej BRE z komparatorami nie wykazano różnic w za-

kresie zapobiegania nawrotom. Według przedstawionej w opracowaniu Ostuzzi 2022 metaanalizy sieciowej BRE był bardziej skutecznym lekiem w porównaniu do wszystkich komparatorów, tj. OLA, ARY, LUR, KAR i RYS pod względem zmiany wyniku na skalach oceny psychopatologicznej. Wykazano wyższość BRE nad LUR i KAR pod względem oceny funkcjonowania. BRE okazał się gorzej tolerowanym lekiem w porównaniu do OLA pod względem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny.

W leczeniu podtrzymującym, BRE wykazywał relatywnie dobrą tolerancję. Pod względem przyrostu masy ciała BRE nie wykazał różnic względem placebo według porównania parami w Schneider-Thoma 2022 i wg Ostuzzi 2022 (mniej korzystne wyniki niż placebo wg Schneider-Thoma 2022 z użyciem metaanalizy sieciowej). Opracowanie Schneider-Thoma 2022 wskazuje na wyższość BRE nad RYS pod względem zmian w poziomie prolaktyny (brak wyników dla BRE w Ostuzzi 2022). Poza tym nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy BRE a komparatorami w zakresie bezpieczeństwa.

W przypadku oceny częstotliwości występowania akatyzji wśród pacjentów ze schizofrenią, zarówno w fazie ostrej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego wykazano, iż stosowanie BRE w zakresie dawki rekomendowanej (2-4 mg) wiązało się z nieco wyższym wskaźnikiem akatyzji od placebo (odpowiednio 5,7% i 4,5%) . Jednocześnie BRE wykazywał wyższość nad ARY, LUR, KAR i RYS w zakresie tego punktu końcowego.

Leki przeciwpsychotyczne nadal zajmują centralne miejsce w leczeniu schizofrenii, łagodząc nasilenie objawów w ostrej fazie choroby, ułatwiając rekonwalescencję pacjentów w fazie stabilizacji i przewlekłej oraz zapobiegając nawrotom ostrych epizodów choroby. Optymalizacja odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne i minimalizacja skutków ubocznych to dwa cele terapii. Jednak żaden preparat przeciwpsychotyczny nie jest w stanie osiągnąć tych celów u wszystkich pacjentów. Nie zaleca się także leczenia skojarzonego lub dużych dawek leków przeciwpsychotycznych. Nie ma testów prognostycznych, które dopasowywałyby pacjentów do leczenia. Dostęp do wielu skutecznych terapeutycznie leków daje możliwość personalizacji leczenia poprzez dopasowanie indywidualnej odpowiedzi na leczenie do profilu wrażliwości na skutki uboczne u pacjenta.

BRE jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwpsychotycznym. Powoduje polepszenie wyników: na skalach oceny psychiatrycznej, skalach dotyczących funkcjonowania społecznego i ogólnego, odpowiedzi na leczenie, zapobiega nawrotom. Skuteczność BRE różni się w zależności od fazy leczenia. W leczeniu fazy ostrej BRE wykazywał mniejszą skuteczność pod względem większości punktów końcowych niż w przypadku leczenia podtrzymującego w porównaniu z ARY, OLA i RYS i zbliżoną do KAR i LUR. BRE może być zatem z powodzeniem stosowany jako lek w długotrwałej terapii schizofrenii. Ma to szczególne znaczenie z uwagi na fakt, że leczenie schizofrenii lekami przeciwpsychotycznymi jest z założenia stałe, a nie

krótkotrwałe. Pod wpływem przynajmniej części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, takich jak akatyzja czy zmiana masy ciała, BRE uzyskiwał korzystniejsze wyniki niż komparatory, co sprawia, że BRE jest korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów szczególnie narażonych na te skutki uboczne.

Refundacja produktu Rxulti jest zasadna, gdyż analizowane badania i opracowania pozwalają wnioskować, że BRE prezentuje korzystne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Powszechnie prezentowane w opracowaniach opinie wskazują na istotność możliwości doboru leczenia do pacjenta na podstawie jego indywidualnych potrzeb, zwłaszcza jeśli mowa o możliwych skutkach ubocznych. Ostateczna decyzja dotycząca doboru leku przeciwpsychotycznego powinna być rozważana indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowana do jego potrzeb. Ponieważ leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji charakteryzują się podobną skutecznością szczególnie należy zwracać uwagę na ich profil skutków ubocznych i dobrać lek, który stanowi najmniejsze zagrożenie dla danego pacjenta.

9 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

9.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

9.1.1 Przegląd opracowań wtórnych

Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania 19.09.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	„brexpiprazole" [Supplementary Concept]	163
#2	brexpiprazole	303
#3	Rexulti	303
#4	Rxulti	2
#5	OPC-34712	12
#6	OPC34712	7
#7	OPC 34712	12
#8	(((((("brexpiprazole" [Supplementary Concept]) OR (brexpiprazole)) OR (Rexulti)) OR (Rxulti)) OR (OPC-34712)) OR (OPC34712)) OR (OPC 34712)	303
#9	"Schizophrenia"[Mesh]	112903
#10	Schizophrenia	157627
#11	Schizophrenias	157627
#12	Schizophrenic Disorder	158814
#13	Schizophrenic Disorders	159880
#14	Dementia Praecox	157647
#15	(((((("Schizophrenia"[Mesh]) OR (Schizophrenia)) OR (Schizophrenias)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Dementia Praecox)	160340
#16	(((((("brexpiprazole" [Supplementary Concept]) OR (brexpiprazole)) OR (Rexulti)) OR (Rxulti)) OR (OPC-34712)) OR (OPC34712)) OR (OPC 34712)) AND ((((((("Schizophrenia"[Mesh]) OR (Schizophrenia)) OR (Schizophrenias)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Dementia Praecox))	163

Tab. 72. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 15.09.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'brexpiprazole'/exp	762
#2	brexpiprazole	779
#3	Rexulti	55
#4	Rxulti	2
#5	OPC-34712	61
#6	OPC34712	45
#7	OPC 34712'	61
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	783
#9	'schizophrenia'/exp	209585
#10	schizophrenia	242358
#11	schizophrenias	826
#12	'schizophrenic disorder'	557
#13	'schizophrenic disorders'	1079
#14	'dementia praecox'	587
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	244905
#16	#8 AND #15	421

Tab. 73. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 19.09.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	brexpiprazole	186
#2	Rexulti	5
#3	Rxulti	1
#4	OPC-34712	65
#5	OPC34712	1
#6	OPC 34712	65
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	200
#8	"Schizophrenia"[Mesh]	8061

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#9	Schizophrenia	19195
#10	Schizophrenias	479
#11	Schizophrenic Disorder	1018
#12	Schizophrenic Disorders	4126
#13	Dementia Praecox	9
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	19281
#15	#7 AND #14	103

9.1.2 Przegląd badań pierwotnych

Tab. 74. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 03.08.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	„brexpiprazole" [Supplementary Concept]	187
#2	brexpiprazole	359
#3	Rexulti	359
#4	Rxulti	2
#5	OPC-34712	12
#6	OPC34712	7
#7	OPC 34712	12
#8	(((((("brexpiprazole" [Supplementary Concept]) OR (brexpiprazole)) OR (Rexulti)) OR (Rxulti)) OR (OPC-34712)) OR (OPC34712)) OR (OPC 34712)	359
#9	"Schizophrenia"[Mesh]	115250
#10	Schizophrenia	162798
#11	Schizophrenias	162798
#12	Schizophrenic Disorder	163996
#13	Schizophrenic Disorders	165065
#14	Dementia Praecox	162827

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#15	(((((("Schizophrenia"[Mesh]) OR (Schizophrenia)) OR (Schizophrenias)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Dementia Praecox))	165536
#16	((((((("brexpiprazole" [Supplementary Concept]) OR (brexpiprazole)) OR (Rexulti)) OR (Rxulti)) OR (OPC-34712)) OR (OPC34712)) OR (OPC 34712)) AND ((((((("Schizophrenia"[Mesh]) OR (Schizophrenia)) OR (Schizophrenias)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Dementia Praecox))	183

Tab. 75. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 03.08.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'brexpiprazole'/exp	954
#2	brexpiprazole	954
#3	Rexulti	61
#4	Rxulti	2
#5	OPC-34712	61
#6	OPC34712	45
#7	OPC 34712	61
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	968
#9	'schizophrenia'/exp	218867
#10	schizophrenia	253308
#11	schizophrenias	842
#12	'schizophrenic disorder'	567
#13	'schizophrenic disorders'	1089
#14	'dementia praecox'	612
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	256038
#16	#8 AND #15	499

Tab. 76. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	brexpiprazole	198
#2	Rexulti	5
#3	Rxulti	2
#4	OPC-34712	65
#5	OPC34712	2
#6	OPC 34712	65
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	212
#8	"Schizophrenia"[Mesh]	10040
#9	Schizophrenia	20087
#10	Schizophrenias	489
#11	Schizophrenic Disorder	1092
#12	Schizophrenic Disorders	1545
#13	Dementia Praecox	9
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	20177
#15	#7 AND #14	109

10 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

10.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (patrz Tab. 77).

Tab. 77. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2017	CADTH Common Drug Reviews, Clinical Review Report: Brexpiprazole (Rexulti): (Lundbeck Canada Inc. and Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.): Indication: Treatment of Schizophrenia in adults, 2017.
2	Chow 2020	Chow C. L., Kadouh N. K., Bostwick J. R.,VandenBerg A. M., Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence, Pharmacotherapy, 40 (6): 565-574, 2020.
3	Demyttenaere 2019	Demyttenaere K., Detraux J., Racagni G.,Vansteelandt K., Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis, CNS Drugs, 33 (6): 549-566, 2019.
4	Huhn 2019	Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M. i in., Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode Schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Lancet, 394 (10202): 939-951, 2019.
5	Kishi 2018	Kishi T., Oya K., Matsui Y., Nomura I. i in., Comparison of the efficacy and safety of 4 and 2 mg/day brexpiprazole for acute Schizophrenia: a meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials, Neuropsychiatr Dis Treat, 14 2519-2530, 2018.
6	Kishi 2020b	Kishi T., Ikuta T., Matsuda Y., Sakuma K. i in., Aripiprazole vs brexpiprazole for acute Schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Psychopharmacology (Berl), 237 (5): 1459-1470, 2020.
7	Leucht 2017	Leucht S., Leucht C., Huhn M., Chaimani A. i in., Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute Schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors, American Journal of Psychiatry, 174 (10): 927-942, 2017.
8	Miura 2021	Miura I., Nosaka T., Yabe H.,Hagi K., Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, International Journal of Neuropsychopharmacology, 24 (3): 200-215, 2021.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
9	Ostuzzi 2022	Ostuzzi G., Bertolini F., Tedeschi F., Vita G. i in., Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in Schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants, <i>World Psychiatry</i> , 21 (2): 295-307, 2022.
10	Phalguni 2022	Phalguni A., McCool R., Wood H., Sanderson A. i in., Systematic literature review and network meta-analysis of Lurasidone, brexpiprazole and Cariprazine for Schizophrenia, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> , 2022.
11	Pillinger 2020b	Pillinger T., McCutcheon R. A., Vano L., Mizuno Y. i in., Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with Schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis, <i>Lancet Psychiatry</i> , 7 (1): 64-77, 2020.
12	Reyad 2020	Antoun Reyad A., Girgis E., Mishriky R., Efficacy and safety of brexpiprazole in acute management of psychiatric disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> , 35 (3): 119-128, 2020.
13	Schneider-Thoma 2021	Schneider-Thoma J., Kapfhammer A., Wang D., Bighelli I. i in., Metabolic side effects of antipsychotic drugs in individuals with Schizophrenia during medium- to long-term treatment: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Systematic Reviews</i> , 10 (1): 2021.
14	Schneider-Thoma 2022	Schneider-Thoma J., Chalkou K., Dörries C., Bighelli I. i in., Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with Schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, <i>The Lancet</i> , 399 (10327): 824-836, 2022.

10.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 78).

Tab. 78. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	EUCTR2009-012567-33	STEP 203	Euctr S. K., A Phase 2, 6-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 Once Daily

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			and Aripiprazole Once Daily for Treatment of Hospitalized Adult Patients with Acute Schizophrenia, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012567-33-SK , 2009.
2	NCT00905307		Nct, Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 and Aripiprazole for Treatment of Acute Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT00905307 , 2009.
3	Kane 2014	BEACON	Kane J., Skuban A., Youakim J., Ouyang J. i in., A multicenter, randomized, controlled, phase iii trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute Schizophrenia, <i>Neuropsychopharmacology</i> , 39 S357-S358, 2014.
4	Kane 2015		Kane J. M., Skuban A., Ouyang J., Hobart M. i in., A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute Schizophrenia, <i>Schizophr Res</i> , 164 (1-3): 127-135, 2015.
5	NCT01393613		Nct, Efficacy Study of OPC-34712 in Adults With Acute Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01393613 , 2011.
6	Correll 2014	VECTOR	Correll C., Skuban A., Youakim J., Ouyang J. i in., Brexpiprazole for the treatment of acute Schizophrenia: a randomized, controlled trial, <i>Neuropsychopharmacology</i> , 39 S474-, 2014.
7	Correll 2015c		Correll C. U., Skuban A., Ouyang J., Hobart M. i in., Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, <i>Am J Psychiatry</i> , 172 (9): 870-880, 2015.
8	NCT01396421		Nct, Study of the Effectiveness of Three Different Doses of OPC-34712 in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01396421 , 2011.
9	Forbes 2016	ZENITH	Forbes R., Hobart M., Ouyang J., Pfister S. i in., A long-term open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with Schizophrenia, <i>Neuropsychopharmacology</i> . Conference: 55th annual meeting of the american college of neuropsychopharmacology, ACNP 2016. United states. Conference start: 20161204. Conference end: 20161208, 41 S409-S410, 2016.
10	Forbes 2018		Forbes A., Hobart M., Ouyang J., Shi L. i in., A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia, <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , 21 (5): 433-441, 2018.
11	NCT01397786		Nct, Safety and Tolerability Study of Oral OPC-34712 as Maintenance Treatment in Adults With Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01397786 , 2011.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
12	EUCTR2011-005766-38	EQUATOR	Euctr R. O., Study of the Effectiveness of OPC-34712 as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005766-38-RO , 2015.
13	Fleischhacker 2015		Fleischhacker W. W., Hobart M., Ouyang J., Forbes A. i in., Brexpiprazole (OPC-34712) efficacy and safety as maintenance therapy in adults with Schizophrenia: randomised, double-blind, placebo-controlled study, European neuropsychopharmacology., 25 S527, 2015.
14	Fleischhacker 2017		Fleischhacker W. W., Hobart M., Ouyang J., Forbes A. i in., Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with Schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, International Journal of Neuropsychopharmacology, 20 (1): 11-21, 2017.
15	NCT01668797		Nct, Efficacy, Safety, and Tolerability of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults With Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668797 , 2012.
16	Therrien 2017		Therrien F., Weiss C., Jin N., Baker R. A. i in., Effect of brexpiprazole on patient functioning in patients with Schizophrenia: results from a long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, maintenance study, Neuropsychopharmacology, 43 S244-S245, 2017.
17	Weiller 2017		Weiller E., Hobart M., Pfster S., Forbes A. i in., Effect of brexpiprazole on long-term remission in adults with Schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, maintenance study, Schizophrenia Bulletin, 43 S202-S203, 2017.
18	Weiss 2016		Weiss C., Weiller E., Hobart M., Ouyang J., Effect of brexpiprazole on weight and metabolic parameters: Analysis of a maintenance trial in Schizophrenia, European Neuropsychopharmacology, 26 S556, 2016.
19	EUCTR2012-002252-17		LIGHTHOUSE
20	Marder 2016	Marder S. R., Hakala M., Gislum M., Skuban A. i in., An interventional, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, active reference, flexible dose study of brexpiprazole in adults with acute Schizophrenia, European Psychiatry, 33 S99, 2016.	

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
21	NCT01810380		Nct, Brexpiprazole in Patients With Acute Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810380 , 2013.

11 Aneks 3. Prace wykluczone

11.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 79).

Tab. 79. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Barman R., Majumder P., Doifode T., Kablinger A., Newer antipsychotics: Brexpiprazole, Cariprazine, and lurasidone: A pledge or another unkept promise?, <i>World J Psychiatry</i> , 11 (12): 1228-1238, 2021.	niespełnienie kryteriów włączenia
2	Citrome L., A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach, <i>CNS Drugs</i> , 27 (11): 879-911, 2013.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
3	Citrome L., Brexpiprazole for Schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed?, <i>Int J Clin Pract</i> , 69 (9): 978-997, 2015.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
4	Citrome L., Cariprazine for the treatment of schizophrenia: A Review of this dopamine D3-Preferring D3/D2 receptor partial agonist, <i>Clinical Schizophrenia and Related Psychoses</i> , 10 (2): 109-119, 2016.	brak dostępu do pełnego tekstu
5	Cookson J., Pimm J., Partial agonists of dopamine receptors: mechanisms and clinical effects of aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine, <i>BJPsych Advances</i> , 2021	brak dostępu do pełnego tekstu
6	Corponi F., Fabbri C., Bitter I., Montgomery S. i in., Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lurasidone, <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> , 29 (9): 971-985, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
7	Correll C., Novel dopamine D2 partial agonists in the treatment of schizophrenia, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 25 S668, 2015.	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
8	Correll C. U., Skuban A., Hobart M., Ouyang J. i in., Efficacy of brexpiprazole in patients with acute Schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies, <i>Schizophr Res</i> , 174 (1-3): 82-92, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
9	Correll C. U., Skuban A., Hobart M., Ouyang J. i in., Corrigendum to "Efficacy of brexpiprazole in patients with acute Schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies" (<i>Schizophrenia Research</i> (2016) 174(1-3) (82-92) (S092099641630161X))	niewłaściwy typ publikacji
10	Correll C. U., C.13.05 D2 partial agonists for relapse prevention in schizophrenia - the long-term view, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 29 S630-, 2019.	abstrakt konferencyjny
11	Davis J. M., Commentary on: Corponi F., Fabbri C., Bitter, I. Montgomery, S., Vieta, E., Kaspar, S., Pallanti S., Serretti A. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 29 (9): 1061-1062, 2019.	Niewłaściwy typ publikacji
12	De Hert M., Detraux J.,Peuskens J., Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: A critical literature review, <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 13 (5): 605-624, 2014.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
13	Edinoff A. N., Wu N. W., Maxey B. S., Ren A. L. i in., Brexpiprazole for the Treatment of Schizophrenia and Major depressive disorder: A Comprehensive Review of Pharmacological Considerations in Clinical Practice, <i>Psychopharmacol Bull</i> , 51 (2): 69-95, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
14	Ekinci A.,Ekinci O., Brexpiprazole: A Partial Dopamine Agonist for the Treatment of Schizophrenia, <i>Rev Recent Clin Trials</i> , 13 (1): 37-44, 2018.	brak dostępu do pełnego tekstu
15	Frampton J. E., Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia, <i>Drugs</i> , 79 (2): 189-200, 2019.	niespełnienie kryteriów włączenia
16	Gao K., Fang F., Wang Z.,Calabrese J. R., Subjective Versus Objective Weight Gain during Acute Treatment with Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder, <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> , 36 (6): 637-642, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
17	Garay R. P., Citrome L., Samalin L., Liu C. C. 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	brak wyników dla analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	as found in US and EU clinical trial registries, Expert Opin Pharmacother, 17 (7): 921-936, 2016.	
18	Garnock-Jones K. P., Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia, CNS Drugs, 30 (4): 335-342, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
19	Hagi K., Nosaka T.,Pikalov A., P.160 The impact of antipsychotics on metabolic parameters in the treatment of Schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials, European Neuropsychopharmacology, 29 S124-S125, 2019.	abstrakt konferencyjny
20	Hsu W. Y., Lane H. Y.,Lin C. H., Brexpiprazole for the treatment of Schizophrenia, Expert Opin Pharmacother, 18 (2): 217-223, 2017.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
21	Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M. i in., Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode Schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis, Focus (United States), 18 (4): 443-455, 2020.	powtórzenie
22	Keks N., Hope J., Schwartz D., McLennan H. i in., Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia, CNS Drugs, 34 (5): 473-507, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
23	Kim D. D., Barr A. M., Lian L., Yuen J. W. Y. i in., Efficacy and tolerability of aripiprazole versus D2 antagonists in the early course of Schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, npj Schizophrenia, 7 (1): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
24	Kishi T., Matsuda Y., Sakuma K., Okuya M. i in., Factors associated with discontinuation in the drug and placebo groups of trials of second generation antipsychotics for acute Schizophrenia: A meta-regression analysis: Discontinuation in antipsychotic trials, Journal of Psychiatric Research, 130 240-246, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
25	Lawrence R. E., Appelbaum P. S.,Lieberman J. A., A historical review of placebo-controlled, relapse prevention trials in Schizophrenia: The loss of clinical equipoise, Schizophrenia Research, 229 122-131, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
26	Leucht S., Crippa A., Orsini N.,Davis J., Dose-response meta-analysis to identify the optimum and equivalent doses of antipsychotic drugs for Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin, 44 S94, 2018.	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
27	Leucht S., Crippa A., Siafis S., Patel M. X. i in., Dose-Response Meta-analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia, <i>Am J Psychiatry</i> , 177 (4): 342-353, 2020.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
28	Lobo M. C., Whitehurst T. S., Kaar S. J., Howes O. D., New and emerging treatments for Schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics, <i>Neurosci Biobehav Rev</i> , 132 324-361, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
29	Mallet J., Gorwood P., Le Strat Y., Dubertret C., Major Depressive Disorder (MDD) and Schizophrenia- Addressing Unmet Needs With Partial Agonists at the D2 Receptor: A Review, <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , 22 (10): 651-664, 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
30	Maman K., Krause T., Pedersen A. M., Shukla P. i in., PMH4 An indirect treatment comparison of brexpiprazole versus lurasidone in patients undergoing acute and maintenance phase treatment for schizophrenia, <i>value in health</i> , 22 s226, 2019.	abstrakt konferencyjny
31	Markovic M., Gallipani A., Patel K. H., Maroney M., Brexpiprazole: A New Treatment Option for Schizophrenia and Major Depressive Disorder, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 51 (4): 315-322, 2017.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
32	Markovic M., Gallipani A., Patel K. H., Maroney M., Brexpiprazole, <i>Ann Pharmacother</i> , 51 (4): 315-322, 2017.	powtórzenie
33	McDonagh M. S., Dana T., Selph S., Devine E. B. i in., AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
34	McDonagh M. S., Dana T., Selph S., Devine E. B. i in., Updating the comparative evidence on second-generation antipsychotic use with Schizophrenia, <i>Psychiatric Research and Clinical Practice</i> , 2 (2): 76-87, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
35	Mohr P., Masopust J., Kopeček M., Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy?, <i>Frontiers in Psychiatry</i> , 12 2022.	niespełnienie kryteriów włączenia
36	Neumeier M. S., Homan S., Vetter S., Seifritz E. i in., Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance, <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 47 (6): 1601-1610, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
37	Ng-Mak D., Tongbram V., Chuang C., Ndirangu K. i in., Comparative efficacy and tolerability of lurasidone versus brexpiprazole for the treatment of schizophrenia: A network meta-analysis, <i>Value in Health</i> , 19 (3): A183, 2016.	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Ng-Mak D., Tongbram V., Ndirangu K., Rajagopalan K. i in., Efficacy and metabolic effects of lurasidone versus brexpiprazole in schizophrenia: a network meta-analysis, <i>J Comp Eff Res</i> , 7 (8): 737-748, 2018.	brak wyników dla analizowanej populacji
38	Orsolini L., De Berardis D., Volpe U., Up-to-date Expert Opinion on the safety of recently developed antipsychotics, <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
39	Pahwa M., Sleem A., Elsayed O. H., Good M. E. i in., New Antipsychotic Medications in the Last Decade, <i>Curr Psychiatry Rep</i> , 23 (12): 87, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
40	Phalguni A., McCool R., Wood H., Sanderson A. i in., PMH5 Systematic Review and Network Meta-analysis of Treatments for Schizophrenia, <i>Value in Health</i> , 23 S584, 2020.	abstrakt konferencyjny
41	Pillinger T., McCutcheon R., Efthimiou O., Cipriani A. i in., Balancing effects with sideeffects: Examining comparative metabolic consequences of 18 antipsychotics in treatment of Schizophrenia using network meta-analysis, <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 46 S261-S262, 2020.	abstrakt konferencyjny
42	Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S., Antipsychotics for negative and positive symptoms of Schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials, <i>NPJ Schizophr</i> , 7 (1): 43, 2021.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
43	Speyer H., Westergaard C., Albert N., Karlsen M. i in., Reversibility of Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 12 2021.	niespełnienie kryteriów włączenia
44	Takeuchi H., Mackenzie N. E., Samaroo D., Agid O. i in., Antipsychotic Dose in Acute Schizophrenia: A Meta-analysis, <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 46 (6): 1439-1458, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
45	Wang S. M., Han C., Lee S. J., Jun T. Y. i in., Investigational dopamine antagonists for the treatment of Schizophrenia, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> , 26 (6): 687-698, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
46	Ward K., Citrome L., Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with Schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy, <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> , 15 247-257, 2019.	niespełnienie kryteriów włączenia
47	Weiss C., Zhang P., Hakala M. J., Skuban A. i in., Efficacy and safety of brexpiprazole in Schizophrenia: Meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies, <i>European Psychiatry</i> , 33 S109, 2016.	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
48	Wichniak A., Samochowicz J., Szulc A., Dudek D. i in., The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in the treatment of mental disorders, <i>Psychiatr Pol</i> , 55 (5): 941-966, 2021.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
49	Wu H., Sifakis S., Hamza T., Schneider-Thoma J. i in., Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Schizophr Bull</i> , 48 (3): 643-654, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
50	Yee A., Brexpiprazole for the treatment of Schizophrenia, <i>Expert Rev Neurother</i> , 16 (2): 109-122, 2016.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
51	Zhang X., Tang J., Zhang X., Abdelrahim M. E. A. i in., Response efficacy and heterogeneity of antipsychotic drugs in Schizophrenia: Systemic review and meta-analysis, <i>Human Psychopharmacology</i> , 37 (1): 2022.	brak wyników dla analizowanej interwencji
52	Zhao M., Qin B., Mao Y., Wang H. i in., Efficacy and Safety of Low-Dose Brexpiprazole for Acute Schizophrenia: Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> , 18 1705-1713, 2022.	brak wyników dla analizowanej interwencji

11.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 80).

Tab. 80. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Baker R., Jin N., Weiller E., Weiss C., Effect of brexpiprazole on long-term remission in adults with Schizophrenia: Results of an open-label, long-term study, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 27 S952, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
2	Baker R., Hobart M., Forbes A., Ouyang J. i in., Effect of brexpiprazole on long-term functioning in adults with Schizophrenia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, maintenance study, <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> , 51 (1): 148-, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
3	Burk BG, DiGiacomo T, Polancich S, Pruett BS, Sivaraman S, Birur B. Antipsychotics and obsessive-compulsive disorder/obsessive-compulsive symptoms: A pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system. <i>Acta Psychiatr Scand.</i> 2023 Jul;148(1):32-46. doi: 10.1111/acps.13567. Epub 2023 May 17. PMID: 37194481.	brak opisu dawkowania brekspiprazolu
4	Citrome L., Ouyang J., Weiller E., Baker R. A. i in., Effect of brexpiprazole on agitation and hostility in patients with acute Schizophrenia, <i>Neuropsychopharmacology</i> , 40 S223-S224, 2015.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
5	Citrome L., Ota A., Nagamizu K., Perry P. i in., Brexpiprazole (OPC-34712) vs aripiprazole in adults with acute Schizophrenia: A multicenter, randomized, open-label, flexible-dose, exploratory study, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 25 S516-S517, 2015.	niewłaściwa populacja
6	Citrome L., Ota A., Nagamizu K., Perry P. i in., The effect of brexpiprazole (OPC-34712) versus aripiprazole in adult patients with acute Schizophrenia: An exploratory study, <i>Biological Psychiatry</i> , 77 (9): 203S, 2015.	niewłaściwa populacja
7	Citrome L., Ota A., Nagamizu K., Perry P. i in., The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute Schizophrenia: results from a randomized, exploratory study, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> , 31 (4): 192-201, 2016.	niewłaściwa populacja
8	Citrome L., Ota A., Nagamizu K., Perry P. i in., Treatment of acute Schizophrenia in adult patients using either brexpiprazole (OPC-34712) or aripiprazole, an exploratory study, <i>CNS Spectrums</i> , 21 (1): 99-, 2016.	niewłaściwa populacja
9	Citrome L., Ouyang J., Shi L., Meehan S. R. i in., Effect of Brexpiprazole on Agitation and Hostility in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies, <i>J Clin Psychopharmacol</i> , 39 (6): 597-603, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
10	Citrome L., Ouyang J., Meehan S. R., Baker R. i in., Effect of brexpiprazole on agitation and hostility in patients with acute Schizophrenia, <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> , 53 141-142, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
11	Correll C., Skuban A., Ouyang J., Weiss C. i in., Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) in acute Schizophrenia: A pooled analysis of two pivotal studies, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 25 S522-S523, 2015.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
12	Correll C. U., Skuban A., Ouyang J., Weiller E. i in., Long-term safety of brexpiprazole (OPC-34712) in Schizophrenia: Results from two 52-week open-label studies, Schizophrenia Bulletin, 41 S307, 2015.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
13	Correll C. U., Shi L., Weiss C., Hobart M. i in., Successful switching of patients with acute Schizophrenia from another antipsychotic to brexpiprazole: comparison of clinicians' choice of cross-titration schedules in a Post Hoc analysis of a randomized, double-blind, maintenance treatment study, CNS Spectr, 24 (5): 507-517, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
14	Correll C. U., He Y., Therrien F., MacKenzie E. i in., It is illegal to post this copyrighted PDF on any website: Effects of Brexpiprazole on Functioning in Patients with Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- And Long-term Studies, Journal of Clinical Psychiatry, 83 (2): 2022.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
15	Ctri, An open label study to assess safety and tolerability of OPC-34712 in patients with Schizophrenia, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000953 , 2009.	brak wyników badania
16	Dixit S., D'Sousa I., Loo B., Durgam S. i in., TREATMENT PATTERNS OF ORAL SECONDDGENERATION ANTIPSYCHOTICS (OSGA) IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy, 27 (10-B SUPPL): S57, 2021.	abstrakt konferencyjny
17	Duffy R., Ouyang J., Skuban A., Eramo A. i in., Analysis of efficacy and metabolic tolerability profile from two phase 3 studies of brexpiprazole in patients with acute Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin, 41 S309, 2015.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
18	Eriksson H., Weiss C., Hobart M., Ouyang J. i in., Effect of brexpiprazole on weight and metabolic parameters: an analysis of short-and long-term trials in Schizophrenia, CNS Spectrums, Conference: 2016 Neuroscience Education Institute Psychopharmacology Congress, NEI 2016. United States. 22 (1): 64, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
19	Greene M., Seetasith A., Hartry A., Burudpakdee C., Adherence and treatment patterns of early adopters of brexpiprazole therapy with Schizophrenia-results from a retrospective analysis of longitudinal prescription data, Value in Health, 20 (5): A301, 2017.	abstrakt konferencyjny
20	Greene M., Seetasith A., Hartry A., Burudpakdee C., Adherence and treatment patterns in brexpiprazole therapy in long-term care patients with Schizophrenia: Results	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	from a retrospective analysis of long-term care data, Value in Health, 20 (5): A303, 2017.	
21	Hakala M., Gislum M., Skuban A., Meehan S., Long-term safety and tolerability of brexpiprazole in patients with Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin, 44 S94-S95, 2018.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
22	Hatta K., Katayama S., Ishizuka T., Sudo Y. i in., Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in 1011 acutely hospitalized patients with Schizophrenia: A one-year follow-up study, Asian Journal of Psychiatry, 67 2022.	populacja japońska
23	Ismail Z., Pedersen A. M., Thase M. E., Meehan S. R. i in., Effect of brexpiprazole on engagement in patients with Schizophrenia: post-hoc analysis of three studies, Schizophrenia Bulletin, 46 S208-S209, 2020.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
24	Ismail Z., Pedersen A. M., Thase M. E., Meehan S. R. i in., A POST HOC ANALYSIS OF THE EFFECT OF BREXPIPIRAZOLE ON PATIENT ENGAGEMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 56 (SUPPL 1): 241-242, 2022.	brak dostępu do tekstu
25	Ivkovic J., Lindsten A., George V., Eriksson H. i in., Effect of brexpiprazole on prolactin: an analysis of short-and long-term trials in Schizophrenia, European Neuropsychopharmacology, Conference: 30th European College of Neuropsychopharmacology Congress, ECNP 2017. France. 27 (Supplement 4): S957-S958, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
26	Ivkovic J., Lindsten A., George V., Eriksson H. i in., Effect of Brexpiprazole on Prolactin: An Analysis of Short- and Long-Term Studies in Schizophrenia, J Clin Psychopharmacol, 39 (1): 13-19, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
27	Josiassen M. K., Tvistholm A. H., Weiss C., Meehan S. R. i in., Predictors of weight change after long-term treatment with brexpiprazole in Schizophrenia, European Neuropsychopharmacology, 29 S116-S117, 2019.	abstrakt konferencyjny
28	jRCT Jprn, A phase 3 trial of brexpiprazole once-weekly (QW) formulation in patients with acute Schizophrenia, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061220006 , 2022.	brak wyników badania
29	Kadokia A, Brady BL, Dembek C, Williams GR, Kent JM. The incidence and economic burden of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics in a Medicaid population. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):87-98. doi: 10.1080/13696998.2021.2019501. PMID: 34913797.	brak wyników dla analizowanej interwencji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
30	Malla A., Perry P., Nagamizu K., Weiller E. i in., The effect of brexpiprazole (OPC-34712) in adult outpatients with early-episode Schizophrenia: An exploratory study, <i>CNS Spectrums</i> , 21 (1): 102, 2016.	niewłaściwa populacja
31	Malla A., Ota A., Nagamizu K., Perry P. i in., The effect of brexpiprazole in adult outpatients with early-episode Schizophrenia: an exploratory study, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> , 31 (6): 307-314, 2016.	niewłaściwa populacja
32	Marder S. R., Eriksson H., Zhao Y., Hobart M., Post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, active-reference 6-week study of brexpiprazole in acute Schizophrenia, <i>Acta Neuropsychiatrica</i> , 2020.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
33	Marder S. R., Meehan S. R., Weiss C., Chen D. i in., Effects of Brexpiprazole Across Symptom Domains in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies, <i>Schizophr Bull Open</i> , 2 (1): sgab014, 2021.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
34	Meade N., Shi L., Meehan S. R., Weiss C. i in., Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with Schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short- and long-term studies, <i>J Psychopharmacol</i> , 34 (8): 829-838, 2020.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
35	Meehan S. R., Zank P., Hobart M., Hefting N. i in., Short-term efficacy of brexpiprazole in patients with Schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms (7571), <i>Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy</i> , 70 54S, 2019.	brak publikacji
36	Meehan S. R., Zhang P., Hobart M., Hefting N. i in., Short-term efficacy of brexpiprazole in patients with Schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms, <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 29 S424-, 2019.	abstrakt konferencyjny
37	Nct, Trial to Evaluate the Effects of OPC-34712 on QT/QTc in Subjects With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01423916 , 2011.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
38	Nct, A Dose-finding Trial of OPC-34712 in Patients With Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT01451164 , 2011.	populacja japońska
39	Nct, Monotherapy Brexpiprazole (OPC-34712) Trial in the Treatment of Adults With Early-Episode Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013622 , 2013.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
40	Nct, Brexpiprazole (OPC-34712) Trial in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054702 , 2014.	niewłaściwa populacja
41	Nct, Comparison of the Effectiveness of Brexpiprazole With That of Risperidone, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758067 , 2016.	brak wyników badania
42	Nct, Brexpiprazole Study, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526354 , 2018.	brak wyników badania
43	Nct, Safety and Efficacy of Brexpiprazole in the Treatment of Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03874494 , 2019.	brak wyników badania
44	Nct, Trial of Brexpiprazole Once-weekly (QW) Formulation in Patients With Acute Schizophrenia, https://clinicaltrials.gov/show/NCT05325645 , 2022.	brak wyników badania
45	Newcomer J. W., Eriksson H., Zhang P., Weiller E. i in., Changes in metabolic parameters and body weight in brexpiprazole-treated patients with acute Schizophrenia: pooled analyses of phase 3 clinical studies, <i>Curr Med Res Opin</i> , 34 (12): 2197-2205, 2018.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
46	Skuban A., Correll C. U., Kane J. M., Ouyang J. i in., Efficacy of brexpiprazole (OPC-34712) in acute Schizophrenia: Results of two pooled pivotal studies, <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 41 S333-S334, 2015.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
47	Skuban A., Oyang J., Hobart M., Eriksson H., Efficacy and safety of brexpiprazole in acute Schizophrenia: a pooled analysis of two pivotal studies, <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> , Conference: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, RANZCP Annual Congress 2018. New Zealand. 52 (1 Supplement 1): 152-153, 2018.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
48	Subeesh V., Singh H., Maheswari E., Beulah T., Novel adverse events of brexpiprazole: A disproportionality analysis in USA Food and Drug Administration adverse event reporting system database, <i>Minerva Psichiatrica</i> , 58 (4): 181-186, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
49	Weiss C., Ouyang J., Eramo A., Duffy R. A. i in., Switching patients with acute Schizophrenia to brexpiprazole: Post-hoc analysis of a double-blind randomized maintenance treatment study, <i>Neuropsychopharmacology</i> , 40 S227-S228, 2015.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
50	Weiss C., Sugaya K., Perry P., Nagamizu K. i in., The effect of brexpiprazole (OPC-34712) in adult outpatients	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	with early-episode Schizophrenia: An exploratory study, European Neuropsychopharmacology, 25 S521-S522, 2015.	
51	Weiss C., Therrien F., Jin N., MacKenzie E. i in., Effect of brexpiprazole on patient functioning in patients with acute exacerbation of Schizophrenia: results from three short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled studies, Neuropsychopharmacology, 43 S246-S247, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
52	Weiss C., Forbes A., Hobart M., Ouyang J. i in., Safety and tolerability of brexpiprazole in adults with Schizophrenia: Results of an open-label, long-term study, European Neuropsychopharmacology, 27 S953-S954, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
53	Weiss C., Forbes A., Hobart M., Pfster S. i in., Short-term and long-term efficacy of brexpiprazole in adults with Schizophrenia: Effect across marder factors, Schizophrenia Bulletin, 43 S155, 2017.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
54	Weiss C., MacKenzie E., Therrien F., Zhang P. i in., Symptomatic and functional response to brexpiprazole treatment in patients with acute Schizophrenia by age, Schizophrenia Bulletin, Conference: 6th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, SIRS 2018. Italy. 44 (Supplement 1): S133, 2018.	analiza post-hoc
55	Weiss C., MacKenzie E., Therrien F., Zhang P. i in., Symptomatic and functional response to brexpiprazole treatment in patients with acute Schizophrenia by age, Schizophrenia Bulletin, Conference: 6th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, SIRS 2018. Italy. 44 (Supplement 1): S133, 2018.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
56	Weiss C., Zhang P., Baker R. A., Hobart M. i in., Long-term efficacy of brexpiprazole in patients with Schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms (7570), Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy, 70 54S, 2019.	abstrakt konferencyjny
57	Weiss C., Meehan S. R., Ouyang J., Hobart M., Early improvement of panss items in patients with Schizophrenia treated with brexpiprazole: a Post Hoc analysis of three randomized studies, Schizophrenia Bulletin, 45 S296-, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
58	Weiss C., Zhang P., Baker R. A., Hobart M. i in., Long-term efficacy of brexpiprazole in patients with Schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms, European Neuropsychopharmacology, 29 S426-S427, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
59	Weiss C., Zhang P., Baker R. A., Hobart M. i in., 14 Long-term Efficacy of Brexpiprazole in Patients with Schizophrenia with Clinically Relevant Levels of Negative Symptoms, CNS Spectrums, 24 (1): 180-, 2019.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
60	Weiss C., Zhang P., Baker R. A., Hobart M. i in., Long-term efficacy of brexpiprazole in patients with Schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 55 (SUPPL 1): 114-, 2021.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
61	Yan T., Greene M., Chang E., Houle C. R. i in., PMH1 HOSPITALIZATIONS IN ADULT PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA TREATED WITH ORAL ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: A REAL-WORLD STUDY USING US CLAIMS DATA, Value in Health, 22 S226, 2019.	abstrakt konferencyjny

12 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 81 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 81. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trail</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	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.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

13 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

W komunikacie na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [UPRL] nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Rxulti ani brekspiprazolu.

EMA / EudraVigilance

W komunikacie EMA znaleźć można informację, że najczęstsze efekty uboczne Rxulti to aktyzja (około 6 na 100 osób) oraz przyrost masy ciała (około 4 na 100 osób) [EMA Rxulti EPAR].

W bazie EudraVigilance, znaleźć można dane podsumowujące 1843 zgłoszone przypadki działań niepożądanych dla brekspiprazolu, z tego 103 (5,6%) na terenie Europejskiej Strefy Ekonomicznej (stan na Stan na 17.12.2022). Dotyczyły one w najwyższym stopniu populacji dorosłej w wieku 18-64 lat. 61,5% zgłoszonych zdarzeń zostało zaobserwowane u kobiet.

Działania niepożądane najczęściej dotyczyły 1) zaburzeń układu nerwowego, 2) psychiatrycznych, 3) zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych i 4) zaburzeń ogólnych i dolegliwości w miejscu podania [EudraVigilance].

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu [®]) [Uppsala Monitoring Centre].

14 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

15 Aneks 7. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

1. Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
2. Czy precyzyjnie opisano cel badania?
3. Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
4. Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
5. Czy dane zbierano prospektywnie?
6. Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?
7. Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
8. Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?

Odp. TAK = 1 pkt.

16 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

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

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie⁴; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

⁴ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
 - Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.
- 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populację,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

17 Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 82) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdział 10).

Tab. 82. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź					
	Chow 2020	Demyttenaere 2019	Huhn 2019	Kishi 2018	Kishi 2020	Leucht 2017
Pytanie 1	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 2	nie	nie	tak	nie	tak	tak
Pytanie 3	nie	nie	tak	nie	nie	tak
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	nie	nie	tak	tak	tak	tak
Pytanie 6	nie	nie	tak	tak	tak	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	nie	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	nie	nie	tak	tak	tak	tak
Pytanie 9b	nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	nie	nie	nie	tak	tak	tak
Pytanie 11a	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 11b	nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy

Pytanie	Odpowiedź					
	Chow 2020	Demyttenaere 2019	Huhn 2019	Kishi 2018	Kishi 2020	Leucht 2017
Pytanie 12	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 13	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 14	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 15	nie	nie	nie	tak	tak	tak
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Tab. 83. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR – cdn.

Pytanie	Odpowiedź					
	Miura 2021	Ostuzzi 2022	Phalguni 2022	Pillinger 2020b	Reyad 2020	Schneider-Thoma 2022
Pytanie 1	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 2	częściowo tak	Częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	tak
Pytanie 3	nie	tak	nie	nie	tak	tak
Pytanie 4	częściowo tak	Częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	tak	tak	tak	nie	tak
Pytanie 6	tak	tak	tak	tak	nie	tak
Pytanie 7	nie	tak	tak	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	Częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak

Pytanie	Odpowiedź					
	Miura 2021	Ostuzzi 2022	Phalguni 2022	Pillinger 2020b	Reyad 2020	Schneider-Thoma 2022
Pytanie 9a	tak	tak	tak	tak	częściowo tak	tak
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania.	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	tak	nie	tak	nie	nie	tak
Pytanie 11a	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 11b	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	tak	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 13	nie	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 14	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 15	nie	tak	nie	tak	nie	tak
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	nie	tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Umiarkowana	Krytycznie niska	Umiarkowana	Krytycznie niska	Niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

18 Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

18.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego (por. Tab. 84).

Tab. 84. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w włączonych badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
BEACON	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</p> <p>Osoby, które były ostatnio hospitalizowane lub które odniosłyby korzyść z hospitalizacji z powodu ostrego nawrotu schizofrenii;</p> <p>Osoby doświadczające ostrego zaostrzenia objawów psychiatrycznych.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Kobiety karmiące piersią i/lub mające pozytywny wynik testu ciąży przed otrzymaniem leku w ramach badania;</p> <p>Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzeń schizoafektywnych, • MDD, • Choroby dwubiegunowej, • Delirium, demencji, zaburzeń amnestycznych lub innych zaburzeń poznawczych, • Zaburzeń osobowości typu borderline, paranoidalnego, histrionicznego, schizotypowego, schizoidalnego lub antyspołecznego; <p>Osoby z pierwszym epizodem schizofrenii.</p> <p>Mogą zachodzić inne specyficzne dla protokołu kryteria włączenia/wyłączenia.</p>
EQUATOR	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii od przynajmniej 3 lat, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>Osoby, które wykazały odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne (lekami innymi niż kłozapina) w poprzedzającym roku, obecnie objęci terapią lekami przeciwpsychotycznymi o podaniu doustnym lub depot (innymi niż kłozapina) lub niedawno doświadczyli przerwy w leczeniu przeciwpsychotycznym, lub występuje u nich historia nawrotów i/lub pogorszenia objawów przy braku leczenia przeciwpsychotycznego;</p> <p>Osoby doświadczające ostrego zaostrzenia objawów psychotycznych z wynikiem >80 w skali PANSS.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I innym niż schizofrenia;</p> <p>Osoby z ostrymi, wymagającymi terapii antydepresantami objawami depresyjnymi w ostatnich 30 dniach;</p> <p>Osoby z schizofrenią oporną na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi lub schizofrenią oporną na leczenie;</p> <p>Znaczne ryzyko agresywnych zachowań lub samobójstwa;</p> <p>Osoby spełniające kryteria nadużywania substancji lub uzależnienia w ostatnich 180 dniach zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</p> <p>Osoby wymagające równoczesnej terapii zabronionej podczas badania;</p> <p>Mogą zachodzić inne specyficzne dla protokołu kryteria włączenia/wyłączenia.</p>
LIGHTHOUSE	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR oraz potwierdzoną przez MINI;</p> <p>Osoby doświadczające ostrego zaostrzenia objawów psychotycznych i wyraźnego pogorszenia normalnego funkcjonowania;</p> <p>Osoby wyrażające zgodę na hospitalizację od momentu wizyty przesiewowej do 6. tygodnia badania;</p> <p>Osoby, które były ostatnio hospitalizowane lub które odniosłyby korzyść z hospitalizacji z powodu ostrego nawrotu schizofrenii;</p> <p>Osoby mające historię nawrotów i/lub zaostrzeń objawów, gdy nie otrzymują leczenia przeciwpsychotycznego, z wyłączeniem aktualnego epizodu;</p> <p>Osoby wyrażające zgodę na określone w protokole stosowane skutecznej antykoncepcji.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I innym niż schizofrenia jako rozpoznanie pierwotne;</p> <p>Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis II;</p> <p>Osoby cierpiące na upośledzenie umysłowe, ograniczone zaburzenie psychiczne lub zaburzenia psychiczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia (kryteria DSM-IV-TR);</p> <p>Osoby w grupie istotnego ryzyka samobójstwa w ocenie badacz lub wg skali C-SSRS;</p> <p>Osoby z klinicznie istotną późną dyskinezą lub ciężką akatyzią w chwili włączenia;</p> <p>Osoby z złośliwym zespołem neuroleptycznym w wywiadzie;</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>Osoby z jakąkolwiek istotną historią medyczną lub istniejącą chorobą ogólnoustrojową;</p> <p>Osoby z nieprawidłowym zapisem EKG w trakcie wizyty przesiewowej lub innymi nieprawidłowymi wynikami EKG, które w opinii badacza są istotne klinicznie;</p> <p>Osoby z historią posiadania nowotworu lub innego raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry w stadium 1, który nie był w remisji ponad 5 lat przed podaniem pierwszej dawki brekspirazolu;</p> <p>Osoby, które w opinii badacza nie zastosują się do protokołu lub nie nadają się z jakiegokolwiek powodu.</p> <p>Mogą zachodzić inne specyficzne dla protokołu kryteria włączenia/wyłączenia.</p>
STEP 203	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</p> <p>Osoby, które były ostatnio hospitalizowane (tj. <14 dni przed badaniem przesiewowym) lub które odniosłyby korzyść z hospitalizacji z powodu ostrego nawrotu schizofrenii;</p> <p>Osoby doświadczające ostrego zaostrzenia objawów psychiatrycznych.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Kobiety karmiące piersią i/lub mające pozytywny wynik testu ciążowego przed otrzymaniem leku;</p> <p>Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzeń schizoafektywnych, • MDD, • Choroby dwubiegunowej, • Delirium, demencji, zaburzeń amnestycznych lub innych zaburzeń poznawczych, • Zaburzeń osobowości typu borderline, paranoidalnego, histrionicznego, schizotypowego, schizoidalnego lub antyspołecznego. <p>Osoby z pierwszym epizodem schizofrenii;</p> <p>Mogą zachodzić inne specyficzne dla protokołu kryteria włączenia/wyłączenia</p>
VECTOR	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</p> <p>Osoby, które były ostatnio hospitalizowane lub które odniosłyby korzyść z hospitalizacji z powodu ostrego nawrotu schizofrenii;</p> <p>Osoby doświadczające ostrego zaostrzenia objawów psychiatrycznych.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Kobiety karmiące piersią i/lub mające pozytywny wynik testu ciążowego przed otrzymaniem leku w ramach badania;</p> <p>Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzeń schizoafektywnych,

Badanie	Kryteria włączenia i wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • MDD, • Choroby dwubiegunowej, • Majaczenia, otępienia, zaburzeń amnestycznych lub innych zaburzeń poznawczych, • Zaburzeń osobowości typu borderline, paranoidalnego, histrionicznego, schizotypowego, schizoidalnego lub antyspołecznego; <p>Osoby z pierwszym epizodem schizofrenii. Mogą zachodzić inne specyficzne dla protokołu kryteria włączenia/wyłączenia.</p>
ZENITH	<p>Kryteria włączenia: Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR; Pacjenci ambulatoryjni podczas ostatniej wizyty w badaniu 331-10-230 lub 331-10-231; Chęć odstawienia wszystkich prohibicyjnych leków psychotropowych, aby spełnić wymagania protokołu przed okresem próbnym i w jego trakcie.</p> <p>Kryteria wyłączenia: Kobiety karmiące piersią i/lub mające pozytywny wynik testu ciążowego przed otrzymaniem leku w ramach badania; Osoby z aktualnym rozpoznaniem DSM-IV-TR Axis I w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzeń schizoafektywnych, • MDD, • Choroby dwubiegunowej, • Majaczenia, otępienia, zaburzeń amnestycznych lub innych zaburzeń poznawczych, • Zaburzeń osobowości typu borderline, paranoidalnego, histrionicznego, schizotypowego, schizoidalnego lub antyspołecznego; <p>Osoby z pierwszym epizodem schizofrenii. Mogą zachodzić inne specyficzne dla protokołu kryteria włączenia/wyłączenia.</p>

C-SSRS – Skala Columbia oceny skłonności samobójczych; DSM-IV-TR – kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; MDD – ciężkie zaburzenie depresyjne; MINI – mini-międzynarodowy wywiad neuropsychiatryczny; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych

18.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej w tabelach zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych w badania włączonych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 85. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania BE-ACON.

Charakterystyka		Placebo N = 184	Brekspiprazol		
			1 mg N = 120	2 mg N = 186	4 mg N = 184
Wiek (lata), średnia (SD)		39,3 (10,8)	39,1 (11,9)	36,9 (10,9)	38,6 (11,0)
BMI (kg/m ²), średnia (SD)		26,6 (5,6)	26,7 (5,8)	26,3 (6,1)	27,1 (6,6)
Płeć, n (%)	Kobiety	73 (39,7)	43 (35,8)	64 (34,4)	71 (38,6)
	Mężczyźni	111 (60,3)	77 (64,2)	122 (65,6)	113 (61,4)
Rasa, n (%)	Biała	110 (59,8)	75 (62,5)	118 (63,4)	104 (56,5)
	Czarna/Afroamerykanin	45 (24,5)	26 (21,7)	41 (22,0)	50 (27,2)
	Indianin amerykański/rodowity mieszkaniec Alaski	5 (2,7)	5 (4,2)	8 (4,3)	6 (3,3)
	Azjatycka	10 (5,4)	5 (4,2)	7 (3,8)	12 (6,5)
	inna	14 (17,6)	9 (7,5)	12 (6,5)	12 (6,5)
Wiek w momencie rozpoznania (lata), średnia (SD)		25,6 (8,9)	26,3 (9,2)	25,2 (7,5)	25,5 (7,1)
Czas trwania obecnego epizodu (tygodnie), średnia (SD)		2,6 (2,8)	2,4 (2,8)	2,7 (3,0)	2,3 (2,2)
PANSS, średnia (SD)	Wynik całkowity	94,8 (13,0)	93,3 (12,8)	96,3 (12,8)	95,1 (12,5)
	Wynik w podskali pozytywnej	25,0 (4,6)	24,9 (4,3)	24,9 (4,3)	24,9 (4,4)
	Wynik w podskali negatywnej	24,0 (5,3)	23,2 (5,4)	24,1 (5,2)	23,9 (5,0)
Wynik skali CGI-S, średnia (SD)		4,9 (0,6)	4,9 (0,7)	5 (0,7)	4,9 (0,6)
Wynik skali PSP, średnia (SD)		43,7 (10,8)	45,5 (10,7)	43,7 (11,4)	44,7 (11,1)
Wynik całkowity w skali BPRS, średnia (SD)		55,0 (8,7)	54,4 (8,6)	55,5 (7,5)	55,2 (7,5)

BMI – wskaźnik masy ciała; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 86. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania EQUATOR.

Charakterystyka	Faza konwersji N = 406	Jednostronnie zaślepi- piona faza leczenia stabilizacyjnego N = 464	Podwójnie zaślepi- piona faza leczenia podtrzymującego	
			Brekspiprazol N = 97	Placebo N = 105
Wiek (lata), śred- nia (SD)	39,8 (11,3)	39,2 (11,2)	38,8 (10,7)	41,6 (10,6)
BMI (kg/m ²), średnia (SD)	27,5 (6,1)	27,8 (6,4)	28,2 (6,7)	29,1 (6,9)
Kobiety, n (%)	162 (39,9)	186 (40,1)	39 (40,2)	40 (38,1)
Rasa biała, n (%)	267 (65,8)	277 (59,7)	62 (63,9)	65 (61,9)
Wiek w momen- cie rozpoznania (lata), średnia (SD)	26,6 (8,7)	25,0 (8,5)	26,5 (8,2)	27,9 (8,3)
Wynik całkowity w skali PANSS, średnia (SD)	91,1 (8,7)	84,4 (12,3)	56,5 (8,7)	58,1 (8,1)
Wynik w skali CGI-S, średnia (SD)	4,6 (0,6)	4,3 (0,8)	3,0 (0,6)	3,1 (0,6)
Wynik w skali PSP, średnia (SD)	48,3 (11,3)	48,0 (11,6)	50,1 (12,4)	48,7 (11,7)
Wynik w skali GAF, średnia (SD)	46,2 (10,5)	45,8 (10,4)	64,3 (9,2)	63,1 (8,4)

BMI – wskaźnik masy ciała; CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; GAF – Całościowa Ocena Funkcjonowania, skala mierząca funkcjonowanie psychologiczne, społeczne i zawodowe/szkolne; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; skala SD – odchylenie standardowe.

Tab. 87. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania LI-GHTHOUSE.

Charakterystyka	Placebo N = 161	Brekspipra- zol N = 150	Kwetiapina o przedłu- żonym uwalnianiu N = 153	Ogólnie N = 464
Wiek (lata), średnia (SD)	40,85 (10,56)	39,68 (10,87)	41,12 (10,91)	40,56 (10,77)

Charakterystyka		Placebo N = 161	Brekspira- zol N = 150	Kwetiapina o przedłu- żonym uwalnianiu N = 153	Ogólnie N = 464
Płeć, n (%)	Kobiety	70 (43,5%)	66 (44,0%)	64 (41,8%)	200 (43,1%)
	Mężczyźni	91 (56,5%)	84 (56,0%)	89 (58,2%)	264 (56,9%)
Rasa, n (%)	Indianin amerykański/rodowity mieszkańiec Alaski	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,2%)
	Azjatycka	2 (1,2%)	1 (0,7%)	0 (0%)	3 (0,6%)
	rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	2 (0,4%)
	Czarna/Afroamerykanin	35 (21,7%)	33 (22%)	38 (24,8%)	106 (22,8%)
	Biała	123 (76,4%)	113 (75,3%)	113 (73,9%)	349 (75,2%)
	nieznana lub brak informacji	0 (0%)	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (0,6%)
Region rejestracji, n (%)	USA	50 (31,1%)	52 (34,7%)	56 (36,6%)	158 (34,1%)
	Estonia	4 (2,5%)	3 (2%)	4 (2,6%)	11 (2,4%)
	Francja	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	2 (0,4%)
	Polska	5 (3,1%)	5 (3,3%)	5 (3,3%)	15 (3,2%)
	Rumunia	14 (8,7%)	13 (8,7%)	11 (7,2%)	38 (8,2%)
	Serbia	13 (8,1%)	11 (7,3%)	11 (7,2%)	35 (7,5%)
	Słowacja	1 (0,6%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	3 (0,6%)
	Ukraina	30 (18,6%)	28 (18,7%)	29 (19%)	87 (18,8%)
	Rosja	43 (26,7%)	37 (24,7%)	35 (22,9%)	115 (24,8%)
Czas od rozpoznania schizofrenii (lata), średnia (SD)		14,15 (9,35)	12,88 (9,43)	13,78 (9,49)	13,62 (9,42)
Czas od pierwszego leczenia przeciwpsychotycznego (lata), średnia (SD)		14,48 (8,98)	13,43 (9,19)	14,31 (9,34)	14,08 (9,16)
Wynik całkowity skali PANSS, średnia (SD)		98,38 (10,30)	97,82 (10,25)	98,82 (10,83)	98,34 (10,45)
Wynik skali CGI-S, średnia (SD)		4,94 (0,57)	4,96 (0,59)	4,98 (0,57)	4,96 (0,58)

CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierząca ciężkość obecnych; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; SD – odchylenie standardowe; USA – Stany Zjednoczone.

Tab. 88. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania STEP 203.

Charakterystyka		BRE				ARY 15 mg (±5 mg*)
		0,25 mg QD przez 6 tygodni	1 mg (± 0,5 mg*)	2,5 mg (± 0,5 mg*)	5 mg (± 1 mg*)	
Całkowita liczba uczestników na początku badania		42	89	90	93	50
Wiek (lata), średnia (SD)		40,4 (9,1)	39,2 (10,3)	37,4 (11,1)	39,5 (11,1)	40,8 (11)
Płeć (%)	Kobiety	15 (35,7%)	36 (40,4%)	30 (33,3%)	38 (40,9%)	16 (32,0%)
	Mężczyźni	27 (64,3%)	53 (59,6%)	60 (66,7%)	55 (59,1%)	34 (68,0%)

* Po minimum 2 tygodniach stosowania określonej dawki, lekarz prowadzący mógł na podstawie oceny klinicznej zażądać zwiększenia dawki, jeśli uznał to za konieczne dla zwiększenia skuteczności.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; QD – raz dziennie; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 89. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania VECTOR.

Charakterystyka		Placebo N = 184	Brekspiprazol		
			0,25 mg N = 90	2 mg N = 182	4 mg N = 180
Płeć żeńska, n (%)		66 (35,9)	29 (32,2)	71 (39)	69 (38,3)
Rasa, n (%)	Biała	121 (65,8)	63 (70)	120 (65,9)	119 (66,1)
	Czarna/Afroamerykanin	45 (24,5)	20 (22,2)	43 (23,6)	42 (23,3)
	Azjatycka	16 (8,7)	7 (7,8)	19 (10,4)	16 (8,9)
	inna	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)
Wiek (lata), średnia (SD)		39,7 (10,8)	40,5 (11,4)	39,6 (10,2)	40,8 (11)
BMI (kg/m ²), średnia (SD)		26,5 (5,4)	26,2 (6,3)	27,3 (5,9)	27,1 (5,8)
Wiek w momencie rozpoznania (lata), średnia (SD)		27,4 (9,5)	27,5 (8,9)	26,6 (8,6)	28 (9,6)
Czas trwania obecnego epizodu (tygodnie), średnia (SD)		2,7 (2,6)	2,6 (1,8)	2,8 (2,3)	2,4 (1,6)
Wynik całkowity w skali BPRS, średnia (SD)		55,7 (7,1)	55 (7,5)	56,4 (8,6)	55,3 (7,4)
PANSS, średnia (SD)	Wynik całkowity	95,9 (11,5)	93,4 (11,7)	95,9 (13,7)	94,9 (12,2)
	Wynik w podskali pozytywnej	25,2 (4,1)	24,9 (3,5)	25,6 (4,4)	25 (4,5)

Charakterystyka		Placebo N = 184	Breksipirazol		
			0,25 mg N = 90	2 mg N = 182	4 mg N = 180
	Wynik w podskali negatywnej	23,5 (4,4)	22,7 (4,5)	23,2 (4,6)	23,3 (4,7)
Wynik skali CGI, średnia (SD)		4,8 (0,7)	4,9 (0,6)	4,9 (0,6)	4,8 (0,6)
Wynik skali PSP, średnia (SD)		45,1 (9,5)	44,2 (9,8)	45,4 (10,5)	45,3 (10,9)
Wynik skali PANSS komponentu wzbudzonego, średnia (SD)		13 (3,7)	12,7 (3,8)	13,4 (4,1)	13,1 (3,6)
Punktacja czynnika PANSS według definicji Mardera*, średnia (SD)	Objawy pozytywne	29,6 (4,3)	29,0 (3,6)	29,7 (4,4)	29,0 (4,4)
	Objawy negatywne	22,6 (4,8)	21,7 (4,7)	22,3 (4,8)	22,3 (4,8)
	Dezorganizacja myśli	21,9 (4,2)	21,5 (4,5)	22,1 (4,4)	21,7 (4,7)
	Niekontrolowana wrogość/ekscytacja	9,7 (3,3)	9,6 (3,4)	10,1 (3,6)	9,8 (3,3)
	Lęk/depresja	12,0 (3,2)	11,8 (3,1)	11,7 (3,2)	11,9 (2,8)

* Charakterystyka dla populacji skuteczności, tj. pacjentów którzy mieli wynik w punkcie podstawowym i ≥ 1 po punkcie podstawowym. Liczba pacjentów wynosiła 178 osób w grupie placebo oraz 87, 180 i 178 osób odpowiednio dla breksipirazolu w dawce 0,25; 2 i 4 mg. BMI – wskaźnik masy ciała; BPRS – krótka skala oceny stanu psychicznego; CGI – Skala Ogólnego Wrażenia; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 90. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ZE-NITH.

Charakterystyka demograficzna		Populacja zrandomizowana N = 1072
Wiek (lata), średnia (SD)		40,0 (11,1)
BMI (kg/m ²), średnia (SD)		27,9 (6,6)
Płeć żeńska, n (%)		409 (38,2)
Rasa, n (%)	Biała	665 (62,0)
	Czarna/Afroamerykanin	267 (24,9)
	Azjatycka	63 (5,9)
	inna	77 (7,2)
Charakterystyka kliniczna		Populacja bezpieczeństwa N = 1031
Wynik całkowity skali PANSS, średnia (SD)		69,5 (17,2)

Charakterystyka demograficzna	Populacja zrandomizowana N = 1072
Wynik skali CGI-S, średnia (SD)	3,5 (0,9)
Wynik skali PSP, średnia (SD)	58,8 (12,8)*

* n = 1015.

BMI – wskaźnik masy ciała; CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; SD – odchylenie standardowe.

18.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 91 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 91. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w włączonych badaniach.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
BEACON	BRE	Dostosowanie dawki do przypisanej dawki od wizyty początkowej do wizyty w pierwszym tygodniu u pacjentów przydzielonych losowo do grupy brekspirazolu 2 mg lub 4 mg. Dni 1-4: 1 mg/dzień; dni 5-7: 2 mg/dzień.	Pacjenci byli oceniani co tydzień i obserwowani pod kątem bezpieczeństwa przez 30 dni po ostatniej dawce badanego leku.
	placebo	Podawanie doustne, raz dziennie.	
EQUATOR	Faza konwersji	Pacjenci otrzymywali dawkę brekspirazolu, zaczynając od 1 mg dziennie. Dawka następnie dostosowywana była do pacjenta (zakres 1-4 mg dziennie).	1-4 tygodni
	Faza leczenia stabilizacyjnego	Kontynuacja podawania brekspirazolu w dawce pozwalającej zachować stabilność objawów psychiatrycznych przez 12 następujących tygodni (1-4 mg dziennie).	12-36 tygodni

Badanie	Grupa		Dawkowanie	Czas obserwacji
	Faza leczenia podtrzymującego	BRE	Kontynuacja podawania brekspiprazolu w dawce ustalonej podczas fazy leczenia stabilizacyjnego (1-4 mg dziennie).	52 tygodnie + kontrola po 30 dniach od zakończenia
		placebo	Podanie doustne.	
LIGHTHOUSE	BRE		Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej brekspiprazol otrzymywali 1 mg/dobę w 1. dniu, 2 mg/dobę w 2. dniu, 3 mg/dobę w 3. dniu (zwiększenie dawki); dawkę można dostosować od dnia 4 do 2, 3 lub 4 mg/dobę, aby zoptymalizować efekt kliniczny i tolerancję. Podanie doustne.	Badanie trwało 6 tygodni.
	placebo		Podawanie doustne, raz dziennie.	
	Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu		Grupa aktywnego odniesienia. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej kwetiapinę otrzymywali 300 mg/dobę w dniu 1., 600 mg/dobę w dniach 2. i 3. (zwiększenie dawki); dawkę można dostosować od dnia 4 do 400, 600 lub 800 mg/dobę, aby zoptymalizować efekt kliniczny i tolerancję. Podanie doustne.	
STEP 203	BRE		raz dziennie w dawkach od 0,25 do 6 mg 0,25 mg: 1 mg (\pm 0,5 mg), 2,5 mg (\pm 0,5 mg), 5 mg (\pm 1 mg)	Pacjentów obejmował 6-tygodniowy okres leczenia. Pacjenci byli hospitalizowani do 3. tygodnia badania, a jeśli ich stan był stabilny, mogli kontynuować leczenie w warunkach ambulatoryjnych do 6. tygodnia. Osoby, które nie odpowiedziały na leczenie (CGI-I >4) mogły wycofać się i przejść na leczenie otwarte z za-
	ARY		raz dziennie w 15 mg (\pm 5 mg)	

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
			<p>stosowaniem BRE w 4. lub 5. tygodniu badania. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa miały być zbierane w 6. tygodniu. Pobranie krwi w celu oceny farmakokinetyki miało nastąpić po podaniu leku w określonych odstępach czasu w dniu 1. i w tygodniu 3.</p> <p>Po okresie przesiewowym trwającym do 14 dni, indywidualny udział pacjentów w badaniu, którzy ukończyli badanie, miał wynosić od 6 do 12 tygodni i składać się z 6-tygodniowego okresu leczenia z podwójnie ślełą próbą oraz 30-dniowej obserwacji. Pacjenci (w tym ci z ramienia bez odpowiedzi) mieli możliwość wzięcia udziału w otwartym badaniu typu <i>rollover</i> po zakończeniu leczenia. Tylko uczestnicy, którzy nie weszli do badania otwartego, znajdowali się pod obserwacją (kontakt telefoniczny lub wizyta w klinice) 30 (+ 2) dni po ostatniej dawce leku badanego.</p>
VECTOR	BRE	W grupach otrzymujących 2 lub 4 mg brekspiprazolu dawkowanie rozpoczęto od 1 mg/dobę i zwiększono do 2 mg w dniu 5 i 4 mg w dniu 8. Dawki podawano doustnie, raz dziennie.	Badanie obejmowało 14-dniową fazę przesiewową, 6-tygodniową fazę leczenia z podwójną ślełą próbą oraz 30-dniową fazę obserwacji.
	placebo	Podawanie doustne, raz dziennie.	
ZENITH	BRE	W 52-tygodniowej otwartej fazie leczenia wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie od doustnego brekspiprazolu w dawce 2 mg dziennie (lub 1-4 mg/dobę w przypadku pacjentów z badania EQUA-	W 52-tygodniowej otwartej fazie leczenia wizyty odbywały się w 1, 2, 4 i 8 tygodniu, a następnie co 6 tygodni. Kontrola bezpieczeństwa obejmowała kontakt telefoniczny lub wizytę w klinice 30 (+2) dni po ostatniej dawce leku.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
		TOR, na podstawie ich ostatecznej przyjętej dawki). Dawka mogła być modyfikowana w zakresie 1-4 mg/dobę, w krokach co 1 mg, ze względu na skuteczność lub tolerancję leczenia, zgodnie z oceną badacza.	

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CGI-5 – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów

18.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 92. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania BEACON.

	Placebo	BRE 1 mg	BRE 2 mg	BRE 4 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	184	120	186	184
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie	118	81	129	130
Przyczyna przerwania, n (%)				
zdarzenie niepożądane	22 (12%)	11 (9%)	11 (6%)	13 (7%)
spełnienie kryteriów wyłączenia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
usunięcie przez badacza	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
wycofanie zgody	21 (11%)	15 (13%)	25 (13%)	23 (13%)
odstępstwo od protokołu	0 (0%)	2 (2%)	1 (1%)	0 (0%)
brak skuteczności	21 (11%)	9 (8%)	20 (11%)	16 (9%)

BRE – brekspiprazol; n – liczba zdarzeń.

Tab. 93. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania EQUATOR.

	Faza konwersji	Faza leczenia stabilizującego	Faza leczenia podtrzymującego	
			BRE	placebo
Liczba pacjentów	406	464	97	105
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie	346	202	14	9

	Faza konwersji	Faza leczenia stabilizującego	Faza leczenia podtrzymującego	
			BRE	placebo
Przyczyna przerwania, n (%)				
zdarzenie niepożądane bez nieuniknionego nawrotu	8 (2%)	43 (9%)	4 (4%)	2 (2%)
spełnienie kryteriów wyłączenia	3 (1%)	22 (5%)	3 (3%)	3 (3%)
usunięcie przez badacza	2 (1%)	11 (2%)	5 (5%)	2 (2%)
wycofanie się pacjenta	16 (4%)	60 (13%)	3 (3%)	5 (5%)
odstępstwo od protokołu	2 (1%)	3 (1%)	2 (2%)	0 (0%)
utrata z obserwacji	3 (1%)	16 (3%)	4 (4%)	6 (6%)
przerwanie leczenia po analizie pośredniej	19 (5%)	86 (19%)	49 (51%)	38 (36%)
brak skuteczności	7 (2%)	21 (5%)	2 (2%)	10 (10%)
brak skuteczności bez braku zdarzeń niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)	11 (11%)	30 (29%)

BRE – brekspiprazol; n – liczba zdarzeń.

Tab. 94. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania LIGHTHOUSE.

	Placebo	BRE	Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu
Liczba randomizowanych pacjentów	163	151	154
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie	108	113	122
Przyczyna przerwania, n (%)			
zrandomizowani ale nie przyjmujący leczenia	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
zdarzenie niepożądane	11 (7%)	14 (9%)	4 (3%)
brak skuteczności	24 (15%)	10 (7%)	11 (7%)
naruszenie protokołu badania	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
wycofanie zgody	6 (4%)	0 (0%)	6 (4%)
powody administracyjne lub inne	11 (7%)	13 (9%)	9 (6%)

BRE – brekspiprazol; n – liczba zdarzeń.

Tab. 95. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania STEP 203.

	BRE 0,25 mg	BRE 1 mg (± 0,5 mg)	BRE 2,5 mg (± 0,5 mg)	BRE 5 mg (± 1 mg)	ARY 15 mg (±5 mg)
Liczba randomizowanych pacjentów	42	89	90	93	50
Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie	22	37	37	37	16
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie	20	52	53	56	34
Przyczyna przerwania, n (%)					
przejsie na badanie otwarte	7 (17%)	17 (19%)	11 (12%)	11 (12%)	7 (17%)
utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
zdarzenia niepożądane	3 (7%)	4 (4%)	5 (6%)	11 (12%)	3 (7%)
wycofanie zgody	5 (12%)	13 (15%)	15 (17%)	11 (12%)	5 (12%)
odstępstwo od protokołu	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)
brak skuteczności	6 (14%)	3 (3%)	5 (6%)	4 (4%)	6 (14%)

BRE – brekspiprazol; n – liczba zdarzeń.

Tab. 96. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania VECTOR.

	Placebo	BRE 0,25 mg	BRE 2 mg	BRE 4 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	184	90	182	180
Przyczyna przerwania, n (%)				
utrata z obserwacji	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
zdarzenie niepożądane	32 (17%)	12 (13%)	15 (8%)	17 (9%)
spełnienie kryteriów wyłączenia	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
usunięcie przez badacza	3 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
wycofanie zgody	21 (11%)	13 (14%)	24 (13%)	31 (17%)
odstępstwo od protokołu	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
brak skuteczności	18 (10%)	7 (8%)	17 (9%)	7 (4%)

BRE – brekspiprazol; n – liczba zdarzeń.

Tab. 97. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania ZENITH.

	Brekspiprazol
Liczba randomizowanych pacjentów	1044

	Breksiprazol
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie	508
Przyczyna przerwania, n (%)	
wycofanie zgody	177 (17%)
zdarzenie niepożądane	159 (15%)
spełnienie kryteriów wyłączenia	81 (8%)
utrata z obserwacji	56 (5%)
brak skuteczności	43 (4%)
usunięcie przez badacza	13 (1%)
odstępstwo od protokołu	7 (1%)

n – liczba zdarzeń.

18.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 98.

Tab. 98. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
STEP 203	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 6 tygodnia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w podskali PANSS objawów pozytywnych od wartości początkowej do 6 tygodnia, zmiana wyniku w podskali PANSS objawów negatywnych od wartości początkowej do 6 tygodnia, zmiana wyniku w skali PSP od wartości początkowej do 6 tygodnia, zmiana wyniku w skali CGI-S od wartości początkowej do 6 tygodnia, poprawa w skali CGI-I, odpowiedź na leczenie, zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności lub przejście do badania otwartego, bezpieczeństwo.</p>
BEACON	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 6 tygodnia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w skali CGI-S od wartości początkowej do 6 tygodnia, zmiana wyniku w skali PSP od wartości początkowej do 6 tygodnia, zmiana wyniku w podskali PANSS objawów pozytywnych, zmiana wyniku w podskali PANSS objawów negatywnych, zmiana wyniku w skali komponentu wzbudzonego PANSS (PEC), wynik współczynnika Mardera, poprawa w skali SGI-I w 6 tygodniu, wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowana jako średnie zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej całkowitego wyniku PANSS $\geq 30\%$ lub wyniku CGI-I o 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (znaczną poprawą) w tygodniu 6), wskaźnik przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, bezpieczeństwo.</p>
EQUATOR	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychiatrycznych lub nieuniknionego nawrotu</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>Procent uczestników spełniających kryteria pogorszenia objawów psychiatrycznych/nieuniknionego nawrotu (ang. <i>impending relapse</i>) w fazie leczenia podtrzymującego (wyjściowo i tydzień 52)</p> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <p>Procent uczestników spełniających kryteria stabilności w podwójnie zaślepionej fazie leczenia podtrzymującego (zakres czasowy: 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku całkowitego na skali PANSS od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku całkowitego na skali PANSS od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku na skali PANSS, podskali pozytywnej od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku na skali PANSS, podskali pozytywnej od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku na skali PANSS, podskali negatywnej od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku na skali PANSS, podskali negatywnej od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Zmiana wyniku od wartości wyjściowej na skali CGI-S w punkcie końcowym - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Zmiana wyniku od wartości wyjściowej na skali CGI-S w punkcie końcowym - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku całkowitego na skali PSP od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy, 24 i 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku całkowitego na skali PSP od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy, 24 i 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku całkowitego na skali GAF od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku całkowitego na skali GAF od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Procent uczestników, którzy przerwali leczenie z dowolnych przyczyn (zakres czasowy: wyjściowy do 52 tygodnia);</p> <p>Średnia zmiana wyniku od wartości wyjściowych na skali komponentu pobudzenia PANSS (PEC) - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyniku od wartości wyjściowych na skali komponentu pobudzenia PANSS (PEC) - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyników dla czynników Mardera skali PANSS, podskali pozytywnej od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>Średnia zmiana wyników dla czynników Mardera skali PANSS, podskali pozytywnej od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyników dla czynników Mardera skali PANSS, podskali negatywnej od wartości wyjściowych - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana wyników dla czynników Mardera skali PANSS, podskali negatywnej od wartości wyjściowych - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyników dla czynników Mardera skali PANSS: wynik dla dezorganizacji myśli - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyników dla czynników Mardera skali PANSS: wynik dla dezorganizacji myśli - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyników dla czynników Mardera skali PANSS: wynik dla niekontrolowanej wrogości/ekscytacji - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyników dla czynników Mardera skali PANSS: wynik dla niekontrolowanej wrogości/ekscytacji - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyników dla czynników Mardera skali PANSS: wynik dla lęku/depresji - analiza MMRM (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień);</p> <p>Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyników dla czynników Mardera skali PANSS: wynik dla lęku/depresji - analiza LOCF (zakres czasowy: wyjściowy i 6, 12, 24, 36, 52 tydzień).</p>
LIGHTHOUSE	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 6 tygodnia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w skali CGI-S od wartości początkowej do 6 tygodnia, wynik w skali CGI-I, zmiana wyniku w podskali PANSS objawów pozytywnych, zmiana wyniku w podskali PANSS objawów negatywnych, zmiana wyniku w podskali ogólnej psychopatologii PANSS, zmiana wyniku w skali komponentu pobudzenia PANSS (PEC), wynik współczynnika Mardera, przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, odsetek odpowiedzi, zmiana wyniku w skali PSP od wartości początkowej do 6 tygodnia, współczynnik remisji czynnościowej PSP w 6. tygodniu, wskaźnik odpowiedzi funkcjonalnej PSP w 6. tygodniu,</p>

Badanie	Punkty końcowe
	domena D PSP: niepokojące i agresywne zachowania w 6. tygodniu, bezpieczeństwo.
VECTOR	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 6 tygodnia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 1-5 tygodnia, zmiana wyniku w ocenie ciężkości CGI od wartości początkowej do 6 tygodnia, wynik w skali PSP, wynik w podskali PANSS objawów pozytywnych, wynik w podskali PANSS objawów negatywnych, ocena poprawy CGI w 6 tygodniu, wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowana jako zmiana w stosunku do wartości początkowej całkowitego wyniku PANSS $\geq 30\%$ lub wyniku CGI-I o 1 lub 2), wskaźnik przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, zmiana wyniku w skali komponentu wzbudzonego PANSS (obejmującego podekscytowanie, wrogość, napięcie, brak współpracy i słabą kontrolę impulsów), zmiana wyniku dla pięciu czynników PANSS zdefiniowanych przez Mardera, bezpieczeństwo i tolerancja.</p>
ZENITH	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji (spontaniczne zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, klinicznych testów laboratoryjnych, badania fizykalnego, funkcji życiowych, BMI i EKG).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do dnia wizyty, zmiana wyniku w skali CGI-S od wartości początkowej do dnia wizyty, zmiana wyniku w skali CGI-I od wartości początkowej do dnia wizyty, zmiana wyniku w skali PSP od wartości początkowej do dnia wizyty, wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowany jako zmiana w stosunku do wartości początkowej całkowitego wyniku PANSS $\geq 30\%$ lub wyniku CGI-I o 1 lub 2), wskaźnik przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.</p>

BMI – wskaźnik masy ciała; CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; GAF – Całościowa Ocena Funkcjonowania, skala mierząca funkcjonowanie psychologiczne, społeczne i zawodowe/szkolne; LOCF – typ analizy, w której kolejne wyniki wnioskują się na podstawie ostatniego otrzymanego wyniku; MMRM – model mieszany do analizy pomiarów powtarzanych; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PEC – komponent pobudzenia PANSS; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego.

18.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 99 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia w badaniach RCT włączonych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 99. Randomizacja i zaślepienie w włączonych badaniach.

Badanie*	Randomizacja	Zaślepienie
BEACON	Pacjentów randomizowano (w stosunku 2:3:3:3) do jednej z czterech grup leczenia (1, 2 lub 4 mg brexpiirazolu lub placebo) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) lub interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS). Bloki numerów randomizacji oparte na schemacie randomizacji bloków permutowanych wygenerowanym przez sponsora zostały przypisane do miejsc badania przez IVRS/IWRS.	Zaślepienie zostało zapewnione poprzez ograniczenie dostępu personelu sponsora do kodu leczenia i zapewnienie identycznych tabletek i opakowań dla leczenia brexpiirazolem i placebo. Wszystkie dawki badanego leku podawano doustnie, raz dziennie.
EQUATOR	Pacjenci byli losowo przydzielani do grup otrzymujących brexpiirazol (1-4 mg/dobę) lub placebo w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) lub interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS). Bloki numerów randomizacji oparte na schemacie randomizacji bloków permutowanych wygenerowanym przez sponsora zostały przypisane do miejsc badania przez IVRS/IWRS.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie w końcowej fazie. Faza konwersji - niezaślepienie, faza leczenia stabilizacyjnego - jednostronnie zaślepienie.
LIGHTHOUSE	Pacjenci hospitalizowani byli losowo przydzielani do grup otrzymujących brexpiirazol (2 do 4 mg/dobę), placebo lub kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu (400 do 800 mg/dobę) przez 6 tygodni.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie.
STEP 203	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących brexpiirazol (0,25 do 6 mg/dobę), placebo lub aripirazol (10 do 20 mg/dobę).	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie.

Badanie*	Randomizacja	Zaślepienie
VECTOR	Pacjenci zostali losowo przydzieleni za pomocą interaktywnego głosowego lub internetowego systemu odpowiedzi do grupy 0,25; 2 lub 4 mg doustnego brekspiprazolu lub placebo raz dziennie w stosunku 1:2:2:2. Bloki numerów randomizacji w oparciu o wygenerowany komputerowo harmonogram randomizacji z blokami permutowanymi przypisano do każdego ośrodka badawczego.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie.

* W tabeli pominięto badanie jednoramienne ZENITH.

18.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 100 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy we włączonych badaniach.

Tab. 100. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
BEACON	Celem tego badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji trzech stałych dawek brekspiprazolu (1, 2 i 4 mg) w porównaniu z placebo w leczeniu ostrej schizofrenii u dorosłych.	<p>Wielkości próbek obliczono na podstawie oczekiwanych różnic między brekspiprazolem 4 mg i brekspiprazolem 2 mg a placebo wynoszącymi 7,5 punktu (SD: 20 punktów) dla pierwszorzędowego punktu końcowego analizy skuteczności (średnia zmiana od wartości początkowej w całkowitym wyniku PANSS). Oszacowano, że próba 180 pacjentów podlegających ocenie na grupę osiągnie 90% mocy przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,025.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy analizy skuteczności (zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości początkowej w 6. tygodniu) został przeanalizowany przy użyciu modelu mieszanego do analizy pomiarów powtarzanych (MMRM). Różnice między średnim działaniem brekspiprazolu 2 i 4 mg w porównaniu z placebo testowano najpierw na poziomie istotności 0,05; jeśli ten średni efekt był znaczący, testowano porównania każdej indywidualnej dawki z placebo. Jeśli każda z dawek brekspiprazolu 2 i 4 mg wykazywała istotność statystyczną w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, przeprowadzono formalne badanie statystyczne kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (zmiana wyniku w skali CGI-S od wartości początkowej w 6. tygodniu) przy użyciu tej samej metody z oceną istotności poziom 0,05. Wynik skali PSP, wyniki podskali PANSS, wynik PEC, wyniki PANSS Marder Factor, masa ciała i wyniki skali EPS zostały przeanalizowane za pomocą analizy MMRM. Do analizy wyniku CGI-I w 6 tygodniu zastosowano test średniej rzędowej Cochran-Mantel-Haenszela (CMH); do analizy wskaźników odpowiedzi na leczenie</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>i przerwania leczenia z powodu braku skuteczności zastosowano test ogólnego stowarzyszenia CMH. Średnia zmiana masy ciała metodą najmniejszych kwadratów (LS) w 6 tygodniu została wyprowadzona z analizy modelu kowariancji z leczeniem jako czynnikami i wartością wyjściową jako współzmienną, na obserwowanych danych przypadku.</p> <p>W tym badaniu zdefiniowano trzy populacje analityczne. Populacja zrandomizowana definiowała wszystkich pacjentów przydzielonych losowo do leczenia; populacja bezpieczeństwa obejmowała randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku, a populacja skuteczności składała się z pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥ 1 pomiar skuteczności w punkcie podstawowym i po punkcie podstawowym.</p>
EQUATOR	<p>Celem badania było porównanie efektywności brekspiprazolu w porównaniu do placebo jako leczenia podtrzymującego u dorosłych z schizofrenią.</p>	<p>Obliczono ryzyko względne na poziomie 0,4812 (brekspiprazol vs placebo) z założeniem, że 45% pacjentów, którzy otrzymywali placebo i 25% pacjentów, którzy otrzymywali brekspiprazol, doświadczy nawrotu w przeciągu 6 miesięcy. W związku z tym potrzebowano 90 zdarzeń nawrotu, aby otrzymać moc testu na poziomie 93% do przetestowania hipotezy zerowej z dwustronnym poziomem $\alpha=0.05$.</p> <p>Zaplanowano dwie analizy pośrednie do oceny efektywności (w czasie około 50% i 75% zdarzeń nieuniknionego nawrotu - odpowiednio 45 i 68 zdarzeń), tak by badanie mogło zostać zakończone z chwilą osiągnięcia celu pierwotnego, by zminimalizować wystawienie na placebo w fazie leczenia podtrzymującego. Powołano komisję oceny analizy pośredniej w celu niezależnej oceny niezaślepionych danych dotyczących efektywności.</p> <p>Uwzględniona populacja obejmowała wszystkich pacjentów, którzy podpisali formularz świadomej zgody i dołączyli do fazy konwersji lub fazy stabilizacji. Próby efektywności i bezpieczeństwa zdefiniowano dla faz leczenia stabilizującego i podtrzymującego. Próby bezpieczeństwa składały się z wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w odpowiadającej fazie. Próby efektywności składały się z wszystkich pacjentów w odpowiadających próbach bezpieczeństwa, którzy przeszli przynajmniej jedną późniejszą niż wyjściową ewaluację efektywności w danej fazie.</p> <p>Analiza efektywności pierwotnej była przeprowadzona jako logarytmiczny test rank z poziomem istotności 0.05 (dwustronnie), porównując czas do nieuniknionego nawrotu w grupie brekspiprazolu vs w grupie placebo w fazie leczenia podtrzymującego próby efektywności. Aby utrzymać istotność na poziomie 0,05 (dwustronnie) dla zaplanowanych analiz pośrednich w punktach 45 i 68 spośród końcowych 90 zdarzeń,</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>zastosowano granice O'Brien-Fleminga. Odpowiadające dwustronne poziomy α wynosiły odpowiednio 0,003051, 0,018325 i 0,044005.</p> <p>Wskaźnik nieuniknionego nawrotu naniesiono na krzywą Kaplana-Meiera, obliczono ryzyko względne (brekspiprazol vs placebo) i 95% przedział ufności z użyciem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Kluczową wtórną analizą efektywności był test chi-kwadrat porównujący procent pacjentów, którzy spełniali kryteria nieuniknionego nawrotu w każdej z grup próby efektywności w fazie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Procedura testowania hierarchicznego została zastosowana, by zachować ogólny poziom błędu I rodzaju do 0,05: kluczowy wtórny punkt końcowy był testowany na poziomie 0,05 tylko jeśli pierwotny punkt końcowy był statystycznie istotny na ogólnym nominalnym poziomie $\alpha=0,05$. Pozostałe wtórne analizy efektywności przeprowadzono w fazie leczenia stabilizacyjnego, z statystyką opisową podczas wizyt, a w fazie leczenia podtrzymującego metodą MMRM z użyciem zaobserwowanych danych oraz analizami czułości LOCF z użyciem modelu ANCOVA. W fazie leczenia podtrzymującego wyniki CGI-I analizowano z użyciem metody Cochran-Mantel-Haenszel z danymi LOCF. Zmiana wyniku złożonej baterii testów poznawczych Cogstate została obliczona na podstawie średniej z-scores dla poszczególnych zadań. W fazie leczenia podtrzymującego zastosowano model ANCOVA i obliczono wynik d Cohena w celu oceny wielkości efektu. We wszystkich analizach bezpieczeństwa używano statystyk opisowych, formalne skale oceny objawów pozapiramidowych również ewaluowane były metodą ANCOVA.</p>
LIGHTHOUSE	Celem tego badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji elastycznych dawek brekspiprazolu w porównaniu z placebo u pacjentów z ostrą schizofrenią.	Zmiany wyników analizowanych punktów końcowych w stosunku do wartości wyjściowych analizowano stosując podejście MMRM.
STEP 203	Badanie miało na celu ocenę tolerancji, bezpie-	brak danych

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p>czeństwa i skuteczności brekspiprazolu (0,25 do 6,0 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego nawrotu schizofrenii. Arypiprazol (10 do 20 mg) został dołączony jako kontrola pozytywna w celu potwierdzenia czułości badania.</p>	
VECTOR	<p>Celem tego badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji trzech stałych dawek brekspiprazolu (0,25, 2 i 4 mg/dobę) w porównaniu z placebo u dorosłych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii. Postawiono hipotezę, że brekspiprazol w dawce 2 i 4 mg będzie skuteczniejszy niż placebo i dobrze tolerowany; na podstawie danych przedklinicznych postawiono hipotezę, że dawka 0,25 mg jest nieskuteczna.</p>	<p>Obliczenia wielkości próby oparto na przewidywanej różnicy dla 2 i 4 mg brekspiprazolu w porównaniu z placebo wynoszącą 7,5 punktu (SD=20) w całkowitym wyniku PANSS. Przewiduje się, że całkowita wielkość próbki 630 pacjentów podlegających ocenie da 90% mocy do wykrycia efektów leczenia przy poziomie alfa wynoszącym 0,025.</p> <p>Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku; populacja oceniająca skuteczność obejmowała tylko pacjentów z oceną skuteczności w punkcie początkowym i przynajmniej raz po punkcie początkowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności został przeanalizowany przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. Model obejmował stałe czynniki związane z leczeniem, miejscem, wizytą, interakcją leczenie-wizyta oraz współzmiennymi ustalonymi efektami wartości początkowej i interakcji początkowej - wizyta. Do kontroli zastosowano dwuetapowe podejście testowe rodzinny wskaźnik błędów wielokrotnych porównań. Jeśli średni efekt 2 i 4 mg brekspiprazolu w porównaniu z placebo był statystycznie istotny ($p \leq 0,05$), zbadano porównania dla każdej indywidualnej dawki w porównaniu z placebo. Tylko wtedy, gdy zarówno dawki 2, jak i 4 mg były statystycznie istotne na korzyść brekspiprazolu w porównaniu z placebo ($p \leq 0,05$) dla pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, kluczową drugorzędową miarą skuteczności testowano przy użyciu tej samej dwuetapowej strategii. Wielkość wady Cohena dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych miar skuteczności obliczono jako różnicę między leczeniem a placebo podzieloną przez połączone odchylenie standardowe. Analiza</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>statystyczna dawki 0,25 mg brekspiprazolu w porównaniu z placebo miała charakter pogładowy. Model mieszany do analizy powtarzanych pomiarów został zastosowany do zmian od wartości początkowej w skali PSP, wyników podskal PANSS, wyniku komponentu wzbudzonego PANSS, PANSS Marder oceny czynników, masy ciała i objawów pozapiramidowych. Wynik poprawy CGI w 6 tygodniu analizowano za pomocą testu średniej rzędowej Cochrańa-Mantela-Haenszela, kontrolowanego dla miejsca. Odsetek osób reagujących na leczenie i przerywających leczenie z powodu braku skuteczności analizowano za pomocą ogólnego testu asocjacyjnego Cochrańa-Mantela-Haenszela. Liczbę potrzebną do leczenia w przypadku odsetka odpowiedzi na leczenie obliczono jako zmniejszenie ryzyka o 100/bezwzględne. Zmiana średniej metodą najmniejszych kwadratów masy ciała w 6. tygodniu została wyprowadzona z analizy modelu kowariancji z leczeniem jako czynnikiem i wartością wyjściową jako współzmienną na podstawie obserwowanych danych przypadku. Średnią zmianę od punktu początkowego do ostatniej wizyty w pomiarach laboratoryjnych analizowano przy użyciu analizy wariancji z leczeniem jako efektem.</p>
ZENITH	<p>Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji fazy otwartej leczenia brekspiprazolem (zmienna dawka 1-4 mg na dobę) u pacjentów ze schizofrenią. Oceniano również długoterminową skuteczność leczenia brekspiprazolem.</p>	<p>Wielkość próby została określona na podstawie liczby kwalifikujących się pacjentów z poprzednich badań oraz około 200 pacjentów de novo, a nie na podstawie rozważań dotyczących mocy statystycznej.</p> <p>Zarejestrowana populacja obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy konwersji lub otwartej fazy leczenia. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę brekspiprazolu w otwartej fazie leczenia. Populacja skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, u których wykonano co najmniej 1 ocenę skuteczności po punkcie początkowym w skali PANSS w otwartej fazie leczenia.</p> <p>Podstawową zmienną wyniku była częstość i nasilenie TEAE w otwartej fazie leczenia. Wszystkie zmienne dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych lub populacji bezpieczeństwa. Zmienne dotyczące skuteczności zostały przedstawione przy użyciu statystyk opisowych dla populacji skuteczności, przy użyciu zaobserwowanych przypadków podczas każdej wizyty. Wyniki PANSS Total, CGI-S i PSP Total zostały również podzielone według leczenia otrzymanego przed zmianą leczenia (tj. wcześniejsze brekspiprazol, wcześniejsze placebo lub de novo).</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		Linie podstawową/wyjściową zdefiniowano jako ostatni dostępny pomiar przed podaniem pierwszej dawki brekspiprazolu w otwartej fazie leczenia.

CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; C-SSRS – Skala Columbia oceny skłonności samobójczych; LOCF – typ analizy, w której kolejne wyniki wnioskuje się na podstawie ostatniego otrzymanego wyniku; MMRM – model mieszany do analizy pomiarów powtarzanych; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PEC – komponent pobudzenia PANSS; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; SD – odchylenie standardowe; TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

18.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 101 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Tab. 101. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
BEACON	wszystkie	brak danych utraconych
EQUATOR	wszystkie	Podczas analizy danych postugiwano się próbami efektywności oraz bezpieczeństwa. Próby efektywności i bezpieczeństwa zdefiniowano dla faz leczenia stabilizującego i podtrzymującego. Próby bezpieczeństwa składały się z wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w odpowiadającej fazie. Próby efektywności składały się z wszystkich pacjentów w odpowiadających próbach bezpieczeństwa, którzy przeszli przynajmniej jedną późniejszą niż wyjściową ewaluację efektywności w danej fazie.
LIGHTHOUSE	wszystkie	brak danych utraconych
STEP 203	wszystkie	brak danych utraconych
VECTOR	wszystkie	brak danych utraconych
ZENITH	wszystkie	brak danych utraconych

19 Aneks 10. Przekształcenie wyników opracowań

19.1 Huhn 2019

Tab. 102. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w opracowaniu Huhn 2019.

Porównanie	Wynik*		Porównanie po przekształceniu	Wynik* ⁵	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami		Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Zmiana w zakresie objawów ogólnych, SMD (95% CI)					
OLA vs BRE	-0,30 (-0,45; -0,15)	b.d.	BRE vs OLA	0,30 (0,15; 0,45)	b.d.
RYS vs BRE	-0,29 (-0,45; -0,14)	b.d.	BRE vs RYS	0,29 (0,14; 0,45)	b.d.
ARY vs BRE	-0,15 (-0,32; 0,01)	-0,09 (-0,51; 0,33)	BRE vs ARY	0,15 (-0,01; 0,32)	0,09 (-0,33; 0,51)
LUR vs BRE	-0,11 (-0,29; 0,07)	b.d.	BRE vs LUR	0,11 (-0,07; 0,29)	b.d.
KAR vs BRE	-0,09 (-0,29; 0,11)	b.d.	BRE vs KAR	0,09 (-0,11; 0,29)	b.d.
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI)					
RYS vs BRE	-0,44 (-0,59; -0,29)	b.d.	BRE vs RYS	0,44 (0,29; 0,59)	b.d.
OLA vs BRE	-0,36 (-0,51; -0,21)	b.d.	BRE vs OLA	0,36 (0,21; 0,51)	b.d.
ARY vs BRE	-0,21 (-0,37; -0,05)	-0,26 (-0,66; 0,15)	BRE vs ARY	0,21 (0,05; 0,37)	0,26 (-0,15; 0,66)
LUR vs BRE	-0,16 (-0,34; 0,03)	b.d.	BRE vs LUR	0,16 (-0,03; 0,34)	b.d.
KAR vs BRE	-0,13 (-0,32; 0,06)	b.d.	BRE vs KAR	0,13 (-0,06; 0,32)	b.d.
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI)					
OLA vs BRE	-0,2 (-0,32; -0,08)	b.d.	BRE vs OLA	0,20 (0,08; 0,32)	b.d.
RYS vs BRE	-0,12 (-0,24; 0,00)	b.d.	BRE vs RYS	0,12 (0,00; 0,24)	b.d.
ARY vs BRE	-0,08 (-0,21; 0,06)	0,16 (-0,22; 0,55)	BRE vs ARY	0,08 (-0,06; 0,21)	-0,16 (-0,55; 0,22)
KAR vs BRE	-0,07 (-0,23; 0,09)	b.d.	BRE vs KAR	0,07 (-0,09; 0,23)	b.d.
LUR vs BRE	-0,04 (-0,19; 0,11)	b.d.	BRE vs LUR	0,04 (-0,11; 0,19)	b.d.
Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI)					
OLA vs BRE	-0,21 (-0,37; -0,06)	b.d.	BRE vs OLA	0,21 (0,06; 0,37)	b.d.
ARY vs BRE	-0,24 (-0,56; 0,08)	b.d.	BRE vs ARY	0,24 (-0,08; 0,56)	b.d.
KAR vs BRE	-0,2 (-0,5; 0,1)	b.d.	BRE vs KAR	0,2 (-0,1; 0,5)	b.d.
RYS vs BRE	-0,07 (-0,24; 0,11)	b.d.	BRE vs RYS	0,07 (-0,11; 0,24)	b.d.
LUR vs BRE	-0,04 (-0,22; 0,13)	b.d.	BRE vs LUR	0,04 (-0,13; 0,22)	b.d.
Funkcjonowanie społeczne, SMD (95% CI)					
BRE vs RYS	-0,35 (-0,77; 0,08)	b.d.	BRE vs RYS	-0,35 (-0,77; 0,08)	b.d.
OLA vs BRE	-0,28 (-0,52; -0,04)	b.d.	BRE vs OLA	0,28 (0,04; 0,52)	b.d.

Porównanie	Wynik*		Porównanie po przekształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami		Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
LUR vs BRE	-0,20 (-0,51; 0,13)	b.d.	BRE vs LUR	0,20 (-0,13; 0,51)	b.d.
BRE vs ARY	-0,02 (-0,34; 0,31)	0,00 (-0,35; 0,35)	BRE vs ARY	-0,02 (-0,34; 0,31)	0,00 (-0,35; 0,35)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)					
OLA vs BRE	0,84 (0,79; 0,92)	b.d.	BRE vs OLA	1,19 (1,09; 1,27)	b.d.
RYS vs BRE	0,89 (0,83; 0,97)	b.d.	BRE vs RYS	1,12 (0,01; 1,2)	b.d.
ARY vs BRE	0,91 (0,79; 1,02)	0,78 (0,48; 1,27)	BRE vs ARY	1,10 (0,98; 1,27)	1,28 (0,79; 2,08)
LUR vs BRE	0,98 (0,89; 1,12)	b.d.	BRE vs LUR	1,02 (0,89; 1,12)	b.d.
BRE vs KAR	0,97 (0,84; 1,09)	b.d.	BRE vs KAR	0,97 (0,84; 1,09)	b.d.

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[§]SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje leczenie komparatorem.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; LUR – lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica;

Tab. 103. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo w opracowaniu Huhn 2019.

Porównanie	Wynik*		Porównanie po przekształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami		Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)					
LUR vs BRE	-0,89 (-1,84; 0,06)	b.d.	BRE vs LUR	0,89 (-0,06; 1,84)	b.d.
ARY vs BRE	-0,68 (-1,56; 0,2)	-0,91 (-2,30; 0,48)	BRE vs ARY	0,68 (-0,2; 1,56)	0,91 (-0,48; 2,3)
KAR vs BRE	-0,47 (-1,55; 0,6)	b.d.	BRE vs KAR	0,47 (-0,6; 1,55)	b.d.
BRE vs RYS	-0,24 (-1,1; 0,62)	b.d.	BRE vs RYS	-0,24 (-1,1; 0,62)	b.d.
BRE vs OLA	-1,57 (-2,43; -0,73)	b.d.	BRE vs OLA	-1,57 (-2,43; -0,73)	b.d.
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, RR (95% CI)					
OLA vs BRE	0,63 (0,38; 1,35)	b.d.	BRE vs OLA	1,59 (0,74; 2,63)	b.d.
ARY vs BRE	0,94 (0,38; 1,75)	b.d.	BRE vs ARY	1,06 (0,57; 2,63)	b.d.
BRE vs RYS	0,93 (0,41; 1,68)	b.d.	BRE vs RYS	0,93 (0,41; 1,68)	b.d.
BRE vs LUR	0,82 (0,34; 1,56)	b.d.	BRE vs LUR	0,82 (0,34; 1,56)	b.d.
BRE vs KAR	0,76 (0,23; 1,64)	b.d.	BRE vs KAR	0,76 (0,23; 1,64)	b.d.
Akatzja, RR (95% CI)					
OLA vs BRE	0,71 (0,43; 1,32)	b.d.	BRE vs OLA	1,41 (0,76; 2,33)	b.d.
BRE vs ARY	0,64 (0,38; 1,25)	1,39 (0,27; 7,03)	BRE vs ARY	0,64 (0,38; 1,25)	1,39 (0,27; 7,03)
BRE vs RYS	0,5 (0,26; 0,85)	b.d.	BRE vs RYS	0,5 (0,26; 0,85)	b.d.

Porównanie	Wynik*		Porównanie po przekształceniu	Wynik* [§]	
	Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami		Metaanaliza sieciowa	Metaanaliza parami
BRE vs KAR	0,41 (0,19; 0,78)	b.d.	BRE vs KAR	0,41 (0,19; 0,78)	b.d.
BRE vs LUR	0,31 (0,14; 0,57)	b.d.	BRE vs LUR	0,31 (0,14; 0,57)	b.d.
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)					
ARY vs BRE	-8,05 (-13,28; -2,88)	-4,65 (-13,08; 3,77)	BRE vs ARY	8,05 (2,88; 13,28)	4,65 (-3,77; 13,08)
KAR vs BRE	-4,14 (-11,67; 3,17)	b.d.	BRE vs KAR	4,14 (-3,17; 11,67)	b.d.
BRE vs OLA	-3,52 (-8,95; 1,86)	b.d.	BRE vs OLA	-3,52 (-8,95; 1,86)	b.d.
BRE vs LUR	-6,09 (-12,24; -0,03)	b.d.	BRE vs LUR	-6,09 (-12,24; -0,03)	b.d.
BRE vs RYS	-37,03 (-42,56; -31,51)	b.d.	BRE vs RYS	-37,03 (-42,56; -31,51)	b.d.
Wydłużenie odcinka QTc, MD (95% CI)					
LUR vs BRE	-0,75 (-4,7; 3,32)	b.d.	BRE vs LUR	0,75 (-3,32; 4,7)	b.d.
BRE vs KAR	-1,01 (-6,69; 4,55)	b.d.	BRE vs KAR	-1,01 (-6,69; 4,55)	b.d.
BRE vs ARY	-1,03 (-5,61; 3,49)	b.d.	BRE vs ARY	-1,03 (-5,61; 3,49)	b.d.
BRE vs OLA	-5,75 (-9,78; -1,73)	b.d.	BRE vs OLA	-5,75 (-9,78; -1,73)	b.d.
BRE vs RYS	-6,23 (-10,1; -2,44)	b.d.	BRE vs RYS	-6,23 (-10,1; -2,44)	b.d.
Sedacja, RR (95% CI)					
KAR vs BRE	0,65 (0,41; 1,39)	b.d.	BRE vs KAR	1,54 (0,72; 2,44)	b.d.
ARY vs BRE	0,99 (0,46; 1,64)	1,20 (0,21; 6,98)	BRE vs ARY	1,01 (0,61; 2,17)	0,83 (0,14; 4,76)
BRE vs LUR	0,92 (0,43; 1,57)	b.d.	BRE vs LUR	0,92 (0,43; 1,57)	b.d.
BRE vs RYS	0,87 (0,43; 1,46)	b.d.	BRE vs RYS	0,87 (0,43; 1,46)	b.d.
BRE vs OLA	0,66 (0,32; 1,15)	b.d.	BRE vs OLA	0,66 (0,32; 1,15)	b.d.
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CI)					
BRE vs LUR	0,68 (0,26; 1,40)	b.d.	BRE vs LUR	0,68 (0,26; 1,40)	b.d.
BRE vs ARY	0,5 (0,27; 1,19)	1,11 (0,10; 12,15)	BRE vs ARY	0,5 (0,27; 1,19)	1,11 (0,10; 12,15)
BRE vs RYS	0,55 (0,23; 1,07)	b.d.	BRE vs RYS	0,55 (0,23; 1,07)	b.d.
BRE vs KAR	0,53 (0,19; 1,15)	b.d.	BRE vs KAR	0,53 (0,19; 1,15)	b.d.
BRE vs OLA	0,36 (0,15; 0,73)	b.d.	BRE vs OLA	0,36 (0,15; 0,73)	b.d.

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

[§]SMD mniejsze niż 0 faworyzuje leczenie z zastosowaniem BRE, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje leczenie komparatorem.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n – liczba badanych; KAR – kariprazyna; LUR – lurazodon; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica;

19.2 Leucht 2017

Tab. 104. Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik raportowany przez autorów opracowania	Wynik po przekształceniu
Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów, SMD (95% CI)	RYS	0,58 (0,47; 0,68)	-0,58 (-0,68; -0,47)
	OLA	0,55 (0,46; 0,65)	-0,55 (-0,65; -0,46)
	ARY	0,39 (0,26; 0,53)	-0,39 (-0,53; -0,26)
	LUR	0,35 (-0,21; 0,49)	-0,35 (-0,49; 0,21)
	KAR	0,35 (0,17; 0,52)	-0,35 (-0,52; -0,17)
	BRE	0,27 (0,06; 0,48)	-0,27 (-0,48; -0,06)
Funkcjonowanie społeczne, SMD (95% CI)	LUR	0,45 (0,06; 0,83)	-0,45 (-0,83; -0,06)
	OLA	0,43 (0,15; 0,69)	-0,43 (-0,69; -0,15)
	RYS	0,38 (-0,05; 0,82)	-0,38 (-0,82; 0,05)
	BRE	0,23 (0,01; 0,45)	-0,23 (-0,45; -0,01)
	ARY	0,22 (-0,19; 0,63)	-0,22 (-0,63; 0,19)
Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI)	RYS	0,63 (0,54; 0,73)	-0,63 (-0,73; -0,54)
	OLA	0,52 (0,43; 0,61)	-0,52 (-0,61; -0,43)
	ARY	0,35 (0,24; 0,46)	-0,35 (-0,46; -0,24)
	LUR	0,33 (0,21; 0,46)	-0,33 (-0,46; -0,21)
	KAR	0,30 (0,17; 0,44)	-0,30 (-0,17; -0,44)
	BRE	0,19 (0,02; 0,36)	-0,19 (-0,36; -0,02)
Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI)	OLA	0,46 (0,37; 0,54)	-0,46 (-0,54; -0,37)
	RYS	0,42 (0,33; 0,51)	-0,42 (-0,51; -0,33)
	KAR	0,33 (0,20; 0,46)	-0,33 (-0,46; -0,20)
	ARY	0,32 (0,22; 0,43)	-0,32 (-0,43; -0,22)
	LUR	0,29 (0,17; 0,40)	-0,29 (-0,40; -0,17)
	BRE	0,25 (0,10; 0,41)	-0,25 (-0,41; -0,1)
Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI)	ARY	0,40 (0,10; 0,72)	-0,40 (-0,72; -0,10)
	KAR	0,37 (0,08; 0,66)	-0,37 (-0,66; -0,08)
	OLA	0,35 (0,24; 0,46)	-0,35 (-0,46; -0,24)
	BRE	0,20 (-0,00; 0,39)	-0,20 (-0,39; 0,00)
	LUR	0,18 (0,05; 0,31)	-0,18 (-0,31; -0,05)
	RYS	-0,05 (-0,36; 0,28)	0,05 (-0,28; 0,36)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)	RYS	1,39 (1,26; 1,52)	0,72 (0,66; 0,79)
	OLA	1,35 (1,23; 1,48)	0,74 (0,68; 0,81)
	ARY	1,29 (1,15; 1,46)	0,78 (0,68; 0,87)
	BRE	1,17 (0,97; 1,41)	0,85 (0,71; 1,03)

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik raportowany przez autorów opracowania	Wynik po przekształceniu
	LUR	1,15 (1,03; 1,30)	0,87 (0,77; 0,97)
	KAR	1,09 (0,94; 1,27)	0,92 (0,79; 1,06)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95% CI)	RYS	2,80 (2,28; 3,49)	0,36 (0,29; 0,44)
	OLA	1,99 (1,65; 2,44)	0,50 (0,41; 0,61)
	ARY	1,80 (1,37; 2,38)	0,56 (0,42; 0,73)
	LUR	1,77 (1,37; 2,29)	0,56 (0,44; 0,73)
	KAR	1,44 (1,04; 1,98)	0,69 (0,51; 0,96)
	BRE	1,37 (0,88; 2,15)	0,73 (0,47; 1,14)
Przyrost masy ciała, SMD (95% CI)	LUR	-0,12 (-0,24; 0,00)	0,12 (0,00; 0,24)
	ARY	-0,18 (-0,32; -0,04)	0,18 (0,04; 0,32)
	KAR	-0,23 (-0,39; -0,06)	0,23 (0,06; 0,39)
	BRE	-0,27 (-0,46; -0,09)	0,27 (0,09; 0,46)
	RYS	-0,45 (-0,56; -0,33)	0,45 (0,33; 0,56)
	OLA	-0,70 (-0,81; -0,59)	0,7 (0,59; 0,81)
Wydłużenie odstępu QTc, SMD (95% CI)	LUR	0,11 (0,00; 0,22)	-0,11 (-0,22; 0,00)
	KAR	0,05 (-0,15; 0,25)	-0,05 (-0,25; 0,15)
	ARY	0,03 (-0,12; 0,18)	-0,03 (-0,18; 0,12)
	BRE	-0,03 (-0,18; 0,12)	0,03 (-0,12; 0,18)
	OLA	-0,13 (-0,28; 0,03)	0,13 (-0,03; 0,28)
	RYS	-0,21 (-0,34; -0,09)	0,21 (0,09; 0,34)
Wzrost poziomu prolaktyny, SMD (95% CI)	ARY	0,35 (0,11; 0,59)	-0,35 (-0,59; -0,11)
	KAR	0,16 (-0,15; 0,48)	-0,16 (-0,48; 0,15)
	BRE	-0,13 (-0,47; 0,22)	0,13 (-0,22; 0,47)
	OLA	-0,18 (-0,35; 0,00)	0,18 (0; 0,35)
	LUR	-0,31 (-0,53; -0,09)	0,31 (0,09; 0,53)
	RYS	-1,18 (-1,37; -0,98)	1,18 (0,98; 1,37)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; LUR – lurazydon; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica;

19.3 Kishi 2018

Tab. 105. Wyniki w opracowaniu Kishi 2018.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik raportowany przez autorów opracowania	Wynik po przekształceniu
	BRE 4 mg vs placebo	0,82 (0,70; 0,96), 0,02	1,22 (1,04; 1,43), 0,02
	BRE 2 mg vs placebo	0,86 (0,76; 0,98), 0,03	1,16 (1,02; 1,32), 0,03

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik raportowany przez autorów opracowania	Wynik po przekształceniu
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, RR (95%CI), p	BRE 4 mg vs BRE 2 mg	0,95 (0,83; 1,1), 0,50	1,05 (0,91; 1,2), 0,50

PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych

BRE – breksipirazol; SMD – standaryzowana średnia różnica; RR – współczynnik ryzyka; CI – przedział ufności;

19.4 Kishi 2020b

Tab. 106. Wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej w opracowaniu Kishi 2020b.

Badana interwencja (n)	Wynik, RR (95% CI)*	Wyniki analizy wrażliwości, po wykluczeniu publikacji Ishigooka 2018	Wynik po przekształceniu	Przekształcone wyniki analizy wrażliwości, po wykluczeniu publikacji Ishigooka 2018
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie				
ARY vs placebo	0,84 (0,78; 0,92)	0,84 (0,78; 0,91)	1,19 (1,09; 1,28)	1,19 (1,1; 1,28)
BRE vs placebo	0,84 (0,77; 0,92)	0,80 (0,73; 0,89)	1,19 (1,09; 1,30)	1,25 (1,12; 1,37)
BRE vs ARY	1,00 (0,88; 1,12)	0,96 (0,85; 1,08)	1,00 (0,89; 1,14)	1,04 (0,93; 1,18)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripirazol; BRE – breksipirazol; CI – przedział ufności; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; SD – odchylenie standardowe;

19.5 Ostuzzi 2022

Tab. 107. Wyniki metaanalizy sieciowej w opracowaniu Ostuzzi 2022.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik* metaanalizy sieciowej	Porównanie po przekształceniu	Wynik po przekształceniu
Nawroty choroby, RR (95% CI)	ARY vs BRE	1,10 (0,50; 2,42)	BRE vs ARY	0,91 (0,41; 2)
Tolerancja na leczenie (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych), RR (95% CI)	ARY vs BRE	0,42 (0,07; 2,61)	BRE vs ARY	2,38 (0,38; 14,29)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI)	ARY vs BRE	3,71 (2,79; 4,64)	BRE vs ARY	-3,71 (-4,64; -2,79)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)	ARY vs BRE	0,75 (0,46; 1,22)	BRE vs ARY	1,33 (0,82; 2,17)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik* metaanalizy sieciowej	Porównanie po przekształceniu	Wynik po przekształceniu
Przyrost masy ciała, RR (95% CI)	ARY vs BRE	0,35 (0,03; 3,42)	BRE vs ARY	2,86 (0,29; 33,33)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI)	ARY vs BRE	0,63 (0,09; 4,22)	BRE vs ARY	1,59 (0,24; 11,11)
Wydłużenie odcinka QT, RR (95% CI)	ARY vs BRE	5,93 (0,24; 148,03)	BRE vs ARY	0,17 (0,01; 4,17)
Akatzycja, RR (95% CI)	ARY vs BRE	0,89 (0,05; 14,64)	BRE vs ARY	1,12 (0,07; 20)
Bezsensowność, RR (95% CI)	ARY vs BRE	1,51 (0,49; 4,63)	BRE vs ARY	0,66 (0,22; 2,04)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; LUR – lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; OR – iloraz szans; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica

19.6 Pillinger 2020b

Tab. 108 Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej, MD (95% CI)*	Porównanie po przekształceniu	Wynik po przekształceniu
Przyrost masy ciała	ARY vs BRE	-0,53 (-1,43; 0,37)	BRE vs ARY	0,53 (-0,37; 1,43)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	ARY vs BRE	-0,01 (-0,15; 0,14)	BRE vs ARY	0,01 (-0,14; 0,15)
Wzrost stężenia frakcji LDL	ARY vs BRE	-0,04 (-0,13; 0,05)	BRE vs ARY	0,04 (-0,05; 0,13)
Wzrost stężenia frakcji HDL	ARY vs BRE	-0,01 (-0,07; 0,05)	BRE vs ARY	0,01 (-0,05; 0,07)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	ARY vs BRE	0,03 (-0,09; 0,16)	BRE vs ARY	-0,03 (-0,16; 0,09)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	ARY vs BRE	0,09 (-0,20; 0,38)	BRE vs ARY	-0,09 (-0,38; 0,2)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n – liczba badanych; MD – średnia różnica; OLA – olanzapina; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon.

19.7 Reyad 2020

Tab. 109 Skuteczność i bezpieczeństwo BRE 2 mg vs BRE 4 mg w opracowaniu Reyad 2020.

Punkt końcowy	Wynik: BRE 2mg vs BRE 4 mg (95% CI), p	Wynik po przekształceniu: BRE 4mg vs BRE 2 mg (95% CI), p
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS (MD)	0,5 (-1,87; 2,88), 0,68	-0,5 (-2,88; 1,87), 0,68
Redukcja objawów pozytywnych w skali PANSS (MD)	0,23 (-0,59; 1,05), 0,59	-0,23 (-1,05; 0,59), 0,59
Redukcja objawów negatywnych w skali PANSS (MD)	-0,18 (-0,79; 0,43), 0,56	0,18 (-0,43; 0,79), 0,56

Punkt końcowy	Wynik: BRE 2mg vs BRE 4 mg (95% CI), p	Wynik po przekształceniu: BRE 4mg vs BRE 2 mg (95% CI), p
Zmiana wyniku w skali CGI-S (MD)	-0,03 (-0,11; 0,17), 0,67	0,03 (-0,17; 0,11), 0,67
Zmiana wyniku w skali CGI-I (MD)	-0,29 (-0,57; -0,01), 0,05	0,29 (0,01; 0,57), 0,05
PSP (MD)	-0,67 (-2,38; 1,03), 0,44	0,67 (-1,03; 2,38), 0,44
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR)	0,78 (0,52; 1,17), 0,24	1,28 (0,85; 1,92), 0,24
Zwiększenie masy ciała (RR)	1,08 (0,68; 1,70), 0,75	0,93 (0,59; 1,47), 0,75
Akatzja (RR)	0,68 (0,40; 1,15), 0,15	1,47 (0,87; 2,5), 0,15
Ból głowy (RR)	1,05 (0,72; 1,55), 0,79	0,95 (0,65; 1,39), 0,79
Senność (RR)	0,53 (0,22; 1,32), 0,17	1,89 (0,76; 4,55), 0,17
Bezsenność (RR)	0,95 (0,64; 1,40), 0,78	1,05 (0,71; 1,56), 0,78

BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; MD – średnia różnica; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego

19.8 Schneider-Thoma 2022

Tab. 110 Wyniki w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik* raportowany przez autorów opracowania	Wynik po przekształceniu
Ocena funkcjonowania, SMD (CI 95%), metaanaliza sieciowa	RYS	-0,76 (-1,30; -0,25)	0,76 (0,25; 1,3)
	KAR	-0,55 (-0,95; -0,14)	0,55 (0,14; 0,95)
	ARY	-0,49 (-1,00; 0,01)	0,49 (-0,01; 1,0)
	BRE	-0,35 (-0,75; 0,06)	0,35 (-0,06; 0,75)
	LUR	-0,25 (-0,63; 0,14)	0,25 (-0,14; 0,63)
Ocena funkcjonowania, SMD (CI 95%), porównanie parami	BRE	-0,35 (-0,63; -0,06)	0,35 (0,06; 0,63)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR – karpiprazyna; LUR – lurazydon; n – liczba badanych; OLA – olanzapina; OR – iloraz szans; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – risperrydon; SMD – standaryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica.

Tab. 111. Wyniki metaanalizy sieciowej w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik* metaanalizy sieciowej	Porównanie po przekształceniu	Wynik po przekształceniu
Nawroty choroby, RR (95% CI)	ARY vs BRE	1,04 (0,17; 2,14)	BRE vs ARY	0,96 (0,47; 5,88)
Objawy ogólne, SMD (95% CI)	ARY vs BRE	-0,08 (-0,72; 0,55)	BRE vs ARY	0,08 (-0,55; 0,72)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik* metaanalizy sieciowej	Porównanie po przekształceniu	Wynik po przekształceniu
Wydłużenie odcinka QT, MD (95% CI)	ARY vs BRE	-7,15 (-18,57; 4,42)	BRE vs ARY	7,15 (-4,42; 18,57)
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)	ARY vs BRE	-1,79 (-4,18; 0,59)	BRE vs ARY	1,79 (-0,59; 4,18)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)	ARY vs BRE	-2,2 (-12,82; 6,3)	BRE vs ARY	2,2 (-6,3; 12,82)
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI)	ARY vs BRE	-0,15 (-0,79; 0,49)	BRE vs ARY	0,15 (-0,49; 0,79)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, OR (95% CI)	ARY vs BRE	0,88 (0,31; 2,01)	BRE vs ARY	1,14 (0,5; 3,23)

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

ARY – aripiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; n – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – p-value; RR – współczynnik ryzyka; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	15
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	24
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).	92

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	26
Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu – ciąg dalszy.	29
Tab. 4. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu – ciąg dalszy – badania RCT dotyczące BRE włączone do przeglądów*.....	34
Tab. 5. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	35
Tab. 6. Punkty końcowe i definicje ujęte w niniejszej analizie.	36
Tab. 7. Skuteczność analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.	39
Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w opracowaniu Huhn 2019.	41
Tab. 9. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Huhn 2019.	42
Tab. 10. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo w opracowaniu Huhn 2019.....	44
Tab. 11. Skuteczność analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.	47
Tab. 12. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.	48
Tab. 13. Porównanie wyników badań włączonych do opracowania Kishi 2018.....	50
Tab. 14. Wyniki w opracowaniu Kishi 2018.....	52
Tab. 15. Wybrane wyniki bezpieczeństwa w metaanalizie Kishi 2018.	54
Tab. 16. Wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej w opracowaniu Kishi 2020b.	57
Tab. 17. Ocena bezpieczeństwa w opracowaniu Kishi 2020b.	58
Tab. 18. Wyniki skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.	60
Tab. 19. Wyniki skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Miura 2021.	62
Tab. 20. Skuteczność BRE w porównaniu z placebo i z aktywnym leczeniem (ARY i kwetiapiną) w opracowaniu Reyad 2020.	66
Tab. 21. Bezpieczeństwo BRE w porównaniu z placebo i z ARY w opracowaniu Reyad 2020.	66

Tab. 22. Skuteczność i bezpieczeństwo BRE 2 mg vs BRE 4 mg w opracowaniu Reyad 2020.	67
Tab. 23. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.	68
Tab. 24. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b (p-score).	70
Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.	70
Tab. 26. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.	72
Tab. 27. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w opracowaniu Ostuzzi 2022.	73
Tab. 28. Wyniki metaanalizy sieciowej – Ostuzzi 2022.	75
Tab. 29. Wyniki dla analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.	78
Tab. 30. Wyniki metaanalizy parami BRE vs placebo – Schneider-Thoma 2022.	80
Tab. 31. Wyniki metaanalizy sieciowej – Schneider-Thoma 2022.	81
Tab. 32. Definicje niskich i wysokich dawek analizowanych SGA w opracowaniu Chow 2020.	83
Tab. 33. Częstość występowania akatyzzji podczas stosowania BRE, ARY, KAR, LUR i RYS ze względu na wielkość dawki w opracowaniu Chow 2020.	83
Tab. 34. CADTH 2017 – skuteczność BRE vs placebo w leczeniu schizofrenii w fazie ostrej.	86
Tab. 35. CADTH 2017 – skuteczność BRE vs placebo w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. BRE 2-4 mg vs placebo.	88
Tab. 36. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 16.01.2023.	93
Tab. 37. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 16.01.2023 r.	97
Tab. 38. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.	100
Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011).	104
Tab. 40 Ocena jakości badania ZENITH w skali NICE.	104
Tab. 41. Podsumowanie wyników z badań pierwotnych dla interwencji – skala PANSS. ...	106

Tab. 42. Podsumowanie wyników z badań pierwotnych dla interwencji – punktacja czynnika PANSS według definicji Mardera.	107
Tab. 43. Podsumowanie wyników z badań pierwotnych dla interwencji – pozostałe punkty końcowe.	107
Tab. 44. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie.	108
Tab. 45. Punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa.....	111
Tab. 46. Podsumowanie wyników porównania BRE vs placebo – skala PANSS.	125
Tab. 47. Podsumowanie wyników porównania BRE vs placebo – przerwanie leczenia.	126
Tab. 48. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs placebo.	128
Tab. 49. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa dla porównania BRE vs placebo.	128
Tab. 50. Ranking preparatów w oparciu o porównania vs placebo – skala PANSS.....	132
Tab. 51. Punkty bezpieczeństwa – ranking preparatów vs placebo.	136
Tab. 52. Podsumowanie wyników porównania BRE vs ARY.	141
Tab. 53. Podsumowanie wyników porównania BRE vs OLA.....	143
Tab. 54. Podsumowanie wyników porównania BRE vs RYS.	144
Tab. 55. Podsumowanie wyników porównania BRE vs LUR.	145
Tab. 56. Podsumowanie wyników porównania BRE vs KAR.	146
Tab. 57. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs OLA.....	146
Tab. 58. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs RYS.	147
Tab. 59. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs LUR.....	148
Tab. 60. Podsumowanie pozostałych wyników porównania BRE vs KAR.....	149
Tab. 61. Podsumowanie BRE 4 mg vs BRE 2 mg.	150
Tab. 62. Ranking preparatów vs placebo.	152
Tab. 63. Punkty bezpieczeństwa – ranking preparatów vs placebo.....	154
Tab. 64. Podsumowanie wyników porównania BRE vs ARY.	156
Tab. 65. Podsumowanie wyników porównania BRE vs OLA.....	158
Tab. 66. Podsumowanie wyników porównania BRE vs RYS.	159
Tab. 67. Podsumowanie wyników porównania BRE vs LUR.	161
Tab. 68. Podsumowanie wyników porównania BRE vs KAR.	162
Tab. 69. Częstość występowania akatyzzji podczas stosowania BRE, ARY, KAR, LUR i RYS ze względu na wielkość dawki w opracowaniu Chow 2020.....	164

Tab. 70. Częstość występowania akatyzji przy różnych dawkach BRE i placebo na podstawie Demyttenaere 2019.	165
Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 19.09.2022 r.	179
Tab. 72. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 15.09.2022 r.	180
Tab. 73. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 19.09.2022 r.	180
Tab. 74. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	182
Tab. 75. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ..	183
Tab. 76. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	187
Tab. 77. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	192
Tab. 78. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.	200
Tab. 79. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	213
Tab. 80. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR – cdn.	214
Tab. 81. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w włączonych badaniach.	216
Tab. 82. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania BEACON.	220
Tab. 83. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania EQUATOR.	221
Tab. 84. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania LIGHTHOUSE...	221
Tab. 85. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania STEP 203.	223
Tab. 86. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania VECTOR.	223
Tab. 87. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ZENITH.	224
Tab. 88. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w włączonych badaniach.	225
Tab. 89. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania BEACON.	228
Tab. 90. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania EQUATOR.	228
Tab. 91. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania LIGHTHOUSE.	229
Tab. 92. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania STEP 203.	230
Tab. 93. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania VECTOR.	230

Tab. 94. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania ZENITH.....	230
Tab. 95. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	232
Tab. 96. Randomizacja i zaślepienie w włączonych badaniach.	236
Tab. 97. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.	237
Tab. 98. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.....	242
Tab. 99. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w opracowaniu Huhn 2019.	243
Tab. 100. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo w opracowaniu Huhn 2019. ...	244
Tab. 101. Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Leucht 2017.	246
Tab. 102. Wyniki w opracowaniu Kishi 2018.	247
Tab. 103. Wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej w opracowaniu Kishi 2020b.....	248
Tab. 104. Wyniki metaanalizy sieciowej w opracowaniu Ostuzzi 2022.	248
Tab. 105 Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020b.....	249
Tab. 106 Skuteczność i bezpieczeństwo BRE 2 mg vs BRE 4 mg w opracowaniu Reyad 2020.....	249
Tab. 107 Wyniki w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.	250
Tab. 108. Wyniki metaanalizy sieciowej w opracowaniu Schneider-Thoma 2022.	250

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Rxulti** Kowalczyk K, Dobek A, Jakubczyk M, Niewada M Brekspiprazol (Rxulti®) w leczeniu schizofrenii u dorosłych, Analiza problemu decyzyjnego, 2023
- CADTH 2017** Clinical Review Report for Rexulti, CADTH COMMON DRUG REVIEW, 2017
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 19.09.2022 r.
- ChPL arypiprazol** http://chpl.com.pl/data_files/Abilify.pdf
- ChPL kariprazyna** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL lurasydona** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL olanzapina** http://chpl.com.pl/data_files/Egolanza.pdf
- ChPL Rxulti** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rxulti>
- ChPL rysperydon** <https://vipharma.com.pl/wp-content/uploads/2016/11/ChPL-Risperidon-Vipharma-3-mg.pdf>
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 21.12.2022 r.
- EMA Rxulti EPAR** https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rxulti-epar-medicine-overview_en.pdf
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 21.12.2022 r.
- FDA Rxulti** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205422s003lbl.pdf, ostatni dostęp: 21.12.2022 r.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>, ostatni dostęp: 21.12.2022 r.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, KRYStjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 21.12.2022 r.

URPL

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 21.12.2022 r.