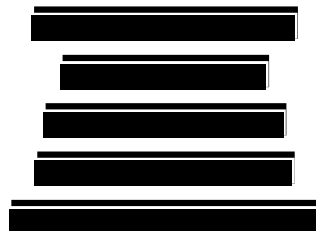




**PRODUKT LECZNICZY ORFADIN® (NITYZYNON) STOSOWANY
RÓWNOCZEŚNIE Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE
TYROZyny I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z
POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII
TYPU I (HT-1)**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, marzec 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	11
1. CEL WYKONANIA ANALIZY KLINICZNEJ	24
2. METODY WYKONANIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	24
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	24
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	25
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	26
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ KLINICZNYCH W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	27
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	29
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	29
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	30
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	31
2.9. SYNTEZA DANYCH	32
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	35
3.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	35
3.2. POPULACJA	38
3.3. TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA	38
3.4. KOMPATORY - INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU	38
3.5. EFEKTY ZDROWOTNE	39
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	40
4.1. WSTĘP	40
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	40
4.3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	45
5. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1).....	50
5.1. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE</i> , BSC) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	50
5.2. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE</i> , BSC) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)	50
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	92
6.1. WSTĘP	92
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	92
7. DODATKOWE BADANIE OCENIAJĄCE ZASTOSOWANIE DIETY OGRANICZAJĄCEJ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNĄ TYROZYDEMIĄ TYPU I (HT-1).....	97
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	102
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	103
8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH.....	117
8.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	120

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	122
9.1. WSTĘP	122
9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	122
10. DYSKUSJA	124
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	135
12. WNIOSKI KOŃCOWE.....	139
13. BIBLIOGRAFIA.....	146
14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	155
15. ANEKS	167
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	167
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	174
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN®.....	176
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W BADANIACH	178
15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE DOTYCZĄCE STOSOWANIA NITYZYNONU.....	245
15.6. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	247
15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	262
15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	303
15.9. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	308
15.10. OCENA W SKALI NOS	318
15.11. TABELY POMOCNICZE	320

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska agencja badawcza
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotrasferaza asparaginianowa
ALP	Fosfataza zasadowa
BIL	Bilirubina
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja do spraw Oceny Technologii Medycznych
CBCL/4-18	ang. <i>Child Behavior Checklist</i> ; Kwestionariusz zachowań dziecięcych w wieku 4-18 lat, oceniający opóźnienie rozwoju psychomotorycznego pacjentów i/lub zaburzenia funkcji poznawczych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center of Reviews and Dissemination</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych, ekonomicznych oraz ocen technologii medycznych
dl	Decylitr
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Słownik haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FAH	ang. <i>Fumarylacetoacetate hydrolase</i> ; Hydrolaza fumaryloacetoctanu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
g	Gramy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HT-1	ang. <i>Hereditary tyrosinemia type I</i> ; Dziedziczna tyrozyнемia typu I
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany
IQ	ang. <i>Intelligence Quotient</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Iloraz Inteligencji
IQWG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
IRR	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Iloraz współczynników występowania zdarzenia
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. <i>International Unit</i> ; Jednostka Międzynarodowa
kg	Kilogram
l	Litr
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
mmol	Milimol
μmol	Mikromol
ml	Mililitr
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
ng	Nanogram
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
ngat	Nanokatal – jednostka aktywności enzymatycznej
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research HTA</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego niekorzystnego efektu, w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NTBC Study	Akronim badania klinicznego dotyczącego oceny efektywności klinicznej nityzynonu stosowanego jednocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I – badanie rejestracyjne [1]-[8]
p	ang. <i>P value</i> ; Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans liczony metodą Peto; iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie z danym czynnikiem i szansy wystąpienia tego stanu w grupie bez tego czynnika
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> ; Okresowy raport o bezpieczeństwie
PT-AM	niem. <i>Phenylalanin, Tyrosin Freie Aminosäuren-Mischung</i> ; Mieszanka aminokwasowa bez fenyloalaniny i tyrozyny
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
s	Sekunda

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytycznych
TmP/GFR	Wskaźnik oznaczający próg nerkowy dla fosforanów
U	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WISC-R	ang. <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> ; Skala inteligencji dla dzieci Wechslera

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [154]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [153], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [155] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [154].
- III. Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) jest jak dotąd jedyną farmakologiczną opcją terapeutyczną stosowaną w dziedzicznej tyrozynemii typu I, co z góry wykluczyło wybór innego farmaceutyka jako komparatora dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym przeprowadzone zostało porównanie mające na celu ocenę efektywności klinicznej zastosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny).
- IV. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanego u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) względem najlepszej dostępnej opieki wspomagającej.

Zidentyfikowano natomiast jedno badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane) umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem najlepszego leczenia wspomagającego (rozumianego w tym przypadku jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu) [9]-[10]. W wyniku wyszukiwania odnaleziono także jedno badanie o niższej wiarygodności przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, pełniące rolę badania rejestracyjnego (badanie o akronimie *NTBC Study*) [1]-[8]. Badanie o akronimie *NTBC Study* składało się z dwóch faz: głównej opisanej w publikacjach [1]-[5] oraz uzupełniającej [6]-[8]. Odnaleziono również jedno badanie o niższej wiarygodności oceniające stosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I. Badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, ponieważ autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań oceniających efektywność kliniczną samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozynemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na identyfikację badania umożliwiającego bezpośrednie porównanie nityzynonu oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w analizowanym wskazaniu. Ponadto, zidentyfikowano również: 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych [13]-[39]; 8 prospektywnych badań obserwacyjnych [40]-[50]; 40 opisów przypadków [51]-[91]; 4 badania nieopublikowane [92]-[95]; 14 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [96]-[108]; 5 opracowań (badań) wtórnych [109]-[113] (opracowanie [111] omówiono również w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).

- V. Przeprowadzona na podstawie wyników badania [9]-[10] **analiza wykazała, iż zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją**

występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozydemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozydemią typu I, przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup. Ponadto, w badaniu [9]-[10] **wykazano, iż lek stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podany po raz pierwszy przed lub po 30. dniu życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do stosowania samej diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu ogółem i zgonu przed przeszczepem wątroby oraz ryzyko przeszczepu wątroby.** Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanym po raz pierwszy przed, jak i po 30. dniu życia a samą dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w odniesieniu do ryzyka występowania zgonów po przeszczepie wątroby. Wykazano także, iż **nityzynon zastosowany przed ukończeniem 30. dnia życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejsza ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby w porównaniu do terapii nityzynonem rozpoczętej po 30. dniu życia** (w obu przypadkach dodatkowo u pacjentów stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny). W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa wyniki dotyczące analizowanych działań niepożądanych podano ogółem dla wszystkich włączonych do badania pacjentów ($N=78$) – zatem ocena ryzyka względnego ich wystąpienia pomiędzy poszczególnymi grupami nie jest możliwa. W czasie trwania badania [9]-[10] odnotowano: 1 przypadek światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki, 1 przypadek rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w 2 pierwszych latach życia, podczas której nie stwierdzono zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta oraz 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l) po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii [9].

- VI. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] zarówno w fazie głównej, jak i uzupełniającej wykazano, iż nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa prawdopodobieństwo: przeżycia całkowitego, przeżycia bez przeszczepu wątroby, czy prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby [1], [6]. W obu fazach badania stwierdzono, iż lek w połączeniu z dietą wpływa również na prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby [1], [6]. Dodatkowo w fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* [1] wykazano, iż nityzynon podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniającego w definicji zgon wynikający z przerwania farmakoterapii. Lek w połączeniu z dietą zmniejsza również ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz kryzysu porfiryicznego [1], [6]. Dodatkowo w fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* opisanej w referencji [1] wykazano brak związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a wielkością ryzyka względnego wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby. Ponadto, w fazie głównej badania wykazano również istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost ryzyka wystąpienia zgonu i przeszczepu wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym, bądź rozwoju samego nowotworu w populacji ogólnej wraz ze wzrostem wieku, w którym rozpoczęto terapię nityzynonem [1]. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] pozwoliły na zidentyfikowanie działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowaną terapią. Do grupy tej zaliczono przede wszystkim: oczne i skórne działania niepożądane, trombocytopenię, leukopenię, neutropenię i granulocytopenię. Ciężkie działania niepożądane, do których zaliczono: drgawki, niewydolność wątroby, złośliwy nowotwór wątroby, konieczność przeszczepu wątroby, nowotwór wątroby i marskość wątroby, zostały ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [1]-[8].
- VII. W badaniu [11]-[12] wykazano, iż jak najwcześniejsze rozpoznanie dziedzicznej tyrozydemii typu I oraz szybkie wprowadzenie **diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny** może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgonu, jednak **należy mieć na uwadze, że terapia ta tylko w nielicznych przypadkach pozwala na skuteczne kontrolowanie przebiegu choroby.**

- VIII. Analiza skuteczności klinicznej oraz ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu dokonana na podstawie retrospektywnych badań obserwacyjnych [13]-[39], prospektywnych badań obserwacyjnych [40]-[50] oraz opisów przypadków [51]-[91] była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej. Wyniki **badania o niższej wiarygodności** potwierdzają, że nityzynon stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest skuteczny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowana przez chorych.
- IX. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych [109]-[113] oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [96]-[108] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy. W przypadku opracowań (badań) wtórnych może to być związane z faktem, iż w głównej mierze opierały się one na wynikach badania rejestracyjnego [1]-[8] uwzględnionego w analizie głównej niniejszego przeglądu badań.
- X. Wnioski: **nityzynonu stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) oraz towarzyszących jej komplikacji takich, jak: niewydolność wątroby, nowotwór wątrobowo-komórkowy czy kryzys porfiryrczny. Nityzynon zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia po 1, 2, 4 i 6 latach terapii. Warto również podkreślić, że w ostatnich latach lek ten jest odpowiedzialny za spadek liczby przeszczepów wątroby w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wykazała, że działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie działania niepożądane oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią. Na tej podstawie można wnioskować, iż lek jest skuteczny oraz dobrze tolerowany w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1). Korzyści kliniczne wynikające z zastosowania nityzynonu znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.**

Warto również podkreślić, że **nityzynon jest obecnie jedynym lekiem stosowanym oraz rekomendowanym do podawania w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I**. W przypadku braku dostępu do leczenia opartego na nityzynonie pacjenci zmuszeni będą do stosowania jedynie terapii wspomagającej w postaci samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu chorego, co jak wykazano w niniejszym opracowaniu, może wiązać się ze znacznie mniejszą skutecznością leczenia oraz obniżeniem jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Zatem **biorąc pod uwagę bardzo nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych oraz brak terapii alternatywnych, uzasadnione wydaje się zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej farmakoterapii.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I.

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [153], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [155] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [154],
- w przypadku braku alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia, jak to ma miejsce w niniejszej analizie, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [154], rozważaną technologię powinno się porównać z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu; dlatego też przeprowadzono analizę porównawczą nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) podawanego w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I czyli diety ograniczającej podaż wymienionych protein,
- analizę przeprowadzono w oparciu o nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali NOS (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali GRADE,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanego u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny),
- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie ponad 940 publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 152 publikacji; ostatecznie w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:
 - 1 badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane), w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu [9]-[10],
 - 1 badanie o niższej wiarygodności (badanie o akronimie *NTBC Study* - pełniące rolę badania rejestracyjnego) przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze

zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I, opisane w publikacjach [1]-[5] (faza główna badania) oraz [6]-[8] (faza uzupełniająca badania),

- 8 nierandomizowanych, prospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 11 referencjach) oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I, w tym przeprowadzonych bez grupy kontrolnej: [40]-[45], [48]-[49] oraz 1 badanie (opisane w 2 referencjach), w którym porównano terapię nityzynonem w grupie chorych z dziedziczną tyrozyneią typu I do wyników ich krewnych, u których nie stwierdzono analizowanej jednostki chorobowej [46]-[47],
- 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisanych w 27 referencjach), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą w przebiegu dziedzicznej tyrozyneii typu I [13]-[39],
- 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach) pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I poddanych terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny [51]-[91],
- 4 badania nieopublikowane [92]-[95],
- 14 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [96]-[108],
- 5 opracowań (badań) wtórnych [109]-[113] (opracowanie [111] omówiono również w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).

Dodatkowo do niniejszej analizy włączono również wyniki 1 badania o niższej wiarygodności oceniającego stosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozyneii typu I [11]-[12]. Badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, ponieważ autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną stosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozyneii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt identyfikacji badania klinicznego ([9]-[10]) umożliwiającego przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w analizowanym wskazaniu.

Wyniki:

W ramach niniejszej analizy klinicznej wykonano:

- **porównanie bezpośrednie** skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa **nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem najlepszego leczenia wspomagającego** (ang. *Best Supportive Care*, BSC) czyli diety ograniczającej podaż tych protein do organizmu chorego na podstawie badania [9]-[10],
- analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na podstawie badania rejestracyjnego [1]-[8],
- analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na podstawie pozostałych badań o niższej wiarygodności [13]-[39], [40]-[50], [51]-[91],
- analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę profilu bezpieczeństwa diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na podstawie badania [11]-[12],
- dodatkową analizę profilu bezpieczeństwa [96]-[108], [111], jak również analizę wyników i wniosków ze zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych [109]-[113].

Bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem najlepszego leczenia wspomagającego (ang. Best Supportive Care, BSC) czyli diety ograniczającej podaż tych protein do organizmu chorego

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane), w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu [9]-[10].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



W badaniu [9]-[10] analizowano podawanie nityzynonu w początkowej dawce 0,6-1,0 mg/kg masy ciała, a następnie dawka leku dobierana była indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od poziomu bursztyniloacetonu w organizmie chorego, co jest zgodne ze wskazaniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [96].

Skuteczność kliniczna

Wykazano, iż **nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$)** w zakresie **redukcji występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozydemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, w przypadku następujących porównań:**

- pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC), IRR=0 [0; 0,004157], $p < 0,0001$;
- pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem, IRR=0 [0; 0,006945], $p < 0,0001$;
- pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia), IRR=0 [0; 0,01491], $p < 0,0001$.

Zastosowanie **nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny okazało się istotnie statystycznie skuteczniejsze ($p < 0,05$)** w zakresie **redukcji występowania hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, w przypadku następujących porównań:**

- pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC), IRR=0 [0; 0,009064], $p < 0,0001$;
- pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem, IRR=0 [0; 0,014324], $p < 0,0001$;
- pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia), IRR=0 [0; 0,044208], $p < 0,0001$.

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny był również istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) w zakresie **redukcji występowania innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozydemią typu I, w przypadku następujących porównań:**

- pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC), IRR=0 [0; 0,007807], $p < 0,0001$;
- pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem, IRR=0 [0; 0,042197], $p < 0,0001$;
- pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia), IRR=0 [0; 0,024008], $p < 0,0001$.

W przypadku porównania nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie wczesnego leczenia oraz w grupie późnego leczenia dla okresu po rozpoczęciu terapii przeprowadznie obliczeń w zakresie analizy redukcji występowania powyższych hospitalizacji było niemożliwe. Jednak na podstawie przedziałów ufności (95% CI) obliczonych dla parametru *Poisson rate* można zaobserwować, że będą się one pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w analizowanym zakresie.

Podsumowując, na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy można wnioskować, że **zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup.**

Terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie wczesnego leczenia w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny (grupa nigdy nieleczone) związana jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- **zgonu ogółem** o 89% ($p < 0,001$);
- **zgonu przed przeszczepem wątroby** o 88% ($p < 0,05$);
- **przeszczepu wątroby** o 95% ($p < 0,001$) [9]-[10].

Podanie nityzynonu razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie późnego leczenia w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny (grupa nigdy nieleczone) związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- **zgonu ogółem** o 78% ($p < 0,001$);
- **zgonu przed przeszczepem wątroby** o 90% ($p < 0,05$);
- **przeszczepu wątroby** o 62% ($p < 0,001$) [9]-[10].

Terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie) w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny (grupa nigdy nieleczone) związana jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- **zgonu ogółem** o 89% ($p < 0,05$);
- **zgonu przed przeszczepem wątroby** o 95% ($p < 0,05$);
- **przeszczepu wątroby** o 80% ($p < 0,05$) [9]-[10].

Wykazano również, iż **terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny rozpoczęta przed 30 dniem życia istotnie statystycznie ($p < 0,001$) zmniejsza ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby** w porównaniu do terapii nityzynonem rozpoczętej po 30 dniu życia [9]-[10].

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanym po raz pierwszy przed, jak i po 30. dniu życia a także dla obu grup łącznie, a samą dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonów po przeszczepie wątroby. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku wystąpienia zgonu ogółem oraz przed, jak i po przeszczepie wątroby dla porównania grupy wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem [9]-[10].

Profil bezpieczeństwa

Ocena ryzyka względnego wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ocenianych w ramach badania [9]-[10] pomiędzy analizowanymi grupami nie jest możliwa, ponieważ w zakresie wyników odnoszących się do profilu bezpieczeństwa zostały one podane ogółem dla wszystkich włączonych do badania pacjentów ($N = 78$). W trakcie badania [9]-[10] odnotowano: 1 przypadek światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki, 1 przypadek rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w 2 pierwszych latach życia, podczas której nie stwierdzono zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta oraz 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l) po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii [9].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I – na podstawie badania o akronimie NTBC Study [1]-[8] (badanie rejestracyjne)

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie o niższej wiarygodności przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I [1]-[8]. Badanie o akronimie *NTBC Study* składało się z dwóch faz: głównej opisanej w publikacjach [1]-[5] oraz uzupełniającej [6]-[8]. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] dawka nityzynonu była dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników badań laboratoryjnych i kontrolowana w trakcie trwania całego badania, co jest zgodne z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [96]. Pacjenci najczęściej przyjmowali nityzynon w dawce 0,8-1,2 mg/kg masy ciała. Zarejestrowana dawka leku na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® [96] wynosi 1-2 mg/kg masy ciała.

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem – faz główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:

- ogółem: 96%, 96%, 93%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 94%, 94%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 97%, 97%, 93%.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:

- ogółem: 94%, 94%, 94%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 93%, 93%, 93%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 93%, 93%, 93%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 96%, 95%, 95%,
- niska dawka nityzynonu: 97%, 97%, 97%,
- rekomendowana dawka nityzynonu: 95%, 95%, 95%.

Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:

- ogółem: 88%, 84%, 78%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 89%, 85%, 82%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 88%, 83%, 76%.

Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:

- ogółem: 84%, 79%, 75%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 84%, 84%, 84%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 85%, 84%, 84%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 83%, 76%, 69%,
- niska dawka nityzynonu: 88%, 88%, 70%,
- rekomendowana dawka nityzynonu: 84%, 81%, 81%.

Prawdopodobieństwo przeżycia włączając zgon po zakończeniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:

- ogółem: 96%, 93%, 90%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 92%, 92%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 97%, 94%, 89%,

Prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:

- ogółem: 9%, 9%, 9%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 8%, 11%, 17%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 92%, 92%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 9%, 10%, 13%.

Wykazano również **brak związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a wielkością ryzyka względnego wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby.**

Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:

- ogółem: 94%, 94%, 92%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia: 94%, 94%, 94%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia: 90%, 90%, 86%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia: 98%, 98%, 98%,
- niska dawka nityzynonu: 97%, 97%, 97%,
- rekomendowana dawka nityzynonu: 95%, 95%, 95%.

Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu, bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:

- ogółem: 3%, 5%, 11%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24. miesiąca życia: 1%, 1%, 1%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia: 8%, 12%, 27%.

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zgonu i przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym, bądź rozwoju samego nowotworu w populacji ogólnej w zależności od wieku, w którym rozpoczęto terapię nityzynonem [1].

Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:

- ogółem: 98%, 94%, 91%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24. miesiąca życia: 99%, 99%, 99%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia: 92%, 82%, 75%,
- niska dawka nityzynonu: 94%, 94%, 86%,
- rekomendowana dawka nityzynonu: 98%, 97%, 97%.

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* **nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych kryzysem porfiryicznym.** Tylko jeden pacjent, u którego leczenie nityzynonem rozpoczęto w wieku 3. miesiący życia, i które trwało 2,5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9. dniach [1].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:

- ogółem: 100%, 99%, 95%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24. miesiąca życia: 100%, 99%, 99%,
- terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia: 100%, 100%, 91%.

Profil bezpieczeństwa

Działania niepożądane:

- **związane z leczeniem nityzynonem:** oczne działania niepożądane (zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki), trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, skórne działania niepożądane (złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, sucha skóra) [1], [6],
- **ciężkie:** drgawki, niewydolność wątroby, złośliwy nowotwór wątroby, przeszczepy wątroby, nowotwory wątroby, marskość wątroby; *odnotowane ciężkie działania niepożądane zostały zakwalifikowane do grupy działań niezwiązanych z zastosowaną terapią* [1], [6].

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I – na podstawie pozostałych badania o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 8 nierandomizowanych, prospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 11 referencjach) [40]-[50],
- 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisanych w 27 referencjach) [13]-[39],
- 40 opisów przypadków pacjentów (opisanych w 41 referencjach) [51]-[91].

We wszystkich badaniach o niższej wiarygodności, w których autorzy zamieścili informację dotyczącą dawkowania nityzynonu pacjenci przyjmowali lek w średniej dawce zgodnej z zarejestrowaną (1-2 mg/kg masy ciała [96]) lub niższej.

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I, potwierdziły wyniki badań o niższej wiarygodności [13]-[91].

Prospektywne badania obserwacyjne

Prospektywne badania obserwacyjne [40]-[50] potwierdziły wyniki z zakresu skuteczności klinicznej uzyskane w analizie głównej oraz pozwoliły na wysunięcie dodatkowych wniosków:

- nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w analizowanym wskazaniu zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, będącego jedną z wielu komplikacji towarzyszących chorobie, jednak nie pozwala na całkowite wyeliminowanie rozwoju nowotworu; dlatego bardzo istotne dla pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I jest kontrolowanie wskaźników biochemicznych, między innymi poziomu alfa-fetoproteiny, którego zaburzenia mogą sugerować wystąpienie nowotworu; nityzynon jest również skuteczny w odniesieniu do normalizacji wyników testów laboratoryjnych charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozydemii typu I [40],
- w badaniu [41]-[42] przeprowadzonym w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I zamieszkującą Egipt wykazano, iż pomimo stosowania nityzynonu u 3 na 10 pacjentów konieczne było wykonanie przeszczepu wątroby, a u 1 chorego po 6 miesiącach terapii doszło do wystąpienia guzków charakterystycznych dla marskości wątroby; można jednak wnioskować, że brak skuteczności terapii opartej na nityzynonie ma związek z faktem, iż pacjenci uczestniczący w tym badaniu nie zostali poddani restrykcyjnej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny,
- w badaniu [43] wykazano, iż zaburzenia uwagi, które występują w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I mogą mieć związek z poziomem tyrozyny w organizmie; poziom tyrozyny w grupie pacjentów, u której wystąpiły deficyty uwagi był wyższy w porównaniu do grupy pacjentów bez deficytów uwagi; dodatkowo stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy

deficytami uwagi, a wynikami testów werbalnych, co może sugerować spadek zdolności zapamiętywania w tej grupie pacjentów,

- w badaniu [44]-[45] wykazano, iż w grupie 7 pacjentów z dziedziczną tyrozyნიemią typu I leczonych nityzynonem, w wieku powyżej 3 lat u 6 stwierdzono co najmniej łagodne upośledzenie mentalne (IQ na poziomie 50 punktów); u 4 osób wykazano opóźnienie w rozwoju motorycznym, z pośród tych przypadków 3 wymagały pilnej terapii; dodatkowo u 4 na 5 pacjentów stwierdzono zaburzenia lub opóźnienie w rozwoju umiejętności językowych,
- wyniki pochodzące z badania [46]-[47] wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia mentalnego w populacji pacjentów podanych terapii nityzynonem w porównaniu do osób zdrowych,
- w badaniu [50] stwierdzono, że terapia nityzynonem prowadzi do normalizacji poziomu alfa-fetoproteiny, co w konsekwencji przyczynia się do zmniejszenia objawów marskości wątroby.

Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana na podstawie danych pochodzących z prospektywnych badań obserwacyjnych [40]-[50] wykazała, że:

- stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny nie wywołało żadnego przypadku wystąpienia ocznych oraz skórnych działań niepożądanych,
- wystąpienie ostrej polineuropatii wraz z zaburzeniami funkcjonowania przepony oraz niewydolnością oddechową może być przyczyną przerwania terapii nityzynonem [44]-[45],
- w przebiegu dziedzicznej tyrozyნიemii typu I pomimo stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może dochodzić do zgonów spowodowanych ostrą niewydolnością wątroby, niekontrolowaną koagulopatią oraz posocznicą [48],
- w przebiegu dziedzicznej tyrozyნიemii typu I może dochodzić do porażenia nerwu twarzonego [48].

Wszystkie wymienione powyżej działania niepożądane zostały jednak ocenione jako niewiązane z terapią nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Należy również dodać, iż autorzy niniejszego opracowania przeanalizowali potencjalną możliwość wykonania meta-analizy proporcji 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, jednak ze względu na różnice dotyczące: populacji pacjentów włączonych do badań, dawkowania nityzynonu, zastosowania terapii dodatkowej (dieta lub jej brak), okresu obserwacji czy analizowanych punktów końcowych lub sposobu ich definiowania, okazało się to niemożliwe.

Retrospektywne badania obserwacyjne

Retrospektywne badania obserwacyjne [13]-[39] potwierdziły wyniki uzyskane z zakresu skuteczności klinicznej w analizie głównej oraz pozwoliły na wysunięcie dodatkowych wniosków:

- w badaniu [13] wykazano, iż terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kardiomiopatii czy kryzysu porfiryicznego; u 6 z 23 pacjentów stwierdzono problemy w uczeniu się takie jak: trudności w zapamiętywaniu, koncentracji oraz powolność w wykonywaniu tychże czynności,
- w badaniu [14]-[15] poziom inteligencji poniżej 85 punktów stwierdzono u 3 na 10 badanych pacjentów; w przypadku 2 pacjentów należało zastosować specjalny tok nauczania, u pozostałych 8 osób przebieg nauki był normalny; należy jednak dodać, iż w badaniu [14]-[15] autorzy są dalecy od wysuwania jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozyনিemii typu I na rozwój neuropsychologiczny pacjentów, ze względu na zbyt małą populację włączoną do badania,
- w badaniu [16] wykazano, iż u pacjentów poddanych terapii nityzynonem ryzyko wystąpienia kardiomiopatii jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do chorych niestosujących leku w ramach terapii inicjującej ($p=0,02$),
- w badaniu [17] wykazano, iż w ciągu 1 roku terapii nityzynonem podawanym w trakcie stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów doszło do ustąpienia objawów: proteinurii, hipofosfatemii, zaburzeń resorpcji fosforanu z kanalików nerkowych oraz krzywicy,

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



- w badaniu [18] zaobserwowano, iż w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii nityzynonem u pacjentów doszło do normalizacji poziomu enzymów wątrobowych, a w ciągu 1 roku również do normalizacji poziomu alfa-fetoproteiny,
- w badaniu [31] po 4 dnia terapii nityzynonem zastosowanej u 6 pacjentów ustąpiły objawy koagulopatii.

Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana na podstawie danych pochodzących z retrospektywnych badań obserwacyjnych [13]-[39] wykazała występowanie takich działań niepożądanych, jak:

- zgony związane z rozwojem ostrej niewydolności wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego, czy wynikające z powikłań po wykonaniu przeszczepu wątroby,
- przeszczepy wątroby spowodowane zaburzeniami funkcjonowania wątroby,
- niewydolność wątroby,
- nowotwory wątrobowo-komórkowe,
- marskość wątroby,
- wtórne zaburzenia wyników testów laboratoryjnych,
- przemijające leukoneuropatie, trombocytopenie,
- przemijające oczne działania niepożądane,
- przemijające skórne działania niepożądane.

Większość wymienionych powyżej działań niepożądanych zostały jednak oceniona jako niezwiązana z terapią nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Autorzy niniejszego opracowania przeanalizowali potencjalną możliwość wykonania meta-analizy proporcji odnalezionych 18 obserwacyjnych badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej, jednak ze względu na różnice dotyczące: populacji pacjentów włączonych do badań, dawkowania nityzynonu, zastosowania terapii dodatkowej (dieta lub jej brak), okresu obserwacji czy analizowanych punktów końcowych lub sposobu ich definiowania, okazało się to również niemożliwe.

Opisy przypadków

Odnalezione opisy przypadków [51]-[91] potwierdziły wyniki skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przedstawione w analizie głównej oraz odnalezionych prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych [13]-[50]. Dodatkowo:

- w badaniu [54] wykazano, iż przerwanie terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozydemii typu I może prowadzić do wystąpienia ciężkiego kryzysu neurologicznego,
- w badaniu [56] wykazano, iż u pacjentów, u których stwierdzono słabą odpowiedź na leczenie nityzynonem potwierdzoną zmianami w obrazie wątroby, zaleca się zwiększenie dawki leku, co może skutkować znaczną poprawą objawów choroby,
- wyniki badania [60] potwierdzają, że nityzynon jest skuteczny w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I, nawet jeśli jest to tylko i wyłącznie leczenie paliatywne,
- w badaniu [61] stwierdzono, że nityzynon podawany doustnie wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może wpływać na podwyższony poziom koproporfirny i jej izomerów w moczu,
- wyniki badania [64] potwierdzają, że nityzynon jest skutecznym lekiem w terapii polineuropatii występujących w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I,
- w badaniu [70] wykazano, iż zmiany w obrazie wątroby charakterystyczne dla rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w tyrozydemii typu I, mogą okazać się jedynie wynikiem niedożywienia pacjenta i zmiany gospodarki tłuszczowej, których przyczyną może być dieta nisko proteinowa towarzysząca terapii nityzynonem,
- w badaniu [77] autorzy potwierdzili, że nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I zarówno przed, jak i po wykonaniu transplantacji wątroby,
- wyniki badania [79] potwierdzają, że nityzynon może być przyjmowany z innymi lekami, jednak decyzja dotycząca włączenia do terapii innych leków może być podjęta jedynie przez lekarza prowadzącego,

- nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny może zapobiegać rozwojowi kardiomiopatii występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [89],
- nityzynon jest skuteczny w leczeniu dysfunkcji kanalików nerkowych występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [90]-[91].

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykonanej na podstawie odnalezionych opisów przypadków [51]-[91] oprócz wniosków zgodnych z uzyskanymi w analizie głównej oraz prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych, dodatkowo:

- w badaniu [57] wykazano, że oczne działania niepożądane związane są ze słabą odpowiedzią organizmu na zastosowaną dietę mającą na celu obniżenie poziomu tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I,
- wyniki badania [59] potwierdziły, że terapia nityzynonem nie wpływa na poziom stężenia kwasów żółciowych, które z kolei mogą odpowiadać za wystąpienie skórnych działań niepożądanych takich, jak np. świąd w przebiegu tyrozinemii typu I leczonej nityzynonem; autorzy sugerują również, iż powinno się przeprowadzić dokładne badania mające na celu określenie roli metabolizmu kwasów żółciowych w przebiegu tyrozinemii typu I,
- w badaniu [67] autorzy wykazali, że za wystąpienie części działań niepożądanych takich jak: egzema czy zaburzenia parametrów biochemicznych w trakcie terapii nityzynonem może odpowiadać również dieta, dlatego bardzo ważna w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I jest jej ścisła kontrola.

Opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I dotyczące populacji polskiej wykazały, iż nityzynon jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa [62], [72], [78]. Należy jednak dodać, że w nielicznych przypadkach obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie, co najczęściej wynika z ciężkich zaburzeń funkcjonowania wątroby [72]. Z kolei autorzy publikacji [78] zwracają uwagę, iż pomimo skuteczności terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wysoki koszt terapii może ograniczyć do niego dostęp zwłaszcza osobom z trudną sytuacją ekonomiczną.

Analiza przeżycia pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu 1 (HT-1)

Analizę przeżycia pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu 1 przeprowadzono na podstawie wyników 3 badań klinicznych: Larochelle i wsp. [9]-[10], Masurel-Paulet i wsp. [13] oraz Raimann i wsp. [34] z uwagi na fakt, iż na podstawie tych źródeł możliwa była ekstrakcja indywidualnych danych pacjentów w zakresie co najmniej: czasu terapii NTBC oraz wiekiem w momencie rozpoczęcia terapii.

Na podstawie przeprowadzonych analizy z zakresu przeżycia wykazano, że zastosowanie NTBC w analizowanym wskazaniu wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,0001$) przedłużeniem życia wolnego od przeszczepu, przeszczepu powikłanego zgonem lub zgonu [9]-[10]. Zaobserwowano, że rozpoczęcie terapii NTBC przed 2 rokiem życia wśród pacjentów z HT-1 przedłuża życie wolne od przeszczepu, przeszczepu powikłanego zgonem oraz zgonu na poziomie HR = 0,115 (95% CI: 0,040 – 0,332; $p < 0,0001$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami leczenia NTBC określonymi na podstawie wyników badań uwzględnionych w referencjach [9]-[10], [13], [34].

Wyniki badania [11]-[12] dotyczące zastosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I

W analizie klinicznej postanowiono przedstawić również wyniki wielonarodowościowego badania [11]-[12] oceniającego efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dużej populacji pacjentów (N=108) z dziedziczną tyrozinemią typu I (HT-1). Badanie to zostało włączone jako jedyne, gdyż autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozinemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt zidentyfikowania badania klinicznego ([9]-[10]), które umożliwiło przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



w analizowanym wskazaniu. Badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, w których podobnie jak w niniejszym opracowaniu *uzyskane w tym badaniu wyniki przedstawiono jedynie w celach informacyjnych*.

Ryzyko wystąpienia zgonu po 1, 2 i 6 miesiącach po wystąpieniu pierwszych objawów dziedzicznej tyrozydemii typu I [11]-[12]:

- rozpoznanie symptomów choroby w wieku 0-2 miesiąca życia: 18%, 31%, 44%,
- rozpoznanie symptomów choroby w wieku 0-6. miesiąca życia: 4%, 9%, 23%,
- rozpoznanie symptomów choroby w wieku powyżej 6. miesiąca życia: 0%, 0%, 4%.

Wykonana przez autorów badania [11]-[12] analiza statystyczna wykazała **istotny statystycznie związek pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszych objawów dziedzicznej tyrozydemii typu I, a ryzykiem wystąpienia zgonu**. Wskazano również, iż ryzyko to było odwrotnie proporcjonalne do wieku wystąpienia objawów choroby. W badaniu wykazano **istotny statystycznie ($p < 0,001$) wzrost ryzyka zgonu** o 37% w grupie pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem wątrobowo-komórkowym w porównaniu do grupy chorych, w której nie stwierdzono rozwoju nowotworu. W badaniu [11]-[12] **odnotowano zgon, których przyczyną były głównie**: niewydolność wątroby, nawracające krwotoki, niewydolność oddechowca i objawy porfirydemii.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa [96]-[108], [111] potwierdziła, że stosowanie nityzynonu jest bezpieczne dla pacjentów. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I, przeprowadzona na podstawie okresowych raportów PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001 [111], informacji odnalezionych na stronach FDA [98]-[99] oraz wyników badania postmarketingowego [103], [111] wykazała, iż raportowanymi **działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią** były: anemia, trombocytopenia, złuszczone zapalenie skóry, granulocytopenia, leukocytoza, leukopenia, oczne działania niepożądane (zapalenie brzegów powiek, spojówek, rogówki, ból oka, zmętnienie rogówki oraz światłowstręt). Należy jednak dodać, iż *większość wymienionych działań niepożądanych zaliczanych do grupy prawdopodobnie związanej z zastosowaniem nityzynonu nie przekraczała 1% populacji poddanej analizowanej terapii*. **Ciężkie działania niepożądane, które raportowano w publikacjach włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa** to: niewydolność wątroby, marskość wątroby, porfiria, nowotwór złośliwy mózgu, nowotwór wątroby, złośliwy nowotwór wątroby z przerzutami, chłoniak złośliwy, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia funkcjonowania siatkówki oka, zmętnienie rogówki, zapalenie ucha, posocznica, przeszczepy wątroby wykonane profilaktycznie oraz z nieokreślonych przyczyn [103], [111]. **Wszystkie ciężkie działania niepożądane** wymienione zarówno w okresowych raportach PSUR z lat 1997-1998, 1999 oraz 2000-2001 [111], jak i w badaniu postmarketingowym [103], [111] **zostały zaliczone do grupy niezwiązanej z zastosowaniem terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny**. W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny wykazano, iż **najczęstszą przyczyną zgonów** pacjentów **były zaburzenia funkcji wątroby**, natomiast **przeszczepów wątroby najczęściej dokonywano profilaktycznie ze względu na wysokie ryzyko rozwoju niewydolności, bądź nowotworu wątroby** [103], [111].

W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wykazano również:

- istotną rolę diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w prewencji ocznych działań niepożądanych, które mogą być związane z wystąpieniem wysokiego poziomu tyrozyny w osoczu, będącego z kolei skutkiem przyjmowania nityzynonu [100],
- brak przeciwwskazań do terapii nityzynonem związanych z zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego [102],
- możliwość wystąpienia zmian w rogówce oka podczas leczenia nityzynonem [104], [105],
- podwyższonego ryzyka infekcji *Streptococcus pneumoniae* u dzieci [106],
- możliwość wystąpienia zapalenia żołądka i jelit oraz kryzysu neurologicznego [108],
- brak negatywnego wpływu nityzynonu na rozwój płodu [107].

Opracowania (badania) wtórne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono 5 opracowań (badań) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I:

- przegląd systematyczny [109],
- raporty oceny technologii medycznych (HTA): [110], [111], [112], [113],

W żadnym z powyższych opracowań (badań) wtórnych ich Autorzy (podobnie jak autorzy niniejszej analizy) nie zidentyfikowali randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem podania samej diety w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Należy jednak dodać, iż **w ramach niniejszego opracowania odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [109]-[113], dotyczące analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.** We wszystkich 5 opracowaniach (badaniach) wtórnych [109]-[113] wykazano, iż terapia oparta na nityzynonie stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa prawdopodobieństwo: przeżycia całkowitego, przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby, czy przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby. Oceny poszczególnych punktów końcowych dokonano w trzech progach czasowych: po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem.

W opracowaniach (badaniach) wtórnych [109]-[113] stwierdzono również, iż:

- nityzynon podawany w trakcie stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest skuteczny w terapii zarówno ostrej, jak i przewlekłej niewydolności wątroby występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I,
- nityzynon odgrywa znaczącą rolę w prewencji nowotworu wątrobowo-komórkowego,
- stosowanie nityzynonu w dziedzicznej tyrozinemii typu I pozwala wyeliminować ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego,
- istnieje istotny związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii, a jej skutecznością.

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykazano, iż **najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny są oczne działania niepożądane** takie, jak: katarakta; zapalenie: spojówek, rogówek, brzegów powiek; zmętnienie rogówki; ból oka; światłowstręt [109]-[113]. Większość z wymienionych ocznych działań niepożądanych ma najprawdopodobniej związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym z nieprawidłowo kontrolowanej diety [109]-[113].

Wnioski z analizy klinicznej:

Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skuteczniejszym od najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako podanie diety ograniczającej podaż wymienionych protein w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I, co obrazuje całkowita eliminacja potrzeby hospitalizacji pacjentów z powodu ostrych powikłań przebiegu choroby. Nityzynon przyczynia się także do zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby czy rozwoju niewydolności wątroby. Ponadto, nityzynon skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia nowotworu

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



wątrobowo-komórkowego oraz kryzysu porfiryicznego. Należy również dodać, iż wysokiej skuteczności leku towarzyszy również dobry profil bezpieczeństwa.

Warto również podkreślić, że **nityzynon uzyskał status leku sierocego** [175] (jako że jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji) i został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] bez grupy kontrolnej (a więc z wykorzystaniem doświadczenia klinicznego o niższej wiarygodności). Zatwierdzenie produktu leczniczego Orfadin® na terenie Unii Europejskiej oznacza, że pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I będą mieli dostęp do realnej i skutecznej opcji terapeutycznej.

Nityzynon jest obecnie jedynym lekiem stosowanym oraz rekomendowanym do podawania w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I. Bez możliwości leczenia nityzynonem jedynym sposobem terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I jest leczenie paliatywne. Biorąc pod uwagę bardzo nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych oraz brak terapii alternatywnych wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej technologii lekowej. Korzyści kliniczne, wynikające z zastosowania nityzynonu, przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

1. CEL WYKONANIA ANALIZY KLINICZNEJ

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

2. METODY WYKONANIA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 [153], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [155] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [154].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji – technologii wnioskowanej (I), komparatorów – technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja – technologia wnioskowana (I), komparatory – technologie opcjonalne (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,

- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [153], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) i Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianego w opracowaniu schematu leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*,

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*,
- *National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań). Data ostatniego wyszukania: bazy *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* – 16.02.2015 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz dyskusji wyników. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych oraz meta-analiz czy raportów HTA przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań naukowych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianego schematu leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych opracowań pierwotnych i wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Data ostatniego wyszukania: bazy *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* – 16.02.2015 rok. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ KLINICZNYCH W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny,
- (C) komparatory (ang. *comparison*) – ze względu na brak innych, alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia stosowanych w analizowanym wskazaniu (nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest, jak dotąd jedyną opcją terapeutyczną stosowaną w dziedzicznej tyrozydemii typu I) zdecydowano o porównaniu technologii wnioskowanej z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we

wnioskowanym wskazaniu (w tym przypadku – najlepsze leczenie wspomagające rozumiane jako zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) – takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [154],

- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (ryzyko wystąpienia hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozinemii typu I (ogółem), ryzyko wystąpienia hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby, prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby, prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego, prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego) oraz profil bezpieczeństwa (częstość występowania rezygnacji z badania ogółem, częstość występowania zgonów, przeszczepów wątroby oraz pozostałych działań niepożądanych w tym związanych z zastosowaną terapią oraz ciężkich działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania przeprowadzone na ludziach,
- badania w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1),
- badania bezpośrednio oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podawanego z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby, odpowiedniego dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (w tym przypadku rozumianego jako zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny – najlepsze leczenie wspomagające),
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- w przypadku identyfikacji randomizowanych badań klinicznych ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny profilu bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny profilu bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do

analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., P.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz profilu bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania leku,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTMiT [153].

W przypadku odnalezienia pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy. *Jednakże ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego spełniającego warunki włączenia do niniejszego opracowania skala ta nie została wykorzystana.*

Badania przeprowadzone bez randomizacji opisano za pomocą skali NOS służącej do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych rekomendowanej przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanej przez wytyczne AOTMiT [153]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (M.G., P.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych). Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u którego wystąpił,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego wraz z podaniem przedziału ufności (95%CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [156].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki dotyczące podawania leku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

W przypadku, gdy zarówno w grupie interwencji, jak i grupie kontrolnej liczba przypadków wyniosła zero obliczeń statystycznych dokonano wykorzystując metodę korekty pól zerowych.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (META-ANALIZA) BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W przypadku zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) rozważono możliwość przeprowadzenia syntezy ilościowej z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. meta-analiza proporcji [160]).

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji (ze względu na fakt, iż zidentyfikowane badania kliniczne były badaniami przeprowadzonymi bez grupy kontrolnej), punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy.

W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (ang. *forest plot*).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego oraz szczegółowa charakterystyka technologii wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [157].

3.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Tyrozynemia typu I jest wrodzoną chorobą metaboliczną o podłożu genetycznym (dziedziczona jest autosomalnie recesywnie). Objawy tyrozynemii typu I wywołane są niedoborem hydrolazy fumaryloacetoocjanu (ang. *Fumaryl Acetoacetate Hydrolase*, FAH, *E.C.3.7.1.2.*). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny [78], [126], [127], [133], [161], [162], [163], [164], [165], [166]. Konsekwencją niedoboru hydrolazy fumaryloacetoocjanu jest gromadzenie się zbędnych substratów tej przemiany - maleiloacetoocjanu i fumaryloacetoocjanu. Organizm chcąc wyeliminować niepotrzebne substancje, przekształca je w bursztynyloacetoocjan i bursztynyloocjan, które z kolei cechują się wysoką toksycznością dla wątroby i nerek. Dodatkowo bursztynyloaceton, będący inhibitorem dehydratazy kwasu aminolewulinowego, prowadzi do zaburzeń w metabolizmie porfiryn. Blokując przemianę kwasu 5-aminolewulinowego w porfobilinogen, może być odpowiedzialny za obserwowaną w tym schorzeniu polineuropatię przypominającą ostry napad porfirii [78], [126], [127], [133], [161], [162], [166].

Klasyfikacja

Można wyróżnić trzy postacie dziedzicznej tyrozynemii typu I: ostrą, podostrą oraz przewlekłą [78], [168]. Szczegółowe omówienie każdej z postaci dziedzicznej tyrozynemii typu I znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [157].

Epidemiologia

Sytuacja w Polsce: Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego [169] przeprowadzonego w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce w 2012 roku żyło 15 takich pacjentów, z których 2 zostało poddanych przeszczepowi wątroby, a 13 chorych było leczonych farmakologicznie i nie przeprowadzono u nich transplantacji tego organu (stan na: czerwiec 2012 roku [169]). Według najbardziej aktualnych danych w Polsce żyje obecnie 12 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (stan na: 2014 rok) [170]. W Polsce rocznie rozpoznawanych jest 1-2 nowych przypadków dziedzicznej tyrozynemii typu I [169].

Sytuacja na świecie: Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń, [161], [164] (w niektórych źródłach podaje się 1:100 000 - 1:200 000 [78], [126],

[163] lub 1:100 000 - 1:120 000 [162]). Częstotliwość występowania tyrozynemii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana w dwóch regionach świata:

- w Norwegii oraz Finlandii - częstość występowania choroby wynosi 1:60 000 [126], [133], [162];
- w prowincji Quebec w Kanadzie (widoczny jest "efekt założyciela" spowodowany osiedlaniem się w tym rejonie francuskich osadników) - częstość występowania choroby w prowincji Quebec wynosi 1:16 000, a w regionie Saguenay-Lac Saint-Jean 1:1 846 żywych urodzeń [161].

Z powodu niespecyficznego objawów klinicznych schorzenia szacuje się, że tylko mniej niż 50% przypadków wystąpienia choroby jest zdiagnozowanych za życia pacjentów [162].

Rokowanie

Dwuletni wskaźnik przeżycia u pacjentów nieleczonych z tyrozynemią typu I zdiagnozowaną przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%. U pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%, a dzieci u których chorobę wykryto w wieku sześciu miesięcy lub później dwuletni wskaźnik przeżycia wynosi 96%. Po więcej niż pięciu latach wskaźnik ten w grupie dzieci zdiagnozowanej pomiędzy drugim a szóstym miesiącem życia spada do około 30%, a w grupie zdiagnozowanej po 6 miesiącu – do około 60% [162].

Przebieg choroby u dzieci leczonych nityzynonem jest inny niż w przypadku dzieci, które nie przyjmują tego preparatu. Połączenie nityzynonu z odpowiednią dietą zwiększa wskaźnik przeżycia do ponad 90%, umożliwia normalny wzrost, poprawia funkcjonowanie wątroby, zapobiega marskości wątroby, zmniejsza tubularną acydozę nerkową oraz powoduje poprawę objawów wtórnej krzywicy [127], [162].

Leczenie

Terapia dziedzicznej tyrozynemii typu I obejmuje:

- nityzynon wraz z dietą - z chwilą potwierdzenia diagnozy tyrozynemii typu I do leczenia powinien być włączony nityzynon. W chwili obecnej (2015 rok) jest to jedyny dostępny lek poprawiający stan chorych na tyrozynemię typu I [78], [126], [127], [133], [161], [162], [164], [166], [171], [172],
- przeszczep wątroby - najnowsze doświadczenia kliniczne wskazują jednak na fakt, że transplantacja wątroby powinna być zarezerwowana dla dzieci, u których klinicznie zmanifestowana jest ostra niewydolność nerek i nie odpowiadają na leczenie nityzynonem, lub u których stwierdzono nowotworowe zmiany w tkance wątroby [162],
- dieta - leczenie hipertyrozynemii typu I w przeszłości obejmowało jedynie stosowanie diety eliminacyjnej (ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę); podawanie chorym sztucznych mieszanek z obniżoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny cechowało się umiarkowaną skutecznością w redukcji stężenia bursztyniloacetonu i przynosiło pewną poprawę u pacjentów z przewlekłą formą

choroby [161]; na dzień dzisiejszy dieta uboga w tyrozynę i fenyloalaninę zalecana jest jako terapia wspomagająca w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I przy użyciu nityzynonu.

Wytyczne praktyki klinicznej

Sytuacja w Polsce: Po przeszukaniu m.in.: medycznych baz danych, portali internetowych dotyczących chorób rzadkich, portali internetowych polskich i zagranicznych agencji HTA czy innych źródeł internetowych nie odnaleziono żadnych oficjalnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na dziedziczną tyrozydemię typu I w Polsce. W związku z powyższym wytyczne praktyki klinicznej w Polsce przedstawiono na podstawie obszernie skomentowanego opisu przypadku pacjenta chorego na tyrozydemię typu I [78].

Leczenie obejmuje stosowanie diety eliminacyjnej (niskotyrozynowej), farmakoterapię (nityzynon), a także transplantację wątroby. W żywieniu stosuje się produkty ubogo tyrozynowe i ubogo fenyloalaninowe. Podaż tych dwóch aminokwasów powinna być utrzymana w granicach 25-45 mg/kg/dobę i zapewnia ona utrzymanie poziomu tyrozyny w surowicy poniżej 600 $\mu\text{mol/l}$ (wartości referencyjne wynoszą 30-120 $\mu\text{mol/l}$) [78]. **Podstawowym lekiem stosowanym od 1991 roku jest preparat nityzynon podawany doustnie.** Dawka dobową leku wynosi na początku terapii 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach, a następnie jest modyfikowana w zależności od zawartości bursztyniloacetonu w surowicy i moczu [78].

Sytuacja na świecie: **Wytyczne postępowania według Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich [171].** U dzieci ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I stosuje się kombinację leku oraz diety (istnieją trzy główne opcje leczenia choroby). Zaleca się objęcie całej rodziny poradnictwem genetycznym w celu ewentualnej szybkiej diagnozy schorzenia u pozostałych członków rodziny [171].

Leczenie farmakologiczne obejmuje **podawanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®)**. Lek ten powinien być podawany przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów cierpiących na tę chorobę, gdyż stosowana dawka musi być dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Nityzynon podnosi stężenie tyrozyny we krwi i w efekcie musi być stosowany w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie aminokwasów tyrozyny i fenyloalaniny. Podawanie nityzynonu w połączeniu z odpowiednią dietą powinno być rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu diagnozy tyrozydemii typu I. Nityzynon oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich [171].

Dzieci ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I powinny być poddane **diecie niskobiałkowej z ograniczoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny**. W przypadku niektórych pacjentów udało się uzyskać zadowalające efekty terapeutyczne jedynie poprzez zastosowanie odpowiedniej diety.

Należy jednak pamiętać, że stosowanie zalecanej diety nie wyklucza progresji choroby w kierunku marskości wątroby, niewydolności wątroby lub nowotworu wątroby [171].

Przeszczep wątroby jest niezbędny u pacjentów, u których rozwinęła się schyłkowa forma niewydolności tego organu, nie odpowiadają na terapię nityzynonem lub zdiagnozowano u nich nowotwór wątroby [171].

3.2. POPULACJA

Analizowaną populację docelową (w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (nityzynon, Orfadin®), będą stanowili pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) stosujący równocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [96].

3.3. TECHNOLOGIA WNISKOWANA

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

W 2002 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) [174], a w 2005 roku Europejska Agencja Leków (EMA) [97] zaaprobowaly nityzynon do stosowania u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Lek został zarejestrowany pod nazwą handlową Orfadin® [96], [97], [174].

Warto również podkreślić, że **nityzynon ma status leku sierociego [175] i oznaczony jest jako substancja do leczenia chorób rzadkich (ultraradkich).**

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

3.4. KOMPARATORY - INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE WE WNISKOWANYM WSKAZANIU

Wyboru komparatorów dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [157].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (nityzynon), brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) jest, jak dotąd jedyną zarejestrowaną, farmakologiczną opcją terapeutyczną stosowaną w dziedzicznej tyrozydemii typu I, która zmniejsza objawy choroby – brak innych alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia tego schorzenia. W związku z powyższym wybór innego farmaceutyka jako komparatora dla ocenianej technologii wnioskowanej stosowanej w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I jest z góry wykluczony.

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia z 2012 roku [154] w przypadku braku alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia, analizowaną technologię wnioskowaną powinno się porównać z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, **przeprowadzone zostanie porównanie mające na celu ocenę efektywności klinicznej zastosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny).**

3.5. EFEKTY ZDROWOTNE

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I z zakresu skuteczności klinicznej takie, jak:

- ryzyko wystąpienia hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozydemii typu I (ogółem),
- ryzyko wystąpienia hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego,
- ryzyko wystąpienia zgonu ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby,
- ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby,
- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego,
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby,
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby,
- prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego,
- prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfirydemii.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań niepożądanych,
- działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z dalszego leczenia ogółem,
- zgonu,
- ciężkich działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia i odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem przydatności do analizy.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (M.G., P.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji opracowań (badań) wtórnych/badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, w których oceniono skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) czyli zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane), w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu [9]-[10]. Badanie zostało opisane w postaci: jednej pełnotekstowej publikacji [9] oraz jednego abstraktu [10]. Wyniki badania [9]-[10] zostały zakwalifikowane jako dane o średniej wiarygodności, ze względu na niską ocenę sposobu przeprowadzenia badania (brak randomizacji, mała liczebność grup badanych).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także jedno badanie o niższej wiarygodności (badanie o akronimie *NBTC Study* - pełniące rolę badania rejestracyjnego) przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyinią typu I [1]-[8]. Badanie to składało się z dwóch faz: głównej opisanej w publikacjach [1]-[5] oraz uzupełniającej [6]-[8]. Ze względu na fakt, iż w opracowaniach [2]-[5] oraz [7]-[8] nie przedstawiono wszystkich informacji, autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o włączeniu do analizy danych pochodzących z nieopublikowanych materiałów przesłanych przez Zamawiającego (firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o. o.) [1], [6]. Wiarygodność przedstawionych w badaniu [1]-[8] wyników oceniono jako wysoką pomimo ograniczeń wynikających z sposobu jego przeprowadzenia.

Odnaleziono również jedno badanie o niższej wiarygodności oceniające stosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozyinemii typu I [11]-[12]. Badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, ponieważ autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozyinią typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt, iż odnaleziono badanie kliniczne ([9]-[10]) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem podania samej diety. Badanie [11]-[12] zostało opisane w postaci dwóch pełnotekstowych publikacji. Charakterystykę oraz wyniki pochodzące z badania [11]-[12] zaprezentowano w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również 73 nierandomizowanych badań klinicznych opisanych w 79 referencjach (8 prospektywnych badań obserwacyjnych [40]-[50], 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych [13]-[39] oraz 40 opisów przypadków [51]-[91]) dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyinią typu I.

Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych [40], [48] i [49] zostały opisane w postaci pełnotekstowych publikacji, badania [41]-[42], [44]-[45], [46]-[47] składały się z jednego pełnotekstowego opracowania ([41], [44], [47]) oraz jednego abstraktu ([42], [45], [46]). Z kolei badania [43] i [50] opisano jedynie na podstawie zidentyfikowanych abstraktów. W przypadku obserwacyjnych badań retrospektywnych w pełnym tekście odnaleziono badania: [13], [14], [16], [17], [20], [21], [23], [33], [34], [36], [37], [38]. Pełnotekstowe opracowania badań [14] i [21] uzupełniono abstraktami [15] i [22]. Wyszukiwanie pozwoliło również na zidentyfikowanie 11 retrospektywnych badań obserwacyjnych opisanych w pojedynczych abstraktach: [18], [19] i [25]-[32], [35], [39]. Spośród 40 opisów przypadków 26 publikacji posiadało formę pełnego tekstu: [51]-[64], [69]-[74], [78]-[81], [83], [88]. Odnaleziono 13 opisów przypadków w formie abstraktów: [65]-[68], [75]-[77], [84], [85]-[87]. Natomiast opis przypadku [90]-[91] przedstawiono w oparciu o publikację pełnotekstową [90] oraz abstrakt konferencyjny [91]. Jedynie opracowanie [82] przesłane przez Zamawiającego miało formę abstraktu przedstawionego z okazji ang. „*Slovak and Czech metabolic day*” w maju 2010 roku. Spośród odnalezionych badań obserwacyjnych zarówno prospektywnych, jak retrospektywnych wszystkie z wyjątkiem badania [46]-[47] przeprowadzone były bez grupy kontrolnej. Wiarygodność badania z grupą kontrolną [46]-[47] oceniono jako niską, ze względu na niską wiarygodność wewnętrzną (brak randomizacji oraz mała liczebność poszczególnych grup). Podobnie niską wiarygodność przypisano badaniom bez grupy kontrolnej [13]-[39], [40]-[45] i [48]-[50] (brak randomizacji, mała liczebność grupy badanej, często brak informacji dotyczącej długości obserwacji czy charakterystyki wyjściowej populacji badanej) oraz opisom przypadków [51]-[91].

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono informacje z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego – Orfadin® (nityzynon) [96],
- opracowań odszukanych na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [97], [111],
- opracowań i informacji odszukanych na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) [98], [99],
- przeglądów odnalezionych w trakcie przeszukiwania medycznych baz danych [100], [101], [102],
- opisów przypadków dotyczących profilu bezpieczeństwa nityzynonu [104]-[108],
- materiałów przesłanych przez Zamawiającego [103].

Na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*®, nie zidentyfikowano żadnego raportu o działaniach niepożądanych zgłoszonych w trakcie terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozinemii typu I (HT-1).

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki, których nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) stosujących równocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: „*nitisinone OR Orfadin OR NTBC*”. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 4 badania kliniczne [92], [93], [94], [95]. Charakterystykę odnalezionych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania, rozdział 15.5.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono również 5 opracowań (badań) wtórnych (przeglądy systematyczne, raporty HTA) [109], [110], [111], [112], [113], dotyczących efektywności klinicznej nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

W Aneksie przedstawiono diagram szczegółowo opisujący proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz badań o niższej wiarygodności (łącznie ze schematem PRISMA; rozdział 15.1.1, 15.1.2., 15.1.3).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych o niższej wiarygodności, opracowań (badań) wtórnych oraz dodatkowych publikacji oceniających profil bezpieczeństwa) stosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

Rodzaj badania	Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	<i>Brak badań klinicznych</i>				
Badania o niższej wiarygodności z grupą kontrolną	Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) stosujący jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Nityzynon vs najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	bezpośrednie	-	nierandomizowane, prospektywne badanie obserwacyjne: [9]-[10]
	Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) stosujący jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny vs	Nityzynon w analizowanej populacji vs osoby bez dziedzicznej tyrozydemii typu I	bezpośrednie	-	[46]-[47]

Rodzaj badania	Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
	pacjenci, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I				
Badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej	Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) stosujący jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	nityzynon			nierandomizowane badanie kliniczne: [1]-[8], prospektywne badania obserwacyjne: [40]-[45], [48]-[50]; retrospektywne badania obserwacyjne: [13]-[39]; opisy przypadków: [51]-[91]
		<i>dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</i>	-	-	[11]-[12]
Badania nieopublikowane		nityzynon	-	-	[92], [93], [94], [95]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa		nityzynon	-	-	[96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [150], [106], [107], [108] (oraz opracowanie [111])
Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA)		nityzynon	-	-	[109], [110], [111], [112], [113]

4.3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z tyrozynemią typu I (HT-1).

Badanie	Podtyp badania *	Ocena w skali NOS	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[9] Laroche J., i wsp. [10] Alvarez F., i wsp.	IIIB	średnia	2012**	Ośrodki kliniczne w prowincji Quebec	W części badanie sponsorowane przez: <i>the Garrod Society of Canada, the Groupe d'Aide aux Enfants Tyrosinémiques du Québec (GAETQ), the Faculty of Medicine of the Université de Montréal (to GM), the Swedish Cancer Society (to EH and SL), the Food and Drug Administration USA and Mr André Imbeau</i>	Brak danych	tak tak
Badanie o akronimie NTBC Study: główna faza badania: [1] 1999 010 01 [2] Holme E., i wsp. [3] Lindstedt S., i wsp. [4] Holme E., i wsp. [5] Holme E., i wsp. faza uzupełniająca: [6] 2001 010 95 [7] Holme E., i wsp. [8] Holme E., i wsp.	IVC	-	<i>Faza główna:</i> 23 luty 1991 – 21 sierpień 1997 <i>Faza uzupełniająca:</i> 1 lipiec 1993 – 28 marzec 2003	<i>Faza główna:</i> 87 ośrodków klinicznych w 25 krajach <i>Faza uzupełniająca:</i> ośrodki kliniczne w 30 krajach	<i>Swedish Medical Research Council, Swedish Cancer Society, Children's Cancer Foundation of Sweden.</i>	Nie dotyczy	nie tak tak tak tak nie tak tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*** Rok publikacji badania.

Tabela 3. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Badanie	Podtyp badania*	Ocena w skali NOS	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
Badania prospektywne						
[40] Koelink C.J.L., i wsp.	IVC	-	2006**	ośrodek/ośrodki kliniczne w Niderlandach	Brak danych	tak
[41] El-Karakasy H., i wsp.	IVC	-	2011**	1 ośrodek kliniczny w Egipcie	<i>badanie niesponsorowane</i>	tak
[42] El-Karakasy H., i wsp.			2011**			tak
[43] Pohorecka M., i wsp.	IVC	-	2010**	brak danych	Brak danych	tak
[44] Thimm E., i wsp.	IVC	-	2012**	1 ośrodek kliniczny w Düsseldorfie	Brak danych	tak
[45] Thimm E., i wsp.			2011**			tak
[46] van Hasselt P.M., et al [#]	IIIA	niska	2009**	1 ośrodek kliniczny	Brak danych	tak
[47] Bendadi F., i wsp.			2013**			
[48] Joshi S.N., i wsp.	IVC	-	czerwiec 1998-wrzesień 2003	1 ośrodek kliniczny w Omanie	Brak danych	tak
[49] Gissen P., i wsp.	IVC	-	2003**	1 ośrodek kliniczny w Birmingham	Brak danych	tak
[50] Polyakova S.I., i wsp.	IV C	-	2013*	ośrodek/ośrodki kliniczne w Rosji	Brak danych	nie
Badania retrospektywne						
[13] Masurel-Paulet A, i wsp.	IVC	-	2008**	2 ośrodki kliniczne we Francji	<i>Orphan Europe</i>	tak
[14] De Laet C., i wsp.	IVC	-	2004**	8 ośrodków klinicznych w Belgii	Brak danych	tak
[15] De Laet C., i wsp.			2003**			tak
[16] Arora N., i wsp.	IVC	-	1986-2002	1 ośrodek kliniczny	Brak danych	tak
[17] Santra S., i wsp.	IVC	-	2008**	1 ośrodek kliniczny w Birmingham	Brak danych	tak
[18] Azzouz H., i wsp.	IVC	-	1990 - 2010	ośrodek/ośrodki kliniczne w Tunezji	Brak danych	tak
[19] Campos T.A., i wsp.	IVC	-	2011**	1 ośrodek kliniczny w Portugalii	Brak danych	tak
[20] Couce M.L., i wsp.	IVC	-	2011**	ośrodek/ośrodki kliniczne w Hiszpanii	Brak danych	tak
[21] Bartlett D.C., i wsp.	IVC	-	1989 - 2010	1 ośrodek kliniczny w Birmingham	Brak danych	tak
[22] Bartlett D.C., i wsp.						tak
[23] Mohan N., i wsp.	IVC	-	1989 - 1997	1 ośrodek kliniczny	Brak danych	tak
[25] Bartlett D.C., i wsp.	IVC	-	1989 - 2009	1 ośrodek kliniczny w Birmingham	Brak danych	tak
[26] Del Toro M., i wsp.	IVC	-	2010*	ośrodek/ośrodki kliniczne w Hiszpanii	Brak danych	tak

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Badanie	Podtyp badania*	Ocena w skali NOS	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
[27] Halac U., i wsp.	IVC	-	1985 - 2007	1 ośrodek kliniczny w Montrealu	Brak danych	tak
[28] Dehghani S.M., i wsp.	IVC	-	styczeń 2007 – czerwiec 2010	1 ośrodek kliniczny w Iranie	Brak danych	tak
[29] Gozzini S., i wsp.	IVC	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[30] McKiernan P.J., i wsp.	IVC	-	1989 – 2001; 2002-2010	1 ośrodek kliniczny	Brak danych	tak
[31] McKiernan P.J., i wsp.	IVC	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[32] Herrero M., i wsp.	IVC	-	2010**	brak danych	Brak danych	tak
[33] Mucia F.J., i wsp.	IVC	-	styczeń 1986 – kwiecień 1994	brak danych	Brak danych	tak
[34] Raimann E., i wsp.	IVC	-	styczeń 2004 -czerwiec 2010	1 ośrodek kliniczny w Chile	Brak danych	tak
[35] Pawaskar M.S., i wsp.	IVC	-	Styczeń 2000-styczeń 2014	1 ośrodek kliniczny	Brak danych	nie
[36] Mayorandan S., i wsp.	IVC	-	Brak danych	21 ośrodków klinicznych	Brak danych	tak
[37] Fernandez-Lainez C., i wsp.	IVC	-	1995 – 2011	ośrodek/ośrodki kliniczne w Meksyku	Brak danych	tak
[38] Aktuglu Zeybek A.C., i wsp.	IVC	-	Grudzień 1993 – styczeń 2014	1 ośrodek kliniczny w Istambule	Brak danych	tak
[39] Kostovski A., i wsp.	IVC	-	2009 – 2011	ośrodek/ośrodki kliniczne w Macedonii	Brak danych	nie
Opisy przypadków						
[51] Jitraruch S., i wsp.	IVD	-	2011**	brak danych	<i>Mehidol University</i>	tak
[52] Nobili V., i wsp.	IVD	-	2012**	brak danych	Brak danych	tak
[53] El-Karakasy H., i wsp.	IVD	-	2010**	1 ośrodek kliniczny w Arabii Saudyjskiej	Brak danych	tak
[54] Schlump J.-U., i wsp.	IVD	-	2008**	brak danych	Brak danych	tak
[55] André N., i wsp.	IVD	-	2005**	1 ośrodek kliniczny	Brak danych	tak
[56] Crone J., i wsp.	IVD	-	2003**	brak danych	Brak danych	tak
[57] Ahmad S., i wsp.	IVD	-	2002**	brak danych	Brak danych	tak
[58] Vanden Eijnden S., i wsp.	IVD	-	2000**	brak danych	Brak danych	tak
[59] Sass J., i wsp.	IVD	-	2000**	brak danych	Brak danych	tak
[60] Ros J., i wsp.	IVD	-	2000**	brak danych	Brak danych	tak
[61] Depetris-Boldini C., i wsp.	IVD	-	1999**	brak danych	Brak danych	tak

Badanie	Podtyp badania*	Ocena w skali NOS	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
[62] Pronicka E., i wsp.	IVD	-	1996**	brak danych	Brak danych	tak
[63] Brid S., i wsp.	IVD	-	1995**	brak danych	Brak danych	tak
[64] Gibbs T.C., i wsp.	IVD	-	1993**	brak danych	<i>Institute of Child Health, Imperial Chemical Industries Swedish Cancer Society</i>	tak
[65] Pichkur N.O., i wsp.	IVD	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[66] Sameera S., i wsp.	IVD	-	2011**	ośrodek/ośrodki kliniczne w Kuwejcie	Brak danych	tak
[67] Derks T.G.J., i wsp.	IVD	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[68] Brueal A., i wsp.	IVD	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[69] Alobaidy H.A., i wsp.	IVD	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[70] Shteyer E., i wsp.	IVD	-	2011**	brak danych	Brak danych	tak
[71] van Spronsen F.J., i wsp.	IVD	-	2005**	brak danych	Brak danych	tak
[72] Mowszet K., i wsp.	IVD	-	2004**	ośrodki kliniczne w Polsce	Brak danych	tak
[73] Crone J., i wsp.	IVD	-	2000**	brak danych	Brak danych	tak
[74] Schauwvlieghe P.-P., i wsp.	IVD	-	2012**	brak danych	Brak danych	tak
[75] Souza C.F.M., i wsp.	IVD	-	2009**	1 ośrodek kliniczny w Południowej Brazylii	Brak danych	tak
[76] Bay L., i wsp.	IVD	-	2009**	brak danych	Brak danych	tak
[77] Vairo F., i wsp.	IVD	-	2010**	brak danych	Brak danych	tak
[78] Płonka J., i wsp.	IVD	-	2006**	brak danych	Brak danych	tak
[79] Atkinson S., i wsp.	IVD	-	2008**	Oddział matki dziecka w placówce klinicznej objętej Specjalnym Programem Dostępu.	<i>Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine</i>	tak
[80] Cassiman D., i wsp.	IVD	-	2009**	brak danych	Brak danych	tak
[81] Nobili V., i wsp.	IVD	-	2006**	brak danych	Brak danych	tak
[82] Šebová C., i wsp.	IVD	-	2010**	ośrodek/ośrodki kliniczne w Słowacji	Brak danych	tak
[83] Barkaoui E., i wsp.	IVD	-	1999**	brak danych	Brak danych	tak
[84] McKiernan P., i wsp.	IVD	-	2005**	brak danych	Brak danych	tak

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Badanie	Podtyp badania*	Ocena w skali NOS	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
[85] Del Toro M., i wsp.	IVD	-	2005**	brak danych	Brak danych	tak
[86] Sweeney B., i wsp.	IVD	-	2014**	brak danych	Brak danych	nie
[87] Kagnici M., i wsp.	IVD	-	2013**	brak danych	Brak danych	nie
[88] Sadeq S.A., i wsp.	IVD	-	2015**	ośrodek/ośrodki kliniczne w Kuwejcie	Brak danych	nie
[89] Mohamed S., i wsp.	IVD	-	2013**	brak danych	Brak danych	tak
[90]-[91] Maiorana A.M., i wsp.	IVD	-	2014**	1 ośrodek kliniczny w Rzymie	Brak danych	tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. ** Rok publikacji badania. # Brak informacji dotyczących rodzaju badania.

Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów, biorących udział w badaniach włączonych do analizy klinicznej, stosowania nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), została omówiona w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 15.4.

5. Analiza kliniczna stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I

5.1. Analiza kliniczna stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych

5.2. Analiza kliniczna stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



5. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)

5.1. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE*, BSC) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) – w tym przypadku diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

5.2. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE*, BSC) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

Zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane) [9]-[10], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC), rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu.

W badaniu [9]-[10] pacjenci poddani terapii nityzynonem do 1999 roku przyjmowali go w początkowej dawce 0,6-1,0 mg/kg masy ciała, zatem wszyscy pacjenci poddani terapii nityzynonem w dawce 1 mg/kg masy ciała przyjmowali lek w dawce zgodnej z zarejestrowaną [96]. Z kolei od 1999 roku dawka leku dostosowywana była indywidualnie do każdego pacjenta w zależności od poziomu bursztyniloacetonu w moczu, co jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [96] (o ile dawka leku mieści się w zakresie pomiędzy 1 a 2 mg/kg masy ciała). W badaniu [9]-[10] brak jednak szczegółowych informacji dotyczących zastosowania dawki nityzynonu po 1999 roku.

Analizowane w niniejszym rozdziale badanie zostało opisane w dwóch publikacjach [9]-[10]. Referencja [9] jest pełnotekstową publikacją, w której umieszczono szczegółowe informacje niezbędne do przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej nityzynonu, z kolei referencja [10] jest abstraktem, w którym nie uwzględniono wszystkich niezbędnych danych, bądź zaprezentowane w nim wyniki mają charakter zbiorczy. Z tego względu autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o włączeniu do analizy efektywności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego czyli samej diety wyniki zaprezentowane w publikacji [9].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE, BSC*) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

W badaniu [9]-[10] oceniano skuteczność kliniczną nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety ograniczającej podaż wymienionych protein w analizowanym wskazaniu.

Do badania [9]-[10] włączono 78 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I urodzonych pomiędzy lutym 1984 roku, a lutym 2004 roku. Pacjentów podzielono na 3 grupy:

- nigdy nieleczonych nityzynonem (podanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny), N=28,
- późnego leczenia (terapia rozpoczęta po 30. dniu życia), N=26,
- wczesnego leczenia (terapia rozpoczęta przed 30. dniem życia), N=24.

Dane pacjentów z grupy późnego leczenia pochodziły z dwóch etapów, analizowanych oddzielnie: przed i po rozpoczęciu terapii nityzynonem. Dane z etapu przed rozpoczęciem leczenia analizowano wraz z danymi pochodzącymi z grupy nigdy nieleczonej, natomiast informacje z etapu po rozpoczęciu terapii analizowano wraz z grupą wczesnego leczenia. By pacjent został zakwalifikowany do grupy leczonej nityzynonem musiał spełniać 2 warunki:

- okres terapii nityzynonem musiał wynosić co najmniej 2 tygodnie,
- brak udokumentowanej niezgodności, definiowanej jako odmowa przyjęcia terapii nityzynonem oraz udokumentowany niewłaściwy, niski poziom nityzynonu w osoczu.

Trzech pacjentów przyjmujących nityzynon nie zostało zakwalifikowanych do grupy wczesnego lub późnego leczenia, gdyż:

- w pierwszym przypadku terapia ta trwała tylko 1 tydzień,
- w drugim przypadku pacjent urodził się przed 1984 rokiem,
- z kolei w trzecim przypadku pacjent urodził się poza prowincją Quebec, zdiagnozowany został w wieku 5 lat, a przed 10 rokiem życia, w którym rozpoczął terapię nityzynonem doświadczył 3 kryzysów neurologicznych; pacjent zrezygnował z terapii nityzynonem, stwierdzono u niego niewykrywalny poziom nityzynonu w osoczu co doprowadziło do kolejnego kryzysu neurologicznego.

W przypadku grupy nigdy nieleczonej nityzynonem dane pochodziły głównie z historii choroby poszczególnych pacjentów, gdyż od 1994 roku wszyscy pacjenci niezakwalifikowani do przeszczepu wątroby poddawani byli terapii nityzynonem.

Pacjenci zakwalifikowani do grupy wczesnego i późnego leczenia przyjmowali nityzynon w formie doustnej w dawce początkowej 0,6–1,0 mg/kg masy ciała podzielonej na dwie równe dawki. Od 1999 roku dawkę nityzynonu dostosowywano indywidualnie w celu zminimalizowania poziomu bursztyniloacetonu w moczu. Dodatkowo wszyscy pacjenci poddani zostali diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, której celem było utrzymanie poziomu tyrozyny w osoczu w przedziale pomiędzy 200 a 400 $\mu\text{mol/l}$. Autorzy badania nie zdefiniowali specjalnych zaleceń dotyczących czasu czy harmonogramu przyjmowania leku.

Pacjenci pozostawali pod obserwacją do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu, w przypadku braku wystąpienia wymienionych punktów końcowych obserwacja trwała do 1 sierpnia 2009 roku. W badaniu [9]-[10] nie podano dokładnego okresu obserwacji (np. w miesiącach).

W badaniu [9]-[10] brak szczegółowej definicji populacji pacjentów włączonych do oceny skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



w porównaniu do samej diety. W badaniu [9]-[10] znajduje się jedynie informacja, iż wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla 78 pacjentów, zatem można jedynie wnioskować, iż analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *Intention-to-treat*), gdyż żaden pacjent nie został z niej wykluczony.

5.2.1.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA HOSPITALIZACJI

W badaniu [9]-[10] analizowano długość hospitalizacji związanych z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozydemii typu I, w tym również hospitalizacje wynikające z terapii prewencyjnej bądź pobytu w szpitalu związanego z obserwacją pacjenta w trakcie wystąpienia infekcji. Hospitalizacje wynikające z wystąpienia kryzysu neurologicznego analizowano oddzielnie. Analizowane punkty końcowe oceniono na podstawie referencji [9].

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care, BSC*) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



Tabela 4. Hospitalizacje związane z ostrymi komplikacjami dziedzicznej tyrozynemii typu I – iloraz współczynników wystąpienia hospitalizacji [9].

Punkt końcowy/ Parametr	Pacjenci nieleczeni nityzynonem* N= 1 312 pacjento- miesiące	Grupa nigdy nieleczona nityzynonem N= 777 pacjento- miesiące	Grupa późnego leczenia		Grupa wczesnego leczenia N= 2 593 pacjento- miesiące	Pacjenci leczeni nityzynonem** N= 5 731 pacjento- miesiące
			Okres przed rozpoczęciem terapii N= 535 pacjento- miesiące	Okres leczenia N= 3 138 pacjento- miesiące		
			A= B + C	B		
Hospitalizacje związane z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym [miesiące]	184	141	43	0	0	0
Liczba (n) hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym (wartości odczytane z wykresu 2 w ref. [9])	82+79+28+16=205	82+79=161	28+16=44	0	0	0
<u>Poisson rate [95% CI]</u>	0,15625 [0,135592; 0,179166]	0,207207 [0,176436; 0,241801]	0,082243 [0,059758; 0,110407]	0 [0; 0,001176]	0 [0; 0,001423]	0 [0; 0,000644]
Hospitalizacje wywołane kryzysem neurologicznym [miesiąc]	88	71	17	0	0	0
Liczba (n) hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym (wartości odczytane z wykresu 2 w ref. [9])	79+16=95	79	16	0	0	0
<u>Poisson rate 95% CI</u>	0,072409 [0,058583; 0,088516]	0,101673 [0,080496; 0,126715]	0,029907 [0,017094 to 0,048566]	0 [0; 0,001176]	0 [0; 0,001423]	0 [0; 0,000644]
Inne hospitalizacje związane z dziedziczną tyrozynemią typu I [miesiąc]	184-88=96	141-71=70	43-17=26	0	0	0

Punkt końcowy/ Parametr	Pacjenci nieleczeni nityzynonem* N= 1 312 pacjento- miesiące	Grupa nigdy nieleczona nityzynonem N= 777 pacjento- miesiące	Grupa późnego leczenia		Grupa wczesnego leczenia N= 2 593 pacjento- miesiące	Pacjenci leczeni nityzynonem** N= 5 731 pacjento- miesiące
			Okres przed rozpoczęciem terapii N= 535 pacjento- miesiące	Okres leczenia N= 3 138 pacjento- miesiące		
	A = B + C	B	C	D	E	F = D + E
Liczba (n) innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I (wartości odczytane z wykresu 2 w ref. [9])	82+28=110	82	28	0	0	0
<u>Poisson rate [95% CI]</u>	0,083841 [0,068907; 0,101052]	0,105534 [0,083934 to 0,130996]	0,052336 [0,034777; 0,075641]	0 [0; 0,001176]	0 [0; 0,001423]	0 [0; 0,000644]
Punkty końcowe	Porównanie grup		IRR [95% CI]^		Poziom istotności statystycznej; wartość p^	
Hospitalizacje związane z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym	F (pacjenci leczeni nityzynonem**) vs A (pacjenci nieleczeni nityzynonem*)		0 [0; 0,004157]		<0,0001	
	E (grupa wczesnego leczenia) vs B (grupa nigdy nieleczona nityzynonem)		0 [0; 0,006945]		<0,0001	
	D (grupa późnego leczenia - okres leczenia) vs C (grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii)		0 [0; 0,01491]		<0,0001	
	E (grupa wczesnego leczenia) vs D (grupa późnego leczenia - okres leczenia)		Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.		Można zaobserwować, że przedziały ufności (95% CI) dla <i>poisson rate</i> będą się pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.	
Hospitalizacje wywołane kryzysem neurologicznym	F (pacjenci leczeni nityzynonem**) vs A (pacjenci nieleczeni nityzynonem*)		0 [0; 0,009064]		<0,0001	
	E (grupa wczesnego leczenia) vs B (grupa nigdy nieleczona nityzynonem)		0 [0; 0,014324]		<0,0001	
	D (grupa późnego leczenia - okres leczenia) vs		0 [0; 0,044208]		<0,0001	

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania nityzyny (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care, BSC*) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



Punkt końcowy/ Parametr	Pacjenci nieleczeni nityzynomem* N= 1 312 pacjentomiesiące	Grupa nigdy nieleczona nityzynomem N= 777 pacjentomiesiące	Grupa późnego leczenia		Grupa wczesnego leczenia N= 2 593 pacjentomiesiące	Pacjenci leczeni nityzynomem** N= 5 731 pacjentomiesiące
	A = B + C	B	Okres przed rozpoczęciem terapii N= 535 pacjentomiesiące	Okres leczenia N= 3 138 pacjentomiesiące	E	F = D + E
			C	D		
	C (grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii)					
	E (grupa wczesnego leczenia) vs D (grupa późnego leczenia - okres leczenia)		Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.		Można zaobserwować, że przedziały ufności (95% CI) dla <i>Poisson rate</i> będą się pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.	
Inne hospitalizacje związane z dziedziczną tyrozynemią typu I	F (pacjenci leczeni nityzynomem**) vs A (pacjenci nieleczeni nityzynomem*)		0 [0; 0,007807]		<0,0001	
	E (grupa wczesnego leczenia) vs B (grupa nigdy nieleczona nityzynomem)		0 [0; 0,042197]		<0,0001	
	D (grupa późnego leczenia - okres leczenia) vs C (grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii)		0 [0; 0,024008]		<0,0001	
	E (grupa wczesnego leczenia) vs D (grupa późnego leczenia - okres leczenia)		Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.		Można zaobserwować, że przedziały ufności (95% CI) dla <i>Poisson rate</i> będą się pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.	

* Pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynomem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynomem (uwzględniono okres bez stosowania NTBC). ** Pacjenci z grupy wczesnego leczenia + dane pacjentów z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynomem (sumaryczny okres stosowania NTBC). ^ Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^^ wartość podana w referencji [9]. Poisson rate 95% CI – obliczono w programie StatsDirect jako iloraz liczby obserwowanych zdarzeń (hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym lub innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I lub hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym; wartości odczytane z wykresu 2 w ref. [9]) oraz liczby osobo-miesiący obserwacji (wartości podane w tabeli 1. ref. [9]). IRR - Incidence Rate Ratio; iloraz współczynników występowania zdarzenia; pod względem interpretacji odpowiada ryzyku względnemu (RR), lecz uwzględnia wskaźniki wystąpienia danego zdarzenia przeliczone na osobo-miesiące, a nie ryzyko występowania zdarzenia w grupach; obliczono w programie StatsDirect z wykorzystaniem danych dotyczących liczby obserwowanych zdarzeń (hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym lub innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I lub hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym; wartości odczytane z wykresu 2 w ref. [9]) oraz liczby osobo-miesiący obserwacji (wartości podane w tabeli 1. ref. [9]).

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można zaobserwować, że wyniki dotyczące poszczególnych rodzajów hospitalizacji (związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym; wywołanych kryzysem neurologicznym; innych) w analizowanych w badaniu [9]-[10] grupach były bardzo zbliżone pod względem informacji podanych w tabeli 1. referencji [9] oraz danych odczytanych przez Autorów niniejszej analizy z wykresu 2. w referencji [9]. Niewielkie różnice pomiędzy długością trwania poszczególnych hospitalizacji podaną w miesiącach a liczbą hospitalizacji odczytanych z wykresu może wynikać z faktu, iż u 1 pacjenta hospitalizacja trwała dłużej niż jeden miesiąc lub doświadczył on co najmniej 1 hospitalizacji w miesiącu.

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem; sumaryczny okres stosowania NTBC) **okazał się lekiem istotnie statystycznie skuteczniejszym** w porównaniu do **pacjentów nieleczonych nityzynonem** (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC) w zakresie **redukcji występowania hospitalizacji:**

- **związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **innych, związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I ($p < 0,0001$).**

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (pacjenci z grupy wczesnego leczenia) **okazał się lekiem istotnie statystycznie skuteczniejszym** w porównaniu do **pacjentów nigdy nieleczonych nityzynonem** w zakresie **redukcji występowania hospitalizacji:**

- **związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **innych, związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I ($p < 0,0001$).**

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (wśród pacjentów z grupy późnego leczenia - okres leczenia) **okazał się lekiem istotnie statystycznie skuteczniejszym** w porównaniu do **pacjentów nieleczonych nityzynonem** (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii) w zakresie **redukcji występowania hospitalizacji:**

- **związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **innych, związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I ($p < 0,0001$).**

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie wczesnego leczenia okazał się lekiem równie skutecznym co w przypadku podawania go w grupie późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem w zakresie redukcji występowania hospitalizacji:

- **związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym,**

- wywołanych kryzysem neurologicznym,
- innych związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Zatem, na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy można wnioskować, że **zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I, przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup.**

5.2.1.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZGONU

W tabeli poniższej przedstawiono częstość występowania zgonów ogółem oraz przed i po wykonaniu przeszczepu wątroby.

Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy późnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].

Punkt końcowy	Grupa późnego leczenia, n (%) N=26	Grupa nigdy nieleczone nityzynonem, n (%) N=28	RR/ Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p	NNT [95% CI]*
Zgony ogółem	2 (7,7%*)	10 (35,7%*)	0,22 [0,06; 0,76]	<0,001 <0,05*	4 [3; 17]
Zgony przed przeszczepem wątroby	0 (0%*)	8 (28,6%*)	Peto OR 0,11 [0,02; 0,48]	<0,05*	4 [3; 8]
Zgony po przeszczepie wątroby	2 (7,7%*)	2 (7,1%*)	1,08 [0,20; 5,79]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W grupie pacjentów późnego leczenia odnotowano ogółem 2 zgony, które zakwalifikowano do grupy zgonów po przeszczepie wątroby. Z kolei w grupie nigdy nieleczonej nityzynonem stwierdzono 10 zgonów, z których 8 wystąpiło przed przeszczepem wątroby, a 2 po transplantacji [9]. Dodatkowo na podstawie wykonanych obliczeń można wnioskować, że **stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup:**

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. Best Supportive Care, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



- późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem.

Wykazano także, iż zastosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, zamiast samej diety, spowoduje, że u 1 osoby na:

- 4 chorych nie dojdzie do zgonu niezależnie od przyczyny,
- 4 chorych nie dojdzie do zgonu przed wykonaniem przeszczepu wątroby w analizowanym okresie obserwacji.

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa późnego leczenia nityzynonem vs grupa nieleczona) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby ($p > 0,05$).

Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].

Punkt końcowy	Grupa wczesnego leczenia, n (%) N=24	Grupa nigdy nieleczona nityzynonem, n (%) N=28	Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, p	NNT [95% CI]*
Zgony ogółem	0 (0%*)	10 (35,7%*)	0,10 [0,03; 0,41]	<0,001 <0,05*	3 [2; 6]
Zgony przed przeszczepem wątroby	0 (0%*)	8 (28,6%*)	0,12 [0,03; 0,52]	<0,05*	4 [3; 8]
Zgony po przeszczepie wątroby	0 (0%*)	2 (7,1%*)	0,15 [0,01; 2,49]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W grupie pacjentów wczesnego leczenia nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu ogółem. Z kolei w grupie nigdy nieleczonej nityzynonem stwierdzono 10 zgonów, z których 8 wystąpiło przed przeszczepem wątroby, a 2 po transplantacji [9]. Na podstawie wykonanych obliczeń można wnioskować, że **stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej **tylko na diecie** dla porównania grup:**

- wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem.

Wykazano także, iż zastosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, zamiast samej diety, spowoduje, że u 1 osoby na:

- 3 chorych nie dojdzie do zgonu niezależnie od przyczyny,
- 4 chorych nie dojdzie do zgonu przed wykonaniem przeszczepu wątroby

w analizowanym okresie obserwacji.

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa późnego leczenia nityzynonem vs grupa nieleczona) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby ($p > 0,05$).

Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego i późnego leczenia nityzynonem (łącznie) w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].

Punkt końcowy	Grupa leczona nityzynonem [^] , n (%) N=50	Grupa nigdy nieleczona nityzynonem, n (%) N=28	RR/ Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p*	NNT [95% CI]*
Zgony ogółem	2 (4,0%*)	10 (35,7%*)	0,11 [0,03; 0,42]	<0,05	4 [2; 7]
Zgony przed przeszczepem wątroby	0 (0%*)	8 (28,6%*)	Peto OR 0,05 [0,01; 0,21]	<0,05	4 [3; 7]
Zgony po przeszczepie wątroby	2 (4,0%*)	2 (7,1%*)	0,56 [0,10; 3,07]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]Grupa wczesnego leczenia + grupa późnego leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup:**

- wczesnego i późnego leczenia łącznie z nigdy nieleczoną nityzynonem.

Wykazano także, iż zastosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie), zamiast samej diety, spowoduje, że u 1 osoby na:

- 4 chorych nie dojdzie do zgonu niezależnie od przyczyny,
- 4 chorych nie dojdzie do zgonu przed wykonaniem przeszczepu wątroby w analizowanym okresie obserwacji.

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa wczesnego i późnego leczenia nityzynonem łącznie vs grupa nieleczona) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby ($p > 0,05$).

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



Tabela 8. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed, jak i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia do grupy późnego leczenia[9].

Punkt końcowy	Grupa wczesnego leczenia nityzynonem, N=24	Grupa późnego leczenia nityzynonem, N=26	Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zgony ogółem	0 (0%*)	2 (7,7%*)	0,14 [0,01; 2,32]	> 0,05	-
Zgony przed przeszczepem wątroby	0 (0%*)	0 (0%*)	1,08 [0,02; 54,77]**	> 0,05	-
Zgony po przeszczepie wątroby	0 (0%*)	2 (7,7%*)	0,14 [0,01; 2,32]	> 0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.** Obliczono przy użyciu metody korekty pól zerowych przez Autorów analizy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (grupa wczesnego leczenia nityzynonem vs grupa późnego leczenia nityzynonem) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu ogółem oraz przed, jak i po przeszczepie wątroby ($p > 0,05$).

5.2.1.3. RYZYKO PRZEPROWADZENIA PRZESZCZEPU WĄTROBY

W badaniu [9]-[10] analizowano także liczbę i odsetki pacjentów, u których wykonano przeszczep wątroby. Szczegółowe dane przedstawione na podstawie referencji [9] zawierają poniższe tabele.

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła koniczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy późnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].

Punkt końcowy	Grupa późnego leczenia, n (%) N=26	Grupa nigdy nieleczona nityzynonem, n (%) N=28	RR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, p	NNT [95% CI]*
Przeszczep wątroby	7 (26,9%*)	20 (69,0%*)	0,38 [0,19; 0,70]	<0,001 < 0,05*	3 [2; 6]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że **stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie** dla porównania grup: późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem. Zastosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, zamiast samej diety, spowoduje, że u 1 osoby na 3, nie dojdzie do przeszczepu wątroby w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].

Punkt końcowy	Grupa wczesnego leczenia, n (%) N=24	Grupa nigdy nieleczone nityzynonem, n (%) N=28	Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p	NNT [95% CI]*
Przeszczep wątroby	0 (0%*)	20 (69,0%*)	0,05 [0,02; 0,16]	<0,001 < 0,05*	2 [2; 2]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można wnioskować, że **stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,001$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem. Zastosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, zamiast samej diety, spowoduje, że u 1 osoby na 2, nie dojdzie do przeszczepu wątroby w analizowanym okresie obserwacji.**

Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego i późnego leczenia nityzynonem (łącznie) w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].

Punkt końcowy	Grupa leczona nityzynonem [^] , n (%) N=50	Grupa nigdy nieleczone nityzynonem, n (%) N=28	RR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, p*	NNT [95% CI]*
Przeszczep wątroby	7 (14,0%*)	20 (69,0%*)	0,20 [0,09; 0,39]	< 0,05	2 [2; 3]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]Grupa wczesnego leczenia + grupa późnego leczenia.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie) wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie. Zastosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie), zamiast samej diety spowoduje, że u 1 osoby na 2, nie dojdzie do przeszczepu wątroby w analizowanym okresie obserwacji.

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



5.2.2 Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)

Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy późnego leczenia nityzynonem [9].

Punkt końcowy	Grupa wczesnego leczenia, n (%) N=24	Grupa późnego leczenia nityzynonem, n (%) N=26	Peto OR [95% CI]*	Poziom istotności statystycznej, wartość p	NNT [95% CI]*
Przeszczep wątroby	0 (0%*)	7 (26,9%*)	0,11 [0,02; 0,54]	<0,001 < 0,05*	4 [3; 9]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można wnioskować, że **stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przed 30. dniem życia wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej na diecie oraz nityzynonie włączonym do leczenia po 30. dniu życia** dla porównania grup: wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem. Zastosowanie nityzynonu przed 30. dniem życia wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, zamiast nityzynonu po 30. dniu życia wraz z dietą, spowoduje, że u 1 osoby na 4, nie dojdzie do przeszczepu wątroby w analizowanym okresie obserwacji.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNĘ I FENYLOALANINĘ W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE*, BSC) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

Do oceny profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [9]-[10] włączono 78 pacjentów (grupa nieleczona nityzynonem N=28; grupa późnego leczenia N=26; grupa wczesnego leczenia N=24) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I urodzonych pomiędzy lutym 1984 roku, a lutym 2004 roku.

Pacjenci pozostawali pod obserwacją do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu, w przypadku braku wystąpienia wymienionych punktów końcowych obserwacja trwała do 1 sierpnia 2009 roku. W badaniu [9]-[10] nie podano dokładnego okresu obserwacji (np. w miesiącach).

Nie podano szczegółowej definicji populacji włączonej do oceny profilu bezpieczeństwa. Na podstawie zawartych w badaniu [9]-[10] informacji można jedynie wnioskować, iż w analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

5.2.2.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zaobserwowane w badaniu [9]-[10]. Dane dotyczące analizowanych poniżej działań niepożądanych podano w referencji [9] ogółem dla wszystkich włączonych do badania pacjentów (N=78).

Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zaobserwowane w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I zakwalifikowanych do badania [9].

Działania niepożądane	Częstość występowania, n (%)
	N=78
Światłowstręt	1 (1,3%)
Krystalizacja rogówki	1 (1,3%)
Bezobjawowa hipoglikemia ketotyczna na czczo	1 (1,3%)

Po 8 miesiącach terapii u 1 pacjenta doszło do wystąpienia światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki, działania te ustąpiły po 24 godzinach po zastrzeniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Z kolei u innego pacjenta doszło do rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w 2 pierwszych latach życia, podczas której nie stwierdzono zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta [9].

Dodatkowo w badaniu [9]-[10] raportowano 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l) po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii. Zaobserwowane działanie niepożądane ustąpiło spontanicznie bez konieczności modyfikowania dawki nityzynonu [9].

5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE*, BSC) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane) [9]-[10], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC), rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu.

Nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) w zakresie redukcji występowania:

- **hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, w odniesieniu do następujących porównań:**
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC), $p < 0,0001$,
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem, $p < 0,0001$,
 - pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia), $p < 0,0001$;
- **hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, w przypadku następujących porównań:**
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC), $p < 0,0001$,
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem, $p < 0,0001$,
 - pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia), $p < 0,0001$;
- **innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I, w przypadku następujących porównań:**
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC), $p < 0,0001$,

- o pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem, $p < 0,0001$,
- o pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia), $p < 0,0001$.

W przypadku porównania nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie wczesnego leczenia oraz w grupie późnego leczenia dla okresu po rozpoczęciu terapii przeprowadznie obliczeń w zakresie analizy redukcji występowania powyższych hospitalizacji było niemożliwe. Jednak na podstawie przedziałów ufności (95% CI) obliczonych dla parametru *Poisson rate* można zaobserwować, że będą się one pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w analizowanym zakresie.

Podsumowując zatem, na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy można wnioskować, że **zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I, przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup.**

Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podany po raz pierwszy po 30. dniu życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do stosowania samej diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny, zmniejszał ryzyko wystąpienia:

- zgonu ogółem o 78% ($p < 0,001$),
- zgonu przed przeszczepem wątroby o 89% ($p < 0,05$),
- przeszczepu wątroby o 62% ($p < 0,001$).

Podanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny po raz pierwszy przed 30. dniem życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do stosowania samej diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny, zmniejszało ryzyko wystąpienia:

- zgonu ogółem o 89% ($p < 0,001$),
- zgonu przed przeszczepem wątroby o 88% ($p < 0,05$),
- przeszczepu wątroby o 95% ($p < 0,001$).

Terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa wczesnego i późnego leczenia łącznie) w porównaniu do samej diety

5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny (grupa nigdy nieleczona) związana jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- **zgonu ogółem** o 89% ($p < 0,05$),
- **zgonu przed przeszczepem wątroby** o 95% ($p < 0,05$),
- **przeszczepu wątroby** o 80% ($p < 0,05$) [9]-[10].

Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podany po raz pierwszy przed 30. dniem życia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą, ale podanego po raz pierwszy po 30. dniu życia, zmniejszył ryzyko wystąpienia:

- przeszczepu wątroby o 89% ($p < 0,001$).

Przeprowadzona **analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanym po raz pierwszy przed 30 dniem życia, jak i po 30 dniu życia, a także łącznie dla obu grup a samą dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny** w odniesieniu do ryzyka wytypowania zgonów po przeszczepie wątroby.

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed, jak i po przeszczepie wątroby dla porównania grupy wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem.

W ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety analizowano częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych. Wyniki przedstawiono jednak ogółem dla całej populacji biorącej udział w badaniu [9]-[10], dlatego też analiza w zakresie różnicy w ryzyku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy uwzględnionymi grupami nie jest możliwa.

W trakcie badania [9]-[10] odnotowano następujące działania niepożądane:

- 1 przypadek światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki,
- 1 przypadek rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w 2 pierwszych latach życia, podczas której nie stwierdzono zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta [9],
- 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l) po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii [9].

5.3. ANALIZA KLINICZNA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z

POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I [1]-[8].

Badania o akronimie *NTBC Study* było nierandomizowanym badaniem rejestracyjnym, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej i składało się z dwóch części:

- fazy głównej, w której uczestniczyło 207 pacjentów w okresie 23 luty 1991 – 21 sierpień 1997 roku, wyniki opisane głównie w referencji dostarczonej przez Zamawiającego [1] oraz referencjach [2]-[5],
- fazy uzupełniającej, w której uczestniczył 250 pacjentów w okresie 1 lipiec 1993 – 28 marzec 2000 roku, wyniki opisane przede wszystkim w referencji [6] oraz w referencjach [7]-[8].

W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] dawka nityzynonu była dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników badań laboratoryjnych i kontrolowana w trakcie trwania całego badania, co jest zgodne z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [96]. Pacjenci najczęściej przyjmowali nityzynon w dawce 0,8-1,2 mg/kg masy ciała. Zarejestrowana dawka leku na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® [96] wynosi 1-2 mg/kg masy ciała, zatem można wnioskować, iż część pacjentów włączonych do badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] przyjmowała lek w dawce nieco niższej od dawki zarejestrowanej.

Badanie o akronimie *NTBC Study*, jak już to zostało wcześniej wspomniane zostało opisane w 8 publikacjach referencyjnych [1]-[8]. Referencje [2]-[5] i [7]-[8] pomimo iż były publikacjami pełnotekstowymi zawierały jedynie cząstkowe wyniki z określonych przedziałów czasowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej i/lub profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I, dlatego autorzy niniejszego opracowania zdecydowali oprzeć całość analizy na dwóch publikacjach, w których zawarto pełne wyniki badania o akronimie *NTBC Study*: publikacji [1] odwołującej się do fazy głównej badania oraz publikacji [6] przedstawiającej dane pochodzące z fazy uzupełniającej badanie o akronimie *NTBC Study*.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)

Badania o akronimie *NTBC Study* było nierandomizowanym badaniem przeprowadzonym bez grupy kontrolnej, składającym się z dwóch faz: głównej [1]-[5] oraz uzupełniającej [6]-[8], w których analizowano skuteczność kliniczną nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W obu fazach badania o akronimie *NTBC Study* dawka nityzynonu była dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników badań laboratoryjnych i kontrolowana w trakcie trwania całego badania. Najczęściej pacjenci przyjmowali nityzynon w dawce 0,8–1,2 mg/kg masy ciała. Zgodnie ze wskazaniem dobrana dla każdego pacjenta dawka dzielona była na dwie równe połowy. Autorzy badania nie zdefiniowali specjalnych zaleceń dotyczących czasu czy harmonogramu przyjmowania leku.

Zarówno w głównej, jak i uzupełniającej fazie badania o akronimie *NTBC Study* dokonano analizy skuteczności klinicznej w 3 lub 2 subpopulacjach pacjentów wyróżnionych w zależności od wieku rozpoczęcia leczenia nityzynonem:

- terapia rozpoczęta w wieku od 0 do 2 miesięcy życia,
- terapia rozpoczęta w wieku od 0 do 6 miesięcy życia,
- terapia rozpoczęta powyżej 6. miesiąca życia

lub

- terapia rozpoczęta poniżej 24. miesiąca życia,
- terapia rozpoczęta powyżej 24. miesiąca życia.

Jedyną dodatkową terapią w trakcie trwania badania o akronimie *NTBC Study* była dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Faza główna [1] badania o akronimie *NTBC Study* przeprowadzona była w 87 szpitalach w 25 krajach na świecie w okresie od 23 lutego 1991 roku do 21 sierpnia 1997 roku. Uczestniczyło w niej 207 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I, z których 16 osób rozpoczęło leczenie w wieku 0-2 miesiąca życia, 80 osób w wieku 0-6 miesiąca życia, natomiast 127 osób w wieku powyżej 6. miesiąca życia. Czas trwania terapii nityzynonem w trakcie fazy głównej badania o akronimie *NTBC Study* wyniósł, mediana: 22,2 miesiąca (zakres: 0,1 miesiąca - 78 miesięcy). Analizy skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu dokonano w populacji ITT (ang. *Intention-to-treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania. Z oceny skuteczności klinicznej przeprowadzonej w fazie głównej nie wyłączone żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu pomiędzy 23 lutego 1991 a 21 sierpnia 1997 roku.

Faza uzupełniająca [6] badania o akronimie *NTBC Study* przeprowadzona była w 30 krajach świata i uczestniczyło w niej 250 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w okresie od 1 lipca 1993 do 28 marca 2000. Grupę pacjentów, która rozpoczęła terapię pomiędzy 0 a 2. miesiącem życia tworzyło 60 pacjentów, 128 osób zakwalifikowano do grupy, która rozpoczęła terapię nityzynonem w wieku 0 do 6. miesiąca życia, natomiast 122 pacjentów włączono do grupy, która przejęła nityzynon po raz pierwszy w wieku powyżej 6. miesiąca życia.

Oceny skuteczności klinicznej nityzynonu dokonano w 3 grupach pacjentów podzielonych w zależności od przyjmowanej dawki nityzynonu:

- niska dawka, n (%): 41 (16%),
- rekomendowana dawka, n (%) = 198 (79%),
- wysoka dawka, n (%) = 6 (2%).

Grupę niskiej dawki tworzyli pacjenci:

- przyjmujący maksymalnie 0,70 mg/kg masy ciała nityzynonu przez co najmniej 6 miesięcy podczas pierwszego roku terapii,
- pacjenci, którzy przyjmowali nityzynon w maksymalnej dawce 0,70 mg/ kg masy ciała w początkowej fazie leczenia krótszej niż 6 miesięcy do momentu przyjęcia wyższej dawki leku w trakcie kolejnych 6 miesięcy,
- pacjenci z pozostałych grup, których dawka nityzynonu przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy wynosiła 0,70 mg/kg masy ciała lub mniej.

Grupę wysokiej dawki tworzyli pacjenci:

- przyjmujący co najmniej 1,50 mg/kg masy ciała nityzynonu przez co najmniej 6 miesięcy podczas pierwszego roku terapii,
- pacjenci, którzy przyjmowali nityzynon w dawce 1,50 mg/ kg masy ciała lub wyższej w początkowej fazie leczenia krótszej niż 6 miesięcy do momentu przyjęcia niższej dawki leku w trakcie kolejnych 6 miesięcy,
- pacjenci z pozostałych grup, których dawka nityzynonu przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy wynosiła co najmniej 1,50 mg/kg masy ciała lub wyżej.

Grupę rekomendowanej dawki tworzyli pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do subpopulacji niższej i wyższej dawki. Rekomendowana dawka początkowa nityzynonu w trakcie III fazy badania o akronimie *NTBC Study* wynosiła 1 mg/kg masy ciała.

W przypadku wystąpienia braku informacji na temat przyjmowanej dawki nityzynonu w trakcie pierwszego roku terapii, pacjenci zostali przydzieleni do odpowiedniej grupy na podstawie pierwszej, zarejestrowanej – przyjmowanej w badaniu dawki nityzynonu. Z 250 pacjentów 5 osobom nie udało się przydzielić do żadnej z grup z powodu braku informacji dotyczących stosowanych dawek nityzynonu w trakcie trwania badania.

Czas trwania terapii nityzynonem w trakcie fazy uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study* oscylował pomiędzy 0,1 miesiąca a 80,5 miesiąca. Pierwszej oceny analizowanych punktów końcowych dokonano 6 lipca 1993, natomiast ostatniej oceny 28 marca 2000 roku. Analizy skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu dokonano w populacji ITT (ang. *Intention-to-treat*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania. Z oceny skuteczności klinicznej przeprowadzonej w fazie uzupełniającej nie wyłączono żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu pomiędzy 1 lipca 1993, a 28 marca 2000 roku.

5.3.1.1. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* analizowano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem [1], natomiast w fazie uzupełniającej po 2., 4., i 6. roku leczenia [6]. Okres obserwacji danego pacjenta trwał do momentu wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, rezygnacji z badania z powodów innych niż zgon, bądź do 21 sierpnia 1997 roku w przypadku fazy głównej [1] lub do 28 marca 2000 roku w fazie uzupełniającej [6].

Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem przyjmowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
ogółem	207	149	95	35	96 [93; 99]	96 [92; 100]	93 [87; 99]
0-2 miesiące życia	16	12	7	3	88 [70; 100]	88 [65; 100]	88 [52; 100]
0-6 miesięcy życia	80	55	30	11	94 [88; 100]	94 [85; 100]	94 [80; 100]
powyżej 6. miesiąca życia	127	94	65	24	97 [94; 100]	97 [94; 100]	93 [85; 100]

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem dla ogółu populacji włączonej do fazy głównej badania o akronimie *NTBC Study* wynosiło odpowiednio 96%, 96% oraz 93%. W trakcie fazy głównej stwierdzono ogółem 10 przypadków zgonów wśród pacjentów poddanych terapii nityzynonem [1].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem w fazie uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study*.

Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2., 4. i 6. roku terapii nityzynonem przyjmowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
ogółem	250	158	88	16	94 [91; 98]	94 [89; 98]	94 [84; 100]
0-2 miesięcy życia	60	32	16	2	93 [85; 100]	93 [82; 100]	93 [60; 100]
0-6 miesięcy życia	128	75	38	6	93 [87; 98]	93 [85; 100]	93 [74; 100]
powyżej 6. miesiąca życia	122	83	50	10	96 [86; 100]	95 [89; 100]	95 [82; 100]

Nie stwierdzono różnic w prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem dla ogółu populacji uczestniczącej w fazie uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study* (94% vs 94% vs 94%). Największe 96%-prawdopodobieństwo przeżycia stwierdzono po 2 latach terapii nityzynonem w grupie pacjentów, która rozpoczęła leczenie powyżej 6. miesiąca życia. Ogółem w trakcie fazy uzupełniającej odnotowano 15 przypadków zgonu. W grupie pacjentów rozpoczynających terapię nityzynonem w wieku od 0-2. miesiąca życia wszystkie odnotowane przypadki zgonu wystąpiły w trakcie pierwszego miesiąca leczenia [6].

Tabela 16. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2., 4. i 6. roku terapii nityzynonem przyjmowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* - subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].

Grupa pacjentów w zależności od przyjmowanej dawki nityzynonu	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]			Poziom istotności statystycznej, wartość p
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat	
niska	41	14	10	2	97 [89;100]	97 [88;100]	97 [75; 100]	0,48
rekomendowana	198	111	48	5	95 [91; 98]	95 [89; 100]	95 [78;100]	

W grupie pacjentów przyjmujących niską dawkę nityzynonu prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2, 4 czy 6 latach leczenia było takie samo i wynosiło 97%. W populacji pacjentów leczonych rekomendowaną dawką analogiczne prawdopodobieństwo było niższe o 2% i wynosiło we wszystkich trzech progach czasowych 95%. Ze statystycznego punktu widzenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych ($p=0,48$) [6].

5.3.1.2. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEŻYCIA BEZ PRZESZCZEPU WĄTROBY

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* analizowano prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po 1., 2., i 4. roku terapii nityzynonem [1], natomiast w fazie uzupełniającej po 2. 4. i 6. roku leczenia [6]. Okres obserwacji danego pacjenta trwał do momentu wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby z jakiegokolwiek przyczyny, rezygnacji z badania z powodów innych niż zgon lub przeszczep wątroby, bądź do 21 sierpnia 1997 roku w przypadku fazy głównej [1] lub do 28 marca 2000 roku w fazie uzupełniającej [6].

Tabela 17. Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) - faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
ogółem	207	149	95	35	88 [83; 93]	84 [78; 90]	78 [69; 86]
0-2 miesięcy życia	16	12	7	3	88 [70; 100]	88 [65; 100]	88 [52; 100]
0-6 miesięcy życia	80	55	30	11	89 [81; 97]	85 [75; 95]	82 [66; 97]
powyżej 6. miesiąca życia	127	94	65	24	88 [82; 94]	83 [76; 91]	76 [65; 87]

Na podstawie wyników zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po 1., 2. i 4. roku terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji ogólnej włączonej do badania wynosi odpowiednio: 88%, 84% i 78%. W trakcie fazy głównej badania o akronimie *NTBC Study* u 27 pacjentów wykonano przeszczep wątroby [1].

Tabela 18. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
ogółem	250	158	88	16	84 [79; 89]	79 [73; 85]	75 [64; 85]
0-2 miesięcy życia	60	32	16	2	84 [73; 94]	84 [69; 99]	84 [41; 100]
0-6 miesięcy życia	128	75	38	6	85 [78; 92]	84 [74; 93]	84 [61; 100]
powyżej 6. miesiąca życia	122	83	50	10	83 [76; 90]	76 [67; 85]	69 [54; 84]

Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby w ogólnej populacji włączonej do badania po 2, 4 oraz 6 latach terapii wyniosło kolejno: 84%, 79% oraz 75%. Nie

stwierdzono także różnic w wynikach analizowanego prawdopodobieństwa pomiędzy grupami pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem. Ogółem w trakcie fazy uzupełniającej wykonano 34 przeszczepy wątroby [6].

Tabela 19. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].

Grupa pacjentów w zależności od przyjmowanej dawki nityzynonu	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]			Poziom istotności statystycznej, wartość p
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat	
niska	41	14	10	2	88 [74; 100]	88 [72; 100]	70 [25; 100]	0,55
rekomendowana	198	111	48	5	84 [78; 89]	81 [74; 88]	81 [59; 100]	

W grupie pacjentów przyjmujących niską dawkę nityzynonu prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 czy 6 latach leczenia wynosiło kolejno: 88%, 88% i 70%. W populacji pacjentów leczonych rekomendowaną dawką analogiczne prawdopodobieństwo było niższe i wynosiło w trzech progach czasowych odpowiednio: 84%, 81% i 81%. Ze statystycznego punktu widzenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego ($p=0,55$) [6].

5.3.1.3. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEŻYCIA UWZGLĘDNIAJĄCE ZGON PO PRZERWANIU TERAPII NITYZYNONEM

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny uwzględniające w definicji zgon wynikający z zakończenia terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [1].

Tabela 20. Prawdopodobieństwo przeżycia po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny włączając zgon po zakończeniu terapii w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [1].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
ogółem	207	162	109	43	96 [93; 99]	93 [89;97]	90 [83; 96]
0-2 miesiące życia	16	12	7	3	88 [70; 100]	88 [65; 100]	88 [52; 100]

5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)



0-6 miesięcy życia	80	58	33	13	94 [88; 100]	92 [84; 100]	92 [80; 100]
powyżej 6. miesiąca życia	127	104	76	30	97 [93; 100]	94 [89; 99]	89 [81;97]

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż 1-, 2- i 4-letnie prawdopodobieństwo przeżycia włącznie ze zgonem po zakończeniu terapii nityzynonem wynosiło odpowiednio: 96%, 93% i 90%. W trakcie fazy głównej badania o akronimie *NTBC Study* raportowano 5 zgonów po wykonaniu przeszczepu wątroby oraz 1 zgon po zakończeniu terapii nityzynonu z innych powodów [1].

5.3.1.4. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEŻYCIA BEZ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY LUB PRZESZCZEPU WĄTROBY WYWOŁANEGO JEJ NIEWYDOLNOŚCIĄ

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* analizowano prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 1., 2., i 4. roku terapii nityzynonem [1], natomiast w fazie uzupełniającej po 2. 4. i 6. latach leczenia [6]. Okres obserwacji danego pacjenta trwał do momentu wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby z jakiegokolwiek przyczyny, rezygnacji z badania z powodów innych niż zgon lub przeszczep wątroby wywołany niewydolnością wątroby, bądź do 21 sierpnia 1997 roku w przypadku fazy głównej [1] lub do 28 marca 2000 roku w fazie uzupełniającej [6].

Tabela 21. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
0-6 miesięcy życia	80	54	29	11	9 [2; 16]	9 [0; 19]	9 [0; 25]
6-24 miesięcy życia	62	45	30	9	8 [1; 16]	11 [2; 20]	17 [0; 34]
0-24 miesięcy życia	142	99	59	20	9 [3; 14]	10 [4; 16]	13 [3; 22]

Na podstawie wyników zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością narządu po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem w populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie do 24. miesiąca życia wynosiło odpowiednio: 9%, 10% i 13%. Ogółem raportowano 7 zgonów wywołanych niewydolnością wątroby oraz 7 przeszczepów wątroby spowodowanych niewydolnością narządu. W grupie pacjentów, których terapia nityzynonem rozpoczęła się przed 6. miesiącem życia wszystkie przypadki zgonu lub przeszczepu

wątroby wywołane niewydolnością wątroby wystąpiły w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, jedynie 2 przypadki analizowanego punktu końcowego wystąpiły po 3 pierwszych miesiącach leczenia w grupie pacjentów, których terapia rozpoczęła się pomiędzy 6. a 24. miesiącem życia [1].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a ryzykiem względnym wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby.

Tabela 22. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem a ryzykiem względnym wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I - faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	liczba pacjentów	Liczba przypadków	RR [95% CI]	Poziom istotności statystycznej; wartość p
0-6 miesięcy życia	80	7	1,05 [0,61; 1,78]	0,87
6-24 miesięcy życia	62	7	0,95 [0,79; 1,04]	0,56
0-24 miesięcy życia	142	14	1,00 [0,91; 1,10]	0,97

Na podstawie wyników zawartych w powyższej tabeli można wnioskować o braku związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a wielkością ryzyka względnego wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby [1].

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem w populacji pacjentów włączonych do badania w okresie od 1 lipiec 1993 roku do 28 marca 2000 roku [6].

Tabela 23. Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
ogółem	250	156	88	16	94 [90; 97]	94 [89; 98]	92 [84; 100]
0-6 miesięcy życia	60	75	38	6	94 [88; 99]	94 [86; 100]	94 [75; 100]
6-24 miesięcy życia	128	40	25	2	90 [82; 98]	90 [80; 100]	86 [51; 100]
powyżej 24. miesiąca życia	122	41	25	8	98 [93; 100]	98 [92; 100]	98 [87; 100]

Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością w ogólnej populacji włączanej do badania po 2, 4 oraz 6 latach terapii wyniosło kolejno: 94%, 94% oraz 92%. W trakcie fazy uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study* stwierdzono ogółem 8 zgonów wywołanych niewydolnością wątroby oraz 8 przypadków przeszczepu wątroby spowodowanego niewydolnością tego narządu [6].

Tabela 24. Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) - subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].

Grupa pacjentów w zależności od przyjmowanej dawki nityzynonu	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]			Poziom istotności statystycznej; wartość p
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat	
niska	41	25	22	8	97 [91; 100]	97 [91; 100]	97 [87; 100]	0,46
rekomendowana	198	120	59	6	95 [91; 98]	95 [59; 100]	95 [79; 100]	

W grupie pacjentów przyjmujących niską dawkę nityzynonu prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 2, 4 czy 6 latach leczenia było takie samo i wynosiło 97%. W populacji pacjentów leczonych rekomendowaną dawką analogiczne prawdopodobieństwo było niższe o 2% i wynosiło w trzech progach czasowych 95%. Ze statystycznego punktu widzenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego ($p=0,46$) [6].

5.3.1.5. PRAWDOPODOBIEŃSTWO WYSTĄPIENIA NOWOTWORU WĄTROBOWO-KOMÓRKOWY LUB ZGONU BĄDŹ KONIECZNOŚCI PRZEPROWADZENIA PRZESZCZEPU WYWOŁANEGO ROZWOJEM NOWOTWORU WĄTROBOWO-KOMÓRKOWEGO

W poniższe tabeli przedstawiono wyniki dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego, zgonu, bądź konieczności przeprowadzenia przeszczepu wywołanego rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I włączonych do fazy głównej badania o akronimie *NTBC Study* [1].

Tabela 25. Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz wystąpienia zgonu lub przeszczepu wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1].

	Liczba pacjentów, n	Prawdopodobieństwo, % [95% CI]
--	---------------------	--------------------------------

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem	start	1 rok	2 lata	4 lata	1 rok	2 lata	4 lata
ogółem	206	147	94	35	3 [0; 6]	5 [1; 8]	11 [4; 19]
0-24 miesięcy życia	141	99	59	20	1 [0; 3]	1 [0; 3]	1 [0; 5]
powyżej 24. miesiąca życia	65	48	35	15	8 [0; 15]	12 [2; 21]	27 [11; 42]

Na podstawie wyników zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynomem w populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po 24. miesiącu życia wynosiło odpowiednio: 8%, 12% i 27%. Ogółem nowotwór wątrobowo-komórkowy raportowano u 9 pacjentów uczestniczących w badaniu [1].

W poniższe tabeli przedstawiono dane dotyczące związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynomem, a ryzykiem względnym rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego.

Tabela 26. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynomem, a ryzykiem względnym rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I - faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem	liczba pacjentów	Liczba przypadków	RR [95% CI]	Poziom istotności statystycznej; wartość p
ogółem	206	11	1,17 [1,08; 1,26]	< 0,001
0-24 miesięcy życia	141	1	-	-
powyżej 24. miesiąca życia	65	10	1,09 [0,98; 1,12]	0,12

Autorzy badania [1] raportowali istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zgonu i przeszczepu wywołanego nowotworem wątrobowo-komórkowym, bądź rozwoju samego nowotworu w populacji ogólnej wraz ze wzrostem wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem. Zależności takiej nie wykazano w populacji, która rozpoczęła terapię nityzynomem do 24. miesiąca życia oraz powyżej 24. miesiąca życia.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem w populacji pacjentów włączonych do badania w okresie od 1 lipca 1993 roku do 28 marca 2000 roku [6].

Tabela 27. Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6].

	Liczba pacjentów, n	Prawdopodobieństwo, % [95% CI]
--	---------------------	--------------------------------

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
ogółem	250	155	86	15	98 [95; 100]	94 [90; 98]	91 [81; 100]
0-24 miesięcy życia	193	114	61	8	99 [98; 100]	99 [97; 100]	99 [94; 100]
powyżej 24. miesiąca życia	57	41	25	8	92 [84; 100]	82 [70; 95]	75 [56; 95]

Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego w ogólnej populacji włączonej do badania po 2, 4 oraz 6 latach terapii wyniosło kolejno: 98%, 94% oraz 91%. W grupie, która rozpoczęła terapię przed ukończeniem 24. miesiąca życia analizowane prawdopodobieństwo niezależnie od długości leczenia nityzynonem wynosiło 99%, natomiast w grupie, w której terapię rozpoczęto powyżej 24. miesiąca życia prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem wynosiło odpowiednio 92%, 82% i 75%. W trakcie fazy uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study* stwierdzono ogółem 10 przypadków nowotworu wątrobowo-komórkowego [6].

Tabela 28. Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].

Grupa pacjentów w zależności od przyjmowanej dawki nityzynonu	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]			Poziom istotności statystycznej; wartość p
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat	
niska	41	25	22	8	94 [85; 100]	94 [85; 100]	86 [67; 100]	0,18
rekomendowana	198	119	58	4	98 [96; 100]	97 [93; 100]	97 [83; 100]	

W grupie pacjentów przyjmujących niską dawkę nityzynonu prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 czy 6 latach leczenia wynosiło odpowiednio: 94%, 94% i 86%. W populacji pacjentów leczonych rekomendowaną dawką analogiczne prawdopodobieństwo wynosiło w trzech progach czasowych: 98%, 97% i 97%. Ze statystycznego punktu widzenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego ($p=0,18$) [6].

5.3.1.6. PRAWDOPODOBIEŃSTWO WYSTĄPIENIA KRZYSU PORFIRYCZNEGO

W badaniu o akronimie *NTBC Study* zarówno w fazie głównej [1], jak i uzupełniającej [6] analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia kryzysu porfirykowego po terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub przeszczepu wywołanych kryzysem porfiryicznym. Tylko jeden pacjent, u którego leczeniem nityzynonem rozpoczęto w wieku 3 miesięcy życia i trwało ono 2,5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9 dniach [1].

Tabela 29. Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	start	2 lata	4 lata	6 lat	2 lata	4 lata	6 lat
ogółem	250	156	102	15	100 [100; 100]	99 [98; 100]	95 [84; 100]
0-24 miesiące życia	193	115	62	8	100 [100; 100]	99 [97; 100]	99 [92; 100]
powyżej 24. miesiąca życia	57	41	25	7	100 [100; 100]	100 [100; 100]	91 [71; 100]

Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego w ogólnej populacji włączonej do badania po 2, 4 oraz 6 latach terapii wyniosło kolejno: 100%, 99% oraz 95%. W grupie, która rozpoczęła terapię przed ukończeniem 24. miesiąca życia analizowane prawdopodobieństwo wynosiło 100%, 99% oraz 99%, natomiast w grupie, w której terapię rozpoczęto powyżej 24. miesiąca życia prawdopodobieństwo niewystąpienia porfirii po 2, 4 i 6 latach leczenia nityzynonem wynosiło odpowiednio: 100%, 100% i 91%. W trakcie fazy uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study* stwierdzono ogółem 2 przypadki kryzysu porfiryicznego [6].

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)

Oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu dokonano zarówno w fazie głównej [1], jak i uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study*. W analizie profilu bezpieczeństwa nityzynonu uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania w okresie od 23 lutego 1991 roku do 21 sierpnia 1997 roku – faza główna [1] oraz od 1 lipca 1993 roku do 28 marca 2000 roku – faza uzupełniająca [6].

5.3.2.1. RYZYKO REZYGNACJI Z UDZIAŁU W BADANIU ORAZ RYZYKO PRZEPROWADZENIA PRZESZCZEPU PO REZYGNACJI Z UDZIAŁU W BADANIU

W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] zarówno w fazie głównej (na podstawie wyników opisanych w referencji [1]), jak i uzupełniającej (na podstawie wyników opisanych w referencji [6]) analizowano częstość występowania rezygnacji z udziału w badaniu. Do analizowanego działania niepożądanego zakwalifikowano rezygnacje: ogółem oraz z powodów - zgonu, przeszczepu wątroby, czy na życzenie rodziców.

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu o akronimie *NTBC Study*, faza główna [1] i uzupełniająca [6].

Rezygnacje z badania	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>	
	[1] N= 207 n (%)	[6] N=250 n (%)
Ogółem	38 (18,4%*)	50 (20,0%*)
Zgony ogółem	16 (7,7%*)	19 (7,6%*)
Zgony:		
Niewydolność wątroby	7 (3,4%*)	8 (3,2%*)
Nowotwór wątrobowo-komórkowy	2 (1,0%*)	2 (0,8%*)
Niewydolność wielonarządowa	1 (0,5%*)	2 (0,8%*)
Krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego	-	1 (0,4%*)
Powikłania po przedwczesnym porodzie	-	1 (0,4%*)
Nieokreślona przyczyna	-	1 (0,4%*)
Zgony po przeszczepie wątroby ogółem	5 (2,4%*)	3 (1,2%*)
Zgony po przeszczepie wątroby:		
Przeszczep wykonany profilaktycznie	3 (1,4%*)	2 (0,8%*)
Podejrzenie nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnoza zweryfikowana)	2 (1,0%*)	1 (0,4%*)
Decyzja rodziców o zakończeniu uczestnictwa w badaniu (zakończona zgonem pacjenta)	1 (0,5%*)	1 (0,4%*)
Przeszczep wątroby ogółem	22 (10,6%*)	31 (12,4%*)
Przeszczep wątroby:		
Przeszczep wykonany profilaktycznie	4 (1,9%*)	8 (3,2%*)
Niewydolnością narządu	7 (3,4%*)	8 (3,2%*)
Podejrzenie nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnoza zweryfikowana)	5 (2,4%*)	7 (2,8%*)
Podejrzenie nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnoza niezwyfikowana)	6 (2,9%*)	8 (3,2%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z fazy głównej [1] badania o akronimie *NTBC Study* zrezygnowało ogółem 38 pacjentów, z których 22 poddało się przeszczepowi wątroby, natomiast 16 – zmarło. Spośród 16 odnotowanych w fazie głównej [1] zgonów 5 wystąpiło po przeszczepie wątroby, a 1 nastąpił po rezygnacji z badania na życzenie rodziców.

W fazie uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study* odnotowano 50 rezygnacji z badania ogółem, w tym 31 przeszczepów wątroby oraz 19 zgonów, w tym 3 po transplantacji wątroby i 1 po rezygnacji z badania na życzenie rodziców.

Wszystkie odnotowane rezygnacje z udziału w badaniu oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią nityzynonem.

W trakcie fazy głównej [1], jak i uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study* nie odnotowano żadnego przypadku rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

5.3.2.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek osób, u których raportowano poszczególne działania niepożądane odnotowane w fazie głównej [1] oraz uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8].

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podczas terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w badaniu o akronimie *NTBC Study* – faza główna [1] i faza uzupełniająca [6].

Grupa układowo-narządowa wg WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>		
	[1] N= 207 n (%)	[6] N=250	
		liczba pacjentów n (%)	liczba przypadków n
Ciało i zaburzenia ogólne			
Ogółem	-	14 (5,6%)*	14
Zgon	1 (0,5%)	4 (1,6%)	4
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego			
Ogółem	-	1 (0,4%)	1
Sinica	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego			
Ogółem	-	5 (2,0%)	8
Drgawki	3 (1%)	2 (0,8%)	3
Ból głowy	1 (0,5%)	1 (0,4%)	2
Hiperkinezja	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Hipokinezja	-	1 (0,4%)	1
Zaburzenia przewodu żołądkowo-jelitowego			
Ogółem	-	9 (3,6%)	9
Biegunka	1 (0,5%)	-	-
Wysypka umiejscowiona na błonach śluzowych i wewnętrznej powierzchni ciała	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
	1 (0,5%)	-	-

5.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)



Grupa układowo-narządowa wg WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>		
	[1] N= 207 n (%)	[6] N=250	
		liczba pacjentów n (%)	liczba przypadków n
Nieżyt żołądka	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Krwotok z przewodu żołądkowo-jelitowego	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Odbarwienie zębów	-	1 (0,4%)	1
Ból brzucha	-	1 (0,4%)	1
Zaparcia	-	1 (0,4%)	1
Krew w stolcu	-	-	-
Zaburzenia związane z funkcjonowaniem wątroby i dróg żółciowych			
Ogółem	-	24 (9,6%)	26
Porfiria	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Niewydolność wątroby	14 (7%)	16 (6,4%)	16
Marskość wątroby	-	2 (0,8%)	4
Wzrost enzymów wątrobowych	-	2 (0,8%)	2
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	-	1 (0,4%)	1
Hepatomegalia	-	1 (0,4%)	1
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu			
Ogółem	-	2 (0,8%)	2
Odwodnienie	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Hipoglikemia	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Zwiększone pragnienie	1 (0,5%)	-	-
Zaburzenia układu szkieletowo-mięśniowego			
Ogółem	-	-	-
Patologiczne złamanie kości	1 (0,5%)	-	-
Zaburzenia związane z płytkami krwi, krwawieniem oraz procesem krzepnięcia			
Ogółem	-	6 (2,4%)	7
Krwotok z nosa	2 (1,0%)	1 (0,4%)	1
Trombocytopenia	6 (3%)	5 (2,0%)	6
Zaburzenia psychiczne			
Ogółem	-	2 (0,8%)	2
Nerwowość	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Senność	1 (0,5%)	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego kobiet			
Ogółem	-	1 (0,4%)	1
Brak menstruacji	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Zaburzenia układu odpornościowego			
Ogółem	-	4 (1,6%)	5
Infekcja	1 (0,5%)	3 (1,2%)	4
Zapalenie ucha	1 (0,5%)	-	-
Zapalenie ucha środkowego	-	1 (0,4%)	1
Zaburzenia układu oddechowego			
Zapalenie oskrzeli	1 (0,5%)	-	-
Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną			
Ogółem	-	8 (3,2%)	13

Grupa układowo-narządowa wg WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>		
	[1] N= 207 n (%)	[6] N=250	
		liczba pacjentów n (%)	liczba przypadków n
Łysienie	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Złuszczające zapalenie skóry	2 (1%)	3 (1,2%)	6
Świąd	3 (1%)	3 (1,2%)	3
Wysypka grudkowo-plamista	1 (0,5%)	-	-
Sucha skóra	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Wysypka rumieniowa	-	1 (0,4%)	1
Zaburzenia układu odpornościowego oraz białych ciałek krwi			
Ogółem	-	5 (2,0%)	5
Granulocytopenia	2 (1%)	2 (0,8%)	2
Leukopenia	4 (2%)	3 (1,2%)	3
Zaburzenia układu moczowego			
Ogółem	-	1 (0,4%)	1
Krwimocz	-	1 (0,4%)	1
Zaburzenia widzenia			
Ogółem	14 (6,8%*)	25 (10,0%)	60
Zapalenie brzegów powiek	2 (1%)	1 (0,4%)	1
Katarakta	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Zapalenie spojówek	4 (2%)	5 (2,0%)	5
Zmętnienie rogówki	4 (2%)	6 (2,4%)	16
Ból oka	3 (1%)	4 (1,6%)	18
Zapalenie rogówki	5 (2%)	8 (3,2%)	9
Światłowstręt	4 (2%)	6 (2,4%)	8
Zaburzenia związane z funkcjonowaniem siatkówki oka	-	1 (0,4%)	1
Nowotwór			
Ogółem	-	20 (8,0%)	20
Złośliwy nowotwór wątroby	-	10 (4,0%)	10
Nowotwór wątroby	-	8 (3,2%)	8
Złośliwy nowotwór mózgu	-	1 (0,4%)	1
Chłoniak złośliwy	-	1 (0,4%)	1
Zaburzenia funkcjonowania czerwonek krwinek			
Ogółem	-	1 (0,4%)	1
Anemia	-	1 (0,4%)	1
Inne			
Profilaktyczny przeszczep wątroby	7 (3%)	10 (4,0%)	10

* w tym dobrowolny przeszczep wątroby.

W fazie głównej [1] badania o akronimie *NTBC Study* jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityznonem były zaburzenia widzenia takie, jak: zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki, które ogółem wystąpiły u 14 pacjentów. Trombocytopenia, która wystąpiła u 3 pacjentów, trombocytopenia wraz z leukopenią, które stwierdzono u 2 pacjentów, trombocytopenia z neutropenią raportowane przez 1 pacjenta, leukopenia stwierdzona u 2 chorych oraz 1 przypadek neutropenii; przez autorów badania

zdarzenia te zakwalifikowane zostały do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Należy również dodać, że trombocytopenia definiowana poziomem płytek krwi równym 30×10^9 lub niższym, stwierdzona u 3 pacjentów została zakwalifikowana do grupy ciężkich działań niepożądanych [1]. Również zaburzenia skóry odnotowane u 6 pacjentów zostały zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [1]. W fazie głównej [1] badania o akronimie *NTBC Study* odnotowano również 3 przypadki drgawek, które zostały zakwalifikowane do grupy ciężkich działań niepożądanych, jednak w ocenie autorów badania nie były one związane z zastosowanym leczeniem.

W fazie uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study* podobnie, jak w fazie głównej za działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem uznano:

- zaburzenia widzenia, w tym: zapalenie rogówki (3%), zmętnienie rogówki (2%), światłowstręt (2,4%), zapalenie spojówek (2%), brzegów powiek (<1%), ból oka (2%),
- zaburzenia skóry: złuszczone zapalenie skóry (1%), świąd (1%), wysypka rumieniowa (<1%), sucha skóra (<1%),
- zaburzenia związane z płytkami oraz białymi ciałkami krwi: trombocytopenia (2%), leukopenia (1%) i granulocytopenia (1%).

5.3.2.3. RYZYKO WYSTĄPIENIA CIĘŻKICH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniżej przedstawiono liczbę i odsetek osób, u których wystąpiły poszczególne, ciężkie działania niepożądane raportowane w obu fazach badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] – w fazie głównej na podstawie danych z referencji [1] oraz w fazie uzupełniającej na podstawie danych z referencji [6].

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane podczas terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w badaniu o akronimie *NTBC Study* – faza główna [1] i faza uzupełniająca [6].

Ciężkie działania niepożądane	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>			
	[1] N= 207		[6] N=250	
	Liczba pacjentów n (%)	Liczba przypadków, n	Liczba pacjentów n (%)	Liczba przypadków, n
Ciężkie działania niepożądane Ogółem	44 (21,3%*)	49	64 (25,6%*)	68
Niewydolność wątroby	-	14	-	16
Nowotwór wątrobowo-komórkowy (potwierdzony diagnozą)	-	10	-	-
Nowotwór wątrobowo-komórkowy (niepotwierdzony diagnozą)	-	6	-	-

Przeszczep wątroby (profilaktyczny)	-	7	-	10
Niewydolność wielonarządowa	-	1	-	2
Trombocytopenia	-	3	-	2
Złośliwy nowotwór wątroby	-	-	-	11
Nowotwór wątroby	-	-	-	8
Marskość wątroby	-	-	-	4
Drgawki	-	-	-	3
Krwotok z przewodu żołądkowo-jelitowego	-	-	-	2
Porfiria	-	-	-	2
Chłoniak złośliwy	-	-	-	1
Hipoglikemia	-	-	-	1
Złośliwy nowotwór mózgu	-	-	-	1
Sinica	-	-	-	1
Infekcja	-	-	-	1
Zaburzenia funkcjonowania siatkówki oka	-	-	-	1
Powikłania po przedwczesnym porodzie	-	8	-	-
Gorączka	-	-	-	-
Inne (niezwiązane z leczeniem)	-	-	-	-

Najczęściej odnotowywanym ciężkim działaniem niepożądanym zarówno w fazie głównej [1], jak i uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study* była niewydolność wątroby. W fazie głównej [1] odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. Doszło również do 7 przeszczepów wątroby.

W fazie uzupełniającej [6] stwierdzono 11 przypadków złośliwego nowotworu wątroby, przeprowadzono 10 przeszczepów wątroby, zdiagnozowano 8 nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby. Pozostałe odnotowane w fazie uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study* ciężkie działania niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach.

5.3.3. PODSUMOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ STOSOWANIA NITYZYNONU (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)

Badanie o akronimie *NTBC Study* było nierandomizowanym badaniem przeprowadzonym bez grupy kontrolnej, składającym się z dwóch faz: głównej [1]-[5] oraz uzupełniającej [6]-[8], w których analizowano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I.

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania o akronimie *NTBC Study* wykazała, że:

- **prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1] wyniosło:
 - ogółem: 96%, 96%, 93%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 94%, 94%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6. miesiąca życia: 97%, 97%, 93%;
- **prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6] wyniosło:
 - ogółem: 94%, 94%, 94%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 93%, 93%, 93%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 93%, 93%, 93%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6. miesiąca życia: 96%, 95%, 95%,
 - w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 97%, 97%, 97%,
 - w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 95%, 95%, 95%;
- **prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:
 - ogółem: 88%, 84%, 78%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 89%, 85%, 82%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6. miesiąca życia: 88%, 83%, 76%;
- **prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:
 - ogółem: 84%, 79%, 75%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 84%, 84%, 84%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 85%, 84%, 84%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6. miesiąca życia: 83%, 76%, 69%,
 - w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 88%, 88%, 70%,
 - w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 84%, 81%, 81%;
- **prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgon po przerwaniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:
 - ogółem: 96%, 93%, 90%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 92%, 92%,

- w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 97%, 94%, 89%;
- **prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:
 - ogółem: 9%, 9%, 9%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 8%, 11%, 17%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 92%, 92%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 9%, 10%, 13%;
- wykazano braku związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a wielkością ryzyka względnego wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby; [1];
- **prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:
 - ogółem: 94%, 94%, 92%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 94%, 94%, 94%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 90%, 90%, 86%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 98%, 98%, 98%,
 - w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 97%, 97%, 97%,
 - w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 95%, 95%, 95%;
- **prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [1]:
 - ogółem: 3%, 5%, 11%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-24. miesiąca życia: 1%, 1%, 1%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 24. miesiąca życia: 8%, 12%, 27%;
- autorzy badania [1] raportowali, istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zgonu i przeszczepu wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym, bądź rozwoju samego nowotworu w populacji ogólnej wraz ze wzrostem wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem;
- **prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:
 - ogółem: 98%, 94%, 91%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-24. miesiąca życia: 99%, 99%, 99%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 24. miesiąca życia: 92%, 82%, 75%,
 - w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 94%, 94%, 86%,
 - w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 98%, 97%, 97%;

- **prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego:** w fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub przeszczepu wywołanych kryzysem porfiryicznym; tylko jeden pacjent, u którego leczeniem nityzynonem rozpoczęto w wieku 3. miesiący życia i trwało ono 2,5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9 dniach [1];
- **prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [6]:
 - ogółem: 100%, 99%, 95%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-24. miesiąca życia: 100%, 99%, 99%,
 - w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 24. miesiąca życia: 100%, 100%, 91%.

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wyników badania o akronimie *NTBC Study* wykazała, że:

- **w zakresie rezygnacji z udziału w badaniu**
 - z fazy głównej badania [1] zrezygnowało ogółem 38 pacjentów, z których 22 poddało się przeszczepowi wątroby, natomiast 16 – zmarło; spośród 16 odnotowanych w fazie głównej zgonów 5 wystąpiło po przeszczepie wątroby, a 1 nastąpił po rezygnacji z badania na życzenie rodziców;
 - w fazie uzupełniającej badania [6] odnotowano ogółem 50 rezygnacji z badania, w tym 31 przeszczepów wątroby oraz 19 zgonów w tym 3 po transplantacji wątroby i 1 po rezygnacji z badania na życzenie rodziców;
 - wszystkie odnotowane rezygnacje z udziału w badaniu oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią [1], [6];
- **w zakresie wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych**
 - w fazie głównej badania [1] jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityzynonem były zaburzenia widzenia takie, jak: zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki, które ogółem wystąpiły u 14 pacjentów; trombocytopenia (3 pacjentów), trombocytopenia wraz z leukopenią (2 pacjentów), trombocytopenia z neutropenią (1 pacjent), leukopenia (2 pacjentów), neutropenia (1 pacjent), jak również zaburzenia skóry (6 pacjentów) zostały przez autorów badania zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1); również trombocytopenia definiowana poziomem płytek krwi równym 30×10^9 lub niższym (3 pacjentów) została zakwalifikowana do grupy ciężkich działań niepożądanych; odnotowano również 3 przypadki drgawek, które zostały zakwalifikowane do grupy ciężkich działań niepożądanych, jednak w ocenie autorów badania nie były one związane z zastosowanym leczeniem;

- w fazie uzupełniającej badania [6] podobnie jak w fazie głównej za działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem uznano:
 - zaburzenia widzenia, w tym: zapalenie rogówki (3%), zmętnienie rogówki (2%), światłowstręt (2,4%), zapalenie spojówek (2%), brzegów powiek (<1%), ból oka (2%),
 - zaburzenia skóry: złuszczone zapalenie skóry (1%), świąd (1%), wysypka rumieniowa (<1%), sucha skóra (<1%),
 - zaburzenia związane z płytkami oraz białymi ciałkami krwi: trombocytopenia (2%), leukopenia (1%) i granulocytopenia (1%);
- **w zakresie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych**
 - najczęściej raportowanym zarówno w fazie głównej [1], jak i uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study*, ciężkim działaniem niepożądanym była niewydolność wątroby; w fazie głównej badania [1] odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego; doszło również do 7 przeszczepów wątroby; w fazie uzupełniającej badania [6] stwierdzono 11 przypadków złośliwego nowotworu wątroby, 10 przeszczepów wątroby, 8 przypadków nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby; pozostałe odnotowane w fazie uzupełniającej [6] badania o akronimie *NTBC Study* ciężkie działania niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 75 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 89 referencjach) dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Dwa z nich tj.: badanie nierandomizowane z grupą kontrolną [9]-[10] omówione zostało w rozdziale 5.2. oraz badanie o akronimie *NTBC Study* (bez grupy kontrolnej; rejestracyjne) [1]-[8] omówione zostało w rozdziale 5.3. Pozostałe 73 badań klinicznych włączono i omówiono w ramach niniejszego rozdziału. Wśród nich uwzględniono:

- 8 obserwacyjnych badań prospektywnych (opisanych w 11 referencjach) [40]-[50],
- 25 obserwacyjnych badań retrospektywnych (opisanych w 27 referencjach) [13]-[39],
- 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach), w tym 3 dotyczące populacji polskiej [51]-[91].

We wszystkich analizowanych w niniejszym rozdziale badaniach o niższej wiarygodności, w których autorzy zamieścili informację dotyczącą dawkowania nityzynonu pacjenci przyjmowali lek:

- w średniej dawce zgodnej z zarejestrowaną (1-2 mg/kg masy ciała): [17] (po roku 1995), [20], [34], [36], [37] (1 pacjent), [38] (średnia dawka), [44]-[45] (część pacjentów), [48] (część pacjentów), [49], [50] (początkowa dawka), [52], [55], [56], [59], [60], [63], [64]-[66], [69], [71] (średnia dawka), [80] (średnia dawka), [83], [85], [88], [89], [90]-[91],
- w dawce niższej od zarejestrowanej (1-2 mg/kg masy ciała): [13], [17] (do roku 1995), [23], [26], [41]-[42], [44]-[45] (część pacjentów), [48] (część pacjentów), [53], [62], [63], [64], [71] (dawka początkowo niższa od zarejestrowanej), [80] (dawka początkowa), [85].

W pozostałych badaniach (referencje [14]-[16], [18]-[19], [21]-[22], [25], [27]-[35], [39], [40], [43], [46]-[47], [51], [54], [57]-[58], [61], [67]-[68], [70], [72]-[79], [81]-[82], [84], [86], [87]) nie zdefiniowano dawki nityzynonu lub podano jej wartość w sposób uniemożliwiający jej ocenę.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Badania o niższej wiarygodności - prospektywne

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 7 prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej [40]-[45] i [48]-[50] oraz 1 badanie prospektywne z grupą kontrolną (którą stanowiły osoby, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I) opisane w dwóch referencjach [46]-[47].

Autorzy przeanalizowali możliwość wykonania meta-analizy proporcji dla 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, jednak ze względu na różnice dotyczące: populacji pacjentów włączonych do badań, dawkowania nityzynonu, zastosowania terapii dodatkowej (dieta lub jej brak), okresu obserwacji czy analizowanych punktów końcowych lub sposobu ich definiowania, okazało się to niemożliwe.

W 8 odnalezionych w trakcie przeglądu medycznych baz danych prospektywnych badaniach obserwacyjnych [40]-[49], dotyczących stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wykazano **skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa leku (nityzynon) podawanego w formie tabletek doustnych w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).**

W zakresie skuteczności klinicznej wykazano, że nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, będącego jedną z wielu komplikacji, które towarzyszą chorobie [40]-[49]. Należy jednak zaznaczyć, iż nityzynon nie jest terapią pozwalającą na całkowitą eliminację rozwoju nowotworu, dlatego bardzo istotne dla pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I jest kontrolowanie wskaźników biochemicznych między innymi poziomu alfa-fetoproteiny, której zaburzenia mogą sugerować wystąpienie nowotworu [40]. Nityzynon okazał się skuteczny w odniesieniu do normalizacji wyników testów laboratoryjnych charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozydemii typu I [40]. Ważnym aspektem poruszonym w grupie badań prospektywnych o niższej wiarygodności był wpływ poziomu tyrozyny na rozwój psychomotoryczny, w tym rozwój mentalny pacjentów. W badaniu [43] wykazano, iż zaburzenia uwagi jakie występują w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I mogą mieć związek z poziomem tyrozyny w organizmie. Poziom tyrozyny w grupie pacjentów, u której wystąpiły deficyty uwagi był wyższy w porównaniu do grupy osób bez deficytów uwagi. Dodatkowo stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy deficytami uwagi a wynikami testów werbalnych, co może sugerować spadek zdolności zapamiętywania w tej grupie pacjentów. Z kolei w badaniu [44]-[45] wykazano, iż w grupie 7 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I leczonych nityzynonem, w wieku powyżej 3 lat u 6 osób stwierdzono co najmniej łagodne upośledzenie mentalne (IQ na poziomie 50 punktów), a u 4 osób opóźnienie w rozwoju motorycznym (spośród tych osób 3 przypadki wymagały pilnej terapii). Dodatkowo u 4 na 5 pacjentów stwierdzono zaburzenia lub opóźnienie w rozwoju umiejętności językowych. Również wyniki pochodzące z badania [46]-[47] wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia mentalnego w populacji pacjentów podanych terapii nityzynonem w porównaniu do osób zdrowych. W badaniu [41]-[42] przeprowadzonym w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I zamieszkującą Egipt wykazano, iż pomimo stosowania nityzynonu u 3 na 10 pacjentów konieczne było wykonanie przeszczepu wątroby, a u 1 chorego po 6 miesiącach terapii doszło do wystąpienia guzków charakterystycznych dla marskości wątroby. Można jednak wnioskować, że brak skuteczności terapii opartej na nityzynonie ma związek z

faktem, iż pacjenci uczestniczący w tym badaniu nie zostali poddani restrykcyjnej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [50] obserwowano zmniejszenie objawów marskości wątroby pod wpływem nityzynonu, jednak w badaniu nie podano informacji dotyczących stosowanej podczas terapii diety.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny dokonanej na podstawie danych pochodzących z prospektywnych badań obserwacyjnych nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia ocznych oraz skórnych działań niepożądanych [40], [44]-[45], [49]. W badaniu [41]-[42] u jednego pacjenta leczonego nityzynonem stwierdzono mocno rozbudowane zmiany wątroby, które w ciągu 6 miesięcy zdiagnozowano, jako guzki związane z marskością wątroby. W badaniu [44]-[45] opisano 2 przypadki przerwania terapii nityzynonem z powodu wystąpienia ostrej polineuropatii wraz z zaburzeniami funkcjonowania przepony oraz niewydolności oddechowej u jednego z pacjentów. Z kolei w badaniu [48] u jednego pacjenta stwierdzono zgon spowodowany ostrą niewydolnością wątroby, niekontrolowaną koagulopatią oraz posocznicą, a u innego pacjenta, odnotowano 2 epizody porażenia nerwu twarzowego. Wszystkie wymienione działania niepożądane zostały jednak ocenione jako niezwiązane z terapią nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [49] autorzy wykazali, iż w grupie pacjentów z tyrozyneią typu I poddanych terapii nityzynonem nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego związanego z funkcjonowaniem oka pomimo niskiej zgodności z dietą nisko-tyrozynową i w konsekwencji wysokim poziomem tyrozyny w osoczu. Jednak, w trakcie terapii nityzynonem nie powinno się rezygnować z diety ograniczającej spożycie tyrozyny, gdyż nadal zapobiega ona innym niż oczne działaniom niepożądanym, które prawdopodobnie mogą być wywołane wysokim poziomem tyrozyny. W badaniach [43] i [46]-[47] nie analizowano profilu bezpieczeństwa nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozyneii typu I.

Badania o niższej wiarygodności - retrospektywne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach informacji odnaleziono 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 27 referencjach) [13]-[39], dotyczących stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, na podstawie których wnioskowano o **skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa leku podawanego w formie tabletek doustnych w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyneii typu I (HT-1).**

Autorzy niniejszego opracowania przeanalizowali możliwość wykonania meta-analizy proporcji odnalezionych obserwacyjnych badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej, jednak ze względu na różnice dotyczące: populacji pacjentów włączonych do badań, dawkowania nityzynonu, zastosowania terapii dodatkowej (dieta lub jej brak), okresu obserwacji czy analizowanych punktów końcowych lub sposobu ich definiowania, okazało się to niemożliwe.

Na podstawie danych zawartych w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych [13]-[39] można wnioskować, iż **nityzynon stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny skutecznie zapobiega** ryzyku wystąpienia: zgonu, przeszczepu wątroby czy rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I. Oczywiście należy dodać, iż nityzynon nie eliminuje w 100% tych zdarzeń, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się w momencie rozwoju ostrej niewydolności lub marskości wątroby; dlatego podkreśla się konieczność systematycznego kontrolowania wyników testów laboratoryjnych będących głównym czynnikiem sugerującym wystąpienie zmian patologicznych w organizmie chorego [29]. Dodatkowo w badaniu [13] wykazano, iż terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kardiomiopatii czy kryzysu porfiryicznego. Dane te potwierdzają również wyniki badania [16], w którym autorzy wykazali, iż u pacjentów poddanych terapii nityzynonem ryzyko wystąpienia kardiomiopatii jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do chorych niestosujących leku w ramach terapii inicjującej ($p=0,02$). Z kolei w badaniu [17] wykazano, iż w ciągu 1 roku terapii nityzynonem podawanym w trakcie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów doszło do ustąpienia objawów: proteinurii, hipofosfatemii, zaburzeń resorpcji fosforanu z kanalików nerkowych oraz krzywicy. W badaniu [18] zaobserwowano, iż w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii nityzynonem u pacjentów doszło do normalizacji poziomu enzymów wątrobowych, a w ciągu 1 roku wystąpiła normalizacja poziomu alfa-fetoproteiny. W badaniu [31] po 4 dniach terapii nityzynonem zastosowanej u 6 pacjentów ustąpiły objawy koagulopatii. Również w odnalezionych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych analizowano kwestie rozwoju psychomotorycznego pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozydemie typu I poddanych terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [14]-[15] poziom inteligencji poniżej 85 punktów stwierdzono u 3 na 10 badanych pacjentów. W przypadku 2 pacjentów należało zastosować specjalny tok nauczania, u pozostałych 8 osób przebieg nauki był normalny. Z kolei w badaniu [13] u 6 z 23 pacjentów stwierdzono problemy w uczeniu się takie jak: trudności w zapamiętywaniu, koncentracji oraz powolność w wykonywaniu tych czynności. Należy jednak dodać, iż w przypadku badania [14]-[15] autorzy są dalecy od wysuwania jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozydemii typu I na rozwój neuropsychologiczny pacjentów, ze względu na zbyt małą populację włączoną do badania.

Ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego jednocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozydemii typu I przeprowadzona na podstawie odnalezionych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych [13]-[39] wykazała występowanie takich działań niepożądanych, jak: zgonu związane z rozwojem ostrej niewydolności wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego, czy wynikające z powikłań po wykonaniu przeszczepu wątroby; przeszczepy wątroby spowodowane zaburzeniami funkcjonowania wątroby; niewydolność wątroby; nowotwory wątrobowo-

komórkowe; marskość wątroby; wtórne zaburzenia wyników testów laboratoryjnych; przemijające leukoneuropatie, trombocytopenie, czy przemijające oczne, bądź skórne działania niepożądane.

Badania o niższej wiarygodności – opisy przypadków

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach) [51]-[91] dotyczących stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, na podstawie których wnioskowano o **skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa leku podawanego w formie tabletek doustnych w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).**

Odnalezione opisy przypadków [51]-[91] potwierdziły wyniki skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przedstawione w analizie głównej oraz odnalezionych prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych. Dodatkowo w analizowanych opisach przypadków **w zakresie skuteczności klinicznej** wykazano, iż:

- przerwanie terapii opartej na nityzynonie oraz diecie stosowanych w dziedzicznej tyrozynemii typu I może prowadzić do wystąpienia ciężkiego kryzysu neurologicznego [54],
- u pacjentów, u których stwierdzono słabą odpowiedź na leczenie nityzynonem potwierdzoną zmianami w obrazie wątroby, zaleca się zwiększenie dawki leku, co może skutkować znaczną poprawą objawów choroby [56],
- nityzynon jest zalecany w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, nawet jeśli jest to tylko i wyłącznie leczenie paliatywne [60],
- nityzynon podawany doustnie wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może wpływać na podwyższony poziom koproporfiryny i jej izomerów w moczu [61],
- nityzynon jest skutecznym lekiem w terapii polineuropatii występujących w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I [64],
- zmiany w obrazie wątroby charakterystyczne dla rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w tyrozynemii typu I, mogą okazać się jedynie wynikiem niedożywienia pacjenta i zmiany gospodarki tłuszczowej, których przyczyną może być dieta nisko proteinowa towarzysząca terapii nityzynonem [70],
- nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I zarówno przed, jak i po wykonaniu transplantacji wątroby [77],
- nityzynon może być przyjmowany z innymi lekami, jednak decyzja dotycząca włączenia do terapii innych leków może być podjęta jedynie przez lekarza prowadzącego [79],
- nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny może zapobiegać rozwojowi kardiomiopatii występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I [89],

- nityzynon jest skuteczny w leczeniu dysfunkcji kanalików nerkowych występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I [90]-[91].

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykonanej na podstawie odnalezionych opisów przypadków [51]-[91] oprócz wniosków zgodnych z tymi uzyskanymi w analizie głównej oraz prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych, stwierdzono dodatkowo, że:

- oczne działania niepożądane związane są ze słabą odpowiedzią organizmu na zastosowaną dietę mającą na celu obniżenie poziomu tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I [57],
- terapia nityzynonem nie wpływa na poziom stężenia kwasów żółciowych, które z kolei mogą odpowiadać za wystąpienie skórnych działań niepożądanych takich, jak np. świąd w przebiegu tyrozydemii typu I leczonej nityzynonem; autorzy sugerują również, iż powinno się przeprowadzić dokładne badania mające na celu określenie roli metabolizmu kwasów żółciowych w przebiegu tyrozydemii typu I [59],
- za wystąpienie części działań niepożądanych takich jak egzema czy zaburzenia parametrów biochemicznych w trakcie terapii nityzynonem może odpowiadać również dieta; dlatego bardzo ważna w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I jest jej ścisła kontrola [67].

Opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I dotyczące populacji polskiej wykazały, iż nityzynon jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa [62], [72], [78]. Należy jednak dodać, że w nielicznych przypadkach obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie, co najczęściej wynika z ciężkich zaburzeń funkcjonowania wątroby [72]. Z kolei autorzy publikacji [78] zwracają uwagę, iż pomimo skuteczności terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wysoki koszt terapii może ograniczyć do niego dostęp zwłaszcza osobom z trudną sytuacją ekonomiczną.

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować o skuteczności klinicznej terapii nityzynonem stosowanej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I, a jej profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny.

7. DODATKOWE BADANIE OCENIAJĄCE ZASTOSOWANIE DIETY OGRANICZAJĄCEJ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNĄ TYROZYDEMIĄ TYPU I (HT-1)

W analizie klinicznej postanowiono przedstawić również wyniki wielonarodowościowego badania oceniającego efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przeprowadzone w dużej populacji pacjentów (N=108) z dziedziczną tyrozyneią typu I (HT-1) [11]-[12]. Badanie to zostało włączone jako jedyne, gdyż autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozyneii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne ([9]-[10]) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania diety nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem samej diety. Badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, w których podobnie jak w niniejszym opracowaniu jego wyniki przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

Tabela 33. Charakterystyka badania oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania jedynie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyneii typu I (HT-1) [11]-[12].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
[11] van Spronsen F.J., i wsp.	IVC	1994**	125 ośrodków klinicznych w Europie, USA, Kanadzie i Japonii.	Brak danych	tak
[12] van Spronsen F.J., i wsp.					tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*** Rok publikacji badania.

W publikacjach [11]-[12] przedstawiono wyniki badania kwestionariuszowego przesłanego do 125 ośrodków klinicznych, dotyczącego przeżywalności pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I (HT-1) poddanych terapii jedynie przy zastosowaniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Spośród 91 ośrodków - 40 znajdujących się w 15 krajach zgłosiło 131 pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozyneią typu I. Po dokonaniu eliminacji kwestionariuszy przesłanych z różnych ośrodków, dotyczących tych samych pacjentów oraz po dokonaniu selekcji pacjentów, do analizy włączono 108 chorych. Pacjentów oceniano pod kątem stopnia ciężkości choroby. W przypadku 83 (77%) pacjentów stwierdzono ostrą postać dziedzicznej tyrozyneii typu I, u 15 chorych podostrą postać choroby, natomiast przewlekła forma dziedzicznej tyrozyneii typu I została zdiagnozowana u 10 pacjentów.

W przypadku 14 pacjentów do rozwoju pierwszych symptomów choroby doszło w trakcie pierwszych 2 tygodni życia, u 11 w drugiej połowie pierwszego miesiąca życia, a u 14 osób w drugim miesiącu życia. W grupie pacjentów, w której pierwsze objawy dziedzicznej tyrozyneii typu I wystąpiły

w trakcie pierwszych dwóch tygodni życia u 61% do rozpoznania choroby doszło po 1 miesiącu, 2-miesięczny okres diagnozowania dolegliwości dotyczył z kolei 78% ogółu populacji badanej.

Wykonane przez autorów badania obliczenia pozwoliły również na wnioskowanie o istotnie statystycznie wyższym przeżyciu pacjentów zakwalifikowanych do grupy przewlekłej oraz podostrej postaci choroby w porównaniu do pacjentów z ostrą formą dziedzicznej tyrozynemii ($p < 0,001$). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w przeżywalności pomiędzy pacjentami z przewlekłą i podostrą postacią choroby.

Dodatkowo wyniki uzyskane w badaniu [11]-[12] przedstawiono również w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® (nityzynon) [96], gdzie przeprowadzono porównanie dotyczące szansy przeżycia pomiędzy pacjentami stosującymi nityzynon oraz ograniczenia dietetyczne a pacjentami stosującymi jedynie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Tabela 34. Szansa przeżycia pacjentów ze wszystkimi fenotypami HT-1 w zależności od zastosowanego leczenia [96].

Wiek pacjenta na początku leczenia lub podczas postawienia diagnozy	Prawdopodobieństwo przeżycia			
	Leczenie nityzynonem		Stosowanie ograniczeń dietetycznych*	
	5 lat	10 lat	5 lat	10 lat
< 2 miesiące	82	-	28	-
> 2-6 miesięcy	95	95	51	34
> 6 miesięcy	92	86	93	95

* Dane przedstawione w opraciu o badanie [11]-[12].

Na podstawie przeprowadzonego porównania stwierdzono, że leczenie nityzynonem wraz z przestrzeganiem ograniczeń dietetycznych prowadzi do zwiększenia szansy przeżycia pacjentów z wszystkimi fenotypami HT-1. Ponadto leczenie nityzynonem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (od 2,3 do 3,7-krotnie) w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia jedynie za pomocą ograniczeń dietetycznych. Stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie leczenia powoduje dalsze zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (13,5-krotnie, jeśli leczenie zostało rozpoczęte przed ukończeniem pierwszych 12 miesięcy życia) [96].

W poniższej tabeli przedstawiono ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w czasie diagnozy choroby.

Tabela 35. Ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie dziedzicznej tyrozynemii typu I [11].

Parametr	Porównywane grupy		RR [95% CI]	Poziom istotności statystycznej; wartość p
Wiek wystąpienia objawów dziedzicznej tyrozynemii typu I	bardzo wczesne wystąpienie objawów	wczesne wystąpienie objawów	2,9 [1,5; 5,5]	< 0,05*
	wczesne wystąpienie objawów	późne wystąpienie objawów	3,8 [1,1; 13,0]	< 0,05*
	bardzo wczesne wystąpienie objawów	późne wystąpienie objawów	11,0 [3,3; 38,0]	< 0,05*
Nowotwór wątrobowo-komórkowy	potwierdzony w diagnozie	brak w diagnozie	37,0 [6,5; 206,0]	<0,001

* Oszacowano na podstawie dostępnych danych dotyczących przedziału ufności przez Autorów analizy.

Wykonana przez autorów badania [11]-[12] analiza statystyczna wykazała **istotny statystycznie związek** pomiędzy wiekami wystąpienia pierwszych objawów dziedzicznej tyrozynemii typu I a ryzykiem wystąpienia zgonu [11]. Wskazano również, iż ryzyko to było odwrotnie proporcjonalne do wieku wystąpienia objawów choroby [11].

W badaniu [11]-[12] wykazano **istotny statystycznie ($p < 0,001$) wzrost ryzyka zgonu** o 37% w grupie pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem wątrobowo-komórkowym w porównaniu do grupy chorych, w której nie stwierdzono rozwoju tego nowotworu [11].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie 1, 2 lub 6 miesięcy po wystąpieniu objawów dziedzicznej tyrozynemii typu I w populacji pacjentów leczonych jedynie przy użyciu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Tabela 36. Ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu symptomów dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) w populacji pacjentów poddanych terapii przy użyciu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [11].

Grupa pacjentów w zależności od wieku wystąpienia pierwszych symptomów dziedzicznej tyrozynemii typu I	Ryzyko zgonu		
	1 miesiąc	2 miesiące	6 miesięcy
0-2 miesiące życia	18%	31%	44%
0-6 miesięcy życia	4%	9%	23%
powyżej 6. miesiąca życia	0%	0%	4%

Największe ryzyko wystąpienia zgonu zarówno w trakcie 1, 2 jak i 6 miesięcy po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) stwierdzono w populacji pacjentów, u których do rozwoju symptomów doszło w trakcie pierwszych 2 miesięcy życia (18%, 31% oraz 44%). Wysokie ryzyko zgonu w trakcie 6 miesięcy od rozpoznania choroby stwierdzono również w grupie zdiagnozowanej w wieku od 0 do 6 miesiąca życia (23%) [11]. Nie stwierdzono ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie 1

czy 2 miesiące od rozpoznania choroby w populacji pacjentów zdiagnozowanych po 6 miesiącu życia a analizowane ryzyko w trakcie 6 miesięcy dotyczyło 4% tej populacji [11].

Tabela 37. Częstość oraz przyczyny wystąpienia zgonów w populacji pacjentów biorących udział w badaniu oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [11].

Przyczyny wystąpienia zgonu	Grupy w zależności od wystąpienia pierwszych objawów dziedzicznej tyrozinemii typu I		
	Bardzo wczesne	Wczesne	Późne
Niewydolność wątroby	14	6	0
Nawracające krwotoki	7	1	0
Niewydolność wątroby wraz z krwotokami	3	4	0
Nowotwór wątrobowo-komórkowy (\pm niewydolność wątroby lub krwotoki)	0	7	2
Niewydolność oddechowa/objawy porfiryne	2	1	2
Inne	1	1	1

Najczęstszą przyczyną zgonów odnotowaną w badaniu [11]-[12] była niewydolność wątroby wraz z nawracającymi krwotokami, które stanowiły ogółem 67% wszystkich zgonów; 17% zgonów wynikało z rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, a 10% odnotowanych zgonów spowodowanych było wystąpieniem niewydolności oddechowej oraz objawów porfiryne. W trakcie trwania badania odnotowano również jeden przypadek zgonu wywołany ostrą encefalopatią [11], [12]. Nowotwór wątrobowo-komórkowy zdiagnozowano u 10 pacjentów w wieku pomiędzy 2. a 12. rokiem życia. Częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego w grupie pacjentów w wieku co najmniej 2 lat wynosiła 18% [11].

Tabela 38. Częstość oraz przyczyny wystąpienia przeszczepów wątroby w populacji pacjentów biorących udział w badaniu oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [11].

Przyczyny przeszczepu wątroby	Grupa badana N= 108
Ogółem	26 (24,1%*)
Końcowe stadium choroby wątroby	7 (6,5%*)
Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu (brak nowotworu wątrobowo-komórkowego w momencie przeszczepu)	6 (5,5%*)
Zdiagnozowany nowotwór wątrobowo-komórkowy	4 (3,7%*)
Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu, końcowe stadium choroby wątroby oraz objawy porfiryne	5 (4,6%*)
Profilaktyczne/z wyboru	4 (3,7%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Najczęstszą przyczyną wykonania przeszczepu wątroby było końcowe stadium choroby wątroby oraz prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu bez zdiagnozowanego nowotworu wątrobowo-komórkowego w momencie wykonania przeszczepu [11].

Tabela 39. Częstość oraz przyczyny wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów biorących udział w badaniu oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I [11], [12].

Przyczyny przeszczepu wątroby	Grupa badana N= 26
Ogółem	3 (11,5%*)
Przerzuty nowotworu	2 (7,7%*)
Odrzucenie przeszczepu	1 (3,8%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W trakcie badania [11]-[12] u 26 pacjentów wykonano przeszczep wątroby, z których 3 przypadki zakończyły się zgonem [11], [12].

Podsumowując wyniki badania [11]-[12] można stwierdzić, iż jak najwcześniejsze rozpoznanie dziedzicznej tyrozynemii typu I oraz szybkie wprowadzenie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgonu. Należy jednak dodać, iż terapia ta tylko w nielicznych przypadkach pozwala na skuteczne kontrolowanie przebiegu choroby. Wskaźnik przeszczepów wątroby w badaniu [11]-[12] wynosił około 24%, natomiast sam zgon wynikający z niewydolności wątroby stwierdzono u około 18% pacjentów.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych. Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa nityzynonu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin® [96]

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne działania niepożądane, których prawdopodobieństwo wystąpienia uważa się za możliwe. Działania te uporządkowane są zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i bezwzględną częstością ich występowania. Częstość występowania określono, jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), brak danych (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 40. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych, które wystąpiły w związku z zastosowaniem nityzynonu (Orfadin® 2 mg, 5 mg, 10 mg) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [96].

Grupa układowo-narządowa	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia	leukocytoza	-
Zaburzenia oka	-	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka	zapalenie powiek	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	świąd, złuszczone zapalenie skóry, rumieniowata wysypka	-

Przeciwwskazania

Nityzynon jest przeciwwskazany u osób z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, natomiast kobiety przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią.

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie stężenia tyrozyny w osoczu. Przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem zaleca się wykonanie badania oczu z użyciem lampy szczelinowej. Pacjent, u którego występują zaburzenia widzenia podczas leczenia nityzynonem powinien być niezwłocznie zbadany przez okulistę. Należy ustalić, czy pacjent przestrzega zalecanej diety oraz wykonać pomiar stężenia tyrozyny w osoczu. W przypadku, gdy poziom tyrozyny w osoczu przekracza 500 mikromoli/l należy wprowadzić bardziej restrykcyjną dietę pod względem zawartości tyrozyny i fenyloalaniny. Nie zaleca się obniżania stężenia tyrozyny w osoczu za pomocą obniżenia lub odstawienia nityzynonu, ponieważ defekt metaboliczny może powodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

Obserwacja czynności wątroby. Należy regularnie obserwować czynności wątroby wykonując testy wątrobowe i obrazowanie wątroby. Ponadto, zaleca się obserwowanie stężenia alfa-fetoproteiny w surowicy, którego wzrost może być oznaką nieprawidłowego leczenia. Pacjenci z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny lub oznakami guzków w wątrobie powinni zawsze być badani w kierunku obecności złośliwych nowotworów wątroby.

Obserwacja liczby płytek krwi i białych krwinek. Zaleca się prowadzenie regularnych obserwacji liczby płytek krwi i białych krwinek, ponieważ podczas oceny klinicznej zaobserwowano kilka przypadków odwracalnej trombocytopenii i leukopenii.

Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 6 miesięcy. Krótsze odstępy między wizytami zalecane są w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Europejska Agencja Leków (EMA) [97], [111]

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Orfadin® [97]

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I zawarte w streszczeniu sprawozdania EPAR dla ogółu społeczeństwa.

W opracowaniu [97] do najczęściej (1-10 na 100 przypadków) raportowanych działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem w dziedzicznej tyrozynemii typu I zaliczono: trombocytopenię, leukopenię, granulocytopenię, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oczu. Autorzy opracowania [97] podają także informację, iż większość tych działań niepożądanych może mieć związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym ze złego odżywiania pacjenta, oraz że lek nie powinien być przyjmowany przez osoby uczulone na substancję czynną (nityzynon), bądź którąkolwiek substancje pomocniczą.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Orfadin® -

Dyskusja naukowa [111]

Na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono opracowanie [111], w którym znajdują się dane dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w terapii potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I u pacjentów stosujących jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, które ze względu na uwzględnienie w nim szczegółowych danych zdecydowano się przedstawić w niniejszym rozdziale.

W opracowaniu [111] analiza bezpieczeństwa została oparta o dane pochodzące z:

- badania o akronimie *NTBC Study* (badanie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej [1]-[8]),
- PSUR z lat 1997-1998,

- PSUR z roku 1999,
- PSUR Z lat 2000-2001.

Dodatkowo przedstawiono także dane dotyczące 24 pacjentów, którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów włączonych do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w poszczególnych opracowaniach, jak również podano dane związane z czasem trwania terapii oraz ogólną ekspozycją na lek.

Tabela 41. Dane dotyczące liczby pacjentów włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) w opracowaniu [111].

Parametr	Opracowanie	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> N= 207	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24	PSUR 1997-1998 N= 266	PSUR 1999 N= 282	PSUR 2000-2001 N= 318
Mediana czasu trwania leczenia (dzień)		675	156	497	365	486
Minimalny czas trwania terapii (dzień)		-	1	2	3	6
Maksymalny czas trwania terapii (dzień)		-	707	497	365	486
Średni czas trwania terapii (dzień)		-	194	397	331	440
Ogólna ekspozycja na terapię (pacjnto-rok)		441	13	289	255	383

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, które autorzy publikacji określili jako prawdopodobnie związane z terapią nityzynonem.

Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane określone, jako prawdopodobnie związane z stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [111].

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Ciało i zaburzenia ogólne Anemia	-	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia związane z płytkami krwi, krwotokami oraz procesem krzepnięcia Trombocytopenia	3 +3* (3%)	-	2 (0,8%)	1 (0,4%)	-
Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną Złuszczające zapalenie skóry	2 (1,0%)	-	-	1 (0,4%)	-

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie NTBC Study N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Świąd	3 (1,4%)	-	-	-	-
Wysypka rumieniowata	-	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia związane z białymi krwinkami oraz układem odpornościowym					
Granulocytopenia	2 (1,0%)	-	2 (0,8%)	-	-
Leukocytoza	-	-	-	-	1 (0,3%)
Leukopenia	4 (2,0%)	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia widzenia					
Zapalenia powiek	2 (1,0%)	-	-	-	-
Zapalenia spojówek	4 (2,0%)	-	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)
Zmętnienie rogówki	4 (2,0%)	-	4 (1,5%)	3 (1,1%)	-
Ból oka	3 (1,2%)	-	2 (0,8%)	2 (0,7%)	-
Zapalenie rogówki	5 (2,0%)	-	3 (1,1%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)
Światłowstręt	4 (2,0%)	-	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-

*Ciężkie działania niepożądane.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż działania niepożądane określone jako prawdopodobnie związane z terapią nityzynonem występowały jedynie w pojedynczych przypadkach.

Poniżej przedstawiono tabelę, w której zawarto dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych określonych jako niezwiązane z zastosowaną terapią.

Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane niezwiązane ze stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [111].

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie NTBC Study N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Ciało i zaburzenia ogólne					
Gorączka	-	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego					
Ból głowy	1 (0,5%)	-	1 (0,4%)	-	-
Hiperkineza	1 (0,5%)	-	-	1 (0,4%)	1 (0,3%)
Zaburzenia przewodu żołądkowo-jelitowego					
Ból brzucha	-	-	1 (0,4%)	-	-
Zaparcia	-	-	-	1 (0,4%)	-
Biegunka	1 (0,5%)	-	-	-	-
	1 (0,5%)	-	-	-	-

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie NTBC Study N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Wysypka umiejscowiona na błonach śluzowych i wewnętrznej powierzchni ciała	1 (0,5%) -	- -	- 1 (0,4%)	- -	- -
Nieżyt żołądka	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	-	-	-	-	-
Krew w stolcu	-	-	-	-	-
Odbarwienie zębów	-	-	-	-	-
Zaburzenia funkcjonowania wątroby i przewodu żółciowego	-	-	-	-	2 (0,6%)
Wzrost poziomu alfa-fotoproteiny	-	-	2 (0,8%)	-	-
Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	-	-	1 (0,4%)	-	-
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	-	-	-	-	-
Powiększenie wątroby	-	-	-	-	-
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu	-	-	-	-	-
Odwodnienie	1 (0,5%)	-	-	-	-
Hipoglikemia	1 (0,5%)	-	-	-	1 (0,3%)
Zwiększone pragnienie	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia układu szkieletowo-mięśniowego	-	-	-	-	-
Patologiczne złamanie kości	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia związane z płytkami krwi, krwawieniem oraz procesem krzepnięcia	-	-	-	-	-
Krwotok z nosa	2 (1,4%)	-	-	-	-
Krew w moczu	-	-	-	1 (0,4%)	-
Zaburzenia psychiczne	-	-	-	-	-
Nerwowość	1 (0,5%)	-	-	1 (0,4%)*	-
Senność	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego kobiet	-	-	-	-	-
Brak menstruacji	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia układu odpornościowego	-	-	-	-	-
Infekcja	1 (0,5%)	-	-	1 (0,4%)	1 (0,3%)
Zapalenia ucha	1 (0,5%)	-	-	-	-
Posocznica	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego	-	-	-	-	-
Zapalenie oskrzeli	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną	-	-	-	-	-
Łysienie	1 (0,5%)	-	-	1 (0,4%)	-
Wysypka grudkowo-plamista	1 (0,5%)	-	-	-	-
Sucha skóra	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia układu moczowego	-	-	-	-	-
Hiperkalcemia	-	-	-	-	1 (0,3%)
Zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych	-	-	-	-	1 (0,3%)
Zaburzenia widzenia	-	-	-	-	-
Katarakta	1 (0,5%)	-	2 (0,8%)	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż działania niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem nityzynonem wystąpiły jedynie w pojedynczych przypadkach.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania ciężkich działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem.

Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane niezwiązane ze stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [111].

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Ciało i zaburzenia ogólne					
Anemia	-	-	-	-	1 (0,3%)
Zgon	1 (0,5%)	1 (4,0%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	-
Zaburzenia ogólne układu sercowo-naczyniowego					
Sinica	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego					
Drgawki	3 (1,4%)	-	-	-	-
Encefalopatia	-	1 (4,0%)	-	-	-
Zaburzenia przewodu żołądkowo-jelitowego					
Krwotok z przewodu żołądkowo-jelitowego	1 (0,5%)	-	1 (0,4%)	-	-
Zaburzenia funkcjonowania wątroby i przewodu żółciowego					
Marskość wątroby	-	-	-	2 (0,7%)	-
Niewydolność wątroby	14 (7,0%)	-	10 (4,0%)	6 (3,0%)	6 (1,9%)
Porfiria	1 (0,5%)	-	-	2 (0,7%)	-
Nowotwór					
Nowotwór mózgu	1 (0,5%)	-	-	-	-
Nowotwór wątroby	6 (3,0%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)
Nowotwór wątroby z przerzutami	10 (5,0%)	-	2 (0,8%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)
Chłoniak złośliwy	-	-	1 (0,4%)	-	1 (0,3%)
Zaburzenia układu odpornościowego					
Infekcja	-	-	2 (0,8%)	-	-
Posocznica	-	-	1 (0,4%)	-	-
Zaburzenia układu oddechowego					
Niewydolność oddechowa	-	1 (4,0%)	-	-	-
Zaburzenia widzenia					
Zaburzenia związane z siatkówką oka	-	-	-	1 (0,4%)	-
Inne					

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> N= 207 n (%)	Dodatkowa grupa pacjentów N= 24 n (%)	PSUR 1997-1998 N= 266 n (%)	PSUR 1999 N= 282 n (%)	PSUR 2000-2001 N= 318 n (%)
Przeszczep wątroby (profilaktyczny)	7 (3,0%)	1 (4,0%)	5 (2,0%)	3 (1,1%)	1 (0,3%)
Przeszczep wątroby z nieznanego powodu	-	-	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odnotowano 34 zgony niezwiązane z terapią nityzynonem. Przyczyną 19 zgonów była niewydolność wątroby, w przypadku 5 przyczyną było krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego, encefalopatia bądź nowotwór wątroby. Gorączka lub infekcja była przyczyną 3 zgonów, natomiast niewydolność wielonarządowa dotyczyła 2 zgonów. Przyczyną zgonu 2 pacjentów okazała się niewydolność oddechowa lub ostra porfiria, 1 pacjent zmarł z powodu chłoniaka. Przyczyny 2 zgonów nie są znane.

Przeszczepowi wątroby poddało się łącznie 61 pacjentów; w przypadku 17 chorych przyczyną, która doprowadziła do konieczności przeprowadzenia przeszczepu była niewydolność wątroby, natomiast 13 pacjentów poddało się transplantacji z powodu nowotworu wątroby (zdiagnozowanego). Dobrowolna decyzja była przyczyną wykonania 17 przeszczepów wątroby, 11 pacjentów poddano transplantacji z powodu prognozowanego (niezdiagnozowanego) wystąpienia nowotworu wątroby. W przypadku 3 pacjentów przyczyna przeprowadzenia przeszczepu wątroby nie była znana.

FDA [98], [99]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w ulotce informacyjnej FDA [98] dla produktu leczniczego Orfadin® pochodzą z badania otwartego (ang. *open-label*), bez grupy kontrolnej, w którym wzięło udział 207 pacjentów w wieku od 0 do 21,7 lat (mediana wieku wynosiła 9 miesięcy) ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I na podstawie obecności bursztynyloacetonu w moczu lub osoczu krwi. Pacjenci przyjmowali Orfadin® w początkowej dawce 0,6–1 mg/kg/dzień, która mogła być zwiększona u niektórych osób do dawki 2 mg/kg/dzień. Czas trwania leczenia wynosił od 0,1 do 80 miesięcy (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,2 miesiąca). Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania Orfadinu® były: trombocytopenia, leukopenia, porfiria, dolegliwości oczne związane z podwyższonym poziomem tyrozyny. Dolegliwości oczne u większości pacjentów miały charakter przemijający i ustępowały po około jednym tygodniu, natomiast w przypadku 6 pacjentów objawy te występowały od 16 do 672 dni. Trombocytopenia wystąpiła u 6 pacjentów, z czego u 4 osób liczba płytek krwi wróciła do normy bez zmiany stosowanej dawki leku, a w przypadku 2 osób liczba płytek wróciła do normy po 2–5 tygodniach od zaprzestania podawania leku. U żadnego z pacjentów nie występowały infekcje ani krwotoki mogące być konsekwencją leukopenii bądź trombocytopenii. Inne poważne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych Orfadinem® to: nowotwory wątroby, niewydolność wątroby oraz atak porfirii. Pacjenci, u których istnieje

zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby, ataku porfirii lub niewydolności wątroby wymagają przeprowadzenia przeszczepu wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, które miały miejsce w trakcie otwartego badania klinicznego bez grupy kontrolnej [98].

Tabela 45. Najczęściej występujące działania niepożądane w badaniu otwartym bez grupy kontrolnej, N=207 [98].

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nowotwór wątroby	8%
	Zaburzenia wątroby	7%
Zaburzenia narządu wzroku	Zapalenie spojówek	2%
	Zmętnienie rogówki	2%
	Zapalenie rogówki	2%
	Światłowstręt	2%
	Zapalenie powiek	2%
	Ból oka	1%
	Zaćma	1%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	3%
	Leukopenia	3%
	Granulocytopenia	3%
	Porfiria	1%
	Krwawienie z nosa	1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	1%
	Złuszczające zapalenie skóry	1%
	Sucha skóra	1%
	Wysypka grudkowa	1%
	Łysienie	1%

Natomiast wśród działań niepożądanych, które w analizowanym badaniu występowały z częstością <1% wymieniono: śmierć, drgawki, guz mózgu, encefalopatię, ból głowy, hiperkinezę, sinicę, bóle brzucha, biegunkę, wysypkę umiejscowioną na błonach śluzowych i wewnętrznych powierzchniach ciała, zapalenie żołądka, zapalenie żołądka i jelit, krwotok z przewodu pokarmowego, stolec smolisty, przebarwienia zębów, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, powiększenie wątroby, odwodnienie, hipoglikemię, wzmożone pragnienie, infekcje, posocznice, zapalenie ucha środkowego, zakażenia, zapalenie oskrzeli, niewydolność oddechową, patologiczne złamania, brak miesiączki, nerwowość i senność [98].

Stosowanie produktu leczniczego Orfadin® może prowadzić do wzrostu stężenia tyrozyny we krwi u pacjentów z tyrozinemią typu I, którzy podczas takiego leczenia powinni przestrzegać zaleceń diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Stężenie tyrozyny w osoczu krwi powinno być utrzymywane na poziomie nie przekraczającym 500 µmol/l. Nieprzestrzeganie zaleceń diety

i równoczesne stosowanie Orfadinu® może powodować zwiększenie stężenia tyrozyny we krwi (>500 µmol/l) i przyczyniać się do występowania: ocznych działań niepożądanych, upośledzenia umysłowego i opóźnienia w rozwoju, bolesnych zmian hiperkeratocytynych na podszewkach stóp i dłoniach [98].

Dodatkowo w lutym 2013 roku na stronach FDA opublikowano ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia wysokiego stężenia tyrozyny w osoczu krwi podczas stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, kapsułki) [99].

Dane postmarketingowe [103], [111]

Dokument nr 2004 010 479 (dostarczony przez Zamawiającego niniejsze opracowanie) [103]. Poniższe dane zostały zawarte w opracowaniu [111], jak również zostały dostarczone autorom niniejszego opracowania przez Zamawiającego (firmę Swedish Orphan International AB).

Dokument 2004 010 479 [103] wykorzystany w opracowaniu [111] zawiera dane dotyczące występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I pozyskane przez Swedish Orphan International AB do 31 grudnia 2003 roku. Informacje te zostały zebrane podczas badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* (fazy głównej [1]), a następnie długiego okresu obserwacji, w trakcie którego obserwowano pacjentów przyjmujących nityzynon. Dane te poszerzono o przypadki działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie przez indywidualnych pacjentów niebiorących udziału w badaniu klinicznym o akronimie *NTBC Study* (faza główna [1]). Raporty dotyczące profilu bezpieczeństwa nityzynonu dostarczano do Swedish Orphan International AB w równych, półrocznych odstępach czasu. Ciężkie działania niepożądane takie, jak: rezygnacje z dalszego udziału w badaniu w przewidzianym okresie obserwacji, zgony, przeszczepy, nowotwory czy rezygnacje z badania ogółem w głównej mierze pochodziły z trwającego długiego okresu obserwacji pacjentów (w referencjach nie podano dokładnie o jaki okres czasu chodzi).

Od lutego 1991 roku 566 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I było poddanych terapii nityzynonem.

Tabela 46. Liczba pacjentów, czas trwania terapii, wiek rozpoczęcia terapii oraz średnia dawka nityzynonu [103].

Liczba pacjentów, N	Średnia (SD)	Zakres
Czas trwania terapii w dniach		
548	1554,74 (1203, 55)	1,00 – 4695,00
Wiek rozpoczęcia terapii		
554	1,72 (3,18)	0,002 – 21,67
dawka nityzynonu w mg/kg masy ciała (dane po 1994 roku)		
1244	0,94 (0,33)	0,26 – 3,03

Do 31 grudnia 2003 roku z 566 osób pozostało 439 pacjentów. W przypadku 44 osób odnotowano zgon, 70 pacjentów poddało się przeszczepowi wątroby, 5 osób zrezygnowało z terapii, natomiast 6 pacjentów utraciono w okresie obserwacji.

Zgony

Jeden pacjent zmarł z powodu zaburzeń funkcjonowania wątroby, takich jak: nowotwór wątrobowo-komórkowy i/lub niewydolność wątroby. Również w pozostałych przypadkach zaburzenia związane z funkcjonowaniem wątroby były głównym czynnikiem zgonu, nawet jeśli przyczyna zgonu została inaczej określona.

Tabela 47. Przyczyny wystąpienia zgonu – liczba i odsetek pacjentów [103].

Przyczyna zgonu	Liczba i odsetek pacjentów N= 44
Niewydolność wątroby	24 (54,6%)
Złośliwy nowotwór wątroby	5 (11,4%)
Inna	7 (16,0%)
Infekcja/posocznica	2 (4,5%)
Niewydolność oddechowa	1 (2,3%)
Encefalopatia	1 (2,3%)
Krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego	1 (2,3%)
Porfiria	1 (2,3%)
Krwotok śródczaszkowy oraz marskość wątroby	1 (2,3%)
Chłoniak złośliwy	1 (2,3%)

Średni czas terapii nityzynonem wśród pacjentów, u których stwierdzono zgon (dane określone dla 33 pacjentów) wyniósł **9,6 miesiąca** (zakres: 1 dzień – 76,6 miesiąca).

Przeszczep wątroby

Tabela 48. Przyczyny przeszczepu wątroby – liczba i odsetek pacjentów [103].

Przyczyna przeszczepu wątroby	Liczba i odsetek pacjentów N= 70
Złośliwy nowotwór wątroby	17 (24,3%)
Nowotwór wątroby	12 (17,1%)
Inna*	24 (34,3%)
Niewydolność wątroby	16 (22,9%)
Marskość wątroby	1 (1,4%)

* przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie ze względu na ryzyko rozwoju nowotworu wątroby lub jej niewydolności.

Średni czas terapii nityzynonem wśród pacjentów, u których wykonano przeszczep wątroby (dane określone dla 68 pacjentów) wyniósł **24,4 miesiące** (mediana 14,4 miesiący, zakres: 2 dni – 90,7

miesiący). **Średni wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem** w tej grupie pacjentów (dane określone dla 69 pacjentów poddanych transplantacji wątroby) wyniósł **38,5 miesięcy** (zakres: 0,65 miesiąca – 15,9 rok życia).

Nowotwór wątrobowo-komórkowy

Spośród **566 pacjentów u 24 stwierdzono nowotwór wątrobowo-komórkowy**. U 1 pacjenta nowotwór ten zdiagnozowano przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem i przeszedł przeszczep wątroby 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii lekiem. **W większości przypadków, u których zdiagnozowano nowotwór wątrobowo-komórkowy terapię nityzynonem rozpoczęto po ukończeniu 12. miesiąca życia. Średni wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem** w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór wątrobowo-komórkowy wyniósł **73,4 miesiące** (zakres: 1 miesiąc – 18,0 rok życia). **Średni czas trwania terapii** w tej grupie pacjentów wyniósł **27,7 miesięcy** (zakres: 0,5 miesiąca – 114,9 miesięcy).

Dane przedstawione poniżej dotyczą populacji pacjentów, u których rozwinął się nowotwór wątrobowo-komórkowy, i u których terapię rozpoczęto w późniejszym wieku w porównaniu do całej populacji pacjentów uczestniczącej w badaniu postmarketingowym [103], [111]. W przypadku 69% pacjentów, u których nie zdiagnozowano nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz 11% osób, u których stwierdzono nowotwór terapię nityzynonem rozpoczęto poniżej 12. miesiąca życia. Pacjenci, u których rozpoczęto terapię nityzynonem po ukończeniu 12. miesiąca życia mają istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego ($p < 0,00001$; w teście Fisher'a). Ryzyko względne (RR) rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego wyniosło 13,52 (95% CI: 4,07; 44,89) jeśli terapia rozpoczęła się po ukończeniu 12. miesiąca życia. Nie stwierdzono różnicy w czasie trwania terapii oraz dawce nityzynonu pomiędzy pacjentami, u których doszło, bądź nie doszło do rozwoju nowotworu.

*Ciężkie działania niepożądane inne niż niewydolność wątroby, nowotwory czy przeszczep wątroby***Tabela 49. Częstość (liczba) występowania poszczególnych działań niepożądanych w tym ciężkich działań niepożądanych w okresie: 1991 rok - 31 grudnia 2001 roku oraz 1 stycznia 2002 roku - 31 grudnia 2003 roku [103].**

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	1991 – 31.12.2001		1.01.2002 – 31.12.2003		Razem	
	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane
Ciało i zaburzenia ogólne						
Anemia	2	1	-	1	2	2
Zgon	4	-	-	-	4	-
Gorączka	-	2	-	1	-	3
Świąd	-	-	-	1	-	1
Zaburzenia ogólne układu sercowo-naczyniowego						
Sinica	1	-	-	-	1	-
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego						
Drgawki	3		3	-	6	-
Encefalopatia	1		-	-	1	-
Ból głowy	-	1	-	1	-	2
Hiperkineza	-	2	-	-	-	2
Epilepsja	-	-	1	-	1	-
Zaburzenia funkcjonowania wątroby i przewodu żółciowego						
Wzrost alfa-fotoprotein	-	3	-	1	-	4
Wzrost enzymów wątrobowych	-	2	-	-	-	2
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	-	1	-	-	-	1
Żółtaczką	-	1	-	1	-	2
Marskość wątroby	5	-	1	-	6	-
Powiększenie wątroby	-	1	-	-	-	1
Niewydolność wątroby	38	-	-	-	38	-
Porfiria	3	-	-	-	3	-

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	1991 – 31.12.2001		1.01.2002 – 31.12.2003		Razem	
	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia	-	1	-	-	-	1
Hipertyroznemia	-	1	-	1	-	2
Nowotwory						
Złośliwy nowotwór mózgu	1	-	-	-	1	-
Nowotwór wątroby	13	-	2	-	15	-
Złośliwy nowotwór wątroby	22	-	2	-	24	-
Chłoniak złośliwy	2	-	-	-	2	-
Zaburzenia związane z płytkami krwi, krwawieniem oraz procesem krzepnięcia						
Krwimocz	-	1	-	-	-	1
Krwotok śródczaszkowy	-	-	1	-	1	-
Zaburzenia psychiczne						
Nerwowość	-	1	-	-	-	1
Zaburzenia związane z układem odpornościowym						
Infekcja	2	3	-	-	2	3
Zapalenia ucha	-	-	-	2	-	2
Posocznica	1	-	1	-	2	-
Ospa wietrzna	-	-	-	1	-	1
Zaburzenia układu oddechowego						
Niewydolność oddechowa	1	-	-	-	1	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Łysienie	-	1	-	1	-	1
Przebarwienia skóry	-	1	-	1	-	2
Wysypka grudkowo-plamista	-	-	-	-	-	1
Wysypka rumieniowa	-	1	-	-	-	1
Złuszczające zapalenie skóry	-	2	-	-	-	2

Grupa układowo-narządowa według WHO Działania niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	1991 – 31.12.2001		1.01.2002 – 31.12.2003		Razem	
	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane	Ciężkie działania niepożądane	Działania niepożądane
Zaburzenia układu moczowego						
Hiperkalcemia	-	1	-	-	-	1
Zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych	-	1	-	-	-	1
Zaburzenia widzenia						
Katarakta	-	3	-	-	-	3
Zaburzenia funkcjonowania siatkówki oka	1	-	-	-	1-	-
Zapalenie spojówek	-	10	-	1	-	11
Ból oka	-	19	-	1	-	20
Zaburzenia widzenia	-	1	-	1	-	2
Zapalenie brzegów powiek	-	2	-	1	-	3
Złogi w rogówce	-	-	-	1	-	1
Zmętnienie rogówki	-	19	1	-	1	19
Owrzodzenie rogówki	-	1	-	-	-	1
Keratopatia/zapalenie rogówki	-	12	-	2	-	14
Światłowstręt	-	8	-	1	-	9
Zaburzenia układu odpornościowego i białych ciałek krwi						
Granulocytopenia	-	4	-	-	-	4
Leukopenia	-	6	1	-	1	6
Trombocytopenia	3	4	-	1	3	5
Leukocytoza	-	2	-	-	-	2
Inne						
Profilaktyczny przeszczep wątroby/przeszczep z nieznanego powodu	24	-	-	-	24	-
Razem	129	122	13	23	142	145

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano w przypadku 142 pacjentów. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta to: drgawki spowodowane gorączką (n=2), hipoglikemią (n=1), o podłożu idiopatycznym (n=2), niesklasyfikowane (n=1); anemia; zgony z nieznaną przyczyną; marskość wątroby; niewydolność wątroby; nowotwór wątroby; złośliwy nowotwór wątroby; chłoniak złośliwy; krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego; posocznica; infekcje; trombocytopenia; porfiria; profilaktyczny przeszczep wątroby.

Inne działania niepożądane niezaliczone do grupy ciężkich działań niepożądanych

Stwierdzono 83 przypadki zaburzeń widzenia. Najczęściej zgłaszano: zapalenie powiek, zmętnienie rogówki, złogi w rogówce, owrzodzenie rogówki, keratopatia lub zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, ból oka lub światłowstręt. Zaburzenia widzenia były przemijające, ale nawracały u niektórych pacjentów. Stwierdzono, iż te działania niepożądane są związane z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Pacjenci, u których stwierdzono poziom tyrozyny w osoczu >800 µmol/l w jednym lub dwóch pomiarach mieli zwiększone ryzyko rozwoju symptomów ocznych. W przypadku 17 pacjentów stwierdzono zaburzenia hematologiczne: granulocytopenie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytozę. Zarówno oczne, jak i hematologiczne działania niepożądane prawdopodobnie były związane z terapią nityzynonem. Należy zaznaczyć, iż żaden pacjent nie zakończył terapii nityzynonem z powodu wystąpienia hematologicznych lub związanych z zaburzeniami widzenia działań niepożądanych.

Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®, URLP

Na stronach internetowych: Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl), *Thompson Micromedex®* (www.micromedex.com), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I.

8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH

Opracowania/ badania wtórne

[100] Lock E.A., i wsp. 2003

W opracowaniu [100] przedstawiono informacje dotyczące wystąpienia działań niepożądanych w populacji 300 pacjentów, którzy przyjmowali średnio 1 mg/kg/dzień nityzynonu, z których u 100 terapia ocenianą interwencją trwała około 7–11 lat. Na podstawie zebranych danych stwierdzono, iż blok metaboliczny wywołany przez terapię opartą na nityzynonie może prowadzić do wzrostu poziomu tyrozyny w osoczu przeciętnie do 500–700 nmol/ml, jednakże u niektórych pacjentów (ze słabą

odpowiedzią na zastosowaną dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) poziom ten może wzrosnąć do 1 000–1 300 nmol/ml. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z narządem wzroku (które wystąpiły u 17 pacjentów) były: swędzenie, pieczenie, światłowstręt, zmętnienie rogówki. Z tego względu jednym z celów w trakcie terapii nityzynonem jest utrzymywanie poziomu tyrozyny w osoczu poniżej poziomu 500 nmol/ml, co znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ocznych działań niepożądanych.

[101] Lock E.A., i wsp. 1998

W opracowaniu [101] znajdują się informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu u 5 pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I opisanych w publikacji [3]. Autorzy potwierdzają, iż u pacjentów nie stwierdzono żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z interwencją ocenianą w niniejszym opracowaniu.

[102] Mitchell G. A., i wsp. 2001

W opracowaniu [102] przedstawiono między innymi profil bezpieczeństwa stosowania terapii opartej na samej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz diecie i nityzynonie podawanym w początkowej dawce również 1,0 mg/kg/dzień. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem oceniano w populacji 34 pacjentów włączonych do badania o akronimie *Quebec NTBC Study*, będącego częścią dużego badania o akronimie *NTBC Study* [8]. W badaniu, w trakcie 1–5 lat obserwacji nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia ostrego epizodu wątrobowego, bądź neurologicznego, czy rozwoju guzków wątroby w populacji, która została zdiagnozowana podczas badań skryningowych w kierunku chorób metabolicznych przeprowadzonych u noworodków i poddana terapii nityzynonem. Spośród 4 pacjentów utraconych w trakcie skryningu, a u których do zdiagnozowania tyrozinemii typu I doszło w późniejszym okresie, u 2 stwierdzono rozwój marskości wątroby wraz z uwydartnionymi guzkami wątroby, będących przesłanką do wykonania przeszczepu wątroby. Jeden z pacjentów poddanych terapii nityzynonem doświadczył krystalizacji rogówki, która ustąpiła w ciągu 24 godzin od wprowadzenia bardziej restrykcyjnej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Światłowstręt oraz zapalenie oka w populacji pacjentów poddanych terapii nityzynonem wymagały przeprowadzenia badań okulistycznych mających na celu wykluczenie procesu krystalizacji rogówki. Nie stwierdzono natomiast żadnych przeciwwskazań do terapii nityzynonem związanych z zaburzeniami rozwoju mentalnego, czy zaburzeń nauczania. Jeden pacjent w trakcie badania doświadczył hipoglikemii, jednak nie znaleziono powiązania pomiędzy wystąpieniem tego działania niepożądanego, a dziedziczną tyrozinemią typu I oraz zastosowaną terapią.

Opisy przypadków

[104] Schauwvlieghe P.P., i wsp. 2013

W opisanym badaniu znajdują się informacje dotyczące wystąpienia bolesnych zmian w rogówkach oczu u 16. letniego pacjenta, u którego zdiagnozowano tyrozynemię typu I w 4 miesiącu życia. Zmiany w rogówce pojawiły się podczas leczenia nityzynonem w dawce 60 mg/dzień, jednak pacjent nie przestrzegał w pełni zalecanej diety. Lekarz zdecydował się na zaprzestanie podawania nityzynonu na okres jednego miesiąca, ponieważ u pacjenta występowała atypowa postać HT-1, w której nie obserwowano akumulacji toksycznych metabolitów. Dolegliwości oczne ustąpiły wkrótce po zaprzestaniu stosowania nityzynonu. Po upływie miesiąca ponownie wdrożono leczenie nityzynonem ale w dawce 30 mg/dzień, niestety pacjent nadal nie przestrzegał zalecanej diety. Podczas pięciu miesięcy obserwacji pacjent nie skarżył się już na bóle oczu, ani nie stwierdzono nowych zmian w rogówkach, co wskazuje na silną korelację pomiędzy rozwojem bolesnych zmian w rogówkach a stosowaną dawką nityzynonu.

[105] Wisse R.P., i wsp. 2012

Przedstawione w opisie przypadku informacje dotyczą wystąpienia problemów z rogówką u 17. letniego pacjenta z tyrozynemią typu I, zdiagnozowaną w 7 miesiącu życia. U pacjenta stosowano leczenie nityzynonem podawanym rano w dawce 40 mg oraz wieczorem w dawce 30 mg, równocześnie z dietą ograniczającą spożycie naturalnego białka (45 g/dzień) z suplementacją aminokwasów (30 g/dzień). Leczenie nityzynonem tyrozynemii typu I może powodować zmianę fenotypu choroby, dając objawy charakterystyczne dla tyrozynemii typu II takie jak zmiany oczne.

[106] Zubarioglu T., i wsp. 2014 (doniesienie konferencyjne)

Opis przypadków dwóch pacjentów z tyrozynemią typu I dotyczy wystąpienia podczas leczenia nityzynonem zakażenia paciorkowcem *Streptococcus pneumoniae*. Wprowadzenie antybiotykoterapii pozwoliło na całkowite wyleczenie infekcji. Opisane przypadki podkreślają zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* w przypadku dzieci chorujących na tyrozynemię typu I.

[107] Garcia Segrra N., i wsp. 2012 (doniesienie konferencyjne)

Opis przypadku dotyczy bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podczas ciąży. Pacjentka, u której zdiagnozowano tyrozynemię typu I rozpoczęła leczenie nityzynonem w wieku 2,5 lat. Podczas ciąży przyjmowała nityzynon w dawce 60 mg/dzień z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny do 300 mg/dzień. Poród odbył się bez komplikacji i urodziła córkę (waga: 2615 g) z hipertyrozynemią (stężenie tyrozyny: 860 $\mu\text{mol/l}$ krwi pępowinowej). Dodatkowo we krwi pępowinowej stwierdzono obecność nityzynonu o stężeniu 14 $\mu\text{mol/l}$. W pierwszym tygodniu życia utrzymywał się wysoki poziom tyrozyny, natomiast wyniki testów wątrobowych nie odbiegały od normy, stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu krwi było niskie.

[108] Bulut F.D., i wsp 2012 (doniesienie konferencyjne)

Opis przypadku dotyczy pacjenta, u którego zdiagnozowano tyrozyneię w 5 dniu życia i rozpoczęto terapię nityzynonem przy równoczesnym stosowaniu odpowiedniej diety. W wieku 11 miesięcy pacjent był hospitalizowany z powodu zapalenia żołądka i jelit, hiponatremii, samookaleczenia, osłabienia, bólu i rozdrażnienia, co nastąpiło po 15 dniach od przerwania przyjmowania nityzynonu. Po wznowieniu terapii nityzynonem pacjent poczuł się lepiej, a kryzys neurologiczny ustąpił. Jednak dziecko zmarło z powodu ciężkiego zapalenia płuc i sepsy.

8.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozyneię typu I, przeprowadzona na podstawie okresowych raportów PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001 [111], informacji odnalezionych na stronach FDA [98]-[99] oraz wyników badania postmarketingowego [103], [111] wykazała, iż raportowanymi działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią były: anemia, trombocytopenia, złuszczone zapalenie skóry, granulocytopenia, leukocytoza, leukopenia czy oczne działania niepożądane: zapalenie brzegów powiek, spojówek, rogówki, ból oka, zmętnienie rogówki oraz światłowstręt. Należy jednak dodać, iż większość wymienionych działań niepożądanych zaliczanych do grupy prawdopodobnie związanej z zastosowaniem nityzynonu nie przekraczała 1% populacji poddanej analizowanej terapii.

Ciężkie działania niepożądane, które raportowano w publikacjach włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa to: niewydolność wątroby, marskość wątroby, porfiria, nowotwór złośliwy mózgu, nowotwór wątroby, złośliwy nowotwór wątroby z przerzutami, chłoniak złośliwy, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia funkcjonowania siatkówki oka, zmętnienie rogówki, zapalenie ucha, posocznica, przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie, przeszczep wątroby z nieokreślonych przyczyn [97], [98], [103], [111]. Wszystkie ciężkie działania niepożądane wymienione zarówno w okresowych raportach PSUR z lat 1997-1998, 1999 oraz 2000-2001 [111], jak i w badaniu postmarketingowym [103], [111] zostały zaliczone do grupy niezwiązanej z zastosowaniem terapii opartej na nityzynonie i diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny wykazano, iż najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów były zaburzenia funkcji wątroby, natomiast przeszczepów wątroby najczęściej dokonywano profilaktycznie ze względu na wysokie ryzyko rozwoju niewydolności bądź nowotworu wątroby [103], [111].

W opracowaniu [100] podkreślono rolę diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w prewencji ocznych działań niepożądanych, które mogą być związane z wystąpieniem wysokiego poziomu tyrozyny w osoczu, będącego z kolei skutkiem terapii z zastosowaniem nityzynonu.

W opracowaniu [101] autorzy wykazali, iż w populacji 5 pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I zastosowana terapia nityzynonem nie przyczyniła się do rozwoju żadnego działania niepożądanego. Również w opracowaniu [102] nie wykazano żadnego działania niepożądanego zakwalifikowanego do grupy związanej z zastosowaną terapią. W trakcie 1–5 lat obserwacji nie stwierdzono również żadnego przypadku wystąpienia ostrego epizodu wątrobowego i neurologicznego. Stwierdzono natomiast 2 przypadki marskości wątroby wraz z uwydatnionymi guzkami wątroby, będących przesłanką do wykonania przeszczepu wątroby. Jednak należy podkreślić, iż pacjenci ci zostali zdiagnozowani i rozpoczęli terapię w późniejszym wieku. Autorzy opracowania [102] podają również informacje dotyczące wystąpienia ocznych działań niepożądanych, wymagających przeprowadzenia dodatkowych badań okulistycznych. W opracowaniu tym nie stwierdzono natomiast żadnych przeciwwskazań do terapii nityzynonem związanych z zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego.

Natomiast włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa opisy przypadków wskazują na możliwość wystąpienia podczas terapii nityzynonem: zmian w rogówce oka [104], [105], zwiększonego ryzyka infekcji *Streptococcus pneumoniae* dzieci [106], zapalenia żołądka i jelit oraz kryzysu neurologicznego [108]. Dodatkowo na podstawie badania Garcia Segarra i wsp. 2012 [107], dotyczącego stosowania nityzynonu u kobiet podczas ciąży nie stwierdzono negatywnego wpływu tego leku na płód.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej, jak i pochodzącymi z pozostałych badań o niższej wiarygodności i wykazała, że działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie działania niepożądane oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią. Zatem, można wnioskować, iż lek jest dobrze tolerowany w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I (HT-1).

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

9.1. WSTĘP

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 5 opracowań (badań) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I:

- przegląd systematyczny [109],
- raporty oceny technologii medycznych (HTA): [110], [111], [112], [113].

Opracowania (badania) wtórne, do których nie udało się dotrzeć, opisano w oparciu o abstrakty. Jeśli abstrakty również były niedostępne – opracowania wykluczono z analizy. W ramach niniejszego opracowania zostały omówione tylko opracowania (badania) wtórne, będące przeglądami systematycznymi lub raportami HTA (nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych z meta-analizą czy analiz zbiorczych).

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 15.8.

9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [109]-[113], dotyczące analizowanej technologii lekowej.

We wszystkich 5 opracowaniach (badaniach) wtórnych [109]-[113] wykazano, iż terapia oparta na nityzynonie stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa:

- prawdopodobieństwa przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia,
- prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach leczenia,
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby po 2, 4 i 6 latach leczenia.

Stwierdzono również, iż **nityzynon podawany w trakcie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest skuteczny w terapii zarówno ostrej, jak i przewlekłej niewydolności wątroby występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I**. Wskazano również

istotną rolę leku w prewencji nowotworu wątrobowo-komórkowego. Zwrócono również uwagę na fakt, iż **stosowanie nityzynonu w dziedzicznej tyrozinemii typu I pozwala wyeliminować ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego.** Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a jego skutecznością [109]-[113].

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykazano, iż najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanym występującymi w trakcie stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny są oczne działania niepożądane takie jak: katarakta, zapalenie spojówek, zapalenie rogówek, brzegów powiek, zmętnienie rogówki, ból oka czy światłowstręt. Autorzy podkreślają jednak, iż większość z wymienionych ocznych działań niepożądanych ma najprawdopodobniej związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym z nieprawidłowo kontrolowanej diety [109]-[113].

Zawarte we wszystkich 5 publikacjach [109]-[113] informacje dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny potwierdzają wyniki otrzymane w niniejszym opracowaniu. Wynika to z faktu, że zarówno w odnalezionych badaniach (opracowaniach) wtórnych, jak i w niniejszym opracowaniu oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa nityzynonu dokonano na podstawie tego samego badania o niższej wiarygodności, a mianowicie badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8]. W publikacjach [111], [112], [113], jak również w niniejszym opracowaniu ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu poszerzono o informację pochodzące z okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa (PSUR) z 1997 – 1998 roku, 1999 roku oraz z 2000 – 2001 roku, dodatkowo w opracowaniu [112] włączono badania Spira J, et. al. [103], Arora N., i wsp. [16], McKiernan P.J, i wsp. Masurel-Paulet A., i wsp. [13], Santra S., i wsp. [17], które również zostały włączone do niniejszej analizy klinicznej.

Na podstawie informacji płynących z opracowań (badań) wtórnych można wnioskować o skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I. Lek ten stosowany z odpowiednio zbilansowaną dietą ograniczającą podaż określonych protein do organizmu chorego może zmniejszyć ryzyko wystąpienia niewydolność wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego czy kryzysu porfiryicznego, charakterystycznych dla przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I. Nityzynon jest również dobrze tolerowany, a najczęściej raportowane działania niepożądane dotyczą oczu i w większości przypadków ustępują samoistnie po zaostreniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby odpowiedniego dla analizowanego stanu klinicznego (rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego – ang. *Best Supportive Care* – tj. diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny).

Tyrozydemia typu I jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie recesywnie. W wyniku braku hydrolazy fumaryloacetooctanu - enzymu wykorzystywanego w metabolizmie tyrozyny dochodzi do gromadzenia się ubocznego produktu metabolizmu - bursztyniloacetooctanu, który jest czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym wątrobę i nerki. Tyrozydemia typu I w związku z narządowym pochodzeniem objawów zwana jest również tyrozydemią wątrobowo-nerkową [158].

Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń, [161], [164] (w niektórych źródłach podaje się 1:100 000 - 1:200 000 [78], [126], [163] lub 1:100 000 - 1:120 000 [162]). Częstotliwość występowania tyrozydemii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana w dwóch regionach świata: w Norwegii i Finlandii, gdzie częstość występowania choroby wynosi 1:60 000 [126], [133], [162] oraz w prowincji Quebec w Kanadzie, gdzie z kolei widoczny jest "efekt założyciela" spowodowany osiedlaniem się w tym rejonie francuskich osadników. Częstość występowania choroby w prowincji Quebec wynosi 1:16 000, a w regionie Saguenay-Lac Saint-Jean 1:1 846 żywych urodzeń [161].

W Polsce żyje obecnie 12 pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I, (stan na: 2014 rok [170]). Rocznie w naszym kraju rozpoznawanych jest około 1-2 nowych przypadków dziedzicznej tyrozydemii typu I [169].

Rokowania dotyczące chorego na tyrozydemię typu I są zawsze złe. **Schorzenie ujawnia się dość szybko i w przypadku braku jakiegokolwiek leczenia w krótkim czasie prowadzi do uszkodzenia i niewydolności wątroby, co z kolei prowadzi do zgonu pacjenta.** Skutkiem choroby może być: opóźnienie rozwoju umysłowego, uszkodzenie narządu wzroku, a także uszkodzenie wątroby z rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz uszkodzenie nerek. Do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego dochodzi u 30% chorych. [168], [167]. **Z powyższych względów konieczne staje się wprowadzenie i zwiększenie dostępności do leków, które**

wykazywałyby skuteczność kliniczną – umożliwiając pacjentom skuteczne wyeliminowanie objawów choroby, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa – najmniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Metody postępowania w dziedzicznej tyrozydemii typu I w większości krajów są takie same. Pierwszym krokiem po zdiagnozowaniu tyrozydemii typu I jest wprowadzenie **diety eliminacyjnej, która ma na celu zredukowanie podaży tyrozyny i fenyloalaniny**. Do niedawna była to jedyna metoda zapobiegania objawom choroby. Metoda ta jest mało skuteczna i w dużej części kończy się ona zgonem pacjenta [168]. Innym rozwiązaniem mającym na celu leczenie pacjenta z tyrozydemią jest **transplantacja wątroby**, która w głównej mierze jest odpowiedzialna za metabolizm tyrozyny. W wątrobie powstaje znaczna część toksycznych metabolitów. Przeszczep wątroby powinien rozwiązać u chorego problem bloku metabolicznego tyrozyny i ograniczyć syntezę bursztynyloacetanu. W związku z faktem, iż tyrozyna rozkładana jest też w nerkach, gdzie również brakuje hydrolazy fumaryloacetoocjanu, transplantacja wątroby nie prowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta. Na dzień dzisiejszy przeszczep wątroby wykonuje się w momencie wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne połączone z dietą oraz w przypadku wysokiego ryzyka rozwoju ostrych zmian patologicznych wątroby prowadzących do wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego [168]. Najnowszym sposobem walki z tyrozydemią jest **farmakologiczne zahamowanie powstawania bursztynyloacetanu**. Terapia ta opiera się na substancji czynnej **nityzynon** dostępnej na rynku początkowo pod nazwą NTBC, a obecnie w postaci produktu leczniczego Orfadin®. Lek ten podawany doustnie hamuje metabolizm tyrozyny na samym początku szlaku (blokada dwuoksygenazy hydroksylfenylopirogromianu), uniemożliwiając gromadzenie się produktów pośrednich. **Na dzień dzisiejszy jest to jedyna farmakoterapia pozwalająca zmienić rokowania związane z przeżyciem pacjenta i poprawić jego jakość życia** [168].

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczną tyrozydemię typu I, ma na celu przede wszystkim zapobieganie objawom choroby. Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (stosowanie nityzynonu podawanego razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) w analizowanym wskazaniu w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego. Ponieważ **produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) jest jak dotąd jedyną zarejestrowaną, farmakologiczną opcją terapeutyczną stosowaną w dziedzicznej tyrozydemii typu I**, która zmniejsza objawy choroby, wybór innego farmaceutyka jako komparatora dla ocenianej technologii wnioskowanej stosowanej w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I jest z góry wykluczony. W związku z powyższym, jako komparator dla ocenianej technologii wnioskowanej wybrano naturalny przebieg choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu, rozumiany w tym przypadku jako **zastosowanie najlepszej**

dostępnej opieki wspomagającej – stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (podejście zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia z 2012 roku [154]).

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili przegląd medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Autorzy opracowania zdecydowali o wykonaniu możliwie szerokiego wyszukiwania opierając go jedynie o nazwę produktu leczniczego, substancji czynnej oraz ich synonimów, jak również nakładając limity związane z językiem publikacji (język angielski, francuski, niemiecki oraz polski) oraz rodzajem podmiotu badanego (ang. „Humans”). Podejmując taką decyzję kierowano się obawą przed odnalezieniem małej liczby publikacji, która wynikała z analizy odnalezionych danych epidemiologicznych charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej oraz z faktu, iż w Polsce zgodnie z definicją umieszczoną w załączniku nr 7 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maj 2012 [173] **tyrozinemia typu I należy do grupy chorób ultraradkich**. Z tych względów nie zdecydowano o włączeniu do wyszukiwania słów kluczowych charakterystycznych dla jednostki chorobowej (analizowanej populacji), co miało na celu zwiększenie liczby odnalezionych publikacji. W wyszukiwaniu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem: badań czy punktów końcowych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I. Zidentyfikowano natomiast 75 badań o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I, opisane w referencjach [1]-[10], [13]-[91] (w tym jedno badanie umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej z wybranym komparatorem [9]-[10]) oraz 1 dodatkowe badanie o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa diety ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu chorego w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I opisane w referencjach [11]-[12].

Badanie kliniczne [9]-[10] było nierandomizowanym badaniem oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do zastosowania diety ograniczającej podaż wymienionych protein do organizmu chorego (rozumianej w tym przypadku jako najlepsze leczenie wspomagające - ang. *Best*

Supportive Care, BSC) w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I zamieszkującą prowincję Quebec w Kanadzie. W badaniu tym część uzyskanych danych pochodziła z okresów historycznych. W referencjach [9]-[10] nie zidentyfikowano informacji określających rodzaj badania (*superiority/non-inferiority*). Ponadto, badanie cechowało się małą liczbą uczestników (poniżej 30 osób w poszczególnych grupach). **W skali GRADE jego metodyka została oceniona nisko** ze względu na brak randomizacji, małą liczebność grup badanych, co z kolei wpłynęło na klasyfikację **jakości uzyskanych w nim wyników, która została oceniona jako średnia**. Badanie o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] (badanie rejestracyjne) było wielośrodkowym, wielonarodowościowym, nierandomizowanym badaniem przeprowadzonym bez zamaskowania próby oraz bez grupy kontrolnej. Składało się ono z dwóch faz: głównej przypadającej na lata 1991–1997 oraz uzupełniającej przeprowadzonej w latach 1993–2000. **W skali GRADE metodyka tego badania została oceniona nisko, natomiast jakość uzyskanych w nim wyników oceniono wysoko**, co związane było z dużą populacją biorącą w nim udział, jak i długim okresem obserwacji.

W analizie klinicznej postanowiono przedstawić również wyniki badania opisanego w referencjach [11]-[12] oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Badanie to zostało włączone jako jedyne, gdyż nie dokonano odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozynemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne ([9]-[10]) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej z wybranym komparatorem w analizowanym wskazaniu. Badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, w których podobnie jak w niniejszym opracowaniu uzyskane w nim wyniki przedstawiono jedynie w celach informacyjnych. **W skali GRADE metodyka badania została oceniona nisko** ze względu na brak randomizacji oraz kwestionariuszowy charakter całego badania, co z kolei wpłynęło na klasyfikację **jakości uzyskanych w nim wyników, która została oceniona jako średnia**.

W badaniach klinicznych dotyczących nityzynonu podawanego razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny analizowana populacja objęła szeroką grupę pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I pochodzących z różnych regionów świata (Europa, USA, Japonia, Chile, Arabia Saudyjska, Australia i inne) – badanie o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] oraz mniejszą pochodzącą z obszaru cechującego się zwiększoną częstością występowania choroby, czyli z prowincji Quebec w Kanadzie – badanie [9]-[10]. W niniejszym opracowaniu uwzględniono również znaczną liczbę innych badań o niższej wiarygodności obejmujących populację pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. We wszystkich tych badaniach uwzględniono pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I niezależnie od

wieku rozpoznania czy rozpoczęcia terapii, stanu klinicznego czy pochodzenia. Również włączony do analizy szereg opisów przypadków pozwolił na poszerzenie populacji badanej o indywidualne doświadczenia poszczególnych pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I. **Podsumowując, badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania nityzynonu, a jej reprezentatywność oceniono wysoko, co pozwala na odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej analizie na szerszą grupę chorych.**

Również reprezentatywność interwencji w analizie klinicznej jest wysoka, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Orfadin® [96] zalecana dawka nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozyneii typu I wynosi 1-2 mg/kg masy ciała, a pacjenci włączeni do poszczególnych badań przyjmowali lek w dawce 0,6-1,0 mg/kg masy ciała (badanie [9]-[10]) lub 0,8-1,2 mg/kg masy ciała (badanie NTBC Study [1]-[8]). Dodatkowo w każdym badaniu autorzy podkreślają indywidualny dobór dawki dla każdego pacjenta w zależności od poziomu bursztyniloacetonu w organizmie chorego, co jest zgodne z zaleceniami umieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [96].

Punktami końcowymi ocenianymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. **Głównymi punktami końcowymi analizowanymi w opracowaniu były takie pierwszorzędowe punkty końcowe jak:** ryzyko wystąpienia zgonu ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, przeżycia bez konieczności przeszczepu wątroby, przeżycia bez zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby, ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego czy kryzysu neurologicznego oraz w ocenie profilu bezpieczeństwa ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Należy również dodać, iż w badaniach uwzględniono również zastępcze punkty końcowe (surogaty) takie jak: ryzyko hospitalizacji wynikających z ostrych powikłań dziedzicznej tyrozyneii typu I oraz hospitalizacji związanych z wystąpieniem kryzysu neurologicznego. Oceniono, że analizowane efekty kliniczne, zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa są w sposób jednoznaczny związane z dziedziczną tyrozyneią typu I i jej przebiegiem oraz pozwalają na ocenę efektywności klinicznej substancji czynnej (nityzynonu) i odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Wyniki uzyskane w badaniu [9]-[10], do którego włączono pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I pochodzących z prowincji Quebec w Kanadzie wskazują, iż **nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozyneią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z**

dziedziczną tyrozinemią typu I przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup. Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu ogółem oraz przed wykonaniem przeszczepu wątroby, jak również istotnie zmniejsza samo ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby. Analizowane punkty końcowe są bardzo istotne ponieważ, dowodzą iż **nityzynon poza skutecznością kliniczną w znacznym stopniu zwiększa jakość życia pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I.**

W odniesieniu do jakości życia pacjentów można również dodać, iż **nityzynon w przeciwieństwie do przeszczepu wątroby nie obniża zarówno krótko- jak i długookresowej jakości życia pacjenta** [71]. Pacjenci po przeszczepie wątroby wymagają długotrwałego leczenia immunosupresyjnego [162], muszą przejść okres rekonwalescencji, często niezbędna jest także zmiana stylu życia pacjenta [71]. Jednym z plusów poddania się przeszczepowi wątroby jest fakt, iż pacjenci mogą przyjmować niższą dawkę nityzynonu w celu zapobiegania dalszej dysfunkcji kanalików i kłębuszków nerkowych będącej wynikiem nagromadzenia bursztyniloacetonu w tkankach nerek w porównaniu z okresem przed zabiegiem [162].

W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] (badanie rejestracyjne; przeprowadzone bez grupy kontrolnej) zarówno w fazie głównej [1]-[5], jak i uzupełniającej [6]-[8] wykazano, iż **terapia nityzynonem oraz jednoczesne przestrzeganie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I niezależnie od czasu rozpoczęcia leczenia oraz wielkości stosowanej dawki wiąże się z ponad 90% prawdopodobieństwem przeżycia.** Z 10% pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem, u powołowy wykonany został skuteczny przeszczep wątroby, co z kolei zmniejszyło śmiertelność do około 5% [4]. W badaniu [11]-[12] ryzyko wystąpienia zgonu w populacji pacjentów, u których terapię opartą jedynie na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny rozpoczęto w wieku poniżej 6. miesiąca życia wahało się pomiędzy 4–23% w zależności od czasu wystąpienia objawów, natomiast w przypadku populacji rozpoczynającej terapię w wieku powyżej 6. miesiąca życia pomiędzy 0–4%. Analizując powyższe wyniki można wnioskować, iż **nityzynon stosowany wraz z dietą w porównaniu do terapii opartej jedynie na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w znacznym stopniu zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu w dziedzicznej tyrozinemii typu I.**

Nityzynon stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zmniejsza liczbę wykonywanych przeszczepów wątroby w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I. Należy zaznaczyć, iż przeszczep wątroby wykonany

w dziedzicznej tyrozyinemii typu I nie jest interwencją w 100% skuteczną, gdyż choroba ta dotyczy również zaburzeń funkcjonowania nerek. Transplantacja wątroby obarczona jest wysokim ryzykiem powikłań oraz wysokimi kosztami [71]. Głównym powodem przeprowadzania przeszczepów wątroby w analizowanej jednostce chorobowej jest wystąpienie: ostrej niewydolności wątroby, marskości wątroby lub samo podejrzenie rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. **Nityzynon jest lekiem skutecznym w terapii ostrej oraz przewlekłej niewydolności wątroby, jak również hepatomegalii. Lek powoduje ustąpienie lub co najmniej zahamowanie objawów uszkodzenia wątroby charakterystycznych dla marskości wątroby czy zmian histopatologicznych** [4]. Informacje te potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8], które wykazały, iż **terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z ponad 90% prawdopodobieństwo przeżycia bez zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby, niezależnie od wieku rozpoczęcia leczenia czy zastosowanej dawki leku.**

Wykazano również, iż **lek (nityzynon) stosowany wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby z 30-40% przed wprowadzeniem terapii farmakologicznej do 1% u pacjentów poddanych leczeniu** [132], [158]. Spadek ryzyka wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego w krótkiej oraz średniej perspektywie czasowej zauważany był głównie w grupie pacjentów, która rozpoczęła terapię nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przed ukończeniem 2. roku życia [4], [7]. W populacji pacjentów z dziedziczną tyrozyiniemią typu I z prowincji Quebec w Kanadzie biorącej udział w badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] w trakcie 51 miesięcy obserwacji stwierdzono tylko 1 przypadek przeszczepu wątroby wykonany z powodu podejrzenia marskości wątroby na 35 uczestników. Wykonane po przeszczepie u pacjenta badanie histopatologiczne wykazało dysplazję wątrobowo-komórkową [159]. Z kolei w długookresowym badaniu pacjentów z dziedziczną tyrozyiniemią typu I pochodzących z Francji u żadnego z uczestników, którzy rozpoczęli terapię nityzynonem przed ukończeniem 2. roku życia nie stwierdzono rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego [13]. Inaczej sytuacja kształtuje się w przypadku pacjentów, u których leczenie farmakologiczne rozpoczęło się po 2. roku życia. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] u 8 z 60 pacjentów oraz u 2 z 5 chorych uczestniczących w badaniu [13] stwierdzono wystąpienie nowotworu wątrobowo-komórkowego - wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię po 2. roku życia. Ponadto, jak podkreślają autorzy opracowania [159] nowotwory wątrobowo-komórkowe zdiagnozowane zostały dopiero po 6 i po 10 latach obserwacji, zatem ocena długoterminowego ryzyka wystąpienia nowotworu w trakcie terapii nityzynonem wymaga przeprowadzenia dalszych badań. W momencie, gdy hipoteza dotycząca pozytywnej reakcji na terapię nityzynonem na początku leczenia oraz braku reakcji w latach późniejszych zostanie potwierdzona w badaniach klinicznych, może to sugerować rozwój odporności na nityzynon przynajmniej przez niektóre komórki wątroby [71].

Autorzy badania [71], wysuwają natomiast hipotezę, iż u niektórych chorych z dziedziczną tyrozinemią typu I nie można zapobiec rozwojowi nowotworu wątrobowo-komórkowego bez względu na moment rozpoczęcia terapii i niezależnie od zastosowanej dawki nityzynonu. Taka hipoteza jest zgodna z obserwacjami pochodzącymi z badania przeprowadzonego na transgenicznym myszom z niedoborem fumaryloacetooctanu, u których pomimo zastosowania wysokich dawek nityzynonu w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny doszło do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego [176], [177]. Autorzy badania [71] wnioskują, że jeżeli do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego dochodzi przed rozpoczęciem terapii nityzynonem, lek ten nie jest w stanie skutecznie wstrzymać rozwoju zmian histopatologicznych. Hipoteza ta podkreśla znaczenie wczesnego rozpoznania tyrozinemii typu I oraz konieczność długotrwałej kontroli wskaźników charakterystycznych dla rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w trakcie terapii nawet w przypadkach, w których nityzynon okazał się skuteczny i leczenie przyniosło poprawę stanu zdrowia pacjenta. W związku z tym opracowanie odpowiednich systemów kontroli noworodków jest bardzo potrzebne. Procedury te, jednak nie mogą polegać na badaniach przesiewowych genetycznej mutacji (które są częste tylko w obszarach takich jak prowincja Quebec), na ocenie poziomu alfa-fetoproteiny czy koncentracji tyrozyny we krwi. Najskuteczniejsze są bowiem pomiary stężenia bursztynyloacetonu we krwi lub w moczu i w głównej mierze to na nich powinno oprzeć się badania przesiewowe noworodków [71].

Wykonana analiza kliniczna wykazała także, iż **nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego oraz kardiomiopatii w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I** [1]-[8] [13], [16].

Terapia nityzynonem podawanym w trakcie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I jest również skuteczna w leczeniu objawów proteinurii, hipofosfatemii, zaburzeń resorpcji fosforanu z kanalików nerkowych, krzywicy oraz koagulopatii [17], [31]. Zaobserwowano również, że leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji poziomu enzymów wątrobowych oraz poziomu alfa-fetoproteiny [18].

Ważnym aspektem w ocenie skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest kwestia rozwoju psychomotorycznego u pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozinemię typu I w trakcie trwania terapii farmakologicznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, iż pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I mogą: doświadczać lekkiego opóźnienia mentalnego, mieć trudności w nauce wynikające z problemów z zapamiętywaniem, koncentracją oraz mową [14], [15], [31], [46]-[47], [44], [45]. Nie należy wysuwać

jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na rozwój neuropsychologiczny pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I, ze względu na zbyt małą populację włączoną do badań klinicznych. Istnieją jednak dane wskazujące na związek pomiędzy zaburzeniami uwagi, jakie występują w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I a poziomem tyrozyny w organizmie. W badaniu [43] poziom tyrozyny w grupie pacjentów, u której wystąpiły deficyty uwagi był wyższy w porównaniu do grupy bez deficytów uwagi. Dodatkowo stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy deficytami uwagi a wynikami testów werbalnych, co może sugerować spadek zdolności zapamiętywania w tej grupie pacjentów [43]. Dlatego bardzo istotne jest, aby **podczas terapii nityzynonem stosować dietę ograniczającą podaż tyrozyny do organizmu, co może zapobiec bądź zmniejszyć efekt ewentualnego opóźnienia psychoruchowego pacjenta.**

Wykonana analiza przeżycia wykazała także, iż **nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się istotnym statystycznie** przedłużeniem życia wolnego od przeszczepu, przeszczepu powikłanego zgonem lub zgonu [9]-[10]. Zaobserwowano, również, że rozpoczęcie terapii NTBC przed 2 rokiem życia wśród pacjentów z HT-1 **istotnie statystycznie** przedłuża życie wolne od przeszczepu, przeszczepu powikłanego zgonem oraz zgonu ($p < 0,0001$) [9]-[10], [13], [34].

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa kompletność danych zgromadzonych zarówno w badaniach: [1]-[8], [9]-[10] czy okresowych raportach bezpieczeństwa (PSUR) oraz pozostałych badaniach wydaje się być zadowalająca. Najdłuższe okresy trwania terapii wśród pacjentów włączonych do oceny profilu bezpieczeństwa wynosił więcej niż dziesięć lat, a wielu pacjentów było leczonych nityzynonem przez co najmniej 5 lat. Całkowity czas leczenia w okresie obserwacji wynosił ponad 1300 pacjento-lat. W tym czasie, zgodnie z oczekiwaniami u kilku pacjentów wystąpiły powikłania dziedzicznej tyrozinemii typu I niezwiązane z zastosowaną terapią [113]. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny potwierdziła wnioski z zakresu toksyczności leku pochodzące z badań wykonanych na zwierzętach [113].

Oczne działania niepożądane odnotowane zarówno w badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8], badaniu [9]-[10], jak i zgłaszane okresowo przez chorych nieuczestniczących w badaniach określono jako związane z zastosowanym leczeniem nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Badania toksyczności wykazały, iż w głównej mierze za występowanie tych działań niepożądanych odpowiedzialny jest wysoki poziom tyrozyny w organizmie chorego, dlatego bardzo istotne w trakcie trwania leczenia nityzynonem jest rygorystyczne przestrzeganie diety ograniczającej podaż białka do organizmu oraz systematyczna kontrola poziomu tyrozyny w osoczu, tak aby

utrzymywał się na bezpiecznym poziomie poniżej 500-600 $\mu\text{mol/l}$. Niemniej jednak **żadne z ocznych działań niepożądanych takich, jak: zapalenie spojówek, katarakta, zapalenie rogówki, brzegów powiek, zmętnienie rogówki, ból oka czy światłowstręt nie zaliczono do grupy ciężkich działań niepożądanych** [113].

Nie wykluczono także, że przypadki: trombocytopenii, granulocytopenii, leukocytopenii i leukocytozy obserwowane w trakcie terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny nie są związane z zastosowanym leczeniem. Należy także dodać, iż były one rzadziej zgłaszane w okresowych raportach bezpieczeństwa niż w badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8]. Te działania niepożądane są, zatem klasyfikowane jako prawdopodobnie związane z terapią nityzynonem. Również choroby skóry, takie jak: złuszczone zapalenie skóry, wysypka rumieniowata i świąd, zostały sklasyfikowane jako możliwie związane z terapią nityzynonem, chociaż 1 pacjentka zgłosiła skórne działania niepożądane w okresie pooperacyjnym po przeszczepie wątroby [113].

Zarówno w badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8], jak i okresowych raportach bezpieczeństwa (PSUR) **odnotowano niewielką liczbę ciężkich działań niepożądanych, jednak nie były one związane z analizowanym schematem leczenia dziedzicznej tyrozydemii typu I.**

W badaniu [9]-[10] zaobserwowano jeden przypadek bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej w trakcie 2 pierwszych lat życia pacjenta, podczas której nie stwierdzono jednak żadnych zaburzeń wzrostu czy rozwoju pacjenta. W badaniu tym odnotowano także 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l po co najmniej 3 miesiącach trwania terapii. Zaobserwowane działanie niepożądane ustąpiło spontanicznie bez konieczności modyfikowania dawki nityzynonu.

Podsumowując, nityzynon w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży tyrozyny i fenyloalaniny jest dobrze tolerowany przez pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I.

Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych [109]-[113] oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [96]-[108], [111] potwierdzają wyniki i wnioski przedstawione w niniejszej analizie.

Odnalezione opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I pochodzących z Polski [62], [72], [78] również potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny

i fenyloalaniny. Autorzy polskich opracowań przedstawiających opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I zwracają także uwagę na wysoki koszt terapii nityzynonem, który w znacznym stopniu może ograniczyć do niej dostęp zwłaszcza w przypadku pacjentów z trudną sytuacją ekonomiczną [62], [72], [78].

Wartym zaznaczenie w niniejszej dyskusji jest również fakt, iż **nityzynon** zgodnie z wytycznymi Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich [171], jak również polskimi metodami postępowania klinicznego [78] **jest, jak do tej pory, jedyną skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcją farmakologiczną, która w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest zalecana w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I.** Co ważne zasadność finansowania ze środków publicznych produkt leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I była oceniana przez francuską agencję oceny technologii medycznych HAS. **Agencja ta wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania nityzynonu (Orfadin®) w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I** [178].

Podsumowując, nityzynon stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) oraz towarzyszących jej komplikacji takich, jak: niewydolność wątroby, nowotwór wątrobowo-komórkowy czy kryzys porfiryrczny. Nityzynon zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia po 1, 2, 4 i 6 latach terapii. W ostatnich latach zastosowanie leku nityzynon przyczyniło się również do spadku liczby przeszczepów wątroby w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [72]. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wykazała, że działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie działania niepożądane oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią. Zatem można wnioskować, iż lek jest skuteczny oraz dobrze tolerowany w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I (HT-1). Ponadto, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce klinicznej do obserwowanego w badaniach jest duże.

Warto również podkreślić, że **nityzynon uzyskał status leku sierocego** [175] (jako że jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji) i został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] przeprowadzonego bez grupy kontrolnej (a więc z wykorzystaniem doświadczenia klinicznego o niższej wiarygodności) [179]. W przypadku chorób rzadkich, które bardzo często diagnozowane są w późnym wieku, bądź cechują się wysoką śmiertelnością, przeprowadzenie badań o najwyższej wiarygodności jest trudne, ze względu nie

tylko na małą populację, ale również duże rozproszenie chorych i nierzadko ograniczoną do minimum przeżywalność pacjentów nieleczonych. Niemniej jednak w celu zapewnienia pacjentom leków o najwyższej skuteczności klinicznej oraz najlepszym profilu bezpieczeństwa konieczne jest aby badania kliniczne odnoszące się do chorób rzadkich czy ultraradkich spełniały te same rygorystyczne standardy, jak w przypadku badań dotyczących chorób występujących powszechnie [179]. Zgodnie z panującą wiedzą badaniami cechującymi się najwyższą jakością i posiadającymi możliwość dostarczenia najlepszych dowodów z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa są randomizowane, podwójnie zamaskowane badania kliniczne RCT. Jednak w odniesieniu do chorób rzadkich wykorzystanie tego rodzaju badań budzi wątpliwości etyczne, gdyż często wiąże się to z przeprowadzeniem takiego badania przy użyciu placebo jako komparatora, ze względu na brak innej opcji terapeutycznej, a tym samym znaczne pogorszenie stanu pacjenta w porównaniu do potencjalnych korzyści uzyskanych z zastosowania innowacyjnej farmakoterapii [179]. W 2006 roku analiza dokumentacji Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) wykazała, iż zarejestrowano 23 leki sieroce na 340 pozostałych, z czego na 18 leków sierocych tylko dla 9 wykonano randomizowane badania kliniczne, w pozostałych przypadkach dokumentacja zawierała często ograniczenia metodologiczne [179]. Zatem, **dopuszcza się możliwość przeprowadzenia procesu refundacyjnego na podstawie danych pochodzących z badań o niższej wiarygodności, o ile badania te są: poprawnie zaprojektowane, przedstawiają istotne klinicznie punkty końcowe, a ograniczają do minimum użycie surogatów (zastępczych punktów końcowych) oraz uwzględniają reprezentatywną populację pacjentów [179].**

Zatwierdzenie produktu leczniczego Orfadin® na terenie Unii Europejskiej oznacza, że pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I będą mieli dostęp do realnej i skutecznej opcji terapeutycznej.

Ponadto, nityzynon jest obecnie jedynym lekiem stosowanym oraz rekomendowanym do podawania w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I. W przypadku braku dostępu do leczenia opartego na nityzynonie pacjenci zmuszeni będą do stosowania jedynie terapii wspomagającej w postaci samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu chorego, co jak wykazano w niniejszym opracowaniu, może wiązać się ze znacznie mniejszą skutecznością leczenia oraz obniżeniem jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Istotny jest również fakt, iż nityzynon posiada status leku sierocego, a tyrozynemia typu I zaliczana jest do chorób ultraradkich. **Nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, a korzyści kliniczne, wynikające ze stosowania go przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy:

- brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej (nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) z wybranym komparatorem (najlepsze leczenie wspomagające, czyli dieta ograniczająca podaż wymienionych protein) w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I na podstawie randomizowanych badań klinicznych; prawdopodobnie może mieć to związek z tym, że dziedziczna tyrozyneia typu I należy do chorób bardzo rzadko spotykanych (1:100 000-120 000) [163], potwierdza to również fakt, iż w Polsce zgodnie z definicją umieszczoną w załączniku nr 7 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maj 2012 [173] choroba ta zaliczana jest do grupy chorób ultraradkich,
- przeprowadzenie analizy klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanego badania obserwacyjnego [9]-[10] (badanie o niższej wiarygodności) umożliwiającego bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z wybranym komparatorem w leczeniu dziedzicznej tyrozyneii typu I; należy podkreślić, że podejście takie jest dopuszczalne w momencie braku możliwości przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zamaskowaniem, ze względów etycznych oraz gdy badanie o niższej wiarygodności jest poprawnie zaprojektowane, uwzględnia pierwszorzędowe punkty końcowe oraz reprezentatywną populację [179],
- opracowanie analizy klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanego badania przeprowadzonego bez grupy kontrolnej [1]-[8] – badanie rejestracyjne oraz innych badań o niższej wiarygodności – badań prospektywnych, retrospektywnych czy opisów przypadków; podejście takie jest dopuszczalne w momencie braku możliwości przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zamaskowaniem, ze względów etycznych oraz gdy badanie o niższej wiarygodności jest poprawnie zaprojektowane, uwzględnia pierwszorzędowe punkty końcowe oraz reprezentatywną populację [179],
- analiza kliniczna przeprowadzona w oparciu o wyniki uzyskane w badaniu [9]-[10], przeprowadzonym na obszarze o zwiększonej częstości występowania analizowanej jednostki chorobowej w porównaniu do innych regionów świata,
- ze względu na różnice w czasie trwania obserwacji oraz różnice wynikające z niezastosowania lub zastosowania terapii dodatkowych w tym specjalnej diety w analizie nie wykonano meta-analizy prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej,
- ze względu na różnice w czasie trwania obserwacji oraz różnice wynikające ze niezastosowania lub zastosowania terapii dodatkowych w tym specjalnej diety w analizie nie wykonano meta-analizy retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Należy podkreślić, że powyższe ograniczenia są konsekwencją tego, że **nityzynon jest lekiem sierocym, stosowanym w bardzo rzadko występującej chorobie.**

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie:

- **badanie [9]-[10]**

- było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym, w którym część danych pochodziła z okresu historycznego, a liczba pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych nie przekraczała 30 osób; w badaniu tym nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji włączonej, nie zidentyfikowano również danych dotyczących dokładnego czasu trwania terapii oraz okresu obserwacji; nie podano także danych dotyczących liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie; autorzy nie określili również rodzaju badania (*superiority/non-inferiority*),
- ocena skuteczności klinicznej w badaniu opierała się na analizie takich punktów końcowych jak: hospitalizacje wynikające z ostrych powikłań dziedzicznej tyrozydemii typu I lub wystąpienia kryzysu neurologicznego (surogaty); należy jednak dodać, iż były one bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia; oceniano również istotne klinicznie punkty końcowe takie jak zgon,
- ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu była ograniczona; wyniki raportowane w odniesieniu do wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych podano ogółem dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, zatem ocena ryzyka ich wystąpienia w poszczególnych grupach nie była możliwa,
- **badanie o akronimie *NTBC Study* [1]-[8]**
 - było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnych przeprowadzonym bez zamaskowania próby oraz grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne),
 - w badaniu o akronimie *NTBC Study* w ocenie skuteczności klinicznej nityzynonu nie przedstawiono wystarczającej liczby danych umożliwiających autorom niniejszego opracowania przeprowadzenie samodzielnych obliczeń, jak również ze względu na brak grupy kontrolnej przeprowadzenie analizy porównawczej,
 - w fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych punktów końcowych po 1, 2 i 4 latach [1]-[5], natomiast w fazie uzupełniającej po 2, 4 i 6 latach [6]-[8], fazy te różniły się również w definiowaniu poszczególnych punktów końcowych,
- **badanie [11]-[12]**
 - było obserwacyjnym badaniem kwestionariuszowym przeprowadzonym, bez randomizacji i grupy kontrolnej; w badaniu nie przedstawiono informacji dotyczących czasu trwania obserwacji oraz szczegółowej charakterystyki populacji włączonej,
 - analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o niewielką liczbę punktów końcowych: ryzyko wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia objawów oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie oraz ryzyko zgonu w trakcie 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu objawów,
 - w badaniu nie przedstawiono wystarczającej liczby danych umożliwiającej autorom niniejszego opracowania wykonania samodzielnych obliczeń, jak również ze względu na brak grupy kontrolnej przeprowadzenie analizy porównawczej,

- warto wyraźnie podkreślić, że badanie to zostało włączone jako jedyne, gdyż autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozinemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt zidentyfikowania badania klinicznego ([9]-[10]), które umożliwiło przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu i diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w analizowanym wskazaniu; badanie [11]-[12] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, w których podobnie jak w niniejszym opracowaniu *uzyskane w tym badaniu wyniki przedstawiono jedynie w celach informacyjnych*,
- **pozostałe badania o niższej wiarygodności**
 - badania [13]-[39] były retrospektywnymi badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej,
 - badania [40]-[45] i [48]-[50] były prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej,
 - badanie [46]-[47] było prospektywnym badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną w postaci pacjentów, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozinemii typu I, w badaniu tym nie podano długości czasu trwania terapii oraz okresu obserwacji,
 - w badaniach [18]-[22], [25], [32], [39], [43] i [50] nie przedstawiono wejściowej charakterystyki populacji włączonej do poszczególnych badań, a w badaniach [18], [19], [23], [26]-[29], [30], [35], [38], [40], [43], [44]-[45], [50] nie podano informacji dotyczących liczby i/lub lokalizacji ośrodków uczestniczących,
 - w badaniach: [13], [17], [20], [23], [26], [34], [36], [37], [38], [41]-[42], [44]-[45], [48] i [49] zdefiniowano zastosowaną dawkę nityzynonu, z kolei w badaniach: [14]-[15], [16], [18], [19], [21]-[22], [25], [27]-[33], [35], [39], [40], [43], [46] nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania nityzynonu,
 - w badaniach [21]-[22], [23], [25], nie wszyscy pacjenci zostali poddani terapii nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu wątroby,
 - w badaniu [37] nie wszyscy pacjenci byli leczeni nityzynonem,
 - w badaniu [29] pacjenci byli leczeni nityzynonem po wykonaniu przeszczepu,
 - w badaniach [27], [28], [29], [33], [35], [41]-[42], [46], [50] pacjenci nie stosowali diety lub nie podano żadnych danych związanych z zastosowaniem przez pacjentów diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w badaniach [26], [30], [31] nie zdefiniowano dokładnie rodzaju zastosowanej przez pacjentów diety, w badaniu [39] tylko jeden pacjent stosował dietę,
 - w badaniu [41]-[42] pacjenci nie byli zobowiązani do stosowania diety i mogli dodatkowo przyjmować terapię nerko-zastępczą opartą na witaminie D i fosforanie,
 - w badaniach [14]-[15], [19], [29], [31], [32], [33], [39], [43], [44]-[45], [48] populacja włączono wynosiła maksymalnie 10 osób, w badaniach [16], [21]-[22], [23], [40], [49], [50]

- mieściła się ona pomiędzy 10-20 osób, w badaniach [28], [41]-[42] populacja włączona wynosiła 20-30 osób, natomiast w badaniach [17], [20], [25], [26], [27], [30], [35], [38] populację włączoną do badania tworzyło co najmniej 30 pacjentów (ale nie więcej niż 40),
- o tylko w badaniu [36] liczebność populacji włączonej do badania była wyższa niż 100 osób (N=168),
 - o tylko w badaniach [14]-[15], [43], [44]-[45], [46] analizowano wpływ zastosowanej terapii na poziom rozwoju psychomotorycznego,
 - o w badaniu [17] autorzy skupili się jedynie na wpływie zastosowanej terapii na funkcjonowanie nerek w tym głównie kanalików nerkowych,
 - o badanie [32] miało na celu określenie wpływu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na kondycje organizmu pacjentów podczas terapii nityzynonem w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I,
 - o brak danych dotyczących czasu trwania terapii i/lub okresu obserwacji stwierdzono w badaniach [13]-[17], [19], [20], [26], [29], [31]-[42], [44]-[48], [50],
 - o brak możliwości przeprowadzenia analizy przeżycia dla wszystkich badań (przeprowadzenie takiej analizy było możliwe tylko dla badań [9]-[10], [13], [34] ze względu na dostępność indywidualnych danych pacjentów).

Należy zwrócić także uwagę na fakt, iż analizowane schorzenie należy do tak zwanych chorób ultraradkich. Można przypuszczać, że bardzo niewielkie rozpowszechnienie schorzenia w populacji wpłynęło na niewielką liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych. Z tego względu zrozumiałe i akceptowalne jest, że populacja analizowana w badaniach klinicznych jest relatywnie mała (<100 osób). Pomimo powyższych ograniczeń, oceniono wiarygodność wyników porównania bezpośredniego nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny z wybranym komparatorem (najlepsze leczenie wspomagające, czyli dieta ograniczająca podaż wymienionych protein) jako średnią. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia licznych działań niepożądanych. Należy również podkreślić, że część z powyższych ograniczeń wynika z faktu, że dziedziczna tyrozydemia typu I jest chorobą ultraradką, a nie ze słabości metodyki samych badań.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanego schematu terapeutycznego.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

1. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanego u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Sytuacja ta może być tłumaczona tym, że dziedziczna tyrozydemia typu I, jak wskazują dane epidemiologiczne należy do chorób bardzo rzadko spotykanych (1:100 000-120 000) [163]. Potwierdza to również fakt, iż w Polsce zgodnie z definicją umieszczoną w załączniku nr 7 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maj 2012 [173] choroba ta zaliczana jest do grupy chorób ultrarzadkich.
2. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 75 badań o niższej wiarygodności opisane w referencjach [1]-[10], [13]-[91], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – w tym jedno badanie o niższej wiarygodności umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem samej diety [9]-[10], jedno badanie rejestracyjne [1]-[8] oraz inne badania o niższej wiarygodności [13]-[91] (prospektywne i retrospektywne badania bez grupy kontrolnej czy opisy przypadków). Zidentyfikowano również 1 badanie o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I [11]-[12] (badanie przedstawiono jedynie w celach informacyjnych).

Warto podkreślić, że **nityzynon uzyskał status leku sierociego** [175] (jako że jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji) i został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] przeprowadzonego bez grupy kontrolnej (a więc z wykorzystaniem doświadczenia klinicznego o niższej wiarygodności). Zatem, wykorzystanie badań o niższej wiarygodności w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich bądź ultrarzadkich jest dopuszczalne w momencie braku możliwości przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zamaskowaniem, ze względów etycznych. Badanie takie musi być poprawnie zaprojektowane, uwzględniać najbardziej reprezentatywną populację pacjentów, a ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa powinna opierać się na pierwszorzędowych punktach końcowych - użycie surogatów należy ograniczyć w takich badaniach do minimum [179].

3. Przeprowadzona analiza dotycząca skuteczności klinicznej wykazała, że:

- **nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) w zakresie redukcji hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym oraz redukcji występowania hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również redukcji występowania innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I, w przypadku następujących porównań:**
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia oraz pacjenci z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem - sumaryczny okres stosowania NTBC vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem; uwzględniono okres bez stosowania NTBC),
 - pacjenci z grupy wczesnego leczenia vs pacjenci nigdy nieleczeni nityzynonem,
 - pacjenci z grupy późnego leczenia - okres leczenia vs pacjenci nieleczeni nityzynonem (pacjenci z grupy późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem leczenia);
- **nityzynon podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$)** niż dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia zgonu ogółem oraz przed przeszczepem wątroby, jak również samego ryzyka przeszczepu wątroby,
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p < 0,05$) pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu po wykonaniu przeszczepu wątroby, jak również w przypadku nityzynonu podawanego w grupie wczesnego leczenia i grupie późnego leczenia (okres po rozpoczęciu terapii) w zakresie redukcji hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym oraz redukcji występowania hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również redukcji występowania innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I [9]-[10].

Ocena ryzyka względnego wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ocenianych w ramach badania [9]-[10] pomiędzy analizowanymi grupami nie jest możliwa, ponieważ w zakresie danych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa wyniki podano ogółem dla wszystkich włączonych do badania pacjentów. Ocena profilu bezpieczeństwa wykazała jednak brak wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W trakcie trwania badania [9]-[10] odnotowano 1 przypadek światłowstrętu wraz z krystalizacją rogówki, 1 przypadek bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej oraz 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l.

4. Skuteczność kliniczna nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I na podstawie wyników pochodzących z fazy głównej opisanych w referencji [1] badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] wykazała:
- **prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego** po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem: ogółem: 96%, 96%, 93%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 94%, 94%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 97%, 97%, 93%,
 - **prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby** po 1, 2 4 latach terapii nityzynonem: ogółem: 88%, 84%, 78%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 89%, 85%, 82%, w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 88%, 83%, 76%,
 - **prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgon po zakończeniu terapii nityzynonem** po 1, 2 4 latach terapii nityzynonem: ogółem: 96%, 93%, 90%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 88%, 88%, 88%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 92%, 92%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 97%, 94%, 89%,
 - **prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby** po 1, 2 4 latach terapii nityzynonem: ogółem: 9%, 9%, 9%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 8%, 11%, 17%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 94%, 92%, 92%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 9%, 10%, 13%,
 - w fazie głównej [1] wykazano **brak związku pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem a wielkością ryzyka względnego wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby**,
 - **prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym** po 1, 2 4 latach terapii nityzynonem: ogółem: 3%, 5%, 11%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-24. miesiąca życia: 1%, 1%, 1%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 24. miesiąca życia: 8%, 12%, 27%,
 - w fazie głównej [1] wykazano **istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zgonu i przeszczepu wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym bądź rozwoju samego nowotworu** w populacji ogólnej **wraz ze wzrostem wieku rozpoczęcia terapii nityzynonem**,

- w fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub przeszczepu wywołanych kryzysem porfiryicznym. Tylko jeden pacjent, u którego leczeniem nityzynonem rozpoczęto w wieku 3 miesięcy życia i trwało ono 2, 5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9 dniach.

Skuteczność kliniczna nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I na podstawie wyników pochodzących z fazy uzupełniającej opisanej w referencji [6] badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] wykazała:

- **prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego** po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem: ogółem: 94%, 94%, 94%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 93%, 93%, 93%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 93%, 93%, 93%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 96%, 95%, 95%; w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 97%, 97%, 97%; w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 95%, 95%, 95%,
- **prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby** po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem: ogółem: 84%, 79%, 75%; przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 84%, 84%, 84%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 85%, 84%, 84%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 83%, 76%, 69%; w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 88%, 88%, 70%; w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 84%, 81%, 81%,
- **prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu** po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem: ogółem: 94%, 94%, 92%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-2. miesiąca życia: 94%, 94%, 94%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-6. miesiąca życia: 90%, 90%, 86%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 6 miesiąca życia: 98%, 98%, 98%; w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 97%, 97%, 97%; w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 95%, 95%, 95%,
- **prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego** po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem: ogółem: 98%, 94%, 91%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-24. miesiąca życia: 99%, 99%, 99%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 24. miesiąca życia: 92%, 82%, 75%; w przypadku niskiej dawki nityzynonu: 94%, 94%, 86%; w przypadku rekomendowanej dawki nityzynonu: 98%, 97%, 97%,
- **prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego** po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem: ogółem: 100%, 99%, 95%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej w wieku 0-24. miesiąca życia: 100%, 99%, 99%; w przypadku terapii nityzynonem rozpoczętej po ukończeniu 24. miesiąca życia: 100%, 100%, 91%.

Ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I na podstawie danych pochodzących z badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] wykazała wystąpienie **następujących działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem**: oczne działania niepożądane (zapalenia spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki), trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia zaburzenia skóry (złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, sucha skóra) [1], [6]. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] odnotowano również wystąpienie **ciężkich działań niepożądanych** takich jak: drgawki, niewydolność wątroby, złośliwy nowotwór wątroby, przeszczepy wątroby, nowotwory wątroby, marskość wątroby [1], [6]. W ocenie autorów badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] wszystkie odnotowane ciężkie działania niepożądane były niezwiązane z zastosowaną terapią nityzynonem [1], [6].

5. W analizie klinicznej przedstawiono również wyniki wielonarodowościowego badania oceniającego efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przeprowadzone w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I (HT-1) [11]-[12]. Badanie to zostało włączone jako jedyne, gdyż autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających efektywność diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozydemii typu I ze względu na fakt, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej. Wyszukiwanie takie nie było konieczne również ze względu, iż w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem samej diety (badanie [9]-[10]).

W badaniu [11]-[12] wykazano, iż jak najwcześniej rozpoznanie dziedzicznej tyrozydemii typu I oraz szybkie wprowadzenie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgonu, należy jednak dodać, iż terapia ta tylko w nielicznych przypadkach pozwala na skuteczne kontrolowanie przebiegu choroby. Wskaźnik przeszczepów wątroby w badaniu [11]-[12] wynosił około 24%, natomiast sam zgon wynikający z niewydolności wątroby stwierdzono u około 18% pacjentów.

6. Analiza skuteczności klinicznej oraz ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu dokonana na podstawie pozostałych badań o niższej wiarygodności [13]-[91] była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej.

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu, przeprowadzona na podstawie referencji [96]-[108], [111] była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej, jak i wynikami pochodzącymi z pozostałych badań o niższej wiarygodności i wykazała, że działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie działania niepożądane oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią.
8. Na podstawie informacji płynących z opracowań (badań) wtórnych [109]-[113], które w głównej mierze opierały się na wynikach badania o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] można wnioskować o skuteczności nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I oraz towarzyszących jej komplikacji takich jak: niewydolność wątroby, nowotwór wątrobowo-komórkowy czy kryzys porfiryrczny.
9. **Podsumowując, nityzynon podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skuteczniejszym od najlepszego leczenia wspomagającego (rozumianego w tym przypadku jako zastosowanie diety ograniczającej podaż wymienionych protein) w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, co obrazuje całkowita eliminacja potrzeby hospitalizacji pacjentów z powodu ostrych powikłań przebiegu choroby. Lek ten przyczynia się również do zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby, czy rozwoju u nich niewydolności wątroby. Nityzynon redukuje również skutecznie ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz kryzysu porfiryrcznego. Zastosowanej terapii oprócz wysokiej skuteczności towarzyszy także dobry profil bezpieczeństwa.**

Warto również mieć na uwadze fakt, iż **nityzynon uzyskał status leku sierocego** [175] (jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji) i został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [1]-[8] bez grupy kontrolnej (a więc z wykorzystaniem doświadczenia klinicznego o niższej wiarygodności).

Nityzynon jest obecnie jedynym lekiem stosowanym oraz rekomendowanym do podawania w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I. Bez możliwości leczenia nityzynonem jedynym sposobem terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I jest leczenie paliatywne. Biorąc pod uwagę bardzo nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych oraz brak terapii alternatywnych wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej technologii lekowej. Korzyści kliniczne, wynikające z zastosowania nityzynonu, przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne [badania z grupą kontrolną: RCT]

Brak

B. Badania o niższej wiarygodności [badanie non-RCT, badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne, opisy przypadków]

Badanie o akronimie NTBC Study (badanie rejestracyjne; bez grupy kontrolnej):

- [1] Badanie 1999 010 01 (protokół badania udostępniony przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file)
- [2] Holme E., Lindstedt S., Lock E.A. Treatment of tyrosinemia type I with an enzyme inhibitor (NTBC). *Int Pediatr* 1995; 10: 41-43.
- [3] Lindstedt S., Holme E., Lock E.A., i wsp. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340: 813-817.
- [4] Holme E., Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3- cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 507-517.
- [5] Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr*. 1995; 7: 726-32.
- [6] Badanie 2001 010 95 (protokół badania udostępniony przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
- [7] Holme E., Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000; 4: (805-814).
- [8] Holme E., van Spronsen F.J. Tyrosinemia type I. Publication of workshop results, Rimini 2004. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB).

Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) z prowincji Quebec (nityzynon + dieta vs dieta):

- [9] Larochelle J., Alvarez F., Bussières J.F., i wsp. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab* 2012; 13. [Epub ahead of print].
- [10] Alvarez F., Bussières J.-F., Dallaire L., i wsp. Nitisinone (NTBC) treatment hepatorenal tyrosinemia In Quebec. *J. Inherit Metab Dis*. 2005; SUPPL. 1: 49.

Badanie oceniające stosowanie jedynie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I (bez grupy kontrolnej)

- [11] van Spronsen F.J., Thomasse Y., Smit G.P., i wsp. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994; 20: 1187-1191.
- [12] van Spronsen F.J., Smit G.P.A., Wijburg F.A., i wsp. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 111-114.

Badania retrospektywne

- [13] Masurel-Paulet A., Poggi-Bach J., Rolland M.-O., i wsp. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: Long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 81-87 (publikacja pełnotekstowa + supplement).
- [14] De Laet C., Terrones Munoz V., Jaeken J., i wsp. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type 1. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 962-964.
- [15] De Laet C., Terrones Munoz V., Carliel C., Goyens Ph. Relationship between phenylalaninemia and neuropsychological outcomes of NTBC-treated patients with tyrosinemia I. *J Inherit Metab Dis*. 2007; SUPPL. 1: 23.
- [16] Arora N., Stumper O., Wright J., i wsp. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 54-57.

- [17] Santra S., Preece M.A., Hulton S.-A. McKiernan P.J. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 399-402.
- [18] Azzouz H., Ben Chehida A., Ben Romdhane M., i wsp. Management of type I tyrosinemia: A Tunisian experience. *J Inherit Metab Dis* 2010; SUPPL. 1: S24.
- [19] Campos T.A., Rodrigues E., Soares S., i wsp. Tyrosinemia type 1 pre and post nitisinone: A portuguese center experience. *J Inh Metab Dis* 2011: SUPPL. 3: S82.
- [20] Couce M.L., Dalmau J., del Toro M., i wsp. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int* 2011; 53: 985-989.
- [21] Bartlett D.C., Preece M.A., Holme E., i wsp. Plasma succinylacetone is persistently raised after liver transplantation in tyrosinaemia type 1. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(15): 15–20.
- [22] Bartlett D.C., Newsome P.N., Preece M.A., i wsp. Plasma succinylacetone is raised after liver transplantation for tyrosinaemia type 1 and associated with reduced porphobilinogen synthase activity suggesting it is functional. *Pediatr Transplant* 2011; SUPPL.1: 83.
- [23] Mohan N., McKiernan P., Preece M.A., i wsp. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr*, 1999; SUPPL. 2: S49-S54.
- [24] Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ i wsp. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014; 1–8.
- [25] Bartlett D.C., Lloyd C., Mirza D., i wsp. Nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and is associated with improved post-transplant renal tubular function. *Hepatology* 2010; SUPPL. 1: 1030A-1031A.
- [26] Del Toro M., Couce M.L., AldamizL., i wsp. Hereditary tyrosinaemia type I: Data of a Spanish registry. *J Inherit Metab Dis* 2010; SUPPL. 1: S27.
- [27] Halac U., Herzog D., Mitchell G.A., i wsp. Children transplanted for hereditary type I tyrosinemia: Long term outcome for liver and kidney. *Hepatology* 2011; SUPPL. 1: 705A.
- [28] Dehghani S.M., Bahador A., Nikeghbalian S., i wsp. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: A single center experience. *Pediatr Transplant* 2011; SUPPL. 1: 48.
- [29] Gozzini S., Sharif K., Gissen P. i wsp. Tyrosinemia type I in the Nitisinone era: Which factors can predict hepatocellular cancer?. *Pediatr Transplant* 2011: SUPPL. 1: 119.
- [30] McKiernan P.J., Bartlett D., Mirza D., i wsp. The impact of nitisinone treatment on the need for and outcome of orthotopic liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; SUPPL. 1: E112. A.
- [31] McKiernan P.J., Preece M.A., Daly A., i wsp. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia type 1 diagnosed by selective neonatal screening in the nitisinone ERA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; SUPPL. 1: E189. B.
- [32] Herrero M., Cortés P., Moráis A., i wsp. Effectiveness of specific nutritional support in patients with tyrosinemia type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; SUPPL. 2: E183.
- [33] Murcia F.J., Vazquez J., Gamez M., i wsp. Liver transplantation in type I tyrosinemia. *Transplant Proc* 1995; 27: 2301-2302.
- [34] Raimann E., Cornejo V., Arias C. i wsp. [Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC)]. *Rev Med Chil*. 2012 Feb;140(2):169-75.
- [35] Pawaskar MS, Kudalkar KV, Jalan AB i wsp. Clinical and biochemical spectrum of tyrosinemia type 1 and outcome in patients from India and Pakistan. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014; 37(1): S77.
- [36] Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9(107): 1–16.
- [37] Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L. i wsp. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol*. 2014; 13(2):265-272
- [38] Aktuglu Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E i wsp. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: Twenty year single-center experience. *Pediatrics International*. 2014 Sep 15.

- [39] Kostovski A, Zdraveska N, Konstantopoulou V. Patients with tyrosinemia type I and first experience with nitisinone treatment in Macedonia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012; 35(1): S26.

Badanie prospektywne

- [40] Koelink C.J.L., van Hasselt P., van der Ploeg A., i wsp. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer? *Molec Genet and Metab* 2006; 89: 310-315.
- [41] El-Karaksy H., Fahmy M., El-Raziky M., i wsp. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: Clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7: 224-231.
- [42] El-Karaksy H., El-Raziky M., El-Koofy N., i wsp. Clinical study of hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt. *Hepatol Int* 2011 5: 323.
- [43] Pohorecka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacka M., i wsp. Attention deficit in the patients with tyrosinemia type 1. *J Inherit Metab Dis* 2010; SUPPL. 1: S24.
- [44] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., i wsp. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- [45] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., i wsp. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.
- [46] Van Hasselt P.M., Bendadi F., Visser G., i wsp. Does treatment with NTBC affect cognitive functioning in tyrosinemia type 1? *Molec Genet Metab* 2009; 98: 28.
- [47] Bendadi F, de Koning TJ, Visser G. i wsp. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr*. 2014; 164(2): 398–401.
- [48] Joshi SN., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr*. 2004; 24: 259-65.
- [49] Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 13-16.
- [50] Polyakova SI, Jourkova N, Varichkina M. i wsp. The regression of liver cirrhosis in tyrosinemia type 1 patients with NTBC treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013; 36(2): S155–S156.

Opisy przypadków

- [51] Jitraruch S., Treepongkaruna S., Teeraratkul S., i wsp. Long-Term outcome of living donor liver transplantation in a Thai boy with hereditary tyrosinemia type I: A case report. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 1276-1280.
- [52] Nobili V., Jenkner A., Francalanci P., i wsp. Tyrosinemia type 1: Metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. *Pediatrics* 2010; 126: e235-e238.
- [53] El-Karaksy H., Rashed M., El-Sayed R., i wsp. Clinical practice :NTBC therapy for tyrosinemia type 1: How much is enough? *Eur J Pediatr* 2010; 169: 689-693.
- [54] Schlump J.-U., Perot C., Ketteler K., i wsp. Severe neurological crisis in a patient with hereditary tyrosinaemia type I after interruption of NTBC treatment. *J Inherit Metab Dis* 2008; SUPPL 2: S223-S225.
- [55] André N., Roquelaure B., Jubin V., Ovaert C. Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 103-106.
- [56] Crone J., Möslinger D., Bodamer O.A., i wsp. Reversibility of cirrhotic regenerative liver nodules upon NTBC treatment in a child with tyrosinaemia type I. *Acta Paediatr* 2003; 92: 625-628.
- [57] Ahmad S., Teckman J.H., Lueder G.T. Corneal opacities associated with NTBC treatment. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 266-268.
- [58] Vanden Eijnden S., Blum D., Clercx A., i wsp. Cutaneous porphyria in a neonate with tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 503-506.
- [59] Sass J., Skladal D. Elevated plasma bile acid concentrations in two sisters with tyrosinaemia type I. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 91-93.

- [60] Ros J., Vilaseca M.A., Lambruschini N., i wsp. NTBC as palliative treatment in chronic tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 665-666.
- [61] Depetris-Boldini C., Galetto R., Videla M.P., de Kremer R. Increased excretion of coproporphyrin I in a patient with hereditary tyrosinaemia type I: Relevant changes with NTBC treatment. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 227-230.
- [62] Pronicka E., Rowinska E., Bentkowski Z., i wsp. Treatment of two children with hereditary tyrosinaemia type I and long-standing renal disease with a 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor (NTBC). *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 234-238.
- [63] Bird S., Miller N.J., Collins J.E., Rice-Evans C.A. Plasma antioxidant capacity in two cases of tyrosinaemia type 1: One case treated with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 123-126.
- [64] Gibbs T.C., Payan J., Brett E.M., i wsp. Peripheral neuropathy as the presenting feature of tyrosinaemia type I and effectively treated with an inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1993; 56: 1129-1132.
- [65] Pichkur N.O., Olkhovych N.V., Gorovenko N.G., i wsp. A case of the tyrosinemia type I in Ukraine: experience and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.
- [66] Sameera S., Hanan B.N., Niran A.N. Treating tyrosinemia type I: experience from Kuwait. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.
- [67] Derks T.G.J., van Rijn M., De Boer F. i wsp. Hypophenylalaninemia in a newborn identified after newborn bloodspot screening (NBS) for Tyrosinemia type I (TYR1). *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S82.
- [68] Bruel A., Caldari D., Le Francois T., i wsp. Hepatosplenomegaly revealing tyrosinemia type 1. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S82.
- [69] Alobaidy H.A., Yahya N.A., Said R.M. Tyrosinemia type 1: Clinical and biochemical analysis of cases with poor treatment outcome. *Jordan Med J* 2011; 45: 205-212.
- [70] Shteyer E., Simanovsky N., Koplewitz B., Korman S.H. Multiple hepatic lesions in a girl with tyrosinemia: Not always hepatocellular carcinoma. *J Pediatr* 2011; 158: 513-513.e1.
- [71] Van Spronsen F.J., Bijleveld C.M.A., Van Maldegem B.T., Wijburg F.A. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 90-93.
- [72] Mowszet K., Gradowska W., Sykut-Cegielska J., i wsp. Severe coagulopathy a cause of death of 11-month old child with type 1 of tyrosinemia. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 401-404.
- [73] Crone J., Huber W.D., Möslinger D., i wsp. Tyrosinemia type I - Clinical and biochemical symptoms of three infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148: 1001-1005.
- [74] Schauwvlieghe P.-P., Jaeken J., Kestelyn P., Claerhout I. Confocal microscopy of corneal crystals in a patient with hereditary tyrosinemia type I, treated with NTBC. *Cornea* 2012; 0: 1-4.
- [75] Souza C.F.M., Miguel D., Vairo F., i wsp. Tyrosinemia type I in Southern Brazil: experience, limitations and outcomes. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 33-34.
- [76] Bay L., Eiroa H.D. Regression of liver nodules in two patients with tyrosinemia type I in treatment with NTBC. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 31-32.
- [77] Vairo F., Netto C.B.O., Bittar C.M., i wsp. Tyrosinemia type I in Southern Brazil: experience, limitations and outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2010; SUPPL. 1: S30.
- [78] Płonka J., Szczepanik B. Rozwój dziecka z tyrozinemią typu I – postępowanie farmakologiczne i dietetyczne. *Lekarz*. 2006; 7-8: 72-76.
- [79] Atkinson S., Blanc A., Lebel D., i wsp. Risk of drug interactions among children accessing drugs through health Canada's Special Access Programme. *Can J Hosp Pharm* 2007; 60: 114-120.
- [80] Cassiman D., Zeevaert R., Holme E., i wsp. A model mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (tyrosinemia type I): case report. *Orph J Rate Dis*. 2009; 4: 1-6.

- [81] Nobili V., Vento S., Dionisi C., i wsp. Acute liver failure as presenting feature of tyrosinemia type 1 in a child with primary HH-6 infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 338-339.
- [82] Šebová C., Behúlová D., Fabriciová K., i wsp. Tyrosinemia type I- case report. Poster to be presented on congress "Slovak and Czech metabolic days" in May 2010.
- [83] Barkaoui E., Debray D., Habès D., i wsp. Favorable outcome of hereditary tyrosinemia type 1 induced liver failure with NTBC treatment. *Arch Pediatr* 1999; 6: 540-544.
- [84] McKiernan P., Baumann U., Preece M.A., i wsp. Should we monitor lectin reactive alpha-fetoprotein in children with tyrosinaemia type 1. *J Inher Metab Dis* 2005; SUPPL. 1: 58.
- [85] Del Toro M., Arranz J.A., Riudor E., i wsp. Long term follow up of six tyrosinemic patients treated with NTBC. *J Inher Metab Dis*. 2005 ; SUPPL. 1: 60.
- [86] Sweeney B, Connolly G, McLoughlin L i wsp. Absence of urinary succinylacetone in an infant with hereditary tyrosinaemia type 1. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014; 37(1), S77.
- [87] Kagnici M, Kose M, Canda E i wsp. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia, a case report. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013; 36(2): S159.
- [88] Sadeq SA, Bin Nakhi H, Al Naqeeb N. Treating tyrosinemia type 1: Experience from Kuwait. *Archives of Disease in Childhood*. 2012; 97: A432.
- [89] Mohamed S, Kambal MA, Al Jurayyan NA. i wsp. Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy. *BMC Research Notes*. 2013, 6(362): 1–4.
- [90] Maiorana AM, Malamisura M, Emma F. i wsp. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 113(3): 188–193.
- [91] Maiorana AM, Emma FE, Deodato FD. Tyrosinemia type 1: Early effect of ntbc on renal tubular function. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012; 35(1): S25.

C. Badania nieopublikowane

- [92] Study of NTBC for tyrosinemia I.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004443?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=4>, sierpień 2012.
- [93] Phase II study of the enzyme inhibitor NTBC for tyrosinemia type I
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004333?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=5>, sierpień 2012.
- [94] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320084>
- [95] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02323529>

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [96] Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin®.
- [97] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Orfadin®.

FDA

- [98] Highlights of prescribing information Orfadin® (nitisinone) capsules, luty 2015.
- [99] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm342976.htm>, luty 2015.

Inne źródła danych

- [100] Lock EA., Smith LL. The role of mode of action studies in extrapolating to human risks in toxicology. *Toxicol Lett*. 2003; 140-141: 317-322.
- [101] Lock E.A., Ellis M.K., Gaskin P., i wsp. From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 498-506.
- [102] Mitchell GA., Russo P., Dubois J., Alvarez F. Tyrosinemia. *Liver Disease in Children, Second Edition* 2001: 665-683.

- [103] Spira J., King D. Nitisinone Safety Update. May 2004. Dokument udostępniony przez Zamawiającego opracowanie (Swedish Orphan International AB) Nr 2004 010 479.
- [104] Schauwvlieghe PP, Jaeken J, Kestelyn P. Confocal microscopy of corneal crystals in a patient with hereditary tyrosinemia type I, treated with NTBC. *Cornea*. 2013; 32(1): 91–94.
- [105] Wisse RP; Wittebol-Post D, Visser G. Corneal depositions in tyrosinaemia type I during treatment with Nitisinone. *BMJ Case Rep*. 2012.
- [106] Zubarioglu T, Aktuglu Zeybek C, Kiykim E. Streptococcus pneumoniae septicemia in two tyrosinemia type 1 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014; 37(1): S79.
- [107] Garcia Segarra N, Roche S, Benoist JF. Therapeutic dosages of nitisinone and hypertyrosinemia could be safe for the human fetus. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012; 35(1): S25.
- [108] Bulut FD, Kor D, Onenli-Mungan N. Tyrosinemia type 1 and neurogenic crisis: A case report. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012; 35(1): S26.

E. Opracowania (badania) wtórne

- [109] Santra S., Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008 9:7 (1229-1236).
- [110] National Horizon Scanning Centre. Nitisinone for hereditary tyrosinaemia type 1 (HT-1) - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2004.
- [111] EMA Scientific Discussion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000555/WC500049192.pdf, luty 2015.
- [112] Australian Public Assessment Report for Nitisinone. Styczeń 2011. <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-nitisinone>, luty 2015
- [113] Leonard J. Expert report on the clinical documentation of Orfadin® (nitisinone) 2, 5 and 10 mg hard capsules for the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1 in children. Dokument udostępniony przez Zamawiającego opracowanie (Swedish Orphan International AB) Nr 2001 010 096.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [114] Thorat C., Xu K., Freeman S.N., Bonnel R.A. What the orphan drug act has done lately for children with rare diseases: A 10-year analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 516-521.
- [115] Fernandez-Llamazares C.M., Serrano M.L. Manrique-Rodríguez S, Sanjurjo-Sáez M. Setting up an emergency stock for metabolic diseases. *Clin Ter* 2010; 161: 523-528.
- [116] Li S., Yuan W., Yang P., i wsp. Pharmaceutical crops: An overview. *Pharm Crops* 2010; 1: 1-17.
- [117] Hansen K., Horslen S. Metabolic liver disease in children. *Liver Transplant* 2008; 14: 391-411.
- [118] Wilson C.J., Van Wyk K.G., Leonard J.V. Phenylalanine supplementation improves the phenylalanine profile in tyrosinaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2000 23:7 (677-683).
- [119] Willis M.S., Basinger A.A., Fan Z., i wsp. Hepatosplenomegaly in an 8-month-old child. *Lab Med* 2006; 37: 665-669+695.
- [120] Paradis K., Weber A., Seidman EG. Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinemia. The Quebec Experience. *Am J Hum Genet* 1990 47: 338-342.
- [121] Stolk P., Heemstra H.E., Leufkens H.G., i wsp. No difference in between-country variability in use of newly approved orphan and non- orphan medicinal products - A pilot Study. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 27.
- [122] Schlune A., Thimm E., Herebian D. Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2012; 1-6.
- [123] Schlune A., Thimm E., Herebian D. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.
- [124] Karnik D., Thomas N., Eapen C.E., i wsp. Tyrosinemia type I: A clinico-laboratory case report. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 929-932.

- [125] Chabaa L., Dahri S., Talbaoui H., i wsp. Moroccan patients with congenital tyrosinemia type 1: experience of Children's Hospital of Rabat. *J Inher Metab Dis* 2005; SUPPL. 1: 59.
- [126] Ashorn M., Pitkänen S., Salo M.K., Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Pediatr Drugs* 2006; 8: 47-54.
- [127] McKiernan P.J. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs* 2006; 66: 743-750.
- [128] D'Eufemia P., Celli M., Tetti M., i wsp. Tyrosinemia type I: long-term outcome in a patient treated with doses of NTBC lower than recommended. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 819.
- [129] [No authors listed] Nitisinone. Ntbc, Orfadin. *Drugs* 2002; 3: 139-40.
- [130] Rodeck B., Baumann U. Tyrosinemia type I. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152: 1095-1100.
- [131] Kvittinger EA. Tyrosinemia Type I – an Update. *J Inher Metab Dis* 1991 14: 554 – 562.
- [132] Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med*. 1996 Oct;19(5):311-6.
- [133] Russo P.A., Mitchell G.A., Tanguay R.M. Tyrosinemia: A review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 212-221.
- [134] Sepulveda B. Doyle J. Orphan drug access in medicare plans in the United States. *Value in Health* 2011; 14: A337.
- [135] Van Spronsen F.J. Tyrosinemia type I: A little herbicide with amazing results. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde* 2003; 28: 309-312.
- [136] Castello F., Riudor E., Arranz J.A., i wsp. Hereditary tyrosinemia type I: Response to treatment with NTBC. *Pediatr Catalana* 2000; 60: 70-75.
- [137] Graul A.I. The year's new drugs. *Drug N Perspect* 2003; 16: 22-39.
- [138] [No authors listed] Nitisinone. Type 1 tyrosinemia: An effective drug. *Prescrire Int* 2007; 16: 56-58.
- [139] Bonifazi E. Acrolocated papular dermatitis in a child with tyrosinemia I. *Eur J Pediatr Dermatol* 2009; 19: 242
- [140] [No authors listed] Treatment of type 1 tyrosinemia: Orfadin®. *Act Pharm* 2007; 462: 96.
- [141] [No authors listed] Orphan drug: Nitisinone for the treatment of tyrosinemia. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2005; 145: 26-27.
- [142] Gensthaler B.M., Gräfe K.A. New on the market: Nitisinone and paricalcitol. *Pharmazeutische Zeitung* 2005; 150: 40-41.
- [143] Spada M. Hepatorenal tyrosinemia. *Medecine et Chirurgie Digestives* 1999; 28: 237-239.
- [144] Bzduch V. Miedzynarodné Sympózium tyrozynémii I typu Štokholm 16-17. 4. 2007. *Pediatrics* 2007; 2: 223-224.
- [145] Raimann E., Cornejo V., Arias C., i wsp. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil* 2012; 140: 169-175.
- [146] Del Hoyo Gil L., Serrano Garote O., Ferrari Piquero J.M. NTBC in the treatment of type I tyrosinemia: A case report. *Farm Hosp* 1997; 21: 324-326.
- [147] Vildamos J.R., Buscà V., Ferri N.L., i wsp. Evolución de un caso de tirosinemia crónica tipo I tratado con NTBC. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 305-309.
- [148] Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH. i wsp. Clinical and para clinical findings in the children with tyrosinemia referring for liver transplantation. *International Journal of Preventive Medicine*. 2013; 4(12):1380-1385.
- [149] McKiernan PJ. Nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type i. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013; 1(6): 491–497.
- [150] Polyakova S, JerdevK, Tcygina E i wsp. Rickets and bone density in late diagnosed patients with tyrosinemia type 1. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013; 36(2): S156.
- [151] Pohorecka M, Biernacka M, Jakubowska-Winecka A. i wsp. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2012; 18(3): 96–100.
- [152] Malik S.M., Weinman J.W. Barriers to and facilitators for treatment adherence among patients with HT1: A qualitative study of health care professionals perspectives. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013; 36 (2): SUPPL. 1(S338).

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [153] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, luty 2015.
- [154] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej

- ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [155] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org/training/cochrane-handbook, luty 2015.
- [156] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [157] Analiza Problemu Decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fentyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. marzec 2015 roku.
- [158] Rogaszewska M. Tyrozynemia typu I – rozpoznawanie, leczenie i opisy przypadków. *Klin Pediatr* 2000; 8: 6-7.
- [159] Roy A., Finegold M.J. Hepatic neoplasia and metabolic diseases in Children. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 731-746.
- [160] Opis metody dotyczącej przeprowadzenia meta-analizy badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej): synteza ilościowa z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. meta-analiza proporcji), http://www.statsdirect.com/help/default.htm#meta_analysis/proportion.htm, luty 2015.
- [161] Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May15;142C(2):121-6.
- [162] Sniderman King L., Trahms C., Scott CR. Tyrosinemia Type 1. 2006 Jul 24 [Updated 2014 Jul 17]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, i wsp., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/> (stan na 10.03.2015).
- [163] Iwańczak F., Śmigiel R. Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. *Gastroenterologia Polska*. 2004, 11(4): 375-383.
- [164] <http://rarediseases.about.com/od/rarediseaseset/a/tyrosinemia.htm> (stan na 10.03.2015).
- [165] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3494&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Tyrosinemia-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Tyrosinemia-type-1&title=Tyrosinemia-type-1&search=Disease_Search_Simple (stan na 10.03.2015).
- [166] Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Feb 15;157(1):3-32.
- [167] McKiernan P. Tyrosinemia. November 2009 (materiały dostarczone przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International).
- [168] [No authore listed] Analiza kosztów w tyrozynemii typu pierwszego w Polsce w roku 2006. Warszawa 2007.
- [169] [No authore listed] Wyniki badania kwestionariuszowego obejmującego wszystkich żyjących w Polsce pacjentów chorych na tyrozynemię typu I, przyjmujących nityzynon. Pani prof. Jolanta Sykut-Cegielska z Kliniki Chorób Metabolicznych Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka".
- [170] Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- [171] [No authore listed] Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. *NORD Guides for Physicians #1*. <http://nordphysicianguides.org/> (stan na 10.03.2015).
- [172] Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A. Recommendations and management of type I hereditary or hepatorenal tyrosinemia; *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 279.e1-4.
- [173] Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [174] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_Orfadin.cfm, (stan na 10.03.2015).
- [175] Public summary of opinion on orphan designation nitisinon for the treatment of tyrosinaemia type 1. 22 marca 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006237.pdf (stan na 10.03.2015).
- [176] Al-Dhalimi M., Overturf K., Finegold M., Grompe M. Long-term therapy with NTBC and tyrosine restricted diet in a murine model of the hereditary tyrosinemia type I. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 38–45.
- [177] Grompe M., Overturf K., Al-Dhalimy M. Finegold M. Therapeutic trials in the murine model of hereditary tyrosinaemia type I: A progress report. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 518-531.

-
- [178]** HAS, Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/orfadin_ct_4515.pdf, (stan na 10.03.2015).
- [179]** Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W., Pasierski T. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności w Polsce. *Lek w Polsce* 22; 312: 26-33.
- [180]** Analiza ekonomiczna opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych o niższej wiarygodności, opracowań (badań) wtórnych oraz dodatkowych publikacji oceniających profil bezpieczeństwa) stosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).	43
Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z tyrozynią typu I (HT-1).	45
Tabela 3. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).	46
Tabela 4. Hospitalizacje związane z ostrymi komplikacjami dziedzicznej tyrozynemii typu I – iloraz współczynników wystąpienia hospitalizacji [9].	54
Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy późnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].	59
Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].	60
Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego i późnego leczenia nityzynonem (łącznie) w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].	61
Tabela 8. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem oraz przed, jak i po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia do grupy późnego leczenia[9].	62
Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy późnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].	62
Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].	63
Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego i późnego leczenia nityzynonem (łącznie) w porównaniu do grupy nigdy nieleczonej [9].	63
Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy późnego leczenia nityzynonem [9].	64
Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zaobserwowane w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I zakwalifikowanych do badania [9].	65
Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem przyjmowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1].	72
Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2., 4. i 6. roku terapii nityzynonem przyjmowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [6].	73
Tabela 16. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2., 4. i 6. roku terapii nityzynonem przyjmowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> - subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].	73

Tabela 17. Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) - faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1].....	74
Tabela 18. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [6].	74
Tabela 19. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].....	75
Tabela 20. Prawdopodobieństwo przeżycia po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny włączając zgon po zakończeniu terapii w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) [1].	75
Tabela 21. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1].	76
Tabela 22. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem a ryzykiem względnym wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I - faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1].	77
Tabela 23. Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [6].....	77
Tabela 24. Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wątroby wywołanego jej niewydolnością po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) - subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].....	78
Tabela 25. Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz wystąpienia zgonu lub przeszczepu wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1].	78
Tabela 26. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a ryzykiem względnym rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I - faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1].	79
Tabela 27. Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [6].	79
Tabela 28. Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [6].	80
Tabela 29. Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) – faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [6].	81
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu o akronimie <i>NTBC Study</i> , faza główna [1] i uzupełniająca [6].	82
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podczas terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę	

ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w badaniu o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna [1] i faza uzupełniająca [6].	83
Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane podczas terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w badaniu o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna [1] i faza uzupełniająca [6].	86
Tabela 33. Charakterystyka badania oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania jedynie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [11]-[12].	98
Tabela 34. Szansa przeżycia pacjentów ze wszystkimi fenotypami HT-1 w zależności od zastosowanego leczenia [96].	99
Tabela 35. Ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie dziedzicznej tyrozydemii typu I [11].	100
Tabela 36. Ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu symptomów dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) w populacji pacjentów poddanych terapii przy użyciu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [11].	100
Tabela 37. Częstość oraz przyczyny wystąpienia zgonów w populacji pacjentów biorących udział w badaniu oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I [11].	101
Tabela 38. Częstość oraz przyczyny wystąpienia przeszczepów wątroby w populacji pacjentów biorących udział w badaniu oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I [11].	101
Tabela 39. Częstość oraz przyczyny wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby w populacji pacjentów biorących udział w badaniu oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I [11], [12].	102
Tabela 40. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych, które wystąpiły w związku z zastosowaniem nityzynonu (Orfadin® 2 mg, 5 mg, 10 mg) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [96].	103
Tabela 41. Dane dotyczące liczby pacjentów włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) w opracowaniu [111].	105
Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane określone, jako prawdopodobnie związane z stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [111].	105
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane niezwiązane ze stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [111].	106
Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane niezwiązane ze stosowaniem nityzynonu w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [111].	108
Tabela 45. Najczęściej występujące działania niepożądane w badaniu owartym bez grupy kontrolnej, N=207 [98].	110
Tabela 46. Liczba pacjentów, czas trwania terapii, wiek rozpoczęcia terapii oraz średnia dawka nityzynonu [103].	111
Tabela 47. Przyczyny wystąpienia zgonu – liczba i odsetek pacjentów [103].	112
Tabela 48. Przyczyny przeszczepu wątroby – liczba i odsetek pacjentów [103].	112
Tabela 49. Częstość (liczba) występowania poszczególnych działań niepożądanych w tym ciężkich działań niepożądanych w okresie: 1991 rok - 31 grudnia 2001 roku oraz 1 stycznia 2002 roku - 31 grudnia 2003 roku [103].	114

Tabela 49. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typ I (HT-1).	168
Tabela 50. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typ I (HT-1) (data ostatniego wyszukania: 16.02.2015 roku)...	169
Tabela 51. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) (data ostatniego wyszukania: 16.02.2015 roku).	171
Tabela 52. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I.	175
Tabela 53. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza główna [1]-[5] (opracowano na podstawie referencji [1]).	178
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza główna [1]-[5] (opracowano na podstawie referencji [1]).	179
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza główna [1]-[5] (opracowano na podstawie referencji [1]). Objawy choroby oraz wiek ich wystąpienia.	179
Tabela 56. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza uzupełniająca [6]-[8] (opracowano na podstawie referencji [6]).	180
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza uzupełniająca [6]-[8] (opracowano na podstawie referencji [6]). Liczba pacjentów, płeć oraz rodzaj przyjmowanej dawki z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii.	181
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza uzupełniająca [6]-[8] (opracowano na podstawie referencji [6]). Wiek (lata), rodzaj przyjmowanej dawki z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii.	181
Tabela 59. Charakterystyka prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do zastosowania samej diety w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [9]-[10].	182
Tabela 60. Charakterystyka prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [11]-[12].	183
Tabela 61. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [13].	183
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [13].	184

Tabela 63. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [14]-[15].	184
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [14]-[15] (na podstawie referencji [14]).	185
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [14]-[15] (na podstawie referencji [14]).	185
Tabela 66. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [16].	186
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [16].	186
Tabela 68. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [17].	187
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [17].	187
Tabela 70. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [18].	188
Tabela 71. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [19].	188
Tabela 72. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [20].	189
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [20].	190
Tabela 74. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [21]-[22].	191
Tabela 75. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [23].	191
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [23].	192
Tabela 77. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [24], [25].	192
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [24], [25].	193

Tabela 79. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [26].	193
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [26]. ..	194
Tabela 81. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [27].	194
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [27].	195
Tabela 83. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [28].	195
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [28].	196
Tabela 85. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [29].	196
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [29].	196
Tabela 87. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [30].	197
Tabela 88. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [31].	197
Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [31]. ..	198
Tabela 90. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [32].	198
Tabela 91. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [33].	198
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [33].	199
Tabela 93. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [34].	199
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [34].	200
Tabela 95. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z Indii i Pakistanu z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [35].	201
Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z Indii i Pakistanu z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [35].	201
Tabela 97. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [36].	202
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [36].	203
Tabela 99. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [37].	203
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [37].	204

Tabela 101. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozinemii typu I [38].	204
Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozinemii typu I [38].	205
Tabela 103. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozinemii typu I [39].	206
Tabela 104. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [40].	206
Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [40].	207
Tabela 106. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [41]-[42].	208
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [41]-[42] (na podstawie referencji [41]).	209
Tabela 108. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [43].	209
Tabela 109. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [44]-[45].	210
Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [44]-[45] (na podstawie referencji [44]).	210
Tabela 111. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [46]-[47].	210
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie białka w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [46]-[47] (na podstawie referencji [47]).	211
Tabela 113. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [48].	212
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [48].	212
Tabela 115. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [49].	213
Tabela 116. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [49].	214
Tabela 117. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [50].	214
Tabela 118. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [51].	214

Tabela 119. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [51].	215
Tabela 120. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [52].	215
Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [52].	216
Tabela 122. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [53].	216
Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [53].	217
Tabela 124. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [54].	217
Tabela 125. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [54].	217
Tabela 126. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [55].	218
Tabela 127. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [55].	218
Tabela 128. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [56].	218
Tabela 129. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [56].	219
Tabela 130. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [57].	219
Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [57].	219
Tabela 132. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [58].	219
Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [58].	220
Tabela 134. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [59].	221
Tabela 135. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [60].	221
Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [60].	221
Tabela 137. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [61].	222
Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [61].	222
Tabela 139. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [62].	223

Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [62].	223
Tabela 141. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [63].	224
Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [63].	224
Tabela 143. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [64].	224
Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [64].	225
Tabela 145. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [65].	225
Tabela 146. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [65].	225
Tabela 147. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [66].	226
Tabela 148. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [66].	226
Tabela 149. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [67].	226
Tabela 150. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [67].	227
Tabela 151. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [68].	227
Tabela 152. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [68].	227
Tabela 153. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [69].	227
Tabela 154. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [69].	228
Tabela 155. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [70].	228
Tabela 156. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [70].	229
Tabela 157. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [71].	229
Tabela 158. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [71].	230
Tabela 159. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [72].	230

Tabela 160. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [72].	230
Tabela 161. Charakterystyka opis przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [73].	230
Tabela 162. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [73].	231
Tabela 163. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [74].	231
Tabela 164. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [74].	232
Tabela 165. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [75].	232
Tabela 166. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [75].	232
Tabela 167. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [76].	233
Tabela 168. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [76].	233
Tabela 169. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [77].	233
Tabela 170. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [77].	234
Tabela 171. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [78].	234
Tabela 172. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [78].	234
Tabela 173. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania leków nielicencjonowanych [79].	235
Tabela 174. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania leków nielicencjonowanych[80].	236
Tabela 175. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [80].	236
Tabela 176. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [81].	237
Tabela 177. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [81].	237
Tabela 178. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [82].	238
Tabela 179. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [82].	238
Tabela 180. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [83].	239

Tabela 181. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [83].	239
Tabela 182. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [84].	240
Tabela 183. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [84].	240
Tabela 184. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [85].	240
Tabela 185. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [85].	241
Tabela 186. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania w leczeniu pacjentki z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [86].	241
Tabela 187. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentki z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [87].	241
Tabela 188. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [88].	242
Tabela 189. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [89].	242
Tabela 190. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [89].	242
Tabela 191. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [90]–[91].	243
Tabela 192. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [91].	244
Tabela 193. Charakterystyka badań nieopublikowanych [92], [93], [94], [95].	245
Tabela 194. Charakterystyka prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [40]–[45], [48]–[50].	247
Tabela 195. Charakterystyka retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [13]–[39].	251
Tabela 196. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozinemii typu I (HT-1) (badania obserwacyjne - prospektywne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej) [40]–[50].	262
Tabela 197. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozinemii typu I (HT-1) (obserwacyjne badania retrospektywne) [13]–[39].	268
Tabela 198. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [51]–[61], [63]–[71], [73]–[77], [79]–[91].	282
Tabela 199. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – populacja polska [62], [72], [78].	300
Tabela 200. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [109]–[113].	303
Tabela 201. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	308

Tabela 202. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	308
Tabela 203. Ocena jakości danych z badania o akronimie <i>NTBC Study</i> , w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedzicznie potwierdzoną tyrozinemią typu I (HT-1).....	308
Tabela 204. Ocena jakości danych z badania, w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem podania samej diety w populacji pacjentów z dziedzicznie potwierdzoną tyrozinemią typu I (HT-1) [9]-[10].	313
Tabela 205. Ocena jakości danych z badania, w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedzicznie potwierdzoną tyrozinemią typu I (HT-1) [11]-[12].	315
Tabela 206. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [9]-[10], [46]-[47].	318
Tabela 207. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	320
Tabela 208. Formularz ekstrakcji danych z badań.	320

Spis schematów

Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – opracowania (badania) wtórne, pierwotne badania kliniczne oraz badania nieopublikowane.174

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) z równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [153] i wytycznymi *Cochrane Collaboration* [155] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [154]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (M.G., P.M.), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wstępne wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.02.2015 – 16.02.2015 (data ostatniego wyszukania dla baz *PubMed*, *Cochrane* i *Embase* – 16.02.2015 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych, dotyczących nityzynonu (Orfadin®) stosowanego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) z równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) i pierwotnych badań klinicznych.

Autorzy opracowania zdecydowali o wykonaniu możliwie szerokiego wyszukiwania opierając go jedynie o nazwę produktu leczniczego, substancji czynnej oraz ich synonimów, jak również nakładając limity związane z językiem publikacji (język angielski, francuski, niemiecki oraz polski) oraz rodzajem podmiotu badanego (ang. „*Humans*”). Podejmując taką decyzję kierowano się obawą przed odnalezieniem małej liczby publikacji, która wynikała z analizy odnalezionych danych epidemiologicznych charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej oraz z faktu, iż w Polsce zgodnie z definicją umieszczoną w załączniku nr 7 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 [173] **tyrozydemia typu I należy do grupy chorób ultraradkich**. Z tych względów nie zdecydowano o włączeniu do wyszukiwania słów kluczowych charakterystycznych dla jednostki chorobowej (analizowanej populacji), co miało na celu zwiększenie liczby odnalezionych publikacji. W wyszukiwaniu rezygnowano również z limitów związanych z rodzajem badań czy punktów końcowych.

Tabela 50. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Brak ograniczeń odnośnie problemu zdrowotnego – pozwala to na możliwie szerokie przeszukiwanie baz danych.</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej	<i>Nitisinone OR Orfadin OR 2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione OR 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione OR 2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione OR 2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl)cyclohexane-1,3-dione OR 2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione OR 2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione OR Orphan Brand of Nitisinone OR NTBC cpd OR NTBC OR sc 0735 OR sc0375</i>
AND	

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Komparator	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed i Embase – Humans. Baza Cochrane – nie stosowano limitów. Nie zastosowano limitów dotyczących rodzaju wyszukiwanych badań, ze względu na spodziewaną małą liczbę odnalezionych publikacji</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 51. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1) (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2015 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (nityzynon)				
#1	<i>(nitisinone)^{1,3} 'nitisinone'/exp OR nitisinone²</i>	153	385	3
#2	<i>(orfadin)^{1,3} 'orfadin'/exp OR orfadin²</i>	154	374	0
#3	<i>(2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione)¹ '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione'² (2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1 3 cyclohexanedione)³</i>	29	381	0
#4	<i>(2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione)¹ '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione'² (2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1 3 dione)³</i>	12	374	0
#5	<i>(2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione)¹ '2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione'/exp OR '2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione'² (2 (alpha alpha alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1 3 cyclohexanedione)³</i>	0	372	-
#6	<i>(2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione)¹ '2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione'/exp OR '2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione'²</i>	3	373	-
#7	<i>(2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione)¹</i>	29	381	-

	'2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione'/exp OR '2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione' ²			
#8	(2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl)cyclohexane-1,3-dione) ⁴ '2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl)cyclohexane-1,3-dione'/exp OR '2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl)cyclohexane-1,3-dione' ²	3	373	-
#9	(sc 0735 OR sc0375) ^{1,3} sc AND 0735 OR 'sc0375'/exp OR sc0375 ²	9	441	1
#10	(Orphan Brand of Nitisinone) ^{1,3} orphan AND brand AND of AND ('nitisinone'/exp OR nitisinone) ²	0	1	0
#11	(NTBC cpd) ^{1,3} ntbc AND cpd ²	153	0	0
#12	(ntbc) ^{1,2,3}	131	207	1
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 ^{1,2} #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 ³	208	564	5 [^]
#14	#13*	141	355	-

*zastosowane filtry: baza PubMed – Humans; English, French, German, Polish; dodatkowo w bazie EMBASE – Humans; English, French, German, Polish, tylko EMBASE. ^ baza Cochrane = Word variations have been searched.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opracowania (badania) wtórne dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I, które zostały włączone do niniejszej analizy.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego, które mogło zostać włączone do niniejszej analizy klinicznej. W toku wyszukiwania zidentyfikowano jednak 76 badań o niższej wiarygodności (opisane w 91 referencjach) dotyczące zastosowania nityzynonu, które zostały włączone do niniejszego opracowania. Odnaleziono:

- 1 nierandomizowane, prospektywne badanie z grupą kontrolną,
- 10 prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej,
- 25 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej,
- 40 opisów przypadków.

W wyniku wykonanego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie o niższej wiarygodności oceniające efektywność kliniczną stosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I [11]-[12]. Badanie [11]-[12] zostało odnalezione dzięki wyszukaniom opracowaniom (badaniom) wtórnym, ponieważ autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozydemii typu I kierując się faktem, iż w Polsce nie jest ona standardem postępowania w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na fakt, iż odnaleziono badanie kliniczne umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



porównania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem podania samej diety [9]-[10].

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH I BADAŃ PIERWOTNYCH W INNYCH BAZACH NAUKOWYCH

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) z równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Również w przypadku tych baz danych nie zdecydowano się wprowadzenie ograniczeń w odniesieniu do problemu zdrowotnego, komparatorów czy punktów końcowych. W bazach danych, w których wyszukiwanie frazy *Nitisinone/Nityzynon OR Orfadin OR NTBC* nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej *Nitisinone/ Nityzynon* i/lub nazwy handlowej preparatu *Orfadin* i/lub *NTBC*.

Tabela 52. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) (data ostatniego wyszukania: 16.02.2015 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0
IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0
SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) www.crd.york.ac.uk/crdweb	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	1
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) www.inahta.org	#1 #2 #3	<i>Nitisinone Orfadin NTBC</i>	0
NICE (National Institute for Health Excellence) www.nice.org.uk	#1 #2 #3	<i>Nitisinone Orfadin NTBC</i>	0
NIHR HTA (National Institute for Health Research HTA)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0
EMA (European Medicines Agency) www.ema.europa.eu	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	338
FDA (Food and Drug Administration) www.fda.gov	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	24
Health Canada www.hc-sc.gc.ca	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	38
The Uppsala Monitoring Centre www.who-umc.org	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0
U.S. National of Health https://clinicaltrials.gov/ www.clinicaltrials.com	#1 #1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i> <i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	18 0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) www.urpl.gov.pl	#1	<i>Nityzynon OR Nitisinone OR Orfadin</i>	0
Thomson Micromedex www.micromedex.com	#1	<i>Nitisinone</i>	0
Trip Database	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	44

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb www.lareb.nl	#1	Nitisinone OR Orfadin OR NTBC	0
--	----	-------------------------------	---

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększenia czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie

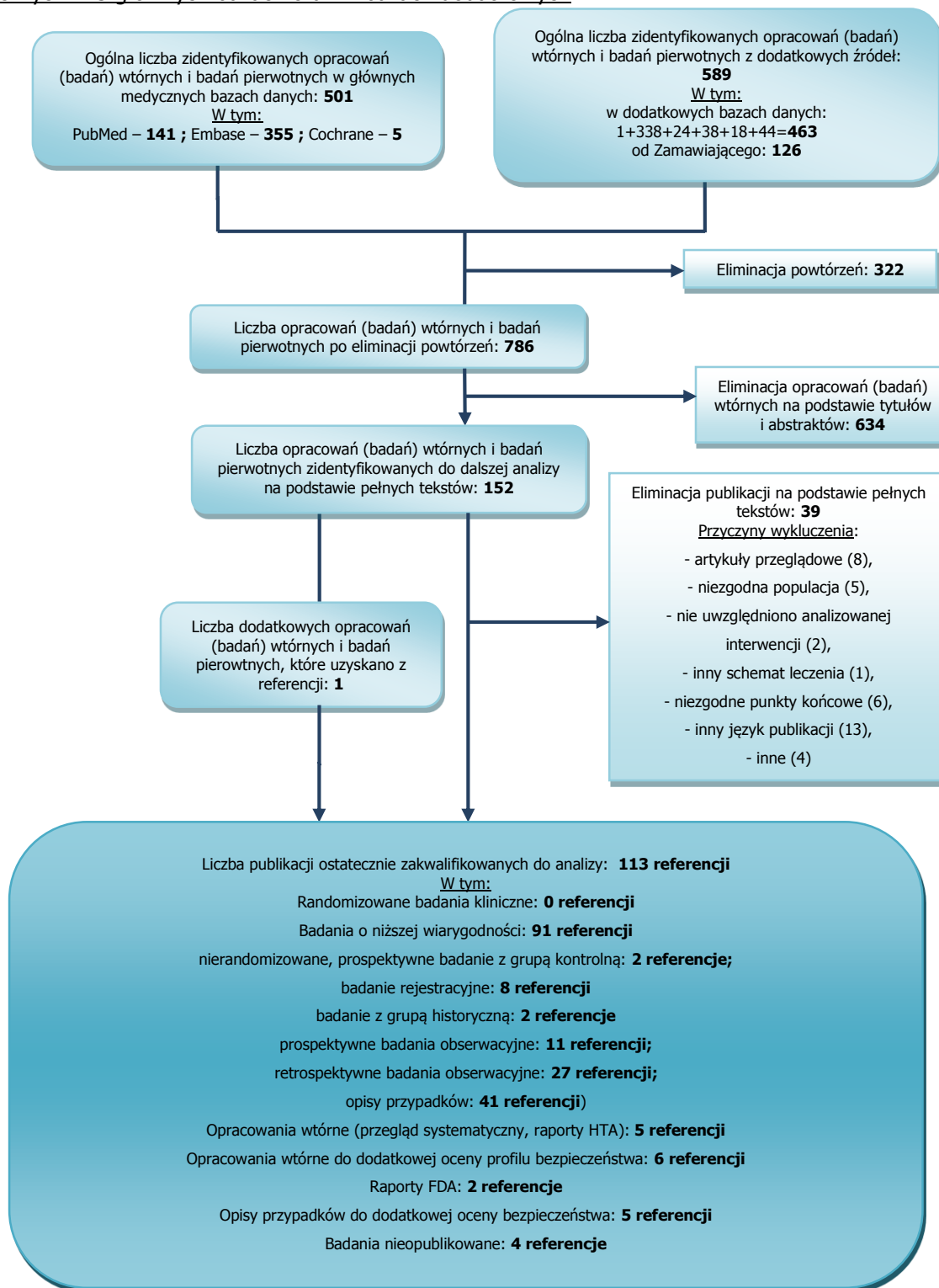
W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych odnaleziono 4 nowe publikacje nieodnalezione podczas przeszukania baz: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*, które zostały włączone do analizy klinicznej. Dotyczyły one zastosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ramach leczenia dziedzicznej tyrozinemii typu I i zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa oraz w rozdziale zawierającym opracowania (badania) wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA).

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych w poszczególnych bazach danych dotyczących efektywności klinicznej analizowanego schematu terapeutycznego.

Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I – opracowania (badania) wtórne, pierwotne badania kliniczne oraz badania nieopublikowane.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych publikacji, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 11 opracowań (badań) wtórnych: 1 przegląd systematyczny [109] i 4 raporty HTA [110], [111] (opracowanie uwzględnione również w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa), [112], [113] oraz 4 przeglądy włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [100], [101], [102], [103] oraz dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® [96], streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [97], a także ulotkę informacyjną [98] oraz ostrzeżenie o działaniach niepożądanych [99] opublikowane na stronach FDA.

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego.

Odnaleziono 76 badań o niższej wiarygodności opisane w 91 referencjach, które zostały włączone do niniejszego opracowania. Odnaleziono:

- 1 nierandomizowane, prospektywne badanie z grupą kontrolną (opisane w 2 referencjach) [9]-[10],
- 10 prospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 21 referencjach): [1]-[8], [11]-[12], [40]-[50],
- 25 badań retrospektywnych (opisanych w 27 referencjach): [13]-[39],
- 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach): [51]-[91].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I.

W analizie nie brano pod uwagę badań, w których:

- nityzynon stosowano u zdrowych ochotników,
- nityzynon oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych,
- nityzynon stosowano w terapii innych schorzeń,
- nityzynon testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- oceniano inne od istotnych klinicznie punktów końcowych,
- główną interwencją stanowił przeszczep wątroby.

Spśród opracowań (opracowań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej lub przeglądu systematycznego czy raportu HTA.

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie publikacje wykluczone z analizy.

Tabela 53. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieadekwatna populacja (nityzynon w terapii innych schorzeń)	[114] Thorat C, i wsp. 2012, [115] Fernandez-Llamazares C.M., i wsp. 2010, [116] Li S., i wsp. 2010, [117] Hnasen K., i wsp. 2008, [118] Wilson C.J., i wsp. 2000
Brak ocenianej interwencji (np. jedynie restrykcyjna dieta bez nityzynonu, stosowanie tylko nityzynonu)	[119] Willis M.S., i wsp. 2006, [120] Paradis K., i wsp. 1990
Brak danych dotyczących efektywności nityzynonu, publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego.	[151] Pohorecka M., i wsp. 2012, [152] Malik S.M., i wsp. 2013
Inny schemat podania niż analizowany w opracowaniu (przeszczep jako główna terapia)	[121] Stolk P., i wsp. 2009
Punkty końcowe niezgodne z analizowanymi w ramach opracowania	[122] Schlune A., i wsp. 2012, [123] Schlune A., i wsp. 2011, [124] Karnik D, i wsp. 2004, [125] Chabaa L., i wsp. 2005, [148] Dehghani S., i wsp. 2013, [150] Polyakova S., i wsp. 2013
Artykuły przeglądowe i poglądowe	[126] Ashorn M., i wsp. 2006, [127] McKiernan P.J. 2006, [128] D'Eufemia P., i wsp. 2011, [129] [No authore listed] 2002, [130] Rodeck B, i wsp. 2004, [131] Kvittinger E.A. 1991, [132] Paradis K. 1996, [133] Russo P.A., i wsp. 2001
Opracowania wtórne dotyczące efektywności kosztowej	[134] Sepulveda B., i wsp. 2011
Opracowanie wtórne będące opinią eksperta	[149] McKiernan P.J., 2013
Język publikacji inny niż angielski francuski, niemiecki czy polski	[135] van Spronsen F.J. 2003, [136] Castello F., i wsp. 2000, [137] Graul A.I. 2003, [138] [No authore listed] 2007, [139] Bonifazi E. 2009, [140] [No authore listed] 2007, [141] [No authore listed] 2007, [142] Gensthaler B.M., i wsp. 2005, [143] Spada M. 1999, [144] Bzduch V. 2007, [145] Raimann E., i wsp. 2012, [146] Del Hoyo Gil L., i wsp. 1997, [147] Vildamos J.R., i wsp. 2001

15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu leczniczego Orfadin® firmy *Swedish Orphan Biovitrum International AB* [96].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm.

Kod ATC: A16A X04.

Mechanizm działania: zaburzenie biochemiczne występujące w przypadku dziedzicznej tyrozinemii typu I polega na braku hydrolazy fumaryloacetoocyanu, końcowego enzymu na drodze katabolicznej tyrozyny. Nityzynon jest konkurencyjnym inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocyanu w szlaku katabolicznym tyrozyny. Nityzynon, który hamuje normalny katabolizm tyrozyny, przeciwdziała generowaniu się toksycznych produktów: maleiloacetoocyanu i fumaryloacetoocyanu. Te u pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I zostają zamienione na toksyczne metabolity bursztynyloacetonu i bursztynyloaceton, który poprzez hamowanie szlaku syntezy porfiryny, powoduje nadmierną kumulację kwasu 5-aminolewulinowego.

Stosowanie nityzynonu prowadzi do:

- normalizacji metabolizmu porfiryny z normalną aktywnością syntazy erytrocytów porfobilinogenu i poziomu kwasu 5-aminolewulinowego w moczu,
- zmniejsza wydalanie z moczem bursztynyloacetonu,
- zwiększenia stężenia tyrozyny w osoczu,
- zwiększenia wydalanych z moczem kwasów fenolowych.

Postać farmaceutyczna: kapsułki twarde, białe, nieprzeźroczyste z czarnym nadrukiem „NTBC 2 mg”, „NTBC 5 mg” lub „NTBC 10 mg na otoczce w zależności od rodzaju opakowania. Zawierające biały lub białawy proszek.

Wskazania do stosowania: leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Dawkowanie i sposób podawania: zalecana początkowa dawka nityzynonu zarówno dla dzieci jak i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała/dobę podzielona na dwie dawki podawane doustnie. Dawka nityzynonu może zostać zwiększona do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę w 2 podzielonych dawkach w przypadku, gdy po upływie miesiąca bursztynyloaceton nadal występuje w moczu. Maksymalna dawka

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



leku dla wszystkich pacjentów wynosi 2 mg/kg masy ciała/dobę. Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku osiągnięcia zadawalającej odpowiedzi biochemicznej dawkę należy korygować jedynie w stosunku do zmiany masy ciała. Zawartość kapsułki można otworzyć i bezpośrednio przed podaniem wymieszać jej zawartość, czyli biały lub białawy proszek, z niewielką ilością wody lub mieszanki dietetycznej. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono komplet genotypów dziedzicznej tyrozynemii typu I leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej, co zwiększa szansę przeżycia oraz pozwala uniknąć powikłań takich, jak: niewydolność wątroby, nowotwór nerek lub/i choroba nerek.

W trakcie terapii nityzynonem konieczne jest:

- stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny,
- monitorowanie poziomu aminokwasów w osoczu, bursztynyloacetonu w moczu, poziomu alfa-fotoproteiny oraz wartości testów wątrobowych,
- w przypadku pogorszenia stanu obserwowanie poziom bursztynyloacetonu w osoczu, kwasu 5-aminolewulinowego w moczu oraz aktywności syntazy erytrocytów porfobilinogenu.

Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawki leku u dzieci osób starszych lub z zaburzeniami nerek lub wątroby. Leczenie nityzynonem należy rozpocząć i prowadzić jedynie pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Przeciwwskazania: leku nie powinny przyjmować osoby z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Kobiety poddane terapii nityzynonem nie mogą karmić piersią.

Działania niepożądane: działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Orfadin® zostały szczegółowo omówione w rozdziale poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Swedish Orphan Biovitrum International AB (Szwecja).

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/04/303/001 (Orfadin® 2 mg); EU/1/04/303/002 (Orfadin® 5 mg); EU/1/04/303/003 (Orfadin® 10 mg).

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 21.02.2005 / 21.02.2010.

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W BADANIACH

Tabela 54. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*; faza główna [1]-[5] (opracowano na podstawie referencji [1]).

[1]-[5] Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> faza główna		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie otwarte fazy II/III, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 87 ośrodków klinicznych w 25 krajach Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: niska	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Liczebność populacji ogółem: N= 207 Liczebność grupy badanej rozpoczynającej terapię w wieku <ul style="list-style-type: none"> 0-2 miesiące życia: n=16/207 (7,7%*), 0-6 miesięcy życia: n= 80/207 (38,6%*), powyżej 6 miesiąca życia: n= 127/207 (61,4%*) Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w średniej dawce 0,8-1,2 mg/kg masy ciała. Terapie dodatkowe: wszystkich pacjentów łączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenylalaniny	<u>Okres leczenia:</u> 22,2 miesiąca (zakres: 0,1 miesiąca - 78 miesięcy). <u>Okres obserwacji:</u> od 23 lutego 1991 do 21 sierpnia 1997 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu.
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem, prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem, częstość występowania zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem, częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem, częstość występowania kryzysu porfiryicznego, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem, prawdopodobieństwo przeżycia włączając zgon po zakończeniu terapii nityzynonem, po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem, wyniki testów laboratoryjnych, profil bezpieczeństwa
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> 38 osób
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana dziedziczna tyrozynemia typu I na podstawie obecności bursztyniloacetonu w badaniach moczu (w przypadku kilku pacjentów diagnozę potwierdzono na podstawie poziomu bursztyniloacetonu w osoczu ze względu na utratę wyników badania moczu). 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> przeszczep wątroby.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie przeprowadzone bez randomizacji i zamaskowania próby na pojedynczej grupie pacjentów, z którego zrezygnowało 38 pacjentów (zgon wywołany niewydolnością wątroby: 7/38, zgon z powodu nowotworu wątrobowo-komórkowego: 2/38, zgon wywołany niewydolnością wielonarządową: 1/38, przeszczep wątroby z powodu jej niewydolności: 7/38, przeszczep wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątrobowo-komórkowego – potwierdzony diagnozą: 7/38, przeszczep wątroby wywołany podejrzeniem rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego – niepotwierdzony diagnozą: 6/38, przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie: 7/38, decyzja rodziców o wycofaniu pacjenta z badania 1/38).		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*, faza główna [1]-[5] (opracowano na podstawie referencji [1]).

Parametr		Grupa badana N= 207
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem, mediana (zakres), miesiąc		9 (0-22)
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w wieku, n (%)	0-6 miesiąca życia	80 (39%)
	0-24 miesiąca życia	142 (68,6%*)
	powyżej 24. miesiąca życia	65 (31%)
Płeć, n (%)	kobiety	93 (44,9%*)
	mężczyźni	114 (55,1%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*, faza główna [1]-[5] (opracowano na podstawie referencji [1]). Objawy choroby oraz wiek ich wystąpienia.

Parametr: Wiek Objawy	Wiek rozpoczęcia terapii 0-24 miesiąca życia N= 99	Wiek rozpoczęcia terapii powyżej 24. miesiąca życia N= 44	Ogółem N= 143
Wiek wystąpienia objawów			
0-2 miesiącem życia	38 (38%)	4 (9%)	42 (29%)
2-6 miesiącem życia	45 (46%)	11 (25%)	56 (40%)
powyżej 6. miesiąca życia	16 (16%)	29 (66%)	45 (31%)
Nieprawidłowy rozwój (zmniejszenie masy ciała, spowolnienie wzrostu, anoreksja, wymioty, wzdęty brzuch, opóźnienie rozwoju)	34 (34%)	19 (43%)	53 (37%)
Choroba wątroby (hepatomegalia, wodobrzusze, kryzys wątrobowy, marskość wątroby, żółtaczka, koagulopatia, skłonności do krwawienia)	70 (71%)	28 (64%)	98 (69%)
Choroby nerek (krzywica, zespół Falconiego, choroba kanalików nerkowych, nefromegalia, obecność aminokwasów w moczu, obecność białek w moczu)	25 (25%)	14 (32%)	39 (27%)
Choroby neurologiczne (opóźnienie psychomotoryczne, hipotonia, hipertonia, problemy z chodzeniem, opuszczenie przedstopia)	4 (4%)	3 (7%)	7 (5%)

Tabela 57. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*; faza uzupełniająca [6]-[8] (opracowano na podstawie referencji [6]).

[6]-[8] Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> faza główna			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie otwarte, fazy III, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC.</p> <p>Ośrodki: ośrodki kliniczne w 30 krajach</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: - GRADE: niska</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 250</p> <p>Liczebność grupy badanej rozpoczynającej terapię w wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-2 miesięcy życia: n=60/250 (24,0%*), • 0-6 miesięcy życia: n= 128/250 (51,2%*), • powyżej 6 miesięcy życia: n= 122/250 (48,8%*) <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki nityzynonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niska dawka: n= 41/250 (16%), • rekomendowana dawka: 198/250 (79%), • wysoka dawka: 6/250 (2%). <p>Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w średniej dawce 0,8-1,2 mg/kg masy ciała.</p> <p>Terapie dodatkowe: wszystkich pacjentów łączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> zakres: 0,1 - 80,5 miesiąca</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od 1 lipca 1993 do 28 marca 2000 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu.</p>	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem, • prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby, po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem, • prawdopodobieństwo przeżycia bez zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby, po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem, • prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego, po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem, • prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem, • wyniki testów laboratoryjnych, • profil bezpieczeństwa
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> • 50 osób 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • dziedziczna tyrozynemia typu I, • terapia nityzynonem w okresie 1 lipiec 1993 – 28 marzec 2000, • nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych przed rozpoczęciem terapii nityzynonem w przypadku pacjentów włączonych do analizy wskaźników laboratoryjnych 		<ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone bez randomizacji i zamaskowania próby na pojedynczej grupie pacjentów, z którego zrezygnowało 50 pacjentów (zgon wywołany niewydolnością wątroby: 8/50, zgon z powodu nowotworu wątrobowo-komórkowego: 2/50, zgon wywołany niewydolnością wielonarządową: 2/50, zgon z powodu krwotoku w odcinku żołądkowo-jelitowym: 1/50, zgon wywołany komplikacjami po przedwczesnym porodzie: 1/50, zgon z nieokreślonych przyczyn: 1/50, przeszczep wątroby z powodu jej niewydolności: 8/50, przeszczep wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątrobowo-komórkowego – potwierdzony diagnozą: 8/50, przeszczep wątroby wywołany podejrzeniem rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego – niepotwierdzony diagnozą: 8/50, przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie: 10/50, decyzja rodziców o wycofaniu pacjenta z badania 1/50).</p>			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*, faza uzupełniająca [6]-[8] (opracowano na podstawie referencji [6]). Liczba pacjentów, płeć oraz rodzaj przyjmowanej dawki z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii.

Wiek rozpoczęcia terapii	Płeć	Rodzaj dawki nityzynonu			
		Niska N= 41	Rekomendowana N= 198	Wysoka N= 6	Brak N= 5
Ogółem	kobiety	14 (34%)	88 (44%)	3 (50%)	2 (20%)
	mężczyźni	27 (66%)	110 (56%)	3 (50%)	3 (60%)
0-6 miesięcy życia	kobiety	2 (29%)	49 (46%)	3 (50%)	2 (50%)
	mężczyźni	5 (71%)	57 (54%)	3 (50%)	2 (50%)
6-24 miesięcy życia	kobiety	6 (60%)	24 (41%)	-	-
	mężczyźni	4 (40%)	34 (59%)	-	1
≥ 24. miesiąca życia	kobiety	6 (25%)	15 (44%)	-	-
	mężczyźni	18 (75%)	19 (56%)	-	-

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*, faza uzupełniająca [6]-[8] (opracowano na podstawie referencji [6]). Wiek (lata), rodzaj przyjmowanej dawki z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii.

Wiek rozpoczęcia terapii	Płeć	Rodzaj dawki nityzynonu			
		Niska	Rekomendowana	Wysoka	Brak
Ogółem	n	41	198	6	5
	Wiek, średnia (SD)	5,5 (5,6)	1,4 (2,8)	0,3 (0,1)	4,1 (2,1)
	Wiek, mediana (zakres)	3,0 (0,1-21,3)	0,5 (0,0-21,7)	0,3 (0,2-0,4)	3,8 (2,4-7,5)
0-6 miesięcy życia	n	7	106	6	4
	Wiek, średnia (SD)	0,2 (0,1)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	3,3 (1,0)
	Wiek, mediana (zakres)	0,1 (0,1-0,3)	0,3 (0,0-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	3,2 (2,4-4,5)
6-24 miesięcy życia	n	10	58	-	1
	Wiek, średnia (SD)	1,2 (0,5)	1,0 (0,4)	-	7,5
	Wiek, mediana (zakres)	1,1 (0,6-2,0)	0,9 (0,5-1,9)	-	-
≥ 24. miesiąca życia	n	24	34	-	-
	Wiek, średnia (SD)	8,8 (5,2)	5,9 (4,5)	-	-
	Wiek, mediana (zakres)	8,2 (2,0-21,3)	4,7 (2,1-21,7)	-	-

Tabela 60. Charakterystyka prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do zastosowania samej diety w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [9]-[10].

[9] Laroche J., i wsp. 2012, [10] Alvarez F., i wsp. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne podtyp IIIB.</p> <p>Ośrodki: ośrodki kliniczne w prowincji Quebec w Kanadzie</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I urodzonych pomiędzy lutym 1984 roku a lutym 1994 roku</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 78.</p> <p>Grupa badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • późnego leczenia (terapia nityzynonem rozpoczęta po 30. dniu życia): 26/78 (33,3%*), • wczesnego leczenia (terapia nityzynonem rozpoczęta przed 30. dniem życia): 24/78 (30,8%*), <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nigdy nieleczona nityzynonem: 28/78 (35,9%*). <p>Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w średniej dawce 0,6-1,0 mg/kg masy ciała.</p> <p>Terapie dodatkowe: wszystkich pacjentów włączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> nie zdefiniowano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu lub do 1 sierpnia 2009 roku</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • długość hospitalizacji wywołanych ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozynemii typu I, • długość hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, • wyniki wskaźników biochemicznych związanych z funkcjonowaniem wątroby, nerek, metabolizmem, • częstość występowania mutacji genetycznych, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie podano kryteriów włączenia do badania poza zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. <p>Kryteria włączenia do grupy leczonej nityzynonem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • okres terapii nityzynonem musiał wynosić co najmniej 2 tygodnie, • brak udokumentowanej niezgodności, definiowanej jako odmowa przyjęcia terapii nityzynonem oraz udokumentowany niewłaściwy, niski poziom nityzynonu w osoczu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, z którego nie zrezygnowała żadna osoba. W badaniu nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów, nie zdefiniowano oraz czasu trwania terapii.</p>		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 61. Charakterystyka prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [11]-[12].

[11] van Spronsen F.J., i wsp. 1994, [12] van Spronsen F.J., i wsp. 1995			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 125 ośrodków klinicznych w Europie, USA, Kanadzie i Japonii. Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 108. Schemat podania: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Terapie dodatkowe: brak.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	
		Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia objawów dziedzicznej tyrozydemii typu I oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie, ryzyko wystąpienia zgonu 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu objawów choroby, profil bezpieczeństwa.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> nie podano kryteriów włączenia do badania poza zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. W badaniu nie przedstawiono danych o utracie pacjentów, nie zdefiniowano czasu trwania terapii oraz obserwacji. W badaniu nie przedstawiono również charakterystyki wyjściowej pacjentów.			

Tabela 62. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [13].

[13] Masurel-Paulet A., i wsp. 2008			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 2 ośrodki kliniczne we Francji Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I po roku 1990. N= 74. Liczba pacjentów włączonych do analizy: 45 + 1 pacjent urodzony przed rokiem 1990, który rozpoczął leczenie po roku 1990. Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1,17 mg/kg/dzień (zakres: 0,5 – 2,5 mg/kg/dzień) 2 razy dziennie Średnia dawka nityzynonu podawana w okresie objętym badaniem wyniosła 0,95 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-1,7 mg/kg/dzień) Terapie dodatkowe: pacjenci zobowiązani byli do stosowania nisko proteinowej diety opartej na mieszance białkowej pozbawionej tyrozyny i fenyloalaniny. Jeden pacjent otrzymywał dodatkowo suplementację opartą na węglowodanach.	<u>Okres leczenia:</u> 4 lata i 9 miesięcy (zakres: 3 miesiące-12 lat i 9 miesięcy) <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	
		Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania trudności w uczeniu, ocena funkcjonowania wątroby, zgodność zastosowanej diety, ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, profil bezpieczeństwa.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	brak danych.

[13] Masurel-Paulet A., i wsp. 2008	
<ul style="list-style-type: none"> • 29 + 4 osoby. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • dziedziczna tyrozynemia typu I zdiagnozowana po 1990 roku 	<ul style="list-style-type: none"> • nie określono
Komentarz i ograniczenia badania	
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, z którego utracono 29 osób przed rozpoczęciem terapii nityzynonem (zgon przed zdiagnozowaniem dziedzicznej tyrozynemii i/lub rozpoczęciem terapii: 11/74, utrata z okresu obserwacji lub wybór innej opcji terapeutycznej takiej jak przeszczep wątroby: 11/74, utrata z okresu obserwacji spowodowana przeprowadzką do innego kraju, lub podjęcie terapii w innym kraju: 7/74) oraz 4 osoby po rozpoczęciu leczenia nityzynonem (wystąpienie powikłań choroby: 4).	

Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [13].

Parametr	Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem			Ogółem
	< 6. miesiąca życia	6-24. miesiąca życia	> 24. miesiąca życia	
Liczba pacjentów	31	10	5	46
Niepoprawne wyniki badania obrazowego	5	8	4	17
poziom alfa-fetoprotein > 10 ng/ml po co najmniej 1 roku terapii	6	4	2	12
Wtórny wzrost poziomu alfa-fetoprotein	2	1	2	5
Marskość wątroby	2	3	1	6
Nowotwór wątrobowo-komórkowy	0	0	2	2
Przeszczep wątroby	1	0	3	4

Tabela 64. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [14]-[15].

[14] De Laet C., i wsp. 2011, [15] De Laet C., i wsp. 2003		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 8 ośrodków klinicznych w Belgii Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wykonano ocenę rozwoju neuropsychologicznego. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 10 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: dane przedstawione pochodzą z 2004 roku nie sprecyzowano dokładnego okresu obserwacji.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • ocena poziomu inteligencji pacjentów, ogólnej, werbalnej i praktycznej.
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana dziedziczna tyrozynemia typu I leczona nityzynonem, • pacjenci mieszkający w Belgii. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie określono. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących okresu leczenia, obserwacji czy liczby pacjentów utraconych z badania.		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [14]-[15] (na podstawie referencji [14]).

Pacjent	Wiek	Płeć	Pochodzenie	Pierwsze prezentowane objawy choroby
1	10 lat 7 miesięcy	kobieta	tureckie	niewydolność wątroby
2	13 lat	kobieta	belgijskie	krzywica
3	9 lat	mężczyzna	belgijskie	cytoliza wątroby
4	4 lata 10 miesięcy	mężczyzna	belgijskie	niewydolność wątroby
5	8 lat 5 miesięcy	mężczyzna	marokańskie	cytoliza wątroby, zaburzenia rozwoju
6	4 lata 8 miesięcy	kobieta	marokańskie	diagnoza postawiona po porodzie na podstawie wywiadu rodzinnego
7	6 lat	mężczyzna	marokańskie	diagnoza postawiona przed porodem na podstawie wywiadu rodzinnego
8	6 lat 11 miesięcy	kobieta	marokańskie	badania skryningowe noworodków
9	6 lat 3 miesiące	kobieta	kurdyjskie	diagnoza postawiona po porodzie na podstawie wywiadu rodzinnego
10	6 lat 9 miesięcy	mężczyzna	marokańskie	niewydolność wątroby

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [14]-[15] (na podstawie referencji [14]).

Parametr		Grupa badana N= 10
Płeć	kobiety	5 (50%*)
	mężczyźni	5 (50%*)
Wiek, zakres		4 lata 8 miesięcy – 13 lat 7 miesięcy
Diagnoza	wywiad rodzinny	3 (30%*)
	badania przesiewowe noworodków	1 (10%*)
	niewydolność wątroby	3 (30%)
	cytoliza wątroby	1 (10%)
	cytoliza wątroby z zaburzeniami rozwoju	1 (10%)
	krzywica	1 (10%)
Zaostrzenie objawów choroby przed ukończeniem 6 miesiąca życia		5 (50%*)
Przewlekła postać choroby		1 (10%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 67. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [16].

[16] Arora N., et. al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 20 Liczba pacjentów otrzymujących nityzynon od momentu zdiagnozowania tyrozydemii typu I: 14/20 (70%)* Schemat podania: Początkowo pacjenci stosowali jedynie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, natomiast od 1992 rozpoczęto terapię nityzynonem. Terapie dodatkowe: od 1992 dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003 roku
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonu, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • częstość występowania kardiomiopatii, • ogólna ocena związana z układem sercowo-naczyniowy.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I zgłoszeni do ośrodka klinicznego pomiędzy 1986 a 2002 rokiem. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących okresu leczenia, czy liczby pacjentów utraconych z badania.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [16].

Parametr	Grupa pacjentów z kardiomiopatią N= 6	Grupa pacjentów bez kardiomiopatii N= 14	Poziom istotności statystycznej, p
Płeć: mężczyźni/kobiety	3/3	9/5	nieistotny statystycznie
Pochodzenie: azjatyckie kaukaskie	5/1	7/7	nieistotny statystycznie
Wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby, mediana (zakres), rok	0,5 (0,1-1,8)	0,2 (0,01-10)	nieistotny statystycznie
Objawy wątrobowe ostre/przewlekłe	1/5	8/5	nieistotny statystycznie
Początkowa terapia nityzynonem	6	12	0,02
Wiek wykonania pierwszej echokardiografii, mediana (zakres), rok	0,9 (0,2-3,8)	0,8 (1,3-11,3)	nieistotny statystycznie

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa pacjentów z kardiomiopatią N= 6	Grupa pacjentów bez kardiomiopatii N= 14	Poziom istotności statystycznej, p
Okres obserwacji od wykonania pierwszej echokardiografii, mediana (zakres), rok	10,4 (2,4-17,3)	8,6 (1,3-11,3)	nieistotny statystycznie
Zgony	2	0	nieistotny statystycznie

Tabela 69. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [17].

[17] Santra S., et. al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I Liczebność populacji ogólnej: N= 32 Liczba pacjentów włączonych do analizy (grupa badana): 21/32 (65,6%)* Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 mg/kg/dzień przed rokiem 1995 i 1 mg/kg/dzień po roku 1995 Terapie dodatkowe: dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, w tym witaminą D, N=6 + suplementacja fosforem, N= 4 (we wszystkich przypadkach terapia przy użyciu fosforu trwała mniej niż 12 miesięcy).	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
	Oceny punktów końcowe	<ul style="list-style-type: none"> poprawa funkcjonowania nerek, w tym kanalików nerkowych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> 11 osób. 	
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I leczeni na oddziale dziecięcym chorób wątroby w Birmingham. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> przeszczep wątroby, przed rozpoczęciem terapii nityzynonem, terapia nityzynonem krótsza niż 12 miesięcy.
Komentarz i ograniczenia badania Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, z którego wykluczono 11 pacjentów (przeszczep wątroby przed rozpoczęciem terapii nityzynonem: 7/32, terapia nityzynonem krótsza niż 12 miesięcy: 4/32.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [17].

Parametr	Ogółem	Pacjenci z ostrą niewydolnością wątroby	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby lub nerek	Pacjenci zdiagnozowani przedklinicznie
Liczba pacjentów	21	9 (43%)	7 (33%)	5 (24%)
Płeć, n	mężczyźni	4	3	3
	kobiety	11	5	2

Wiek, mediana (zakres)	17 tygodni (<1 tygodnia-9 lat)	17 tygodni (1 miesiąc-2 lata)	60 tygodni (2 miesiące-9 lat)	<1 tygodnia (<1 tygodnia-2 tygodni)
-------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Tabela 71. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [18].

[18] Azzouz H., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: ośrodek/ośrodki kliniczne w Tunezji Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddana terapii nityzynonem Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 19: <ul style="list-style-type: none"> ostra faza choroby: 10/19 (52,6%)* Podostra postać choroby: 6/19 (31,6%)*. Przewlekła postać choroby: 2/19 (10,5%)* Jeden pacjent zdiagnozowany na podstawie badań prenatalnych. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny# # jeden pacjent poddany terapii nityzynonem bez diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> 1990-2010 <u>Okres obserwacji:</u> 1990-2010
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie nityzynonem oceniana na podstawie wyników testów wątrobowych oraz poziomu alfa-fetoprotein, częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, częstość występowania zgonów, w tym zgonów przedwczesnych.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I leczeni nityzynonem w okresie 1990-2010. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów utraconych z badania oraz wyjściowej charakterystyki populacji .		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 72. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [19].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



[19] Campos T.A., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Portugalii Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 8 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie lub brak terapii Terapie dodatkowe: nie określono	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> nie określono szczegółowo czasu trwania obserwacji podano jedynie informację, iż trwała ona od 1990 roku.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonu, częstość przeszczepu wątroby.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących wyjściowej charakterystyki populacji.		

Tabela 73. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [20].

[20] Couce M.L., i wsp. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 20 ośrodków klinicznych w Hiszpanii Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 34 Schemat podania: Nityzynon w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień podawany doustnie w 2 równodzielnych dawkach. Średnia dawka nityzynonu: 0,87 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	<u>Okres leczenia:</u> 6,73 lat (zakres: 3,3-9,1 lat) <u>Okres obserwacji:</u> brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania poziomu alfa-fetoproteiny > 10 ng/ml bez rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, częstość występowania hepatomegalii, częstość występowania zmian w badaniu obrazowym wątroby, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddani terapii nityzynonem 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących okresu obserwacji oraz liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [20].

Diagnoza postawiona na podstawie:		Grupa badana N= 34		
Sepsa, n (%)		5 (15%)		
Ostra niewydolność wątroby, n (%)		19 (56%)		
Wymioty		9 (26%)		
Krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego, n (%)		4 (12%)		
Hipoglikemia, n (%)		11 (32%)		
Zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych, n (%)		10 (29%)		
Bezobjawowa hepatomegalia, n (%)		15 (44%)		
Spowolniony wzrost, n (%)		5 (15%)		
Krzywica, n (%)		5 (15%)		
Marskość wątroby, n (%)		4 (12%)		
Nowotwór wątrobowo-komórkowy, n (%)		0		
Neuropatia, n (%)		1 (3%)		
Kryzys neurologiczny, n (%)		2 (6%)		
Badanie skryningowe, n (%)		6 (18%)		
Parametr		Liczba pacjentów	Wartość prawidłowa	Wartość podczas diagnozy
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml w osoczu	średnia (SD)	31	<10	125 300 (128 656)
	mediana (zakres)			907—(162-616 000)
Poziom aminotransferazy asparaginowej w osoczu, IU/l	średnia (SD)	33	15-55	87 (53)
	mediana (zakres)			83 (19-299)
Poziom aminotransferazy alaninowej, IU/l	średnia (SD)	32	0-35	58 (51)
	mediana (zakres)			44 (10-217)
Poziom gamma-glutamylotransferazy w osoczu, IU/l	średnia (SD)	25	11-50	96 (66)
	mediana (zakres)			82 (19-259)
Poziom bilirubiny całkowitej w osoczu, g/dl	średnia (SD)	31	0,2-1,2	2,1 (1,6)
	mediana (zakres)			1,5 (0,4-6,7)
Czas protrombinowy, (%)	średnia (SD)	25	70-130	35 (19)
	mediana (zakres)			32 (8-70)
Pośredni test antyglobulinowy, s	średnia (SD)	21	25-42	60 (20)
	mediana (zakres)			58 (20-99)
Poziom tyrozyny w osoczu, μmol/l	średnia (SD)	28	14-114	457 (229)
	mediana (zakres)			424 (91-1 078)
Poziom fenyloalaniny w osoczu, μmol/l	średnia (SD)	26	26-70	114 (88)
	mediana (zakres)			83 (35-411)
Poziom metioniny w osoczu, μmol/l	średnia (SD)	26	9-29	466 (451)
	mediana (zakres)			413 (13-1675)
Poziom kwasu 4-hydroksyfenylooctowego w moczu, mmol/mol kreatyniny	średnia (SD)	14	niewykrywalny	854 (1106)
	mediana (zakres)			283 (36-3536)
Poziom kwasu 4-hydroksyfenylopirogrońskiego	średnia (SD)	15	niewykrywalny	10 102 (23 342)
	mediana (zakres)			2 524 (69-92 695)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Diagnoza postawiona na podstawie:		Grupa badana N= 34		
w moczu, mmol. Mol kreatyniny				
Poziom bursztynyoacetonu w moczu, mmo/ mol kreatyniny	średnia (SD)	27	<1	697 (1 350)
	mediana (zakres)			203 (5-6 818)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 75. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [21]-[22].

[21] Bartlett D.C., i wsp. 2012, [22] Bartlett D.C., i wsp. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 13: <ul style="list-style-type: none"> grupa poddana terapii nityzynonem przed przeszczepem wątroby: 7/13 (53,8%)* grupa pacjentów poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 6/13 (46,2%)* Schemat podania: Dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie przed wykonaniem transplantacji wątroby. Terapie dodatkowe: brak.	Okres leczenia: średni czas terapii nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu wątroby: 39 miesięcy (zakres: 2-161 miesięcy) Okres obserwacji: 1989-2910
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania przeszczepu wątroby z powodu braku skuteczności terapii nityzynonem, częstość występowania kolejnych przeszczepów wątroby, częstość występowania zgonów.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I poddani przeszczepowi wątroby 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji oraz wyjściowej charakterystyki populacji .		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 76. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [23].

[23] Mohan N., i wsp. 1999		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 17 <ul style="list-style-type: none"> grupa pacjentów poddana terapii opartej jedynie na diecie (do roku 1992): 7/17 (41,2%)* grupa pacjentów poddana terapii opartej na nityzynie i diecie (po 1992 roku): 10/17 (58,8%)* Schemat podania: Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny +/- nityzynon podawany doustnie w średniej dawce 0,74 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-2,5 mg/kg/dzień) Średnia dawka początkowa nityzynonu: 0,6 mg/kg/dzień (zakres: 0,55-1 mg/kg/dzień) <u>Terapie dodatkowe:</u> brak.	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: 1989-1997
	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania zgonów, profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. 		Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [23].

Parametr	Grupa badana N= 17	
Hepatomegalia, n (%)	11 (64,7%*)	
Koagulopatia, n (%)	11 (64,7%*)	
Zaburzenia rozwoju, n (%)	11 (64,7%*)	
Opóźnienie rozwoju, n (%)	9 (52,9%*)	
Krzywica, n (%)	8 (47,1%*)	
Hipoglikemia, n (%)	6 (35,3%*)	
Kardiomiopatia	6 (35,3%*)	
Kryzys neurologiczny, n (%)	2 (11,8%*)	
Wiek wystąpienia objawów	< 2. miesiąca życia	8 (47,1%*)
	2-6.- miesiąc życia	3 (17,6%*)
	> 6. miesiąca życia	6 (35,3%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 78. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [24], [25].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



[24] Bartlett D.C., i wsp. 2014 [25] Bartlett D.C., i wsp. 2010 [doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 38: <ul style="list-style-type: none"> grupa poddana terapii nityzynonem: 31/38 (81,6%)* grupa pacjentów poddana terapii początkowo opartej jedynie na diecie: 7/38 (18,4%)* Schemat podania: Dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg (0,6 mg/kg przed 1995 rokiem). Terapie dodatkowe: brak.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 1989-2009
	O osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn po wprowadzeniu terapii opartej na nityzynonie i diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, przeżycie po przeszczepie wątroby, profil bezpieczeństwa.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki populacji czy szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [24], [25].

Parametr		Pacjenci leczeni w latach 1989–1992 (przed wprowadzeniem nityzynonu)	Pacjenci leczeni w latach 1992–2009 (po wprowadzeniu nityzynonu)
		N=7	N=31
Płeć	Kobiety	2 (28,6%)*	16 (51,6%)*
	Mężczyźni	5 (71,4%)*	15 (48,4%)*
Wiek	≤ 2 miesiące	1 (14,3%)	11 (35,5%)
	2–6 miesięcy	2 (28,6%)	11 (35,5%)
	> 6 miesięcy	4 (57,1%)	9 (29,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 80. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [26].

[26] Del Toto M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: ośrodki kliniczne w Hiszpanii Ocena w skali Jadad: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I od 1996 roku. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 36 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w średniej dawce: 0,87 mg/kg/dzień.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych
		Oceniane punkty końcowe

Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Terapie dodatkowe: dieta.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby spowodowanego ostrym pogorszeniem stanu pacjenta, • częstość występowania przeszczepów wątroby wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I po roku 1995. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [26].

Parametr		Grupa badana N= 36
Płeć, n (%)	kobiety	18 (50,0%*)
	mężczyźni	18 (50,0%*)
Wiek zdiagnozowania dziedzicznej tyrozinemii typu I, średnia (zakres), miesiąc		4 (1-12)
Pokrewieństwo		12 (33,3%*)
Pacjenci, których krewni chorowali na dziedziczną tyrozinemią typu I		10 (27,8%*)
Ostra niewydolność wątroby, jako pierwszy objaw		23* (65%)
Diagnoza na podstawie badań skryningowych noworodków		4* (11,8%)
Poziom tyrozyny przed rozpoczęciem terapii, średnia (μmol/l)		424,5
Poziom bursztynioacetonu w moczu, średnia (mmol/mol kreatyniny)		203
Poziom alfa-fetoproteiny (mg/dl)		125 300
Hepatomegalia		16* (44%)
Hepatomegalia z guzami		14* (36%)
Hepatomegalia z nefroalcynozą		10* (28%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 82. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [27].

[27] Halac U., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki:	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 32:	<u>Okres leczenia:</u> 1985-2007 <u>Okres obserwacji:</u> 1985-2007
	<ul style="list-style-type: none"> • populacja poddana przeszczepowi wątroby: 30/32 (93,7%)*, • populacja podana przeszczepowi wątroby/nerek: 2/32 (6,3%)* 	Oceniane punkty końcowe

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



1 ośrodek kliniczny w Kanadzie Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	<ul style="list-style-type: none"> populacja pacjentów poddanych terapii nityzynonem do momentu wykonania transplantacji: 8/32 (25,0%)* 	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn, częstość wykonywania kolejnych przeszczepów wątroby w powodu rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub przerzutów.
	<p>Schemat podania:</p> Nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby, N= 8. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 		
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> nie określono.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [27].

Parametr		Grupa badana N= 32
Płeć, n (%)	kobiety	12 (37,5%*)
	mężczyźni	20 (62,5%*)
Wiek, średnia (zakres), lata		22,7 (14,7-40,5)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 84. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [28].

[28] Dehghani M., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Iranie Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I, z rozwiniętą marskością wątroby lub wieloma guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 25 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych	<p><u>Okres leczenia:</u> styczeń 2007- czerwiec 2010 roku</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> styczeń 2007- czerwiec 2010 roku</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I z rozwiniętą marskością wątroby lub wielokrotnymi guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> nie określono.

Komentarz i ograniczenia badania
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [28].

Parametr		Grupa badana N= 25
Płeć, n (%)	kobiety	14 (56%)
	mężczyźni	11 (44%)
Wiek, średnia		3,8 roku

Tabela 86. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [29].

[29] Gozzini K.S., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wykonano przeszczep wątroby z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnozę potwierdzono tylko u 1 pacjenta) Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N=6 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 7,2 roku
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki wskaźników biochemicznych, • częstość występowania przeszczepów wątroby, • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [29].

Parametr	Grupa badana N=6
Wiek zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I i rozpoczęcia terapii nityzynonem	1,3 lata

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Zdiagnozowana dziedziczna tyrozinemia typu I i terapia nityzynonem rozpoczęta poniżej 6. miesiąca życia	2 (33,3%*)
Wiek rozpoczęcia terapii 1 pacjenta z potwierdzoną diagnozą rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego	21 miesięcy

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 88. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [30].

[30] McKiernan P.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność grupy badanej w I i II fazie: Liczba pacjentów zakwalifikowana do I fazy, N= 7. Liczba pacjentów zakwalifikowana do II fazy, N= 31 Schemat podania: Restrykcyjna dieta + przeszczep wątroby lub nityzynon + restrykcyjna dieta Terapie dodatkowe: brak danych	Okres leczenia: 1989-2001 (I faza) i 2002-2010 (II faza) Okres obserwacji: 1989-2001 (I faza) i 2002-2010 (II faza)
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn, • wyniki wskaźników biochemicznych.
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie określono. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono wejściowej charakterystyki pacjentów oraz szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 89. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [31].

[31] McKiernan P.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I podczas badania skryningowego noworodków Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N=10 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: restrykcyjna dieta	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • ocena rozwoju fizycznego pacjentów, • częstość występowania trudności w nauce, • profil bezpieczeństwa.
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie określono. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji oraz długości obserwacji i leczenia.		

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [31].

Parametr	Grupa badana N=10
Diagnoza na podstawie specjalnego badania skryningowego, ze względu na obecność dziedzicznej tyrozynemii typu I u krewnych	6 (60%*)
Diagnoza na podstawie wyników poziomu tyrozyny w badaniu skryningowym w kierunku fenylketonurii	4 (40%*)
Wiek rozpoczęcia terapii opartej na nityzynonie oraz diecie, mediana (zakres), w dniach	4 (1-52)
Obecność koagulopatii w momencie diagnozy	6 (60%*)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 91. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [32].

[32] Herrero M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 7 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenylalaniny	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 10 miesięcy (zakres: 1-25 miesięcy)
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • ocena wskaźnika beztłuszczowej masy ciała, • ocena wskaźnika masy ciała zwołanej z tkanką tłuszczową, • ocena wskaźnika całkowitej zawartości wody w organizmie • ocena wskaźnika zawartości wody pozakomórkowej
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 92. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [33].

[33] Mucia F.J., i wsp. 1995		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Liczebność populacji ogólnej: N= 7 Liczba pacjentów poddanych terapii nityzynonem: N= 3/7 (42,9%*) Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: brak danych	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 36 miesięcy (zakres: 6-55 miesięcy)
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania odpowiedzi na leczenie nityzynonem, • częstość wykonywania przeszczepów wątroby, • częstość występowania zgonów.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [33].

Pacjenci	Wiek w momencie przeszczepu wątroby, miesiąc	Waga, kg	Rozpoznanie	Poziom alfa-fetoproteiny, przed wykonaniem przeszczepu wątroby (mg / dl)
1	22	9	marskość wątroby	13 235
2	10	7	niewydolność wątroby	52 000
3	12	13	marskość wątroby	7 817
4	38	18	marskość wątroby	236
5	12	10	marskość wątroby	230 000
6	44	19	marskość wątroby	4 037
7	13	9	nowotwór wątrobowo-komórkowy	14 700

Tabela 94. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [34].

[34] Raimann E., et. al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Chile. Ocena w skali Jadad: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 12. Schemat podania:	<u>Okres leczenia (zakres):</u> od 18 miesięcy do 14 lat i dwóch miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 1996-2010 (w 1996 roku pierwszy pacjent został hospitalizowany, a dane zbierano w latach 2004-2010).

[34] Raimann E., et. al. 2012		
Ocena w skali NOS: - GRADE: -	nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień (co 8 godzin). <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, witamina K w przypadku hipotrombinemii.	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania kontroli metabolicznej po zastosowaniu terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • częstość występowania zgonów z różnych powodów, • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • ocena wskaźników laboratoryjnych, • ogólna ocena funkcjonowania wątroby, • ocena ilorazu inteligencji oraz ogólnego rozwoju psychomotorycznego oraz stanu odżywiania, • profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznana dziedziczna tyrozinemia typu I na podstawie obecności bursztynyloacetonu w moczu, • zgoda rodziców na udział pacjenta w badaniu. 		Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • brak.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, z którego nie zrezygnował żaden pacjent.		

Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [34].

Parametr	Grupa badana N= 12
Płeć, n (%)	kobiety 8 (66,7%)*
	mężczyźni 4 (33,3%)*
Pochodzenia, n (%)	chilijskie 11 (91,7%)*
	peruwiańskie 1 (8,3%)*
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	0 - <6 miesięcy 6 (50,0%)*
	≥6 - <12 miesięcy 5 (41,7%)
	≥12 – 48 miesięcy 1 (8,3%)
Wiek rozpoczęcia terapii	0 - <6 miesięcy 4 (33,3%)*
	≥6 - <12 miesięcy 4 (33,3%)*
	≥12 – 48 miesięcy 1 (8,3%)*
	>48 miesięcy 3 (25,0%)*
Objawy podczas diagnozy, n % (na podstawie tabeli 1. z referencji [32a])	piorunujące zapalenie wątroby 2 (16,7%)*
	pseudoporfiria (nagły ból jamy brzusznej przypominający ostry atak porfirii) 1 (8,3%)*
	Krzywica z z hipofosfatemią (Syndrom Fanconiego) 5 (41,7%)*
	zapaść wątroby 6 (50,0%)*

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Objawy podczas diagnozy, n % (dodatkowy podział na podstawie tekstu referencji [32a])	neuropatia obwodowa	1 (8,3%)*
	ostra niewydolność wątroby	1 (8,3%)*
	Hepatoesplenomegalia	7 (8,3%)*
	Niewydolność wątroby	5 (41,7%)*
	Postępujące zapalenie wątroby	3 (25,0%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 96. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z Indii i Pakistanu z potwierdzoną diagnozą tyrozyinemii typu I [35].

[35] Pawaskar M.S., i wsp. 2014		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek w Indiach Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyinią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=31 (16 osób stosowało nityzynon) <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych	<u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Styczeń 2000 – styczeń 2014
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźników laboratoryjnych, częstość występowania zgonów, częstość występowania nowotworów, przeżycie
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> 9 pacjentów 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana tyrozyinemia typu I 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, z którego z okresu obserwacji utracono 9 pacjentów		

Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z Indii i Pakistanu z potwierdzoną diagnozą tyrozyinemii typu I [35].

Parametr	Grupa badania N=31	
Płeć	Kobiety	11 (35,5%)*
	Mężczyźni	20 (64,5%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 98. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynekemii typu I [36].

[36] Mayorandan S., i wsp. 2014		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 21 ośrodków Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynekemią typu I.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=168</p> <p>Liczba pacjentów stosujących nityzynon: N=154 Liczba pacjentów nie stosujących nityzynonu: N=10 Liczba pacjentów dla których nie uzyskano danych dotyczących stosowanego leczenia: N=4</p> <p>Schemat podania: Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień</p> <p>Terapie dodatkowe: W przypadku pacjentów leczonych nityzynonem stosowano specjalną dietę (W 16 ośrodkach do diety dodawano mikroelementy, a także prowadzono suplementację witamin. W 38% ośrodków, pacjenci stosowali dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka lub dietę o określonym spożyciu tyrozyny i fenyloalaniny, w 19% ośrodków pacjenci stosowali dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka lub dietę o określonym spożyciu tyrozyny, w 19% ośrodków pacjenci stosowali tylko dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka, a 24% ośrodków pacjenci stosowali wyłącznie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny).</p>	<p><u>Okres leczenia (zakres):</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 9,1 ± 6,3 lata</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena wskaźników laboratoryjnych, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • częstość występowania ostrej niewydolności wątroby, • częstość występowania powiększenia wątroby, • częstość występowania marskości wątroby, • częstość występowania nowotworów, • częstość występowania zaburzenia czynności nerek, • częstość występowania nadciśnienia wrotnego, • częstość występowania dysfunkcji kanalików nerkowych, • częstość występowania powiększenia nerek, • częstość występowania zwapnienia nerek, • częstość występowania kamicy nerkowej, niewydolności nerek, • częstość występowania krzywicy, • częstość występowania upośledzenia wzrostu, • częstość występowania otyłości, • częstość występowania kardiomiopatii, • częstość występowania współistniejących chorób neurologicznych, • częstość występowania kryzysu neurologicznego, • częstość występowania padaczki i drgawek, • częstość występowania nadpobudliwości, zaburzeń behawioralnych, • częstość występowania trudności w nauce, dysleksja, • częstość występowania zaburzenia rozwoju psychoruchowego, • częstość występowania zgonu, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana tyrozynekemii typu I 	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



[36] Mayorandan S., i wsp. 2014

Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.

Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [36].

Parametr		Grupa badana N= 168
Płeć (n, %)	Kobiety	68 (40,5%)*
	Mężczyźni	100 (59,5%)*
Pokrewieństwo (n, %)		56 (33,3%)*
Występowanie choroby w rodzinie (n, %)		56 (33,3%)*
Edukacja (n, %)	Pacjenci uczęszczający do szkoły ogólnodostępnej	91 (54,2%)*
	Pacjenci uczęszczający do szkoły specjalnej	21 (12,5%)*
Wiek w momencie zdiagnozowania (średnia ± SD)		12,9 ± 23,8 miesiąca
Diagnoza (n, %)	Badanie prenatalne	3 (1,8%)*
	Badania przesiewowe noworodków	28 (16,7%)*
	Selektywne badania przesiewowe	132 (78,6%)*
	Brak danych	5 (3,0%)*
Rodzaj mutacji (n, %)	c.1062 + 5G > A (homozygota)	11 (6,5%)*
	c. 554 - 1G > T (homozygota)	13 (7,7%)*
Czas kefalinowy, średnia ± SD; mediana (zakres) [sek]	Diagnoza w wieku ≤ 6 miesięcy	80,5 ± 40,6; 66,7 (39,0–181,0)
	Diagnoza w wieku > 6 miesięcy	49,8 ± 16,1; 51 (13,3–89,4)
	Diagnoza podczas przesiewowego badania noworodków	84,4 ± 39,1; 77,2 (45,0–168,0)
Poziom aminotransferazy asparaginianowej średnia ± SD; mediana (zakres) [U/l]	Diagnoza w wieku ≤ 6 miesięcy	113,3 ± 116,7; 84,5 (29,0–613,0)
	Diagnoza w wieku > 6 miesięcy	98,1 ± 41,7; 88,5 (30,0–201,0)
	Diagnoza podczas przesiewowego badania noworodków	45,5 ± 21,9; 46 (18–72)
Poziom aminotransferazy alaninowej, średnia ± SD; mediana (zakres) [U/l]	Diagnoza w wieku ≤ 6 miesięcy	64,5 ± 40,6; 59,0 (10,0–155,0)
	Diagnoza w wieku > 6 miesięcy	59,6 ± 30,2; 57,5 (16,0–124,0)
	Diagnoza podczas przesiewowego badania noworodków	20,2 ± 10,1; 21,0 (4,0–35,0)
Poziom gamma-glutamylotransferazy, średnia ± SD; mediana (zakres) [U/l]	Diagnoza w wieku ≤ 6 miesięcy	158,2 ± 194,2; 97,0 (5,0–104,0)
	Diagnoza w wieku > 6 miesięcy	158,2 ± 108,7; 124,0 (29,0–515,0)
	Diagnoza podczas przesiewowego badania noworodków	63,3 ± 28,4; 66,0 (22,0–102,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 100. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozydemii typu I [37].

[37] Fernandez-Lainez C., i wsp. 2014			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek w Meksyku Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=16 Liczebność populacji stosującej nityzynon: N=1 Liczebność populacji otrzymującej leczenie wspomagające: N=9 Liczebność populacji stosującej dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny: N=5 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień. Terapie dodatkowe: Pacjent leczony nityzynonem stosował równocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Styczeń 1995 – grudzień 2012	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonu, • przeżycie
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent 		
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana tyrozyneia typu I 	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, z którego z okresu obserwacji utracono 1 pacjenta.			

Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozyneią typu I [37].

Parametr		Grupa badana N= 16
Płeć (n, %)	Kobiety	7 (43,8%)*
	Mężczyźni	9 (56,2%)*
Pokrewieństwo (n, %)		3 (18,8%)*
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów, średnia (zakres) [miesiące]		9 (1 dzień – 15 miesięcy)
Wiek w momencie zdiagnozowania, średnia (zakres) [miesiące]		16,3 (1–60)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy, średnia [miesiące]		6,6

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 102. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozyneią typu I [38].

[38] Aktuglu Zeybek AC., i wsp. 2014		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I.	<u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek w Turcji. Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=38 Liczebność populacji leczonej nityzynonem: N=36 Liczebność populacji stosującej tylko restrykcyjną dietę: N=2 <u>Terapie dodatkowe:</u> Wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	Okres obserwacji: Grudzień 1993 – styczeń 2014
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> brak danych 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźników laboratoryjnych, ocena zmian w wątrobie, ocena zmian mięszowych w nerkach, częstość występowania ocznych działań niepożądanych, ocena ilorazu inteligencji.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana tyrozynemia typu I 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> brak danych
Komentarz i ograniczenia badania Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących z liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.		

Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [38].

Parametr		Grupa badana N= 38
Płeć (n, %)	Kobiety	14 (36,8%)*
	Mężczyźni	24 (63,2%)*
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów, średnia (zakres) [miesiące]		9 (0–54)
Bardzo wczesne wystąpienie pierwszych objawów, ≤ 2 miesiące (n, %)		12 (31,0%)
Wczesne wystąpienie pierwszych objawów, 2–6 miesięcy (n, %)		16 (42,1%)*
Późne wystąpienie pierwszych objawów, > 24 miesiące (n, %)		7 (18,4%)
Wiek w momencie zdiagnozowania, średnia (zakres) [miesiące]		19 (0,5–100)
Postać tyrozynemii (n, %)	Ostra	13 (34,2%)*
	Podostra	12 (31,6%)*
	Przewlekła	13 (34,2%)*
Poziom aminotrasferazy asparaginianowej >40 IU/l (n, %)		29 (76,3%)*
Poziom aminotrasferazy alaninowej >40 IU/l (n, %)		10 (26,3%)*
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji > 40 sekund (n, %)		32 (84,2%)*
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany >1,3 (n, %)		30 (78,9%)*
Tubulopatia (n, %)		36 (94,7%)
Aminoaciduria (n, %)		36 (94,7%)*
Glikozuria (n, %)		21 (55,3%)*
Kwasica metaboliczna (n, %)		8 (21,1%)*
Krzywica (n, %)		25 (66%)

Hipofosfatemia (n, %)	16 (42,1%)*
Hipokalcemia (n, %)	9 (23,7%)*
Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (n, %)	31 (81,6%)*
Powiększenie nerek (n, %)	21 (55%)
Podwyższona echogeniczność nerek (n, %)	22 (58%)
Wapnica nerek (n, %)	4 (10,5%)
Powiększenie wątroby (n, %)	36 (94,6%)
Powiększenie śledziony (n, %)	32 (84%)
Wątroba o strukturze ziarnistej i niejednorodnej (n, %)	33 (87%)
Guzki na powierzchni wątroby (n, %)	26 (68,4%)
Liczne stwardniałe hypoechotyczne guzki na powierzchni wątroby (n, %)	19 (50%)
Liczne hiperechotyczne guzki na powierzchni wątroby (n, %)	20 (53%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 104. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozyneimii typu I [39].

[39] Kostovski A., i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej , podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek w Macedonii Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneimią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=4 Schemat podania: nityzynon Terapie dodatkowe: W przypadku jednego pacjenta leczonego nityzynonem zastosowano równocześnie dietę ograniczającą spożycie feynoloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 2009 – 2011
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • zgon, • ocena parametrów laboratoryjnych, • ocena parametrów biochemicznych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	• 2 pacjentów	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
• zdiagnozowana tyrozyneimia typu I	• brak danych	
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym 2 pacjentów zmarło w trakcie obserwacji.		

Tabela 105. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyneimii typu I [40].

[40] Koelink C.J.L., i wsp. 2006			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie prospektywne podtyp IVC bez grupy kontrolnej.</p> <p>Ośrodki: brak danych</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I potwierdzoną wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztynyloacetonu lub wzrostem poziomu bursztynyloacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu i/lub mutacjami DNA.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z potwierdzoną diagnozą rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego: n= 4, pacjenci, których poziom alfa-proteiny sugerował obecność nowotworu wątroby, którego nie potwierdziły badania: n= 3, pacjenci, których poziom alfa-proteiny nie sugerował nowotworu wątroby, n= 4 <p>Schemat podania: nityzynon podawany doustnie</p> <p>Terapie dodatkowe: wszystkich pacjentów łączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny: od momentu zdiagnozowania dziedzicznej tyrozinemii typu I.</p> <p>nityzynon: od 1992 roku.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, częstość przeszczepów wątroby, wyniki wskaźników biochemicznych, ogólny stan kliniczny pacjentów
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> dziedziczna tyrozinemia typu I potwierdzona wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztynyloacetonu lub wzrostem poziomu bursztynyloacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu i/lub mutacjami DNA. 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania próby i grupy kontrolnej. W badaniu nie zdefiniowano szczegółowo czasu trwania terapii oraz obserwacji oraz nie przedstawiono danych o utracie pacjentów.</p>			

Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [40].

Pacjent	Wiek postawienia diagnozy (miesiąc)	Hydrolaza fumaryloacetooctanu (nmol/min/mg proteiny)*	DNA	wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	Alfa-fetoproteiny w momencie rozpoczęcia terapii nityzynonem (µg/l)	wiek zdiagnozowania nowotworu wątrobowo-komórkowego (miesiąc)
1	9	0	IVS6-1(g-t); IVS6-1 (g-t)	77	8	116
2	26,5	-	-	27	10,350	100
3	10	-	-	14	103,000	145
4	0,5	-	-	0,5	1 160,000	6

5	15	-	-	15	394,000	x
6	8	0	C765T(R237X); C765T(R237X)	9	31,335	x
7	5	0,49	-	5	238,000	x
8	9	0,51	-	33	5	x
9	0,5	-	IVS6-1(g-t); IVS6-1 (g-t)	0,5	-	x
10	1,5	0,17	IVS12+5(g-a); C782T(P261L)	1,5	92,930	x
11	3	<0,6	IVS6-1(g-t); G1162T(G369V)	68	3	x

* Poziom Hydrołazy fumaryloacetooctanu mierzony w: wątrobie (pacjent 1, 11), fibroblastach (pacjent 6,10), limfocytach (pacjent 7), leukocytach (pacjent 8).

Tabela 107. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [41]-[42].

[41] El-Karakasy H., i wsp. 2011, [42] El-Karakasy H., i wsp. 2011,		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne podtyp IVC bez grupy kontrolnej.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Egipcie</p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozydemią typu I pochodzenia zdiagnozowaną pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem 2009 roku.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 22:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci poddani terapii nityzynonem: n= 10, pacjenci nieleczeni nityzynonem: n= 5, pacjenci, którzy zmarli przed rozpoczęciem terapii, n= 7 <p>Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 0,55-0,7 mg/kg bez wprowadzenia restrykcyjnej diety, matki zostały jedynie pouczone by unikać diety wysoko proteinowej lub terapia nerko-zastępcza oparta na witaminie D i fosforanie, w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano nityzynonu ze względów ekonomicznych.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> brak</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie na podstawie wyników testów laboratoryjnych, częstość występowania przeszczepów wątroby, wyniki badań obrazowych wątroby, ogólny stan kliniczny pacjentów
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> dziedziczna tyrozydemia typu I. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> nie określono.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej. W badaniu nie zdefiniowano szczegółowo czasu trwania terapii oraz nie przedstawiono danych o utracie pacjentów.</p>		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [41]-[42] (na podstawie referencji [41]).

Parametr		Grupa badana N= 22
Płeć, n (%)	mężczyźni	8 (36,4%)
	kobiety	14 (63,6%)
Miejsce zamieszkania	Kair	11 (50,0%)
	poza Kairem	11 (50,0%)
Pokrewieństwo (w 20 parach)		16 (80,0%)
Wiek wystąpienia pierwszych objawów, mediana (zakres), miesiąc		4 (1-24)
Wiek w trakcie badania, mediana (zakres), miesiąc		12 (1-66)
Czas pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a postawieniem diagnozy, miesiąc		6 (0,5-42)
Wzdęty brzuch		13 (59,1%)
Żółtaczka		8 (36,4%)
Skłonności do krwawienia (np. krwotoki z nosa)		3 (13,6%)
Obrzęk		2 (9,1%)
Hepatomegalia		21 (95,5%)
Powiększenie śledziony		21 (95,5%)
Wodobrzusze		1 (4,5%)
Krzywica		14 (63,6%)

Tabela 109. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [43].

[43] Pohorecka M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne podtyp IVC bez grupy kontrolnej. Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem. Liczebność populacji ogółem: N= 8. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	<u>Okres leczenia:</u> 5 lat <u>Okres obserwacji:</u> 5 lat
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> opóźnienie rozwoju psychomotorycznego pacjentów i/lub zaburzenia funkcji poznawczych, na podstawie wyników uzyskanych przy użyciu kwestionariusza CBCL/4-18 (ang. <i>Child Behavior Checklist</i>) oraz testu inteligencji dla dzieci Wechslera (WISC-R), wpływ poziomu tyrozyny i fenyloalaniny na powyższe punkty końcowe.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> dziedziczna tyrozynemia typu I, terapia nityzynonem. 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez grupy kontrolnej. W badaniu nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz nie przedstawiono danych o utracie pacjentów.		

Tabela 110. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [44]-[45].

[44] Thimm E., i wsp. 2012, [45] Thimm E., i wsp. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne podtyp IVC bez grupy kontrolnej . Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem: N= 9. Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce 0,79-1,66 mg/kg/dzień. Średnia dawka leku: 1,21 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: 1-8 lat i 7 miesięcy (średnia: 4 lata i 8 miesięcy) Okres obserwacji: brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • ocena rozwoju psychomotorycznego, • ocena poziomu inteligencji • ocena logopedyczna zdolności mowy, • częstość występowania działań niepożądanych.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczna tyrozynemia typu I 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • nie określono
	Komentarz i ograniczenia badania Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej. W badaniu nie przedstawiono danych o utracie pacjentów.	

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [44]-[45] (na podstawie referencji [44]).

Parametr		Grupa badana N= 9
Wiek, miesiąc		1 rok – 8 lat i 8 miesięcy (średnia: 4 lata i 10 miesięcy)
Środowisko migracyjne, n		8/9
Pokrewieństwo, n		4/9
Diagnoza	badanie skryningowe	4/9
	diagnoza kliniczna	4/9
	badanie prenatalne (choroba występująca u krewnych)	1/9
Wiek zdiagnozowania choroby, miesiąc		diagnoza prenatalna-12
Objawy na podstawie, których postawiono diagnozę	zaburzenia koagulacji	6/9
	łagodne zaburzenia koagulacji	2/9
	krzywica hipofosfatemiczna	1/9
	zaburzenia rozwoju	1/9
	marskość wątroby	1/9
	przebieg bezobjawowy	1/9

Tabela 112. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [46]–[47].

[46] van Hasselt P.M., i wsp. 2009 [doniesienie konferencyjne] [47] Bendadi i wsp. 2012 [publikacja pełnotekstowa]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



<p>Badanie prospektywne z grupą kontrolną, podtyp IIIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: niska</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddanych terapii nityzynonem (grupa badana)</p> <p>vs</p> <p>krewni, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I (grupa kontrolna).</p> <p>Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycia białka.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena poziomu inteligencji (IQ) ogólnej, werbalnej oraz praktycznej, • związek pomiędzy wynikami poziomu inteligencji a poziomem tyrozyny i fenyloalaniny.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczna tyrozynemia typu I, • spokrewnienie z chorymi członkowie rodziny bez dziedzicznej tyrozynemii typu I. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak zgody rodziców pacjenta na udział w badaniu, • brak przeprowadzonego wiarygodnego testu IQ.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. W badaniu nie przedstawiono danych o utracie pacjentów, okresie leczenia i obserwacji, liczebności grupy kontrolnej.</p>		

Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie białka w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [46]–[47] (na podstawie referencji [47]).

Parametr	Pacjent 1*	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6	Pacjent 7*	Pacjent 8	Pacjent 9	Pacjent 10
Wiek (lata)	20	20	16	14	13	13	11	10	9	5
Płeć	M	K	M	M	M	M	M	M	M	K
Wiek w momencie zdiagnozowania (miesiące)	3	9	6	8	3	24	0	6	4	3
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia nityzynonem (miesiące)	78	72	6	8	3	24	0	6	4	3
Stosowanie nityzynonu w czasie badania	+	-^	+	+	+	-^^	+	+	+	+
Wykonanie przeszczepu wątroby	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Wystąpienie zapalenia rogówki	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
Zdrowe rodzeństwo biorące udział w badaniu	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Rodzaj edukacji	Normalna	Normalna	Normalna	Normalna	Specjalna	Specjalna	Normalna	Specjalna	Normalna	Normalna

Status socjoekonomiczny	Niski	Niski	Średni	Średni	Niski	Średni	Niski	Niski	Wysoki	Średni
--------------------------------	-------	-------	--------	--------	-------	--------	-------	-------	--------	--------

* Pacjent 1 i pacjent 7 są rodzeństwem. ^W wieku 18 lat. ^^W wieku 8 lat. K-kobieta. M-mężczyzna. + tak, -nie.

Tabela 114. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [48].

[48] Joshi S.N., Venugopalan P. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Omanie Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poniżej 13 roku życia. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 5. Schemat podania: Nityzynon w dawce 0,6-1 mg/kg/dzień podawany doustnie w 2 bądź 3 równych dawkach godzinę przed posiłkiem. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: 7 miesięcy – 4,5 lat czerwiec 1998 – wrzesień 2003 roku
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźników biochemicznych, ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> dziedziczna tyrozynemia typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania		
Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących okresu leczenia oraz utraty pacjentów z badania.		

Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [48].

Pacjent	Wiek wystąpienia objawów, miesiąc	Wiek postawienia diagnozy, miesiąc	Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem, miesiąc	Objawy	Wyniki testów diagnostycznych	Czas obserwacji pacjenta
1	5	8	9	marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa, syndrom Fanconi'ego, krzywica, 2 zdrowych dzieci u kuzynów rodziców	poziom tyrozyny w osoczu: 451 (40-94) μmol/l wysoki poziom bursztyniloacetonu w moczu	4,5 roku
2	11	13	30*	marskość wątroby, syndrom Fanconi'ego, krzywica, pozytywny wywiad rodzinny	poziom tyrozyny w osoczu 488 μmol/l, bardzo wysoki poziom bursztyniloacetonu w moczu	7 miesięcy
3	11	11	12	łagodne powiększenie wątroby oraz śledziony bez	poziom tyrozyny w osoczu 584 μmol/l,	7 miesięcy

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



				objawów marskości, zaburzenia koagulacji, brak syndromu Falconiego, Krzywica biochemiczna, pozytywny wywiad rodzinny, krewny pacjenta 2	wysoki poziom bursztyniloacetonu w moczu	
4	2	6	6	marskość wątroby, zaburzenia koagulacji, przewlekła biegunka, pozytywny wywiad rodziny: 1 przypadek zgonu spowodowany chorobami wątroby	poziom tyrozyny powyżej 3 x górna granica normy, wysoki poziom bursztyniloacetonu w moczu w badaniu GCMS	2,5 roku
5	3	8	8	marskość wątroby, zaburzenia koagulacji, syndrom Falconiego, krzywica, pozytywny wywiad rodzinny: 1 przypadek zgonu spowodowanego chorobami wątroby	poziom tyrozyny w osoczu 690 (48-74) $\mu\text{mol/l}$, duża ilość bursztyniloacetonu w moczu w badaniu GCMS	2 miesiące

Tabela 116. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [49].

[49] Gissen P., i wsp. 2003			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 11: <ul style="list-style-type: none"> ostra postać choroby: n= 5 przewlekła postać choroby: n= 6. Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	Okres leczenia: mediana: 6 lat (zakres: 3-9 lat) Okres obserwacji: 3 miesiące Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> ocena poziomu tyrozyny w osoczu, częstość występowania przeszczepów wątroby, oczne działania niepożądane 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> dziedziczna tyrozinemia typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> nie określono. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. W badaniu nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki wejściowej pacjentów			

Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [49].

Parametr		Grupa badana N= 11
Płeć	kobiety	6/11
	mężczyźni	5/11
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem, średnia (zakres)		9 miesięcy (7 tygodni – 11 lat)

Tabela 118. Charakterystyka prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [50].

[50] Polyakova i wsp. 2013 [doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej podtyp IVC. Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=11 Schemat podania: Nityzynon podawany w dawce 1,5–2 mg/kg w przypadku 6 pacjentów z podostrą postacią tyrozynemii typu I w wieku poniżej 12 miesięcy oraz w dawce 0,6–1 mg/kg w przypadku pacjentów z przewlekłą tyrozynemią typu I w wieku powyżej 36 miesięcy. Terapie dodatkowe: Brak danych	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • poziom bursztyniloacetonu w moczu, • profil aminokwasowy, • występowanie i stopień zaawansowania marskości wątroby
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczna tyrozynemia typu I. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • nie określono.
Komentarz i ograniczenia badania Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. W badaniu nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów, okresu obserwacji i leczenia ani informacji o zastosowanych terapiach dodatkowych. Należy jednak zaznaczyć, że badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego.		

Tabela 119. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [51].

[51] Jitraruch S., i wsp. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: -	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Dziedziczna tyrozynemia typu I została zdiagnozowana na podstawie gorączki, obrazu powiększonej wątroby i śledziony oraz wyników testów laboratoryjnych. Schemat podania:	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych
		Oceniane punkty końcowe

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Ocena w skali NOS: - GRADE: -	dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, następnie do terapii włączono nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> brak	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki testów laboratoryjnych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I. Brak szczegółowego opisu okresu leczenia i obserwacji pacjenta.		

Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [51].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	2 miesiące
Pochodzenie	tajlandzkie
Waga, g	4 900
Temperatura ciała	38,5°C
Poziom fosfatazy alkalicznej, U/l	2 276
Poziom aminotransferazy asparaginowej, U/l	50
Poziom aminotransferazy alaninowej, U/l	53
Poziom gamma-glutamylotransferazy, U/l	79
Poziom albuminy, g/l	17
Poziom bilirubiny całkowitej, mg/dl	1,0
Poziom bilirubiny bezpośredniej, mg/dl	0,7
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml	> 60 500
Czas protrombinowy, s	37
Znormalizowany czas protrombinowy	3,3

Tabela 121. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [52].

[52] Nobili V., i wsp. 2010			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Dziedziczna tyrozynemia typu I została zdiagnozowana na podstawie między innymi: niewydolności wątroby, trombocytopenii, koagulopatii, zaburzeń funkcjonowania kanałków nerkowych, hipoglikemii, oraz wyników testów laboratoryjnych.	<u>Okres leczenia:</u> 15 lat <u>Okres obserwacji:</u> 15 lat	
	Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień.	<u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki testów laboratoryjnych
	Komentarz i ograniczenia badania		

Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [52].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	3 miesiące
Wiek zdiagnozowania choroby	5 miesięcy
Pochodzenie	włoskie
Poziom alfa-fetoproteiny, µg/l	113 000
Poziom bursztynioacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	157
Poziom bursztynioacetooctanu w moczu, mmol/mol kreatyniny	164

Tabela 123. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [53].

[53] El-Karakasy H., i wsp. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Arabii Saudyjskiej</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 4</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Pacjent I:</u></p> <p>nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w początkowej dawce 0,8 mg/kg/dzień (4 mg/dzień)</p> <p>następnie: nityzynon w dawce 0,55 mg/kg/dzień,</p> <p>ostatecznie: nityzynon w dawce 0,55-0,6 mg/kg/dzień</p> <p>Pacjent II:</p> <p>nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej 0,58 mg/kg/dzień (4 mg/dzień)</p> <p>następnie: nityzynon w dawce 0,63 mg/kg/dzień,</p> <p>ostatecznie: nityzynon w dawce 0,55-0,65 mg/kg/dzień</p> <p>Pacjent III:</p> <p>nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej 0,5 mg/kg/dzień (5 mg/dzień),</p> <p>następnie: nityzynon podawany 3 razy dziennie w dawce 0,65 mg/kg/dzień (7,5 mg/dzień),</p> <p>ostatecznie: 0,55-0,65 mg/kg/dzień.</p> <p>Pacjent IV:</p> <p>nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 0,625 mg/kg/dzień,</p> <p>następnie: nityzynon w dawce 0,43 mg/kg/dzień i 0,56 mg/kg/dzień,</p> <p>ostatecznie: 0,55 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Pacjent II:</p> <p>suplementacja oparta na witaminie D oraz roztworze fosforanu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>Pacjent I: 22 miesiące,</p> <p>Pacjent II: 12 miesięcy,</p> <p>Pacjent III: 19 miesięcy,</p> <p>Pacjent IV: 27 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Pacjent I: 22 miesiące,</p> <p>Pacjent II: 12 miesięcy,</p> <p>Pacjent III: 19 miesięcy,</p> <p>Pacjent IV: 27 miesięcy.</p>
		Oceniane punkty końcowe

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



	Pacjent III: suplementacja oparta na witaminie D, związana z deformacją kończyny dolnej oraz krzywicą.	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	-	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków zastosowania w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.		

Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [53].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III	Pacjent IV
Płeć	kobieta	kobieta	kobieta	kobieta
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	1,5 miesiąca	2 miesiące	14 miesięcy	okres po urodzeniu
Wiek zdiagnozowania choroby	2,5 miesiąca	8 miesięcy	26 miesięcy	15 miesięcy
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	6 miesięcy	12 miesięcy	40 miesięcy	32
Poziom albuminy w osoczu, g/dl	2,3	2,5	3	3,1
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/nl	175 000	74 978	6 957	57 800
Stężenie protrombiny, %	10	24	60	64
Poziom fosfatazy alkalicznej, IU/l	1 416	1 450	1 360	1 161
Poziom fosforu, mg/dl	4,5	1,3	1,6	3,1
Poziom wapnia w osoczu, mg/dl	w normie	8,7	7,7	8,7
Poziom bursztynioacetonu, μmol	13,45	12,2	64,8	63,47

Tabela 125. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [54].

[54] Schlump J.-U., i wsp. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	Okres leczenia: 37 dni (po powtórny włączeniu leczenia nityzynonem). Okres obserwacji: 7 tygodni i 37 dni (po przerwaniu terapii nityzynonem).
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie kryzysu neurologicznego w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I po przerwaniu terapii przy użyciu nityzynonu oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki testów laboratoryjnych
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.		

Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [54].

Parametr	Pacjent A
Płeć	mężczyzna
Wiek wystąpienia pierwszych objawów i zdiagnozowania choroby	pierwsze dni życia
Pochodzenie	afrykańskie

Tabela 127. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [55].

[55] André N., i wsp. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z dziedziczną tyrozydemią typu I oraz rozszianym zasinianiem, obrzękiem i szmerem podczas skurczu serca. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 2 mg/kg masy ciała Terapie dodatkowe: beta-blokery.	Okres leczenia: 4 miesiące. Okres obserwacji: 4 miesiące od rozpoczęcia terapii nityzynonem.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, wyniki testów laboratoryjnych.
	-	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozydemią typu I.		

Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [55].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	5 tygodni
Poziom bursztynyloacetonu w moczu, $\mu\text{mol/l}$	360
Poziom tyrozyny, $\mu\text{mol/l}$	957

Tabela 129. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [56].

[56] Crone J., i wsp. 2003		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z dziedziczną tyrozydemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: 22 miesiące. Okres obserwacji: 22 miesiące po rozpoczęciu terapii nityzynonem
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> występowanie i ocena zmian patologicznych w obrazie wątroby, ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, wyniki testów laboratoryjnych.
	-	
Komentarz i ograniczenia badania		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [56].

Parametr	Pacjent
Płeć	męczyzna
Wiek	4 tygodnie
Pochodzenie	austrackie
Poziom alfa-fetoproteiny w osoczu, µg/l	218 000
Poziom bursztynioacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	200
Poziom syntazy erytrocytów porfobilinogenu, nkat/g hemoglobiny	0,02
Poziom tyrozyny, µmol/l	1 190
Poziom hemoglobiny, mmol/l	6,9
Poziom bilirubiny w osoczu, µmol/l	150

Tabela 131. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [57].

[57] Ahmad S., i wsp. 2002		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali <i>Jadad</i> : - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie protein	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: do 7 roku życia pacjentki
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	• profil bezpieczeństwa (oczne działania niepożądane).
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I. W badaniu nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących czasu trwania terapii.		

Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [57].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek wystąpienia objawów i zdiagnozowania choroby	14 miesięcy

Tabela 133. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [58].

[58] Vander Eijnden S., i wsp. 2000

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I, u którego w trakcie fototerapii (przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem) wystąpiły rumieniowate zmiany skóry oraz ciemnoczerwone zabarwienie moczu Schemat podania: nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Okres leczenia: 8 dni Okres obserwacji: 12 dni
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, wyniki testów laboratoryjnych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.		

Tabela 134. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [58].

Parametr	Pacjent	
Płeć	mężczyzna	
Waga urodzeniowa, g	2 500	
Poziom glukozy, mg/dl	32,9	
Poziom trombocytów, ilość/mm ³	50 000	
Czas protrombinowy, %	23	
Znormalizowany czas protrombinowy	3,37	
Poziom bilirubiny całkowitej, mg/dl	13,5	
Hematokryt, %	75	
Parametr	Dzień przed rozpoczęciem terapii nityzynonem	Przed samym rozpoczęciem terapii nityzynonem
Poziom bursztynyloacetonu w osoczu, µmol/l	-	13
Poziom bursztynyloacetonu w moczu (mmol/mol kreatyniny)	142	178
Poziom kwasy bursztynyloacetoctowego w moczu (mmol/mol kreatyniny)	obecny	79
Aktywność dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego w czerwonych krwinkach, nkat/g hemoglobiny	-	0,03
Poziom kwasu δ-aminolewulinowego w moczu, mmol/mol kreatyniny	-	120
Poziom alfa-fetoproteiny w osoczu, µg/l	-	79 000
Poziom tyrozyny w osoczu, µmol/l	-	189
Poziom fenyloalaniny w osoczu, µmol/l	-	103
Poziom metioniny w osoczu, µmol/l	-	21
Poziom N-acetylotyrozyny w moczu, mmol/mol kreatyniny	30	-
Poziom kwasy p-hydroksyfenylooctowego w moczu, mmol/mol kreatyniny	313	-
Poziom kwasy p-hydroksyfenylopirogroonowego, mmol/mol kreatyniny	164	-

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Parametr	Wynik okołoporodowy (+ 2 SD)	Wynik w 4 dniu życia
Poziom porfiry w moczu, µg/g kreatyniny	46 (90)	27
Poziom koproporfiryny całkowitej, µg/g kreatyniny	85 (177)	383

Tabela 135. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [59].

[59] Sass J. i wsp. 2000		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci, u których zdiagnozowano tyrozydemię typu I N= 2 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Pacjent I: 50 mg/kg/dzień kwasu ursodeoksycholowego, zmniejszone do 8 mg/kg/dzień	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
		Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kwasów żółciowych, • poziom kwasu glikolowego, • ogólny stan kliniczny pacjentów.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I. Brak szczegółowych danych dotyczących czasu leczenia oraz okresu obserwacji oraz charakterystyki wyjściowej pacjentek.		

Tabela 136. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [60].

[60] Ros J., i wsp. 1999		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent w wieku 1 roku z wzdętym brzuchem, powiększoną wątrobą (6-7 cm), zdiagnozowaną krzywicą, osteoporozą oraz ostrymi bólami kręgosłupa, u którego rozpoznano dziedziczną tyrozydemię typu I, w wieku 17 lat Schemat podania: terapia oparta na zwiększonej podaży wapnia oraz witaminy D do organizmu, następnie: nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 0,6 mg/kg/dzień zwiększonej do 1 mg/kg/dzień.	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
		Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem, będącym terapią paliatywną, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • ocena jakości życia pacjenta.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozydemią typu I. Brak szczegółowych danych dotyczących czasu leczenia oraz okresu obserwacji.		

Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [60].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	1 rok
Wiek zdiagnozowania choroby	17 lat
Masa ciała, kg	37
Poziom tyrozyny w moczu, mmol/mol kreatyniny	1 225
Poziom tyrozyny w osoczu, $\mu\text{mol/l}$	182
Poziom metioniny w osoczu, $\mu\text{mol/l}$	30
Poziom alfa-fetoproteiny w osoczu, $\mu\text{g/l}$	1 000

Tabela 138. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [61].

[61] Depetris-Boldini C, i wsp. 1999		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych Oceniane punkty końcowe • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych (głównie wyniki dotyczące poziomu koproporfiryny w moczu)
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozinemią typu I. Brak szczegółowych danych dotyczących czasu leczenia oraz okresu obserwacji.		

Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [61].

Parametr	Pacjent			
Płeć	kobieta			
Wiek	11 lat			
Nr próby	Koproporfiryna całkowita	Koproporfiryna I	Koproporfiryna III	Wskaźnik Koproporfiryna III/ Koproporfiryna I
1	232	220	12	0,05
2	70	65	6	0,08
3	738	685	52	0,08

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



4	152	140	12	0,09
5	128	118	11	0,09

Tabela 140. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [62].

[62] Pronicka E., i wsp. 1996			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: brak danych</p> <p>Ocena w skali Jadad:</p> <p>-</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I, N= 2</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Pacjent I:</p> <p>początkowa terapia oparta na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</p> <p>+</p> <p>witamina D₃, fosfor oraz węglowodany</p> <p>+</p> <p>nityzynon w dawce 0,6-0,9 mg/kg/dzień stosowany doustnie od 8,2 roku życia</p> <p>Pacjent II:</p> <p>początkowo terapia oparta na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</p> <p>+</p> <p>doustna suplementacja fosforem, witaminą D₃ oraz węglowodanem sodu</p> <p>+</p> <p>nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6-0,9 mg/kg/dzień od 14,25 roku życia.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>brak danych</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>brak danych</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • wyniki wskaźników biochemicznych.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
Komentarz i ograniczenia badania			
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii.			

Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [62].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II
Płeć	mężczyzna	kobieta
Wiek	5 miesięcy	5 lat
Wiek zdiagnozowania choroby	9 miesięcy	-
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	8 lat 2 miesiące	14 lat 3 miesiące
Poziom wapnia w surowicy, mmol/l	2,44	2,1
Poziom fosforu, mmol/l	0,7	0,48
Aktywność fosfatazy alkalicznej, μkat/l	13,5	62,2
Poziom aminokwasów w moczu, mol/mol kreatyniny	8,3	10,63
Poziom α_1-mikroglobuliny w moczu, g/mol kreatyniny	100	60

Resorpcja fosforu w kanalikach nerkowych, %	73	38
Frakcyjne wydalanie moczanu, %	40	66
Poziom kreatyniny, $\mu\text{mol/l}$	35,4	79,6
Współczynnik filtracji kłębuszkowej ml/min na 1,73 m² powierzchni ciała	95	61
Poziom alfa-fetoproteiny w surowicy, $\mu\text{g/l}$	-	7

Tabela 142. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [63].

[63] Bird S. I wsp. 1995		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Schemat podania: nityzynon w dawce 0,6 mg/kg/dzień od podawany od 2,3 miesiąca życia Terapie dodatkowe: dieta rozpoczęta w wieku 1,7 miesiąca Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Okres leczenia: 2,3 – 24 miesiąca życia Okres obserwacji: 1,5 – 22 miesiąca życia
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • poziom antyoksydantów oraz bilirubiny w osoczu, • wyniki wskaźników biochemicznych, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby.
		Komentarz i ograniczenia badania Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Tabela 143. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [63].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Diagnoza	badanie skryningowe noworodków
Waga urodzeniowa	2,82 kg

Tabela 144. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [64].

[64] Gibbs T.C., i wsp. 1993		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Schemat podania:	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Początkowa pacjentka była leczona jedynie w kierunku rozległej polineuropatii. Po zdiagnozowaniu tyrozinemii typu I wprowadzono do jej terapii dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny , następnie w wieku 5,5 roku rozpoczęła przyjmowanie nityzynonu w dawce 0,6 mg/kg/dzień .	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozinemią typu I. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących długości okresu leczenia oraz obserwacji.		

Tabela 145. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [64].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Poziom bursztynyloacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	25
Poziom kwasu δ-aminolewulinowego w moczu, μmol/l	447
Poziom alfa-fetoproteiny w surowicy/ kU/l	269
Poziom tyrozyny w osoczu, μmol/l	192

Tabela 146. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [65].

[65] Pichkur N.O., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych, • profil bezpieczeństwa.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozinemią typu I. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących długości okresu leczenia oraz obserwacji.		

Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [65].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek	16 miesięcy
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	18 miesięcy
Poziom tyrozyny w osoczu, mcmol/l	568
Poziom fenyloalaniny, mcmol/l	205
Poziom bursztynyloacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	542
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml	1 750

Tabela 148. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [66].

[66] Sameera S., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: ośrodek/ośrodki kliniczne w Kuwejcie Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=6. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -2 osoby	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych Oceniane punkty końcowe • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • profil bezpieczeństwa.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących długości okresu leczenia oraz obserwacji. W opracowaniu stwierdzono 2 przypadki zgonu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem.		

Tabela 149. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [66].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III	Pacjent IV	Pacjent V	Pacjent VI
Płeć	mężczyzna	kobieta	mężczyzna	mężczyzna	kobieta	kobieta
Wiek*	-	-	15	9	13	8
Wiek rozpoznania choroby	5 miesięcy	-	-	-	-	-

* nie zdefiniowano jednostki pomiarowej.

Tabela 150. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [67].

[67] Derks T.G.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent płci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I na podstawie badań skryningowych wykonanych po urodzeniu. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • profil bezpieczeństwa.
	Komentarz i ograniczenia badania Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących długości okresu leczenia oraz obserwacji.	

Tabela 151. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [67].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek rozpoznania choroby	7 dzień
Diagnoza	badanie skryningowe noworodków
Bursztynyoaceton w badaniu skryningowym, µmol/l	4,7

Tabela 152. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [68].

[68] Bruel A., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: brak danych	Okres leczenia: 2 miesiące. Okres obserwacji: 2 miesiące po rozpoczęciu terapii nityzynonem.
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmian patologicznych w obrazie wątroby, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Komentarz i ograniczenia badania Opis przypadku zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Tabela 153. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [68].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek rozpoznania choroby	17 miesięcy

Tabela 154. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [69].

[69] Alobaidy H.A., i wsp. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

[69] Alobaidy H.A., i wsp. 2011		
<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: brak danych</p> <p>Ocena w skali Jadad:</p> <p>-</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozyნიą typu I,</p> <p>N= 3</p> <p>Schemat podania:</p> <p>nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień,</p> <p>N= 2</p> <p>Terapie dodatkowe:</p> <p>restrykcyjna dieta, N= 3</p>	<p>Okres leczenia:</p> <p>pacjent I: 4 miesiące (+ 2 miesiące terapii opartej jedynie na diecie),</p> <p>pacjent II: 5 miesięcy,</p> <p>pacjent III: 2 miesiące.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>2001 -2009 rok</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>-</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie przy użyciu nityzynonu oraz restrykcyjnej diety, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyნიą typu I.</p>		

Tabela 155. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyნიą typu I [69].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III
Płeć	mężczyzna	kobieta	kobieta
Postać kliniczna choroby	podostra	ostra	ostra
Wiek wystąpienie objawów	8 miesięcy	5 miesięcy	1,5 miesiąca
Wiek rozpoznania choroby	3 lata 4 miesiące	6 miesięcy	6 miesięcy
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	3 lata 8 miesięcy	8 miesięcy	7 miesięcy
Czas protrombinowy w momencie diagnozy	-22	-24	-21
Poziom fosfatazy alkalicznej w momencie diagnozy, U/l	1 860	2 185	2 790
Poziom alfa-fetoproteiny w momencie diagnozy, IU/l,	9 448	7 160	82 157
Objawy: Hepatomegalia, Żółtaczka, Obrzęk z wodobrzuszem, Krzywica	Wszystkie wymienione objawy w formie ostrej	Wszystkie wymienione objawy	Wszystkie wymienione objawy
Badanie ultrasonograficzne oraz tomografia komputerowa jamy brzusznej	zmiany charakterystyczne dla marskości wątroby	zmiany wielogniskowe w obrazie wątroby	powiększenie wątroby oraz śledziony wraz z uszkodzeniem wątroby

Tabela 156. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyნიą typu I [70].

[70] Shteyer E., i wsp. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Opis przypadku</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: brak danych</p>	<p>Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozyნიą typu I.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień</p>	<p>Okres leczenia:</p> <p>brak danych</p> <p>Okres obserwacji:</p>

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Terapie dodatkowe: restrykcyjna dieta uboga w proteiny	3 lata od zmiany diety na bogatą w proteiny
	Oceniane punkty końcowe	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I. Brak danych dotyczących okresu leczenia pacjentki.		

Tabela 157. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [70].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek	2 lata
Wiek rozpoznania choroby	18 miesięcy
Częstość oddechu, ilość oddechów/min	50
Saturacja, %	85
Poziom albuminy, g/l	1,8
Znormalizowany czas protrombinowy	3,5
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml	3 800

Tabela 158. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [71].

[71] van Spronsen F.J., i wsp. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 0,6 mg/kg/dzień, następnie: 0.9-1,0 mg/kg/dzień, ostatecznie: 2 mg/kg/dzień. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: 1,5 roku po wykonaniu skutecznego przeszczepu wątroby.
	Oceniane punkty końcowe	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I. Brak danych dotyczących okresu leczenia pacjenta.		

Tabela 159. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [71].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	2 lata
Wiek rozpoznania choroby	2 lata 3 miesiące
Wiek rozpoczęcia terapii,	2 lata 4 miesiące
Poziom alfa-fetoproteiny, µg/l	8 440

Tabela 160. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [72].

[72] Mowszet K, i wsp. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: ośrodki kliniczne w Polsce Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentki z dziedziczną tyrozynemią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii.		

Tabela 161. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [72].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	4,5 miesiąca
Masa urodzeniowa, g	3 700
Liczba punktów w skali Apgar	9

Tabela 162. Charakterystyka opis przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [73].

[73] Crone J., et al 2000		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I, N=3 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: 1 rok po rozpoczęciu terapii nityzynonem (pacjent I i II) lub 5 miesięcy (pacjent III)
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie przy użyciu nityzynonu oraz diety, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
	Komentarz i ograniczenia badania	
Opisy przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Brak danych dotyczących okresu leczenia pacjentów.		

Tabela 163. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [73].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III
Wiek rozpoznania choroby	87 dni	81 dni	26 dni
Poziom fenyloalaniny w badaniu skryningowym noworodków, mg/dl	< 2	< 2	4,7
Poziom galaktozy w badaniu skryningowym noworodków, mg/dl	< 12	< 12	19
Objawy kliniczne	wodobrzusze, anemia	wodobrzusze, anemia	-
Poziom bilirubiny pośredniej, mg/dl	1,12	1,92	9,4
Poziom bilirubiny bezpośredniej, mg/dl	0,2	0,5	1,3
Poziom cholinestazy, U/l	1 036	1 664	1 724
NH ₃ , μmol/l	137	16	94
Poziom alfa-fetoproteiny, μg/l	44 700	76 500	218 000
Poziom fibrynogenu, mg/dl	111	110	34
Poziom albuminy, g/dl	2,01	2,43	1,87
Poziom protein, g/dl	5,1	5,16	4,86
Poziom erytrocytów, mln/μl	2,23	2,88	4,21
Poziom hemoglobiny, g/dl	5,6	7,6	12,7
Liczba leukocytów/μl	9 710	11 180	9 450
Liczba trombocytów/μl	480 000	880 000	1 280 000
Poziom kwasu 5-aminolewulinowego, mmol/mol kreatyniny	61	41	31
Poziom fosfatazy alkalicznej, U/l	3 648	934	1 524
Poziom fosfor, mmol/l	1,07	0,91	1,56
Poziom wapnia, mmol/l	2,20	2,20	5,08
Poziom kreatyniny, mg/dl	0,23	0,27	0,35

Tabela 164. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [74].

[74] Schauwvlieghe P.P., i wsp. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 60 mg/dzień, następnie 1 miesiąc przerwy w terapii i powrót do stosowania nityzynonu w dawce 30 mg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> restrykcyjna dieta	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: 5 miesięcy po zmianie dawki nityzynonu
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (oczne działania niepożądane).
	Komentarz i ograniczenia badania	
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I. Brak danych dotyczących okresu leczenia pacjenta.		

Tabela 165. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyndnii typu I [74].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	16 lat
Wiek rozpoznania choroby	4 miesiące

Tabela 166. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyndnii typu I [75].

[75] Souza F.M., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w południowej Brazylii Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I, N=4 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak szczegółowych danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji -	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych), • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów.
	Komentarz i ograniczenia badania	
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I. Brak danych dotyczących okresu leczenia i obserwacji pacjentów.		

Tabela 167. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyndnii typu I [75].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III	Pacjent IV
Płeć	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna
Wiek	18 lat	7 lat	21 miesięcy	20 miesięcy
Wiek rozpoznania choroby	14 lat	pierwsze dni życia (na podstawie	21 miesięcy	zaraz po urodzeniu (na

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



		wyników badania skryningowego noworodków)		podstawie informacji o krewnych cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I.)
Wiek rozpoczęcia terapii	-	1 miesiąc życia	terapia rozpoczęta w momencie zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I	8. dzień życia

Tabela 168. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [76].

[76] Bay L., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - GRADE: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, N=2 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> restrykcyjna dieta.	<u>Okres leczenia:</u> 5 lat <u>Okres obserwacji:</u> 5 lat od rozpoczęcia terapii nityzynonem
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych), • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.		

Tabela 169. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [76].

Parametr	Pacjent A	Pacjent B
Wiek rozpoznania choroby	2,6 miesiąca	8 miesięcy
Wiek rozpoczęcia terapii	3 miesiące	9 miesięcy
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml	53 926	94 950

Tabela 170. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [77].

[77] Vairo F., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, N=4 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u>	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowych danych
		Oceniane punkty końcowe

Ocena w skali NOS: - GRADE: -	dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych), • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	-	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania leczenia oraz obserwacji.		

Tabela 171. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [77].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III	Pacjent IV	Pacjent V
Płeć	męczyzna	męczyzna	męczyzna	męczyzna	męczyzna
Wiek	14 lat	8 lat	30 miesięcy	20 miesięcy	24 miesiące
Wiek rozpoznania choroby	10 lat	pierwsze dni życia (na podstawie wyników badania skryningowego noworodków)	-	7 miesięcy	zaraz po urodzeniu (na podstawie informacji o krewnych z dziedziczną tyrozinemią typu I.
Wiek rozpoczęcia terapii	-	1 miesiąc życia	-	-	8.dzień życia

Tabela 172. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [78].

[78] Płonka J., i wsp. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce 20 g/dobę Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny i środki moczopędne	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • ocena poziomu inteligencji pacjenta, • ocena rozwoju psychomotorycznego, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozinemią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii oraz długości obserwacji.		

Tabela 173. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [78].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	2 miesiące
Masa urodzeniowa, g	3 500
Liczba punktów w skali Apgar	10
Poziom hemoglobiny, mmol/l	3,66
Liczba leukocytów/l	2,7 x 10 ⁵
Poziom trombocytów, g/l	40
Poziom bilirubiny wolnej, µmol/l	102,6
Poziom aminotransferazy alaninowej, µmol/l	1 054
Poziom aminotransferazy asparaginowej, µmol/l	2 057
Aktywność fosfatazy alkalicznej, nmol/l/s	24 638
Czas kaolinowo-kefalinowy, arbU	168,7
Czas protrombinowy, arbU	32,5
Znormalizowany czas protrombinowy	2,4
Fibrynogen, g/l	0,31

Tabela 174. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania leków nielicencjonowanych [79].

[79] Atkinson S, i wsp. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: oddziały matki dziecka w placówce klinicznej objętej Specjalnym Programem Dostępu.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Pacjenci do 18 roku życia, leczeni na oddziale matki i dziecka w placówce klinicznej objętej Specjalnym Programem Dostępu, przyjmujący nielicencjonowane leki,</p> <p>w celu określenia jego interakcji z innymi lekami.</p> <p>Ogólna liczba pacjentów: N=72:</p> <p>Liczba pacjentów włączonych do opracowania: N=63</p> <p>cyzapryd, n = 25,</p> <p>nityzynon, n = 8,</p> <p>hydroksykobalamina, n = 8,</p> <p>cysteamina, n = 5,</p> <p>melatonina, n = 4,</p> <p>walproinian sodu, n = 4,</p> <p>interferon gamma, n = 4,</p> <p>strypentol, n = 2,</p> <p>fenylomaślan, n = 2,</p> <p>metylkobalamina, n = 1</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Średnia liczba leków przyjętych przynajmniej raz w trakcie trwania badania, n (SD): 7,4 (4,2)</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>2-84 miesięcy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>1 351 miesięcy</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • długość okresu, w którym nastąpiła potencjalna interakcja z innymi lekami, • częstość występowania potencjalnej interakcji z innymi lekami.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>9 osób</p>
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek do 18 roku życia, • osoby przebywające na oddziale matki i dziecka, które przyjmowały przez co najmniej 4 miesiące nielicencjonowane leki udostępnione przez Specjalny Program Dostępu, 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby nieposługujące się językiem angielskim lub francuskim, • pacjenci poddani terapii lekami antyretrowirusowymi.

<ul style="list-style-type: none"> osoby przebywające na oddziale matki i dziecka, które zakończyły przyjmowanie nielicencjonowanych leków w trakcie 6 miesięcy przed rozpoczęciem rekrutacji, ale których terapia nimi trwała co najmniej 4 miesiące. wyrażenie zgodny przez rodziców/opiekunów na udział w badaniu 	
Komentarz i ograniczenia badania	
Opis przypadków dotyczący wystąpienia potencjalnej interakcji pomiędzy lekami nielicencjonowanymi a innymi lekami. Z badania utracono 9/72 pacjentów (brak pisemnej zgody na udział w badaniu: 7/72, brak odpowiedniej liczby kontaktów w okresie obserwacji: 2/72). Brak wejściowej charakterystyki populacji.	

Tabela 175. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania leków nielicencjonowanych[80].

[80] Cassiman D., i wsp. 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I. Schemat podania: Od 4 do 22 miesiąca życia dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W wieku 6 lat pacjent został poddany terapii nityzynonem w początkowej dawce 0,6 mg/kg masy ciała, która następnie wzrosła do 1 mg/kg masy ciała. Dodatkowo pacjent stosował dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych	<u>Okres leczenia:</u> 6-12. roku życia pacjenta <u>Okres obserwacji:</u> do 12. roku życia pacjenta
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, zmiany patologiczne w obrazie wątroby, wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozinemią typu I.		

Tabela 176. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [80].

Parametr	Pacjent
Płeć	męczyzna
Pochodzenie	kaukaskie/belgijskie
Wiek	4 miesiące
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	6 lat
Poziom transaminazy w osoczu	5-10 x powyżej granica normy
Poziom fosfatazy alkalicznej, UI	1 685
Poziom bilirubiny całkowitej, mg/dl	2,53
Czas protrombinowy, %	> 10

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Czas tromboplastyny, s	> 180
Poziom alfa-fetoproteiny, µg/l	29 723
Poziom tyrozyny w osoczu, µM	651
Poziom metioniny w osoczu, µM	1 032

Tabela 177. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [81].

[81] Nobili V., i wsp. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I. Schemat podania: Pacjenci podano witaminę K, a po zdiagnozowaniu dziedzicznej tyrozinemii typu I został poddany terapii opartej na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz nityzynonie. Terapie dodatkowe: amoksycyklina i paracetamol	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
	-	
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozinemią typu I. Brak danych dotyczących okresu leczenia i obserwacji.		

Tabela 178. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [81].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Pochodzenie	włoskie
Wiek	7 miesięcy
Temperatura ciała, °C	37,1
Wzrost, cm	71
Masa ciała, kg	8,2
Poziom hemoglobiny, g/l	98
Liczba białych ciałek krwi/l	9,0 x 10 ⁶
Liczba płytek krwi/l	287 x 10 ⁶

Poziom bilirubiny, mg/dl	1,89
Poziom aminotransferazy alaninowej, IU/l	390
Poziom aminotransferazy asparaginowej, IU/l	432
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml	46 000
Czas protrombinowy	21% powyżej normy

Tabela 179. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [82].

[82] Šebová C., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: ośrodek kliniczny w Słowacji. Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy po wprowadzeniu terapii nityzynonem.
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozydemią typu I.		

Tabela 180. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I [82].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Pochodzenie	słowacki
Wiek	12 miesięcy
Poziom albuminy w surowicy, g/l	25,3
Poziom cholinesterazy w surowicy, μ kat/l	68
Poziom tyrozyny w osoczu, μ mol/l	271
Poziom fenyloalaniny, μ mol/l	176
Poziom metioniny, μ mol/l	99
Poziom kwasu 4-OH-fenylmlekowego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	6 915
Poziom kwasu 4-OH-fenylopirogrońskiego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	916
Poziom kwasu 4-OH-fenylooctowego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	245
Poziom kwasu fenylmlekowego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	100

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Poziom bursztynyloacetonu w moczu, $\mu\text{mol/mol}$ kreatyniny	294
Poziom kwasu δ - aminolewulinowego w moczu, $\mu\text{mol/mol}$ kreatyniny	128
Poziom alfa-fetoproteiny w surowicy, kU/l	35 000

Tabela 181. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [83].

[83] Barkaoui E., i wsp. 1999		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: pacjent I i II. nityzynon podawany doustnie w dawce 2 mg/kg masy ciała Pacjent III. nityzynon podawany doustnie w dawce 1,3 mg/kg masy ciała Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> 39, 20 i 12 miesięcy <u>Okres obserwacji:</u> 39, 20, i 12 miesięcy
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, wyniki wskaźników biochemicznych, częstość występowania zmian charakterystycznych dla marskości wątroby.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u 3 pacjentów zdiagnozowanych pod kątem dziedzicznej tyrozynemii typu I.		

Tabela 182. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [83].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent II
Płeć	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta
Wiek w momencie zdiagnozowania	2,5 miesiąca	3,5 miesiąca	21 dni
Pierwsze objawy	Krwawe wymioty	Wodobrzusze i nefrokalcynoza	Krwiomocz
Objawy na podstawie, których zdiagnozowano dziedziczną tyrozynemią typu I	Hepatomegalia, wodobrzusze	Hepatomegalia, wodobrzusze	Hepatomegalia
Bilirubina całkowita, μM	49	39	54
Fosfataza alkaliczna, IU/l	2 394	1 353	751
Transaminaza glutamino-szczawiowoocetowa / transaminaza glutamino-pirogronowa	61/59	114/87	106/50
Glikemia (mM/l)	1,6	3,3	1,6

Alfa-fetoproteina (UI/ml)	38 000	48 000	37 830
Zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych	Brak	Obecne	Brak
Tyrozyna w osoczu (µM/l)	433	872	279
Metionina w osoczu (µM/l)	726	1 379	414
Brusztynyloaceton/kwas δ-aminolewulinowy w moczu, µM/l / µM/l	190/76	361/196	920/180

Tabela 183. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [84].

[84] McKiernan P., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjent z zaburzeniami funkcji wątroby w dziedzicznej tyrozynemii typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta (brak szczegółowego zdefiniowania diety)	Okres leczenia: 21 miesięcy -13 lat Okres obserwacji: 21 miesięcy -13 lat
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych, w tym retrospektywnie ocena poziomu alfa-fetoproteiny L3).
	-	-
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I.		

Tabela 184. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [84].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	21 miesięcy
Poziom alfa-fetoproteiny, kU/l	8 400

Tabela 185. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [85].

[85] Del Toro M., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=6 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 – 1,2 mg/kg masy ciała Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: 8 (2 – 9) miesięcy
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów,
	-	-

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



		• wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii.		

Tabela 186. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [85].

Parametr	Pacjent
Wiek rozpoczęcia terapii	18 dni – 7 lat
Wiek pacjentów w trakcie badania	18 miesięcy – 15 lat
Wiek zdiagnozowania choroby, średnia (zakres)	3 miesiące (15 dni – 3 lata)

Tabela 187. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania w leczeniu pacjentki z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [86].

[86] Sweeney i wsp. 2014 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjentka w wieku 4 miesięcy z tyrozynemią typu I, u której nie stwierdzono obecności bursztyniloacetonu w moczu. Schemat podania: Nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • poziom alfa-fetoproteiny, • waga wątroby, • poziom aminokwasów w osoczu krwi, • poziom kwasów organicznych w moczu, • obecność mutacji genu FAH.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku gdzie zastosowanie nityzynonu wpłynęło na natychmiastową poprawę czynności wątroby u pacjentki z dziedziczną tyrozynemią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii oraz schematu podawania nityzynonu.		

Tabela 188. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentki z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [87].

[87] Kagnici i wsp. 2013 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenta w wieku 9 lat z tyrozynemią typu I. Schemat podania: Nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • poziom alfafetoproteiny,

	-	<ul style="list-style-type: none"> • obecność bursztynioloacetonu w moczu, • występowanie raka wątrobowo-komórkowego.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku gdzie wykazano, że zastosowanie nityzynonu może przeciwdziałać uszkodzeniu wątroby i obniżyć ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego, u pacjentki z tyrozynią typu I. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii oraz schematu podawania nityzynonu.		

Tabela 189. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyńmii typu I [88].

[88] Sadeq i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci z potwierdzoną tyrozyńmii typu I. N=6 Schemat podania: Nityzynon podawany dwa razy w ciągu dnia w dawce 1 mg/kg/dzień Terapie dodatkowe: Pacjentom karmionych piersią dodatkowo podawano mleko nie zawierające fenylalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • funkcji wątroby oraz nerek, • poziom aminokwasów we krwi, • obecność bursztynioloacetonu w moczu.
	Komentarz i ograniczenia badania	
Opis przypadków pacjentów z zdiagnozowaną tyrozyńmii typu I leczonych nityzynonem. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii oraz charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu.		

Tabela 190. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyńmii typu I [89].

[89] Mohamed i wsp. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: -	Pacjenci (rodzeństwo) ze zdiagnozowaną tyrozyńmii typu I. N=2 Schemat podania: Nityzynon podawany dwa razy dziennie w dawce 1 mg/kg/dzień. Terapie dodatkowe: Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	-	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie kardiomiopatii przerostowej
	Komentarz i ograniczenia badania	
Opis przypadków pacjentów z zdiagnozowaną tyrozyńmii typu I leczonych nityzynonem. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii.		

Tabela 191. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyńmii typu I [89].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2
Płeć	Mężczyzna	Mężczyzna
Poziom albuminy we krwi (g/l)	18	Brak danych
Poziom aminotransferazy alaninowej (U/l)	40	Brak danych
Poziom aminotransferazy asparaginianowej (U/l)	65	Brak danych
Poziom fosfatazy alkalicznej (U/l)	3,547	Brak danych
Poziom bilirubiny całkowitej (μmol/l)	135	Brak danych
Poziom bilirubiny bezpośredniej (μmol/l)	61	Brak danych
Czas protrombinowy (s)	44,2	Brak danych
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (s)	84,9	Brak danych
Współczynnik znormalizowany	4,78	Brak danych
Poziom tyrozyny w osoczu (mmol/l)	440	Brak danych
Poziom metioniny w osoczu (mmol/l)	358	Brak danych
Poziom fenyloalaniny w osoczu (mmol/l)	188	Brak danych
Poziom bursztyniloacetonu w moczu (mmol/l)	15,9	Brak danych
Typ mutacji genu FAH	c.1 A > G	c.1 A > G

Tabela 192. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [90]–[91].

[90]–[91] Maiorana i wsp. 2014			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: Szpital dziecięcy w Rzymie (<i>the Metabolic Unit of Bambino Gesù Children's Hospital in Rome</i>).</p> <p>Ocena w skali Jadad:</p> <p>-</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: -</p>	<p>Pacjenci z tyrozinemią typu I</p> <p>N=5</p> <p>(ostra postać tyrozinemii N=1, podostra postać tyrozinemii N=1, przewlekła postać tyrozinemii N=3)</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Nityzynon podawany w dwa razy dziennie w dawce 1 mg/kg/dzień w przypadku pacjentów 1–4 oraz raz dziennie w dawce 1 mg/kg/dzień w przypadku pacjenta 5.</p> <p>Podawana dawka była dostosowana do poziomu nityzynonu w osoczu, które utrzymywano w zakresie 30–50 μmol/l.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>Nie podano.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Nie podano.</p>	
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>-</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów biochemicznych, • ocena dysfunkcji kanałków nerkowych
	<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Opis przypadków pacjentów z zdiagnozowaną tyrozinemią typu I leczonych nityzynonem. Brak danych dotyczących czasu trwania terapii.</p>		

Tabela 193. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [91].

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5
Rodzaj tyrozynemii typu I	Ostra	Przewlekła	Przewlekła	Podostra	Przewlekła
Wiek w momencie zdiagnozowania (miesiące)	5	53	16	13	36
Krzywica	+	+	+	+	+
Kwasica	-	+	-	-	+++
Zespół Fanconiego	G P AA	G P AA	G P	bd	G P AA
Poziom fosforanów w osoczu (n.v.: 3–6 mg/dl)	Poniżej normy	Poniżej normy	Poniżej normy	Poniżej normy	Poniżej normy
Poziom kwasu moczowego w osoczu (n.v.: 3,4–7 mg/dl)	W normie	Poniżej normy	Poniżej normy	Poniżej normy	Poniżej normy
Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu (n.v. <0,2)	Powyżej normy	W normie	W normie	bd	Powyżej normy
Resorpcja fosforanów w kanalikach nerkowych (n.v. >85%)	W normie	Poniżej normy	W normie	bd	Poniżej normy
Maksymalna resorpcja fosforanów w kanalikach nerkowych skorygowana w oparciu o szybkość filtracji kłębuszkowej (n.v. >2 mg/dl)	Poniżej normy	Poniżej normy	Poniżej normy	bd	Poniżej normy

G – cukromocz, P – fosfaturia, AA – uogólniona aminoacyduria. „+” - występuje, „-” - nie występuje. n.v. – wartość normalna. bd – brak danych.

15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE DOTYCZĄCE STOSOWANIA NITYZYNONU

W tabeli poniżej przedstawiono krótką charakterystykę badań nieopublikowanych (będących w toku lub z nieopublikowanymi wynikami) dotyczących stosowania nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Tabela 194. Charakterystyka badań nieopublikowanych [92], [93], [94], [95].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[92]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00004443</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> brak danych</p> <p><u>Sponsor badania:</u> FDA Office of Orphan Products Development</p>	<p>Badanie interwencyjne</p> <p>Końcowa klasyfikacja: Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo (<i>Safety/Efficacy Study</i>)</p> <p>Cel: leczenie</p>	Status badania niezny ze względu na brak weryfikacji danych	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 17 roku życia, tyrozynemia typu I, stwierdzona na podstawie badania przesiewowego noworodków (przed wystąpieniem objawów), tyrozynemia typu I zdiagnozowana na podstawie występujących objawów. 	20	Nityzynon	październik 1998 / brak danych
[93]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00004333</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> brak danych</p> <p><u>Sponsor badania:</u> National Center of Research Resources (NCRR)</p>	<p>Badanie interwencyjne</p> <p>Cel: leczenie</p>	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana tyrozynemia typu I, brak zdiagnozowanej marskości wątroby, brak zdiagnozowanego nowotworu wątrobowo-komórkowego 	nieznana (2 pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I oraz inni pacjenci odnalezieni pacjenci, których stan pozwala na leczenie nityzynonem)	Nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie wraz z posiłkiem.	listopad 1994 /brak danych
[94]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02320084</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Non-interventional Post Authorization</p>	Badanie obserwacyjne kohortowe	Trwa rekrutacja uczestników.	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujący Orfadin® 	400 (szacowana wielkość próby)	Nityzynon podawany zgodnie z zaleceniami na receptę.	Wrzesień 2013/ wrzesień 2017

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Study (PASS) to Evaluate Long-term Safety of Orfadin Treatment in Hypertyrosinemia Type 1 (HT-1) Patients in Standard Care. <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum	Cel: ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa leku Orfadin®					
[95]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02323529 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open-label, Multicentre, Multiple-dose Trial to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Once Daily Dosing Compared to Twice Daily Dosing of Orfadin in Patients Diagnosed With Hereditary Tyrosinemia Type 1. <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum	Badanie otwarte, interwencyjne w układzie krzyżowym Cel: leczenie	Jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji uczestników.	<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana tyrozynemia typu I, • pacjenci z stabilnymi wynikami badań laboratoryjnych, w tym dotyczących wątroby: ALT, AST, ALP, BIL, INR <2, • kobiety w wieku rozrodczym gotowe stosować antykoncepcję 	20 (szacowania wielkość próby)	Nitozynon podawany dwa razy dziennie przez pierwsze 4 tygodnie, a przez kolejne 4 tygodnie raz dziennie w dawce 1–2 mg/kg masy ciała.	Grudzień 2014/ lipiec 2015

15.6. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań o niższej wiarygodności zaliczonych do grupy obserwacyjnych badań prospektywnych bez grupy kontrolnej opisanych w referencjach [40]-[45], [48]-[50], dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), dla których analizowano możliwość przeprowadzenia meta-analizy proporcji [160].

Badanie [46]–[47] należące do grupy prospektywnych badań obserwacyjnych jako jedyne zostało przeprowadzone z wykorzystaniem grupy kontrolnej (krewni, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I), dlatego nie zostało uwzględnione w niniejszym rozdziale.

Tabela 195. Charakterystyka prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [40]-[45], [48]-[50].

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[40] Koelink C.J.L., i wsp. 2006	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Przeprowadzone w Niderlandach. Podtyp badania: IVC.	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I potwierdzoną wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztynyoacetonu lub wzrostem poziomu bursztynyoacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetoctanu i/lub mutacjami DNA, N= 11.	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość przeszczepów wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych, • ogólny stan kliniczny pacjentów 	brak danych
[41] El-Karaksy H., i wsp. 2011, [42] El-Karaksy H., i wsp. 2011,	Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Egipcie. Podtyp badania: IVC.	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I zdiagnozowaną pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem 2009 roku, N= 22: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci poddani terapii nityzynonem: n= 10, • pacjenci nieleczeni nityzynonem: n= 5, 	nityzynon podawany doustnie w dawce 0,55-0,70 mg/kg bez wprowadzenia restrykcyjnej diety, matki zostały jedynie pouczone by unikać diety wysoko proteinowej lub	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie na podstawie wyników testów laboratoryjnych, • częstość występowania przeszczepów wątroby, • wyniki badań obrazowych wątroby, • ogólny stan kliniczny pacjentów 	3 miesiące

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy zmarli przed rozpoczęciem terapii, n= 7 	terapia nerko-zastępcza oparta na witaminie D i fosforanie, w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano nityzynonu ze względów ekonomicznych.		
[43] Pohorecka M., i wsp. 2010	Prospektywne badania bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I leczonych nityzynonem, N = 8 .	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> opóźnienie rozwoju psychomotorycznego pacjentów i/lub zaburzenia funkcji poznawczych, na podstawie wyników uzyskanych przy użyciu kwestionariusza CBCL/4-18 (ang. <i>Child Behavior Checklist</i>) oraz testu inteligencji dla dzieci Wechslera (WISC-R), wpływ poziomu tyrozyny i fenyloalaniny na powyższe punkty końcowe. 	5 lat
[44] Thimm E., i wsp. 2012, [45] Thimm E., i wsp. 2011	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Düsseldorfie. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I, N = 9 .	nityzynon podawany doustnie w dawce 0,79-1,66 mg/kg/dzień. Średnia dawka leku: 1,21 mg/kg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena rozwoju psychomotorycznego, ocena poziomu inteligencji ocena logopedyczna zdolności mowy, częstość występowania działań niepożądanych. 	brak danych
[48] Joshi S.N., Venugopalan P. 2004	Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I poniżej 13 roku życia, N = 5 .	Nityzynon w dawce 0,6-1,0 mg/kg/dzień podawany doustnie w 2 bądź 3 równych dawkach godzinę przed posiłkiem. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźników biochemicznych, ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, 	7 miesięcy – 4,5 lat

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[49] Gissen P., i wsp. 2003	Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 11 : <ul style="list-style-type: none"> ostra postać choroby: n= 5 przewlekła postać choroby: n= 6. 	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena poziomu tyrozyny w osoczu, częstość występowania przeszczepów wątroby, oczne działania niepożądane 	3 miesiące
[50] Polyakova S.I., i wsp. 2013	Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Rosji. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 11 .	Nityzynon podawany w początkowej dawce 1,5-2 mg/kg w przypadku 6 pacjentów z podostrą postacią tyrozynemii typu I w wieku poniżej 12 miesięcy lub w dawce 0,6-1 mg/kg w przypadku pacjentów z przewlekłą postacią tyrozynemii typu I w wieku powyżej 36 miesięcy. <u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano informacji dotyczących stosowanej diety podczas leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> regresja morfologicznych objawów marskości wątroby 	brak danych
Komentarz i podsumowanie metodyki badań prospektywnych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników:					
Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny					
[40], [41]-[42], [43], [44]-[45], [48], [49], [50]	Wszystkie uwzględnione w tabeli badania były prospektywnymi badaniami bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Badania [41]-[42], [44]-[45], [48], [49], [50] przeprowadzone były w pojedynczych ośrodkach, w badaniach [40] i [43]	We wszystkich analizowanych w niniejszej tabeli badaniach populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. W badaniu [40] zdefiniowano szczegółowe objawy na podstawie, których zdiagnozowano jednostkę chorobową. W badaniu [41]-[42] uczestniczący pacjenci zostali zdiagnozowani pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem 2009. Z kolei w badaniu [48] populację badaną zawężono do pacjentów poniżej 13 roku życia.	We wszystkich analizowanych badaniach pacjenci przyjmowali doustnie nityzynon. W badaniach [40] i [43] nie zdefiniowano zastosowanej dawki nityzynonu. W badaniu [41]-[42] dawka nityzynonu wynosiła 0,55-0,70 mg/kg, w badaniu [44]-[45] 0,79-1,66 mg/kg/dzień, w badaniu [48] 0,6-1,0 mg/kg/dzień, w badaniu [49] 1	W badaniach [40], [41]-[42] [48] i [49] analizowano podobne punkty końcowe. W badaniach [40], [41]-[42] i [49] analizowano częstość występowania przeszczepów wątroby. W badaniach [40], [41]-[42] i [48] oceniano ogólny stan pacjenta, a w badaniach [40] i [48] wyniki wskaźników biochemicznych. W badaniach [43] i [44]-[45] oceniono wpływ zastosowanej terapii na rozwój psychomotoryczny pacjentów	W badaniach [40], [44]-[45] i [50] nie podano informacji dotyczących czasu trwania obserwacji pacjentów. W badaniach [41]-[42] i [49] okres obserwacji trwał 3 miesiące. W badaniu [43] pacjenci

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	nie podano informacji na temat liczby ośrodków biorących w nich udział.		mg/kg/dzień, a w badaniu [50] 0,6-1,0 lub 1,5-2,0 mg/kg. W badaniach [40], [43], [44]-[45], [48] pacjenci stosowali dodatkowo dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [41]-[42] pacjenci nie mieli obowiązku stosowania diety ubogiej w proteiny oraz mogli dodatkowo przyjmować terapię nerko-zastępczą, w badaniu [49] stosowali dietę ograniczającą spożycie jedynie tyrozyny, a w badaniu [50] nie podano informacji dotyczących stosowanej diety.	z dziedziczną tyrozynią typu I, jednak w badaniach w ocenie poszczególnych punktów końcowych posłużono się różnymi narzędziami badawczymi (skalami pomiarowymi). W badaniu [50] oceniano wpływ leczenia na regresję objawów morfologicznych marskości wątroby.	obserwowani byli przez 5 lat natomiast w badaniu [48] obserwacja trwała od 7 miesięcy do 4,5 roku.
<p>Podsumowując, ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji włączonych, nie/zastosowania terapii dodatkowej w tym głównie diety, zastosowanej diety (ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny lub samej tyrozyny), <ul style="list-style-type: none"> czasu trwania obserwacji, dawkowania nityzynonu w poszczególnych badaniach, punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [40], [41]-[42], [48], [49], [50].</p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> czasu trwania obserwacji, części ocenianych punktów końcowych, narzędzi (skal pomiarowych) wykorzystanych w ocenie zbieżnych punktów końcowych, <ul style="list-style-type: none"> dawkowania nityzynonu w poszczególnych badaniach, <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [43], [44]-[45].</p>					

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 25 obserwacyjnych badań retrospektywnych (opisanych w 27 referencjach) [13]-[39], dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), dla których rozważano możliwość przeprowadzenia meta-analizy proporcji [160].

Tabela 196. Charakterystyka retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [13]-[39].

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[13] Masurel-Paulet A., i wsp. 2008	Retrospektywne badanie przeprowadzone w 2 ośrodkach klinicznych we Francji. Podtyp badania: IVC	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I po roku 1990, N= 74. <u>Liczba pacjentów włączonych do analizy: 45</u> + 1 pacjent urodzony przed rokiem 1990, który rozpoczął leczenie po roku 1990.	nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1,17 mg/kg/dzień (zakres: 0,5 – 2,5 mg/kg/dzień) 2 razy dziennie. Średnia dawka nityzynonu podawana w okresie objętym badaniem wyniosła 0,95 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-1,7 mg/kg/dzień). <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Jeden pacjent otrzymywał dodatkowo suplementację opartą na węglowodanach.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania trudności w uczeniu, • ocena funkcjonowania wątroby, • zgodność zastosowanej diety, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • profil bezpieczeństwa. 	brak danych
[14] De Laet C., i wsp. 2011, [15] De Laet C., i wsp. 2003	Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Belgii w 8 ośrodkach klinicznych	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wykonano ocenę rozwoju neuropsychologicznego, N= 10	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> • ocena poziomu inteligencji pacjentów, ogólnej, werbalnej i praktycznej 	dane przedstawione pochodzą z 2004 roku nie sprecyzowano dokładnego okresu obserwacji.

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	Podtyp badania: IVC.				
[16] Arora N., i wsp. 2006	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I, N= 20	początkowo pacjenci stosowali jedynie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, natomiast od 1992 rozpoczęto terapię nityzynonem.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonu, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • częstość występowania kardiomiopatii, • ogólna ocena związana z układem sercowo-naczyniowy. 	do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003 roku
[17] Santra S., i wsp. 2008	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I, N= 32 <u>Liczba pacjentów włączonych do analizy:</u> 21/32 (65,6%)*	nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 mg/kg/dzień przed rokiem 1995 i 1 mg/kg/dzień po roku 1995. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, w tym witaminą D, N=6 + suplementacja fosforem, N= 4 (we wszystkich przypadkach terapia przy użyciu fosforu trwała mniej niż 12 miesięcy).	<ul style="list-style-type: none"> • poprawa funkcjonowania nerek, w tym kanalików nerkowych. 	brak danych
[18] Azzouz H., i wsp. 2010	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Tunezji. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I poddana terapii nityzynonem, N= 19: <ul style="list-style-type: none"> • ostra faza choroby: 10/19 (52,6%)* • podostra postać choroby: 6/19 (31,6%)*. • przewlekła postać choroby: 2/19 (10,5%)* 	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [#] . [#] jeden pacjent poddany terapii nityzynonem bez diety	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów wątrobowych oraz poziomu alfa-fetoprotein, • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość występowania zgonów, w tym przedwczesnych. 	1990 rok-2010 rok (20 lat)*

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
		Jeden pacjent zdiagnozowany na podstawie badań prenatalnych.	ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.		
[19] Campos T.A., i wsp. 2011	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Portugalii. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 8	nityzynon podawany doustnie lub brak terapii. <u>Terapie dodatkowe:</u> nie określono	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonu, • częstość przeszczepu wątroby 	nie określono szczegółowo czasu trwania obserwacji podano jedynie informację, iż trwała ona od 1990 roku.
[20] Couce M.L., i wsp. 2011	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 20 ośrodkach klinicznych Hiszpanii Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 34	nityzynon w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień podawany doustnie w 2 równodzielnych dawkach. Średnia dawka nityzynonu: 0,87 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, • częstość występowania poziomu alfa-fetoproteiny > 10 ng/ml bez rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość występowania hepatomegalii, • częstość występowania zmian w badaniu obrazowym wątroby, • profil bezpieczeństwa. 	brak danych
[21] Bartlett D.C., i wsp. 2012, [22] Bartlett D.C., i wsp. 2011	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, jednoośrodkowe, przeprowadzone w Birmingham. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 13: <ul style="list-style-type: none"> • grupa poddana terapii nityzynonem przed przeszczepem wątroby: 7/13 (53,8%)* • grupa pacjentów poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 6/13 (46,2%)*. 	dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie przed wykonaniem transplantacji wątroby.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, • częstość występowania przeszczepu wątroby z powodu braku skuteczności terapii nityzynonem, • częstość występowania kolejnych przeszczepów wątroby, • częstość występowania zgonów. 	1989 rok – 2010 rok (21 lat)*
[23] Mohan N., i wsp. 1999	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 17:	dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny +/- nityzynon podawany doustnie w	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, • częstość występowania zgonów, • profil bezpieczeństwa. 	1989 rok – 1997 rok (8 lat)*

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
		<ul style="list-style-type: none"> grupa pacjentów poddana terapii opartej jedynie na diecie (do roku 1992): 7/17 (41,2%)* grupa pacjentów poddana terapii opartej na nityzynie i diecie (po 1992 roku): 10/17 (58,8%)* 	<p>średniej dawce 0,74 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-2,5 mg/kg/dzień). Średnia dawka początkowa nityzyny: 0,6 mg/kg/dzień (zakres: 0,55-1 mg/kg/dzień)</p>		
<p>[24] Bartlett D.C., i wsp. 2014 [25] Bartlett D.C., i wsp. 2010</p>	<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC.</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I, N = 38:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa poddana terapii nityzynomem: 31/38 (81,6%)* grupa pacjentów poddana terapii początkowo opartej jedynie na diecie: 7/38 (18,4%)* 	<p>dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn po wprowadzeniu terapii opartej na nityzynie i diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, przeżycie po przeszczepie wątroby, profil bezpieczeństwa. 	<p>1989 rok – 2009 rok (20 lat)*</p>
<p>[26] Del Toto M., i wsp. 2010</p>	<p>Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Hiszpanii. Podtyp badania: IVC.</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I od 1996 roku, N = 36.</p>	<p>nityzynon podawany doustnie w średniej dawce: 0,87 mg/kg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby spowodowanego ostrym pogorszeniem stanu pacjenta, częstość występowania przeszczepów wątroby wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego. 	<p>brak danych</p>
<p>[27] Halac U., i wsp. 2011</p>	<p>Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Kanadzie. Podtyp badania: IVC.</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I, N = 32:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja poddana przeszczepowi wątroby: 30/32 (93,7%)*, populacja podana przeszczepowi wątroby/nerek: 2/32 (6,3%)* 	<p>nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby, N= 8. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn, częstość wykonywania kolejnych przeszczepów wątroby w powodzie rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub przerzutów. 	<p>1985 rok – 2007 rok (22 lata)*</p>

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
		<ul style="list-style-type: none"> populacja pacjentów poddanych terapii nityzynonem do momentu wykonania transplantacji: 8/32 (25,0%)* 			
[28] Dehghani M., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I z rozwiniętą marskością wątroby lub wielokrotnymi guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem, N= 25	nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonów, profil bezpieczeństwa 	styczeń 2007 roku - czerwiec 2010 roku (3,5 roku)*
[29] Gozzini K.S., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wykonano przeszczep wątroby z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnozę potwierdzono tylko u 1 pacjenta), N=6	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> wyniki wskaźników biochemicznych, częstość występowania przeszczepów wątroby, częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego 	7,2 roku
[30] McKiernan P.J., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w latach 1989-2001(I faza) oraz 2002-2010 (II faza) Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczba pacjentów zakwalifikowana do I fazy, N= 7. Liczba pacjentów zakwalifikowana do II fazy, N= 31	restrykcyjna dieta + przeszczep wątroby lub nityzynon + restrykcyjna dieta.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn, wyniki wskaźników biochemicznych 	1989-2001 (I faza) (22 lata)* i 2002-2010 (II faza) (8 lat)*
[31] McKiernan P.J., i wsp. 2011	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I podczas badania skryningowego noworodków, N=10.	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> restrykcyjna dieta	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, ocena rozwoju fizycznego pacjentów, częstość występowania trudności w nauce, profil bezpieczeństwa. 	brak danych
[32] Herrero M., i wsp. 2010	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 7.	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u>	<ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźnika beztuszczowej masy ciała, 	mediana: 10 miesięcy

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.		dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźnika masy ciała zwołanej z tkanką tłuszczową, ocena wskaźnika całkowitej zawartości wody w organizmie, ocena wskaźnika zawartości wody pozakomórkowej. 	(zakres: 1-25 miesięcy)
[33] Mucia F.J., i wsp. 1995	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N= 7 . <u>Liczba pacjentów poddanych terapii nityzynonem: N= 3/7 (42,9%*)</u>	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie nityzynonem, częstość wykonywania przeszczepów wątroby, częstość występowania zgonów. 	mediana: 36 miesięcy (zakres: 6-55 miesięcy)
[34] Raimann E., i wsp. 2012	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Chile Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N= 12 .	nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień (co 8 godzin). <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, witamina K w przypadku hipotrombinemii.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania kontroli metabolicznej po zastosowaniu terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, częstość występowania zgonów z różnych powodów, częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, częstość występowania przeszczepu wątroby, ocena wskaźników laboratoryjnych, ogólna ocena funkcjonowania wątroby, ocena ilorazu inteligencji oraz ogólnego rozwoju psychomotorycznego oraz stanu odżywiania, 	nie podano dokładnie 1996-2010 (w 1996 roku pierwszy pacjent został hospitalizowany, a dane zbierano w latach 2004-2010) – około 14 lat.

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[35] Pawaskar M.S., i wsp. 2014	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=31 .	Brak danych co do stosowanej dawki nityzynonu oraz schematu podawania. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. ocena parametrów biochemicznych, częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, częstość występowania przeszczepu wątroby, częstość występowania marskości wątroby. 	Styczeń 2000 – styczeń 2014 (14 lat)*
[36] Mayorandan S., i wsp. 2014	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 21 ośrodkach w Europie, Turcji i Izraelu. Podtyp badania: IVC	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=168 .	Nityzynon stosowano w początkowej dawce 1,7 mg/kg masy ciała/dzień. W trakcie leczenia dawka nityzynonu była zmniejszana. <u>Terapie dodatkowe:</u> Suplementacja mikroelementów oraz witamin lub dieta ograniczająca spożycie naturalnego białka lub dieta zakładająca określone spożycie tyrozyny i/lub fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźników laboratoryjnych, częstość występowania przeszczepów wątroby, częstość występowania raka wątrobowo-komórkowego, częstość występowania marskości wątroby częstość występowania zaburzeń funkcjonowania wątroby, ocena czynności nerek częstość występowania zgonów, profil bezpieczeństwa. 	Brak danych
[37] Fernandez-Lainez C., i wsp. 2014	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Meksyku. Podtyp badania: IVC	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=16 .	Leczenie nityzynonem w dawce 1 mg/kg/dzień zastosowano tylko u 1 pacjenta. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przypadku pięciu pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonów, częstość występowania przeszczepów wątroby, 3 letni i 6 letni odsetek przeżyć, czas od zdiagnozowania do zgonu. 	Styczeń 1995 – grudzień 2012 (17 lat)*
[38] Aktuglu Zeybek A.C., i wsp. 2014	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=38 .	Nityzynon podawany raz lub dwa razy dziennie w średniej dawce 1,2 mg/kg/dzień (z 38 osób badanych dwóch pacjentów nie było leczonych nityzynonem).	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie się do zaleceń lekarza, częstość występowania zgonów, ocena wskaźników laboratoryjnych, częstość występowania przeszczepów wątroby, 	Grudzień 1993 – styczeń 2014 (17 lat)*

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	Podtyp badania: IVC		<u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania raka wątrobowo-komórkowego, • profil bezpieczeństwa. 	
[39] Kostovski A., i wsp. 2012	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Macedonii. Podtyp badania: IVC	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynią typu I, N=4.	Nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przypadku jednego pacjenta.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonów, • zakwalifikowanie do przeszczepu wątroby. 	2009 – 2011 (3 lata)*
<u>Komentarz i podsumowanie metodyki badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników badań:</u>					
<u>Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</u>					
[13]-[39]	Wszystkie uwzględnione w tabeli badania były retrospektywnymi badaniami bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. W badaniach [18], [19], [23], [26], [27]-[30], [35], [39] nie podano danych dotyczących liczby ośrodków i/lub ich lokalizacji.	W wszystkich analizowanych w niniejszej tabeli badaniach [13]-[39] populację włączoną tworzyli pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynią typu I. W badaniu [13] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynią typu I urodzeni po 1990 roku, a w badaniu [26] po 1996 roku. W badaniu [28] populacja włączoną tworzyli pacjenci z dziedziczną tyrozynią typu I, których rozwinęła się marskość wątroby lub guzy wątroby oraz u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem. Z kolei w badaniu [29] populację badaną tworzyli pacjenci z dziedziczną tyrozynią typu I, u których wykonano przeszczep wątroby z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnozę potwierdzono tylko u 1 pacjenta).	Wszyscy pacjenci uczestniczący w poszczególnych badaniach [13]-[39] poddani zostali terapii nityzynonem, z wyjątkiem badań [37] i [38]. W badaniach [13], [17], [20], [23], [26], [34], [36], [37], [38] zdefiniowano zastosowaną dawkę nityzynonu, natomiast brak takich informacji stwierdzono w badaniach: [14]-[15], [16], [18], [19], [21]-[22], [24]-[25], [27]-[33], [35], [39]. W badaniach [13], [14]-[15], [16], [18], [20], [23], [32], [34] i [38] pacjenci przyjmowali dodatkowo dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W przypadku badania [37] tylko 5 osób i w przypadku	W badaniach [13]-[39] analizowano różne punkty końcowe. Punkty końcowe, które wystąpiły w co najmniej 2 badaniach to: <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania trudności w uczeniu [13], [31], • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta [13], [31], • częstość występowania zgonów: [16], [18], [21]-[22], [23], [28], [33], [34], [36], [37], [38], [39], • częstość występowania przeszczepów wątroby: [16], [20], [21]-[22], [23], [24]-[25], [27], [29], [30], [33], [34], [35], [36], [37], [38], • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego: [18], [29], [34], [35], [36], [38], 	W badaniach [13], [17], [20], [26] i [36] nie przedstawiono danych dotyczących czasu trwania obserwacji pacjentów. W badaniu [14]-[15] nie sprecyzowano dokładnie czasu trwania obserwacji pacjentów, podano jedynie informację, iż zamieszczone w nim dane pochodzą z 2004 roku. Podobnie w badaniu [16], gdzie okres obserwacji określono

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
		<p>W badaniu [31] włączono pacjentów, których dziedziczna tyrozynemia typu I została rozpoznana podczas badania przesiewowego noworodków.</p> <p>Tylko w badaniach [13] i [36] populacja pacjentów liczyła ponad 40 osób (odpowiednio N= 46 pacjentów i N=168).</p> <p>W badaniach [14]-[15], [19], [29], [31]-[33], [39] populacja badane liczyła nie więcej niż 10 pacjentów.</p> <p>W badaniach [16], [18], [21]-[22], [23], [34], [37] liczebność populacji włączonej mieściła się w przedziale 10-20 osób, w badaniu [28] w przedziale 20-30 osób, a w badaniach [17], [20], [24]-[25], [26], [27], [30], [35], [38] populacja badana mieściła się w przedziale 30-40 osób.</p>	<p>badania [39] tylko 1 osoba z populacji włączonej do badania stosowała dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p> <p>W badaniach [19], [27], [28], [29], [33] i [35] nie podano informacji czy pacjenci zobowiązani byli do stosowania jakiegokolwiek restrykcyjnej diety.</p> <p>W badaniach [26], [30], [31] nie zdefiniowano rodzaju zastosowanej przez pacjentów diety (dieta restrykcyjna/dieta).</p> <p>W badaniach [21]-[22], [24]-[25] dietę zdefiniowano jako nisko proteinową, a w badaniu [17] pacjenci prócz diety mogli przyjmować dodatkowo inne leki. W badaniu [36] pacjenci stosowali różne diety (suplementacje mikroelementów oraz witamin lub dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka lub dietę zakładającą określone spożycie tyrozyny i/lub fenyloalaniny).</p> <p>W badaniach [21]-[22], [23], [24]-[25] i [29] część pacjentów przyjmowała nityzynon po wykonaniu przeszczepu wątroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby z powodu braku skuteczności terapii nityzynonem: [21]-[22], [24]-[25], • częstość występowania kolejnych przeszczepów: [21]-[22], [27], • ocena poziomu inteligencji pacjentów (ogólnej, werbalnej i praktycznej) [34], • częstość występowania kontroli metabolicznej po zastosowaniu terapii [34], • wyniki wskaźników laboratoryjnych:[29], [30], [34], [38] • profil bezpieczeństwa: [13], [20], [23], [24]-[25], [28], [34], [36], [38] 	<p>jako czas do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003 roku, z kolei w badaniu [19] okres obserwacji pacjentów uczestniczących trwał do 1990 roku. Również w badaniu [34] nie podano dokładnie okresu obserwacji, 1996-2010 (około 14 lat). W badaniach [18], [21]-[22], [24]-[25], [27] okres obserwacji wyniósł co najmniej 20 lat, w badaniu [35] 14 lat, w badaniach [37] i [38] 17 lat, w badaniu [23] 8 lat, w badaniach [28], [29] i [39] okres obserwacji wyniósł kolejno 3,5, 7,2 i 3 lata. w badaniu [30] I faza trwała 22 lata, natomiast II 8 lat.</p>

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
					W badaniach [32] i [33] mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio: 10 i 36 miesięcy
<p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji włączonych oraz ich liczebności, dawkowaniu nityzynonu (w badaniu [31] brak danych dotyczących dawki leku), zdefiniowana diety (ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny vs restrykcyjna dieta), <ul style="list-style-type: none"> braku informacji dotyczących czasu trwania obserwacji, <p><u>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [13], [31].</u></p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji włączonej, dawkowania nityzynonu (w obu badaniach brak danych dotyczących zastosowanej dawki leku), <ul style="list-style-type: none"> czasu trwania obserwacji pacjentów, terapii dodatkowej (dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny vs brak informacji dotyczącej zastosowania diety) <p><u>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [18], [29], [34].</u></p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanej terapii dodatkowych (dieta nisko-proteinowa vs brak diety), <p><u>jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [21]-[22], [27].</u></p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji włączonej, dawkowania nityzynonu, czasu trwania obserwacji pacjentów lub sposobu jego zdefiniowania, <ul style="list-style-type: none"> terapii dodatkowej w postaci diety, schematów leczenia, analizowanych punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania <p><u>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [16], [18], [21]-[22], [23], [28], [33], [34], [35], [36], [38], [39].</u></p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p>					

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
		<ul style="list-style-type: none"> populacji włączonej, dawkowania nityzynonu, 			
		<ul style="list-style-type: none"> czasu trwania obserwacji pacjentów lub sposobu jego zdefiniowania, <ul style="list-style-type: none"> terapii dodatkowej w postaci diety, schematów leczenia, analizowanych punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [16], [20], [21]-[22], [23], [24]-[25], [27], [29], [30], [31], [34], [37].</p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji włączonej, 			
		<ul style="list-style-type: none"> czasu trwania obserwacji pacjentów lub sposobu jego zdefiniowania, <ul style="list-style-type: none"> terapii dodatkowej w postaci diety, schematów leczenia, dawkowania nityzynonu, punktów końcowych, <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [13]-[20], [23], [26]-[33]</p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> definicji punktów końcowych, 			
		<ul style="list-style-type: none"> dawkowania nityzynonu (brak szczegółowych danych w obu badaniach) <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [21]-[22], [24]-[25].</p> <p>Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji włączonej, schematów leczenia, dawkowania nityzynonu <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [37], [38].</p>			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 73 badania o niższej wiarygodności (opisanych w 79 referencjach) dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1):

- 8 obserwacyjnych badań prospektywnych (opisanych w 11 referencjach) [40]-[50],
- 25 obserwacyjnych badań retrospektywnych (opisanych w 27 referencjach) [13]-[39],
- 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach) [51]-[91], w tym 3 dotyczące populacji polskiej [62], [72] i [78].

Wyniki poszczególnych badań o niższej wiarygodności wraz z opisem metodyki ich przeprowadzenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 197. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozinemii typu I (HT-1) (badania obserwacyjne - prospektywne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej) [40]-[50].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[40] Koelink C.J.L., i wsp. 2006			
<p>Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Przeprowadzone w Niderlandach. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I potwierdzoną wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztynyloacetonu lub wzrostem poziomu bursztynyloacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetoctanu i/lub mutacjami DNA, N= 11.</p>	<p>Nityzynon oraz dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	<p>I. Pacjenci z potwierdzonym nowotworem wątroby, N= 4:</p> <p>a. pacjentka pochodzenia marokańskiego, u której w wieku 9 miesięcy stwierdzono obecność bursztynyloacetonu w moczu oraz spadek aktywności hydrolazy fumaryloacetoctanu. Wprowadzono dietę ograniczającą spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny następnie, gdy pacjentka osiągnęła wiek 6,5 lat wprowadzono terapię nityzynonem w początkowej dawce 0,6 mg/kg, którą zwiększono do 1mg/kg ze względu na brak satysfakcjonujących wyników badań laboratoryjnych, 3 miesiące później pacjentka została poddana transplantacji wątroby (nowotwór wątrobowo-komórkowy bez postępującej dysplazji). W wieku 8,5 lat u pacjentki przeprowadzono kolejny przeszczep wątroby, gdyż zdiagnozowano u niej po przeszczepową marskość wątroby.</p> <p>b. pacjent pochodzenia duńskiego, u którego w wieku 2 lat i 2 miesięcy na podstawie wolnego rozwoju motorycznego, krzywicy oraz powiększonego obrazu wątroby i śledziony, wzrostu poziomu bursztynyloacetonu wprowadzono dietę ograniczającą spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny, następnie terapię poszerzono o nityzynon w dawce 0,5 mg/kg/dzień.</p> <p>W ciągu 5,5 roku dawka nityzynonu kształtowała się na poziomie 0,5-07 mg/kg przy prawie</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>niewykrywalnym poziomami bursztyniloacetonu. W ciągu następnych 2 lat odnotowano spadek poziomu alfa-proteiny, który utrzymywał się na tym poziomie przez około 3 lata. Po 5,5 latach terapii nityzynonem odnotowano niespodziewany wzrost alfa-proteiny, jednak przeprowadzone badanie ultrasonograficzne nie wykazało żadnych nieprawidłowości w obrazie wątroby. Przez kolejne 5 miesięcy poziom alfa-proteiny wzrastał. Na podstawie przeprowadzonego rezonansu magnetycznego stwierdzono obecność guzków wątroby, które w ciągu miesiąca zostały chirurgicznie usunięte. Badania histologiczne potwierdziły nowotwór wątrobowo-komórkowy z postępującą dysplazją w innym obszarze wątroby. Zwiększono dawkę nityzynonu do 2 mg/kg, a pacjenta zakwalifikowano do przeszczepu wątroby, który wykonano 5 miesięcy później.</p> <p>c. pacjent pochodzenia duńskiego drugi z bliźniąt dwujajowych z powiększonym brzuchem oraz wątroba w wieku 10 miesięcy. Stwierdzono także wzrost poziomu bursztyniloacetonu zarówno u pacjenta, jak i u jego brata. Wprowadzono dietę ograniczającą spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny. Z powodu wystąpienia niewydolności wątroby obydwaj pacjenci zostali zakwalifikowani do przeszczepu wątroby. W trakcie przygotowań do zabiegu włączono terapię nityzynonem w dawce początkowej 0,3 mg/kg, która ostatecznie wzrosła do 1 mg/kg w ciągu kolejnych 3 lat. Przez 5 lat terapii odnotowano spadek poziomu alfa-proteiny do stabilnego poziomu, który utrzymywał się przez kolejne 2 lata. Badania ultrasonograficzne pokazywały pewne nieprawidłowości w obrazie wątroby, jednak nigdy nie zaobserwowano zmian sugerujących rozwój nowotworu. W trakcie terapii poziom bursztyniloacetonu zarówno w osoczu jak i w moczu był niewykrywalny. Po 10 latach terapii nityzynonem zaobserwowano wzrost poziomu alfa-proteiny początkowo badania nie potwierdziły obecności guzów w wątrobie, jednak kolejne badania potwierdziły tę diagnozę. Wykonana tomografia komputerowa ujawniła strukturę zgodną z nowotworem wątroby. Po usunięciu guzów odnotowano spadek poziomu alfa-proteiny, która po miesiącu znów zaczęła wzrastać. W ciągu 5 miesięcy przeprowadzono transplantację wątroby. Jednak dalsza diagnostyka w kolejnych latach wykazała przerzuty do płuc.</p> <p>d. pacjent pochodzenia pakistańskiego, u którego tyrozynemii typu I zdiagnozowano w ciągu pierwszych 2 tygodni życia w trakcie badania przesiewowego w kierunku cystynozы oraz wzrostu wydzielania bursztyniloacetonu, które wystąpiły wśród krewnych pacjenta. U chorego nie wystąpiły żadne objawy, natomiast badania ultrasonograficzne wykazały hepatomegalię oraz 2 małe guzki na wątrobie. Wprowadzono terapię opartą na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny. Po zastosowanej terapii odnotowano spadek poziomu alfa-</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>proteiny, jednak po 2 miesiącach stwierdzono jej wzrost. Badanie rezonansem magnetycznym sugerowało nowotwór. Zastosowano chemioterapię i w ciągu 1,5 miesiąca przeprowadzono przeszczep wątroby. Badania wykonane po transplantacji wykazały obecność nowotworu wątrobowo-komórkowego wraz z hepatoblastomą. Stwierdzono również obecność dysplazji w innej części narządu.</p> <p>II. Pacjenci, których poziom alfa-proteiny sugerował obecność nowotworu wątroby, którego nie potwierdziły badania, N= 3.</p> <p>W tej grupie pacjentów, stwierdzono wzrost poziomu bursztynyloacetonu w osoczu i/lub moczu. Zdecydowano o zastosowaniu terapii nityzynonem oraz wprowadzeniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Terapia skutkowała spadkiem poziomu alfa-proteiny. Pacjenci pozostali pod stałą obserwacją ze względu na zaobserwowane zmiany w obrazie wątroby, które zostały uznane za niezwiązane z nowotworem.</p> <p>III. Pacjenci, których poziom alfa-proteiny nie sugerował nowotworu wątroby, N= 4.</p> <p>W grupie tej znaleźli się pacjenci, u których stwierdzono wystąpienie objawów związanych z tyrozinemią typu I, u których po zastosowaniu terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny stwierdzono stabilizację wyników badań diagnostycznych (m.in. poziomu alfa-proteiny), utrzymujących się do zakończenia badania.</p>
Wnioski	<p>Wprowadzenie terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny jedynie zmniejsza a nie eliminuje ryzyko rozwoju nowotworu wątroby, dlatego u niektórych pacjentów pomimo zastosowania ocenianej terapii dochodzi do wystąpienia nowotworu. Zatem bardzo ważna w trakcie leczenia nityzynonem jest systematyczna kontrola poziomu alfa-proteiny, której wzrost może sugerować wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest nowotwór wątroby.</p>		
[41] El-Karakasy H., i wsp. 2011, [42] El-Karakasy H., i wsp. 2011			
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Egipcie.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Badanie niesponsorowane.</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I zdiagnozowaną pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem 2009 roku, N= 22.</p> <p>Wiek wystąpienia pierwszych objawów, mediana (miesiące): 4 (zakres: 1-24).</p>	<p>Nityzynon w dawce 0,55-0,7 mg/kg bez wprowadzenia restrykcyjnej diety, matki zostały jedynie pouczone by unikać diety wysoko proteinowej</p> <p>N= 10</p> <p>oraz</p> <p>terapia nerko-zastępcza oparta na witaminie D i fosforanie,</p>	<p>Zgon w ciągu pierwszych tygodni po diagnozie, przed rozpoczęciem terapii nityzynonem: 7/22 (31,8%*). Liczba pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby po wprowadzeniu terapii nityzynonem: 3/10 (33,3%*). U jednego pacjenta leczonego nityzynonem stwierdzono mocno rozbudowane zmiany wątroby, które w ciągu 6 miesięcy zdiagnozowano, jako guzki związane z marskością wątroby.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	Wiek przyjęcia pacjentów na oddział szpitalny, mediana (miesiące): 12 (zakres:1-66). Okres pomiędzy pojawieniem się symptomów a diagnozą, mediana (miesiące): 6 (zakres: 0,5-42). Okres obserwacji zarówno dla pacjentów poddanych terapii nityzynonem jak i nie wyniósł 3 miesiące.	w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano nityzynonu ze względów ekonomicznych N= 5	
Wnioski	Autorzy badania [41] nie wymieniają innych działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem w dziedzicznej tyrozynemii typu I, zatem profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji można uznać za dobry pomimo, iż w badaniu pacjenci nie zostali poddani restrykcyjnej diecie mającej na celu ograniczenie spożycia tyrozyny i fenyloalaniny.		
[43] Podhorecka M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Prospektywne badania bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem w ciągu pierwszych 5 lat terapii, N= 8	Nityzynon podawany doustnie wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ciągu pierwszych 5 lat terapii.	Do oceny poziomu inteligencji użyto następujących narzędzi badawczych: <ul style="list-style-type: none"> • kwestionariusz CBCL/4-18 (ang. <i>Child Behavior Checklist</i>), • test inteligencji dla dzieci Wechslera (WISC-R). Poziom inteligencji odbiegający (poniżej) normy: 0*. Deficyt uwagi bez innych problemów psychologicznych 4/8 (50%)*.
Wnioski	W badaniu nie stwierdzono zależności pomiędzy deficytem uwagi a poziomem fenyloalaniny. Poziom tyrozyny w grupie pacjentów, u której wystąpiły deficyty uwagi był wyższy w porównaniu do grupy bez deficytów uwagi. Dodatkowo stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy deficytami uwagi a wynikami testów werbalnych, co może sugerować spadek zdolności zapamiętywania w tej grupie pacjentów. Z badania można wysunąć wniosek, iż zaburzenia uwagi u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I mogą być związane z poziomem tyrozyny.		
[44] Thimm E., i wsp. 2012, [45] Thimm E., i wsp. 2011			
Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Düsseldorfie. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I N= 9 Okres leczenia: 1-8 lat i 7 miesięcy (średnia: 4 lata i 8 miesięcy)	Nityzynon w dawce 0,79-1,66 mg/kg/dzień Średnia dawka leku: 1,21 mg/kg/dzień	Poziom inteligencji (IQ) poniżej normy: 5/7 (71%) u pacjentów powyżej 3 roku życia. Łagodne do ciężkich upośledzenia mentalne (IQ 50 punktów): 6/9 (66,7%)*. Wyniki testu określającego upośledzenia motoryczne poniżej normy: 4/7 (57%), u pacjentów powyżej 3 roku życia, spośród których 3 pacjentów wymagało pilnej terapii w tym zakresie. Jedynie w przypadku 1 pacjenta z 5, u których przeprowadzona badania logopedyczne stwierdzono poprawny rozwój i zapamiętywanie mowy. W przypadku pozostałych 4 pacjentów stwierdzono różny stopień zaburzeń lub opóźnienia w

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		Dodatkowo stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	rozwoju umiejętności językowych. W przypadku 2 pacjentów uczestniczących w badaniu zdecydowano się na 2-miesięczną przerwę w terapii spowodowaną wystąpieniem ostrej polineuropatii wraz z zaburzeniami funkcjonowania przepony oraz niewydolności oddechowej u jednego z pacjentów. Jeden pacjent, u którego poziom tyrozyny w osoczu wyniósł > 800 $\mu\text{mol/l}$ doświadczył ocznych działań niepożądanych. Badania okulistyczne wykazały jednak, iż nie było to zapalenie rogówki. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano zmian skórnych. Nie stwierdzono wystąpienia innych działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem.
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem bezpiecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[46] van Hasselt P.M., i wsp. 2009 [doniesienie konferencyjne], [47] Bendadi F., i wsp. 2013			
Prospektywne badanie bez randomizacji w dwóch ośrodkach klinicznych Podtyp badania: IIIA Rodzaj badania: brak danych Ocena w skali NOS: niska Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddani terapii nityzynonem vs krewni, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I.	Nityzynon podawany doustnie (0,8–2 mg/kg) stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie białka	Oceny inteligencji pacjentów dokonano przy użyciu testu inteligencji Wechslera. U pacjentów leczonych nityzynonem stwierdzono niższy poziom inteligencji w porównaniu do ich krewnych, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I (71 ± 13 vs 91 ± 13 ; $p = 0,008$). U pacjentów leczonych nityzynonem poziom inteligencji werbalnej okazał się niższy w populacji leczonej nityzynonem w porównaniu do ich krewnych, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I (70 ± 11 vs 87 ± 15 ; $p < 0,05$). Poziom inteligencji praktycznej u pacjentów poddanych terapii nityzynonem wyniósł 77 ± 14 punktu, natomiast w grupie kontrolnej: 95 ± 11 punktu (poziom istotności p dla różnicy pomiędzy grupami wyniósł $p < 0,05$). W przypadku 2 pacjentów, u których przerwano terapię nityzynonem po przeszczepie wątroby poziom IQ wyniósł odpowiednio 70 oraz 49 punktów. Oba wyniki znajdowały się poniżej normy. Wykonane powtórne badania poziomu IQ wykazały 21% spadek liczby punktów w czasie. Nie wykazano także istotnego statystycznie związku pomiędzy poziomem tyrozyny czy fenyloalaniny a poziomem inteligencji.
Wnioski	U pacjentów poddanych terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I może wystąpić łagodne opóźnienie mentalne.		
[48] Joshi S.N., Venugopalan P. 2004			
Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w okresie pomiędzy czerwcem 1998 a wrześniem 2003 w jednym ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 5 Wiek, średnia (miesiące):6-13 (mediana:8) okres obserwacji: 7 miesięcy – 4,5 lat.	Nityzynon w dawce 0,6-1 mg/kg/dzień podawany doustnie w 2 bądź 3 równych dawkach godzinę przed posiłkiem. Dodatkowo stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	W przypadku jednego pacjenta stwierdzono zgon spowodowany ostrą niewydolnością wątroby, niekontrolowaną koagulopatią oraz posocznicą. Jeden pacjent po wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny doświadczył 2 epizodów porażenia nerwu twarowego. W trakcie badania nie stwierdzono żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	W trakcie trwania całego badania nie stwierdzono wystąpienia żadnego działania niepożądanego związanego z terapią nityzynonem, zatem profil bezpieczeństwa leku stosowanego w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny można uznać za dobry.		
[49] Gissen P., i wsp. 2003			
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Birmingham.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.</p> <p>N= 11</p> <p>Pacjenci zaliczeni do grupy ostrej tyrozynemii typu I</p> <p>N= 5</p> <p>Pacjenci zaliczeni do grupy przewlekłej postaci choroby</p> <p>N= 6</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące</p>	<p>Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień</p> <p>+</p> <p>dieta ograniczająca spożycie tyrozyny</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia: 6 lat (zakres: 3-9 lat)</p>	<p>W przypadku 4 pacjentów stwierdzono wysoki poziom tyrozyny w osoczu pomimo stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny. U 2 pacjentów została przeprowadzona transplantacja wątroby kolejno po 3 i 4 latach od rozpoczęcia terapii nityzynonem. Badaniu okulistycznemu wykonanemu przy użyciu mikroskopu obuocznego (lampy szczelinowej) poddano 10 z 11 pacjentów uczestniczących w badaniu. Jeden pacjent został zbadany przez okulistę w momencie rozpoczęcia terapii nityzynonem i pozostał pod obserwacją kliniczną oczu. U żadnego z pacjentów uczestniczących w badaniu nie stwierdzono objawów ocznych. Wyniki badań okulistycznych, którym poddano pacjentów okazały się poprawne.</p>
Wnioski	W badaniu [49] autorzy wykazali, iż w grupie pacjentów z tyrozynemią typu I poddanych terapii nityzynonem nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego związanego z funkcjonowaniem oka pomimo niskiej zgodności z dietą nisko-tyrozynową i w konsekwencji wysokim poziomem tyrozyny w osoczu. Jednak podkreślają, iż w trakcie terapii nityzynonem nie powinno się rezygnować z diety ograniczającej spożycie tyrozyny, gdyż nadal zapobiega ona innym niż oczne działaniom niepożądanym, które prawdopodobnie mogą być wywołane wysokim poziomem tyrozyny.		
[50] Polyakova S.I., i wsp. 2013 [opisane w oparciu o abstrakt konferencyjny]			
<p>Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Rosji.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I.</p> <p>N=12 (5 kobiet, 7 mężczyzn)</p> <p>Najmłodszy pacjent miał 6 miesięcy, a najstarszy 244 miesiące, średnia wieku pacjentów wynosiła 37 miesięcy.</p>	<p>Nityzynon stosowany w: początkowej dawce 1,5–2 mg/kg/dzień w przypadku 6 pacjentów z podostrą postacią HT-1 w wieku poniżej 12 miesięcy, 0,6–1 mg/kg/dzień u pacjentów z przewlekłą postacią HT-1, w wieku powyżej 36 miesięcy. W publikacji brak informacji dotyczących stosowania diety ograniczającej spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.</p>	<p>Ze wszystkich pacjentów, 11 było leczonych nityzynonem, jeden pacjent z powodu późnej diagnozy musiał przejść przeszczep wątroby i nie stosowano w jego przypadku nityzynonu. Zmniejszenie objawów morfologicznych marskości wątroby było związane z normalizacją poziomu alfa-fetoroproteiny.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że nityzynon wykazuje skuteczność w leczeniu HT-1 i prowadzi do normalizacji poziomu alfa-fetoproteiny.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 198. Badania kliniczne włączone analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozynemii typu I (HT-1) (obserwacyjne badania retrospektywne) [13]-[39].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[13] Masurel-Paulet A., i wsp. 2008			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 2 ośrodkach klinicznych we Francji. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Orphan Europe.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I po roku 1990. N= 74. Liczba pacjentów włączonych do analizy: 45 + 1 pacjent urodzony przed rokiem 1990, który rozpoczął leczenie po roku 1990.	Nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1,17 mg/kg/dzień (zakres: 0,5 – 2,5 mg/kg/dzień) 2 razy dziennie Średnia dawka nityzynonu podawana w okresie objętym badaniem wyniosła 0,95 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-1,7 mg/kg/dzień) Dodatkowo pacjenci zobowiązani byli do stosowania nisko proteinowej diety opartej na mieszance białkowej pozbawionej tyrozyny i fenyloalaniny. Jeden pacjent otrzymywał dodatkowo suplementację opartą na węglowodanach Średni czas trwania terapii uwzględniony w badaniu wyniósł 4 lata i 9 miesięcy (zakres 3 miesiące-12 lat i 9 miesięcy)	<u>Utrata pacjentów z badania:</u> zgon przed diagnozą i/lub rozpoczęciem terapii: 11/74 (14,9%)*; utrata z okresu obserwacji lub wybór alternatywnej formy terapii np. przeszczep wątroby: 11/74 (14,9%)*; utrata z okresu obserwacji spowodowana przeprowadzką do innego kraju, lub podjęcie terapii w innym kraju: 7/74 (9,5%)*. Terapia nityzynonem została przerwana u 4 pacjentów z powodu powikłań choroby. Również powikłania były przyczyną nieregularnej terapii nityzynonem u 7/42 (17%) pacjentów. W przypadku 15/42 (36%) pacjentów stwierdzono niską odpowiedź na zastosowaną dietę. <u>Działania niepożądane:</u> przeszczep wątroby: 4/46 (8,7%)*, nowotwór wątrobowo-komórkowy: 2/46 (4,3%)*, marskość wątroby: 6/46 (13,0%)* wtórny wzrost alfa-proteiny: 5/46 (10,9%)*, poziom alfa-fetoproteiny > 10 ng/ml po > 1 roku terapii: 12/46 (26,1%)*, trwałe zaburzenia w badaniu obrazowym: 17/46 (37,0%)* przemijająca leukoneuropatia: ogółem: 12/46 (26,1%)*; w pierwszym miesiącu terapii: 5/46 (10,9%)*, trombocytopenia: ogółem: 9/46 (19,6%)*; w pierwszym miesiącu terapii: 5/46 (10,9%)*, światłowstręt: 6/46 (13,0%)* zapalenie rogówki: 4/46 (8,7%)*, skórne działania niepożądane takie, jak niespecyficzna wysypka (przemijająca): 5/46 (10,9%)* <u>Trudności w uczeniu się:</u> 8/23 (35%) pacjentów w wieku szkolnym: trudności w zapamiętywaniu, koncentracji oraz powolność: 6/8 (75%)*. Spośród 36 pacjentów, u których podczas badania wstępnego zdiagnozowano tubulopatie, u 13 pacjentów poddanych terapii nityzynonem nadal występowały tubulopatie, jednak bez

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			klinicznych konsekwencji. Krzywicę stwierdzono u 18 tych samych pacjentów podczas badania wstępnego i następnie podczas terapii nityzynonem. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono kardiomiopatii czy kryzysu porfiryicznego podczas badania wstępnego jak i następnie w trakcie terapii nityzynonem.
Wnioski	Żadne z powyższych działań niepożądanych nie zostało zakwalifikowane do grupy związanej z terapią nityzynonem. Na podstawie tych danych można wnioskować, iż oceniana w niniejszym opracowaniu interwencja cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.		
[14] De Leat C., i wsp. 2011, [15] De Laet C., i wsp. 2003			
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Belgii w 8 ośrodkach klinicznych (dane pochodzące z 2004 roku) Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wykonano ocenę rozwoju neuropsychologicznego N= 10	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Poziom inteligencji: > 100: 1/10 (10%), pomiędzy 85 – 100: 6/10 (60%), <85: 3/10 (30%). W przypadku 2 pacjentów, u których stwierdzono najniższy poziom inteligencji w momencie diagnozy wykazywali oni ostre objawy choroby. Specjalny tok nauczania zastosowano u 2 z 3 pacjentów z najniższym wynikiem poziomu inteligencji, w przypadku pozostałych 8 pacjentów przebieg nauczania był normalny.
Wnioski	Autorzy opracowania [14]-[15] sugerują, iż nie można wysunąć jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem w dziedzicznej tyrozynemii typu I na rozwój neuropsychologiczny pacjentów, ze względu na zbyt małą populację włączoną do badania.		
[16] Arora N., i wsp. 2006			
Retrospektywne badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej w jednym ośrodku klinicznym pomiędzy 1986 a 2002 rokiem. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Brak danych	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I N=20 Obecność kardiomiopatii podczas badania wstępnego: 6/20 (30%). Brak kardiomiopatii podczas badania wstępnego: 14/20 (70%)* Przed rokiem 1992 wszyscy pacjenci zakwalifikowani byli do przeszczepu wątroby, po 1992 najszybciej jak to możliwe rozpoczęto terapię nityzynonem. Od tej pory do	Początkowo pacjenci stosowali jedynie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, natomiast od 1992 rozpoczęto terapię nityzynonem. Liczba pacjentów otrzymujących nityzynon od momentu zdiagnozowania tyrozynemii typu I: 14/20 (70%)*	Przeszczep wątroby w grupie pacjentów z kardiomiopatią podczas badania wstępnego: 5/6 (83,3%)*. Zgon spowodowany zaburzeniami funkcji przeszczepionej wątroby oraz odrzuceniem przeszczepu: 2/5 (40%)*. Oba zgony nie zostały zakwalifikowane do grupy wywołanej kardiomiopatią lub innymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego. Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej stwierdzono u jednego pacjenta z grupy, w której nie stwierdzono kardiomiopatii podczas badania wstępnego. Wada została chirurgicznie usunięta, kolejne badania nie wykazały żadnych nieprawidłowości.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	przeszczepów kwalifikowano jedynie pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, bądź u których zdiagnozowano nowotwór wątrobowo-komórkowy. Okres obserwacji objęty badaniem: do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003		
Wnioski	Kardiomiopatia jest jednym z najczęstszych zaburzeń związanych z tyrozyndem typu I, dlatego bardzo istotne w trakcie leczenia jest systematyczne wykonywanie badań echokardiograficznych oraz elektrokardiograficznych. Autorzy opracowania [16] wykazali, iż zaburzenie to istotnie rzadziej występuje w grupie pacjentów poddanej terapii nityzynonem ($p=0,02$).		
[17] Santra S., i wsp. 2008			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyndem typu I N=32 Liczba pacjentów włączonych do analiz, N= 21 <u>Wykluczenie z badania:</u> przeszczep wątroby przed wprowadzeniem terapii nityzynonem w ośrodku klinicznym: 7/32 (21,9%)*, terapia nityzynonem krótsza niż 12 miesięcy: 4/32 (12,5%)*.	Nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 mg/kg/dzień przed rokiem 1995 i 1 mg/kg/dzień po roku 1995 + dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach w tym witaminą D, N=6 + suplementacja fosforem, N= 4 (we wszystkich przypadkach terapia przy użyciu fosforu trwała mniej niż 12 miesięcy).	W trakcie badania wstępnego wszyscy pacjenci mieli proteinurię, która została zredukowana w trakcie pierwszego roku terapii nityzynonem. Spośród 21 pacjentów u 10 (47%) stwierdzono hipofosfatemię podczas badania wstępnego, natomiast u 13 stwierdzono obecność fosforanu w moczu, z których u 7 (53%) zaobserwowano zaburzenia resorpcji fosforanów w kanalikach nerkowych. Zaburzenia te uległy normalizacji w trakcie pierwszego roku terapii nityzynonem. Dzieci z ostrą niewydolnością wątroby częściej doświadczały hipofosfatemii ($p < 0,01$) oraz nadmiernego wydalania fosforu wraz z moczem ($p=0,05$) w porównaniu do pacjentów z przełękłymi zaburzeniami funkcji wątroby i/lub nerek zdiagnozowanych na podstawie badania skryningowego. U 4/21 (19%) pacjentów stwierdzono krzywicę w trakcie badania wstępnego, również ich stan ich uległ poprawie w trakcie pierwszego roku terapii nityzynonem. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono nowych przypadków nefrokalcynozy podczas terapii nityzynonem.
Wnioski	Wszystkie 3 parametry związane z zaburzeniami funkcjonowania kanalików nerkowych, czyli hipofosfatemia, potas w moczu oraz zaburzenia resorpcji fosforanów w kanalikach nerkowych zostały znormalizowane w trakcie pierwszego roku terapii nityzynonem w połączeniu z dietą.		
[18] Azzouz H., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Tunezji w latach 1990 – 2010 Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddana terapii nityzynonem N=19 Ostra faza choroby: 10/19 (52,6%)* Podostra postać choroby: 6/19 (31,6%)*. Przewlekła postać choroby: 2/19 (10,5%)* Jeden pacjent zdiagnozowany na podstawie badań prenatalnych.	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. (jeden pacjent przyjmował nityzynon, natomiast nie zastosowano u niego diety)	U 13/19 (68,4%)* pacjentów stwierdzono normalizację testów wątrobowych, z których połowa polepszyła się w trakcie pierwszego miesiąca terapii. W przypadku 7/10 (70%)* pacjentów stwierdzono normalizację poziomu alfa-fetoproteiny w trakcie pierwszego roku terapii. Przedwczesny zgon: 4/19 (21,1%)* Nowotwór wątrobowo-komórkowy: 2/19 (10,5%)* (jeden przypadek zakończony przeszczepem wątroby, drugi zgonem).
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny spowodowała normalizację wyników biochemicznych charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozynemii typu I u więcej niż 50% populacji badanej. Interwencja ta cechuje się również dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu tyrozynemii typu I.		
[19] Campos T.A., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Portugalii. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I N= 8	Nityzynon podawany doustnie lub brak terapii nityzynonem N= 3	Spośród pacjentów włączonych do badania, u których nie zastosowano terapii nityzynonem 2 zmarło z powodu niewydolności wątroby, 1 został poddany transplantacji wątroby. W przypadku 3 pacjentów, u których podczas badania wstępnego zdiagnozowano chorobę wątroby i poddano terapii nityzynonem, wykonano przeszczep wątroby z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnozę potwierdzono jedynie w 2 przypadkach). Jedna pacjentka zmarła 4 dni po rozpoczęciu terapii nityzynonem z powodu niewydolności wątroby.
Wnioski	Nityzynon cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu tyrozynemii typu I.		
[20] Couce M.L., i wsp. 2011			
Retrospektywne, wieloośrodkowe (20 ośrodków klinicznych) badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Hiszpanii. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I N=34	Nityzynon w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień podawany doustnie w 2 równodzielnych dawkach. Średnia dawka nityzynonu: 0,87 mg/kg/dzień +	Zgodność z zastosowaną dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na poziomie: bardzo dobrym: 16/34 (47,1%), dobrym 7/34 (20,6%), słabym: 11/34 (32,4%). Zgodność z zastosowaną terapią nityzynonem na poziomie: bardzo dobrym: 29/34 (85,3%*), dobrym 5/34 (14,7%)*. Przeszczep wątroby spowodowany rozwoju marskości wątroby oraz żyłaków przełyku: 1/34 (2,9%)*. Poziom alfa-proteiny > 10 ng/ml, bez nowotworu wątrobowo-komórkowego: 4/34 (11,8%)*. Powiększona wątroba potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i/lub rezonansie magnetycznym: 2/34 (5,9%)*. Guzki

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Średni czas leczenia objęty badaniem: 6,73 lat (zakres: 3,3-9,1 lat) Mediana czasu terapii objętego badaniem: 5,55 lat.	wątroby potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i/lub rezonansie magnetycznym: 1/34 (2,9%)*. Przewłękła wapnica nerek potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i/lub rezonansie magnetycznym: 5/34 (14,7%)*. Łagodne, przemijające, oczne działania niepożądane (swędzenie i czerwone oczy bez objawów zaburzeń funkcjonowania rogówki potwierdzonych w badaniu mikroskopem obuocznym): 4/34 (11,8%)* - 1 przypadek związany z albinizmem.
Wnioski	W badaniu [20] nie stwierdzono żadnego przypadku rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego bądź poważnego działania niepożądanego. Tylko jeden pacjent został poddany przeszczepowi wątroba, należy jednak zaznaczyć, iż od 5 miesiąca do 14 roku życia, jego terapia opierała się jedynie na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Po pierwszym roku terapii nityzynonem, jego dopowiedź na leczeniem była niesatysfakcjonująca i pacjent został zakwalifikowany do przeszczepu wątroby w związku z wystąpieniem krwawienia z żyłaków przełyku.		
[21] Bartlett D.C., i wsp. 2013, [22] Bartlett D.C., i wsp. 2011			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham w latach 1989-2010. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I N=13 Grupa poddana terapii nityzynonem przed przeszczepem wątroby: 7/13 (53,8%)* Grupa pacjentów poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 6/13 (46,2%)*	Dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie przed wykonaniem transplantacji wątroby. Średni czas terapii nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu wątroby: 39 miesięcy (zakres: 2-161 miesięcy)	<u>Przeszczep wątroby spowodowany wystąpieniem guzków wątroby</u> : grupa pacjentów poddana terapii nityzynonem przed przeszczepem wątroby: 5/7 (71,4%)*, grupa poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 4/6 (66,7%)*. <u>Przeszczep wątroby spowodowany wystąpieniem dysplazji wątroby</u> : grupa pacjentów poddana terapii nityzynonem przed przeszczepem wątroby: 0, grupa poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 2/6 (16,7%)*. <u>Przeszczep wątroby spowodowany wystąpieniem nowotworu wątrobowo-komórkowego</u> : grupa pacjentów poddana terapii nityzynonem przed przeszczepem wątroby: 1/7 (14,3%)*, grupa poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 0. <u>Przeszczep wątroby związany z brakiem odpowiedzi na leczenie nityzynonem</u> : 1/7 (14,3%)*. W przypadku 4 pacjentów konieczna była kolejna transplantacja wątroby (po 2 pacjentów z obu grup). <u>Zgon</u> : grupa poddana terapii nityzynonem po przeszczepie wątroby: 2/6 (16,7%)*
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie protein jest równie bezpieczny zarówno w terapii przed jak i po przeszczepie wątroby w przebiegu dziedzicznej tyrozyneii typu I.		
[23] Mohan N., i wsp. 1999			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w latach 1989-1997. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I N=17 Grupa pacjentów poddana terapii opartej jedynie na diecie (do roku 1992): 7/17 (41,2%)* Grupa pacjentów poddana terapii opartej na nityzynonie i diecie (po 1992 roku): 10/17 (58,8%)*</p>	<p>Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny +/- nityzynon podawany doustnie w średniej dawce 0,74 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-2,5 mg/kg/dzień) Średnia dawka początkowa nityzynonu: 0,6 mg/kg/dzień (zakres: 0,55-1 mg/kg/dzień)</p>	<p><u>Przeszczep wątroby spowodowany wystąpieniem dysplazji wątroby</u>: grupa pacjentów poddana terapii opartej na diecie (do 1992 roku): 6/7 (85,7%)*, grupa poddana terapii nityzynonem (po 1992 roku): 1/10 (10,0%)*.</p> <p><u>Przeszczep wątroby spowodowany wystąpieniem ostrej niewydolności wątroby, brakiem odpowiedzi na leczenie nityzynonem oraz małej jakości życia</u>: grupa pacjentów poddana terapii opartej na diecie (do 1992 roku): 0 grupa poddana terapii nityzynonem (po 1992 roku): 1/10 (10,0%)*.</p> <p><u>Badanie histologiczne usuniętych narządów wykazało</u>: marskość wątroby w 2/8 przypadkach, marskość wątroby wraz z dysplazją w 6/8 przypadkach, nowotwór wątrobowo-komórkowy w 1 przypadku.</p> <p><u>Wczesne komplikacje związane z przeszczepem wątroby</u>: brak podstawowych funkcji: 1/8 (12,5%)*, sepsa: 1/8 (12,5%)*, rekonstrukcja dróg żółciowych: 1/8 (12,5%)*, zakrzepica tętnicy wątrobowej: 1/8 (12,5%)* ostre epizody odrzucania przeszczepu: 1/8 (12,5%)*</p> <p><u>Późne komplikacje związane z przeszczepem wątroby</u>: przewlekłe epizody odrzucania narządu: 1/8 (12,5%)*, zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych: 3/8 (37,5%)*, poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna: 1/8 (12,5%)*</p> <p><u>Zgon</u>: wywołany ostrym epizodem odrzucania przeszczepionej wątroby: 1, wywołany przewlekłym epizodem odrzucania przeszczepionej wątroby: 1</p>
<p>Wnioski</p>	<p>W badaniu [23] przeszczep wątroby w grupie poddanej terapii nityzynonem wykonano w 2 przypadkach jeden spowodowany postępującą dysplazją oraz 1 związany z brakiem odpowiedzi na leczenie. Pozostałe działania niepożądane związane są jedynie z konsekwencją braku odpowiedzi na leczenie nityzynonem, a nie bezpośrednio z ocenianą w niniejszym opracowaniu interwencją.</p>		
<p>[24] Bartlett D.C., i wsp. 2014, [25] Bartlett D.C., i wsp. 2010</p>			
<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham w latach 1989-2009. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I N=38 Grupa poddana terapii nityzynonem: 31/38 (81,6%)* Grupa pacjentów poddana terapii początkowo opartej jedynie na diecie: 7/38 (18,4%)*</p>	<p>Dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 1 mg/kg (0,6 mg/kg przed 1995 rokiem), a następnie dawkę dostosowywano w zależności od pojawiającej się odpowiedzi na leczenie oraz stężenia nityzynonu w osoczu.</p>	<p><u>Przeszczep wątroby</u>: grupa pacjentów poddana terapii opartej na diecie (do 1992 roku): 6/7 (85,7%), grupa poddana terapii nityzynonem (po 1992 roku): 7/31 (22,6%). W przypadki pacjentów poddanych przeszczepowi przed rokiem 1992, a więc leczonych początkowo samą dietą przyczyną wykonania przeszczepu była dysplazja wątroby we wszystkich 6 przypadkach, dodatkowo u 4 pacjentów związane było to również z wzrostem poziomu alfa-proteiny.</p> <p><u>Przeżycie po przeszczepie wątroby</u>: grupa pacjentów poddana terapii opartej na diecie (do roku 1992): 4/6 (66,7%), grupa poddana terapii nityzynonem (po 1992 roku): 7/7 (100%)</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p><u>W grupie pacjentów poddanych terapii nityzynonem w połączeniu z dietą przyczyną wykonania transplantacji było:</u> spodziewane/wysokie ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego 5/7 (71,4%)*, potwierdzony nowotwór wątrobowo-komórkowy: 1/7 (14,3%)*, brak odpowiedzi na terapię nityzynonem: 1/7 (14,3%)*.</p> <p><u>Wczesne komplikacje związane z przeszczepem wątroby:</u> ostre epizody odrzucania przeszczepu: 4/13 (30,8%)* zakrzepica tętnicy wątrobowej: 1/13 (7,7%)*, rekonstrukcja dróg żółciowych: 1/13 (7,7%)*, przebudowa zespolenia żyły wrotnej: 1/13 (7,7%)*, wzdęty brzuch: 1/13 (7,7%)*, pierwotne zaburzenia funkcjonowania przeszczepionego narządu: 1/13 (7,7)*.</p> <p><u>Późne komplikacje związane z przeszczepem wątroby:</u> przewlekłe odrzucenie narządu: 3/13 (23,1%)*, naciśnienie: 3/13 (23,1%)*, poprzeczowa choroba limfoproliferacyjna: 2/13 (15,4)*, pierwotne (denovo) zapalenie wątroby: 2/13 (15,4%)*, przerzuty do płuc: 1/13 (7,7%)*, niewydolność nerek: 1/13 (7,7%)*.</p>
Wnioski	Przeszczep wątroby wykonano u 7 z 31 pacjentów poddanych terapii nityzynonem wraz z dietą. Przypadku pozostałych pacjentów nie stwierdzono wystąpienia żadnych działań niepożądanych związanych z ocenioną interwencją, co może świadczyć o dobrym profilu bezpieczeństwa terapii.		
[26] Del Toro M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Hiszpanii. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I od 1996 roku N=38	Nityzynon podawany doustnie + dieta. Średnia dawka nityzynonu: 0,87 mg/kg/dzień	Przeszczep wątroby spowodowany: ostrym pogorszeniem stanu: 1/38 (2,6%)*, rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego: 1/38 (2,6%)*.
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny jest lekiem cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu dziedzicznej tyrozyńmii typu I.		
[27] Halac U., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Kanadzie w latach 1985-2007. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I N=32 Populacja poddana przeszczepowi wątroby: 30/32 (93,7%)*,	Nityzynon podawany doustnie do momentu wykonania transplantacji.	Pierwotną przyczyną wykonania transplantacji wątroby u 28 pacjentów były guzy wątroby, natomiast u 4 nowotwór wątrobowo-komórkowy. Od momentu wykonania przeszczepów autorzy badania nie stwierdzili kolejnych wtórnych przypadków wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego czy przerzutów.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	Populacja podana przeszczepowi wątroby/nerek: 2/32 (6,3%)* Populacja pacjentów poddanych terapii nityzynonem do momentu wykonania transplantacji: 8/32 (25,0%)*		
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[28] Dehghani M., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w latach 2007-2010 w 1 ośrodku klinicznym w Iranie Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I z rozwinętą marskością wątroby lub wielokrotnymi guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem N=25	Nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby	Po wykonaniu przeszczepu wątroby u 8/25 (32,0%)* pacjentów stwierdzono wystąpienie ostrych epizodów odrzucania narządu, które leczono terapią opartą na metyloprednizolonie. W trakcie badania stwierdzono wystąpienie 4/25 (16,0%)* przypadków zgonu, 1 związany z rozwojem chłoniaka, natomiast 3 wywołane sepsą bakteryjną.
Wnioski	Wyżej wymienione działania niepożądane związane są z powikłaniami, które rozwinęły się po wykonaniu przeszczepu wątroby i nie są związane z terapią nityzynonem. Zatem na tej podstawie można wnioskować, iż oceniana interwencja cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.		
[29] Gozzini K.S., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wykonano przeszczep wątroby z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnozę potwierdzono tylko u 1 pacjenta) N= 6	Nityzynon podawany doustnie	Badanie radiologiczne przed wykonaniem przeszczepu wykazało wieloguzkowatość wątroby ze zmianami dominującymi u 3/6 (50%) pacjentów w tym u pacjenta z nowotworem wątrobowo-komórkowym, oraz bez zmian dominujących u 3/6 (50%) osób. Badanie histopatologiczne wykazało natomiast rozwój marskości wątroby z makro guzami u 1/6 (16,7)* pacjenta oraz dysplazją wątroby u 3/6 (50%)*, u 1/6 (16,7)* marskości wątroby z gruczolakiem wątrobowo-komórkowym, a u ostatniego chorego 1/6 (16,7%)* nisko różnicowanego nowotworu wątrobowo-komórkowego.
Wnioski	Nityzynon jest lekiem bezpiecznym w terapii tyrozynemii typu I, jednak nie znosi całkowicie ryzyka wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego czy marskości wątroby, dlatego bardzo ważnym aspektem terapii jest systematyczna kontrola obrazu wątroby u chorych.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[30] McKiernan P.J., i wsp. 2011 a. [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w latach 1989-2001(I faza) oraz 2002-2010 (II faza) Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyნიemią typu I. Liczba pacjentów zakwalifikowana do I fazy, N= 7. Liczba pacjentów zakwalifikowana do II fazy, N= 31	Restrykcyjna dieta + przeszczep wątroby lub nityzynon + restrykcyjna dieta	Przeszczep wątroby: <i>ogółem:</i> faza I: 6/7 (85,7%), faza II: 7/31 (22,6%), <i>z powodu dysplazji wątroby:</i> faza I: 2/6 (33,3%)*, faza II: 0 <i>z powodu dysplazji wątroby i wysokiego poziomu alfa-proteiny:</i> faza I: 4/6 (66,7%)*, faza II: 0 <i>z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego:</i> faza I: 0, faza II: 5/7 (71,4%)*, <i>z powodu rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, potwierdzonego w badaniach:</i> faza I: 0, faza II: 1/7 (14,3%)* <i>z powodu braku odpowiedzi na leczenie nityzynonem:</i> faza I: 0, faza II: 1 / 7 (14,3%)*
Wnioski	Wczesne wprowadzenie nityzynonu do terapii zmniejsza ryzyko wystąpienia potrzeby przeszczepu wątroby. Terapia nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu skutkuje poprawą funkcjonowania kanalików nerkowych.		
[31] McKiernan P.J., i wsp. 2011 b. [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიemią typu I podczas badania skryningowego noworodków N= 10	Nityzynon podawany doustnie + restrykcyjna dieta	Podczas diagnozy u 6 pacjentów stwierdzono koagulopatię, która ustąpiła po 4 dniach (mediana) terapii. Kolejne badania kontrolne wykazały dobry stan zdrowia pacjentów poprawę wskaźników biochemicznych związanych z funkcjonowaniem wątroby i nerek, poprawny poziom alfa-fetoproteiny oraz obraz wątroby i nerek. Pacjenci w wieku szkolnym (n= 6) uczęszczają do normalnych klas, jednak u 3 stwierdzono problemy w nauce. U jednego pacjenta stwierdzono pojedynczy atak epilepsji w wieku 3 lat.
Wnioski	Nityzynon w połączeniu z dietą jest lekiem skutecznym w leczeniu dziedzicznej tyrozyნიemii typu I.		
[32] Herrero M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozyნიemią typu I N= 7 Mediana czasu trwania obserwacji: 10 miesięcy (zakres: 1-25 miesięcy)	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Badanie to miało na celu określenie wpływu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na kondycję organizmu pacjentów podczas terapii nityzynonem w przebiegu dziedzicznej tyrozyნიemii typu I. W przypadku 5 pacjentów terapia oparta na diecie rozpoczęła się zaraz po zdiagnozowaniu jednostki chorobowej w przypadku pozostałych 2 pacjentów był to okres 7 i 14 roku życia. W populacji pacjentów, u których dietę wprowadzono na początku terapii stwierdzono poprawę wskaźnika beztłuszczowej masy ciała, zwiększył się także wskaźnik masy ciała związanej z tkanką tłuszczową. Całkowita zawartość wody w organizmie oraz zawartość wody pozakomórkowej pozostawały na

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			stałym poziomie w trakcie badania. W przypadku pacjentów rozpoczynających dietę w późniejszym okresie wskaźniki w trakcie badania ulegały częstym zmianom. Co uniemożliwiło określenie jednolitych wniosków. U pacjentów stwierdzono wzrost wskaźników masy ciała związanych z tkanką tłuszczową przy stabilnym poziomie komórkowej masy ciała. Stwierdzono także wzrost poziomu całkowitej zawartości wody w organizmie przy zmniejszającej się zawartości poziomu wody pozakomórkowej.
Wnioski	Pacjenci, u których zastosowano dietę zaraz po diagnozie dziedzicznej tyrozynemii wykazano poprawę kondycji organizmu, w przypadku pacjentów, u których dieta została zastosowana w późniejszym okresie stwierdzono wzrost masy ciała związanej z tkanką tłuszczową.		
[33] Murcia F.J., i wsp. 1995			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I N= 3/7 (42,9%)* Mediana czasu obserwacji: 36 miesięcy (zakres: 6-55 miesięcy)	Nityzynon podawany doustnie	Spośród 3 pacjentów leczonych nityzynonem, u 2 stwierdzono poprawę stanu zdrowia dopiero po wykonaniu przeszczepu wątroby natomiast u 1 pacjenta stwierdzono krótkotrwałą poprawę, jednak stan nagle się zaostrzył i pacjent zmarł w trakcie oczekiwania na przeszczep
Wnioski	W przypadku braku skuteczności leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I za pomocą nityzynonu, pacjenci zostają poddani przeszczepowi wątroby.		
[34] Raimann E., i wsp. 2012			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Chile, w okresie pomiędzy styczniem 2004 a czerwcem 2010. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemii typu I. N= 12.	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	Zgon: wywołany nowotworem wątrobowo-komórkowym: 1/12 (8,3%)*; po przeszczepie wątroby: 1/12 (8,3%)*. Przeszczep wątroby: 2/12 (16,7%)*. Nowotwór wątrobowo-komórkowy: 2/12 (16,7%)*. Funkcjonowanie wątroby w normie lub na jej granicy: 9/12 (75,0%)*. U wszystkich 12 pacjentów po zastosowaniu nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny osiągnięto szybką kontrolę metaboliczną. Spośród 12 włączonych do badania pacjentów u 5 dokonano oceny rozwoju mentalnego. W przypadku 4 pacjentów stwierdzono poziom inteligencji adekwatny do wieku, natomiast u 1 chorego zaobserwowano łagodne upośledzenie umysłowe. W badaniu nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem. Neuropatia obwodowa, którą zaobserwowano w 2 przypadkach spowodowana była w głównej mierze późnym zdiagnozowaniem dziedzicznej tyrozynemii typu I lub przerwaniem farmakoterapii. Dodatkowo w trakcie badania stwierdzono 1 przypadek karłowatości.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za bardzo dobry.		
[35] Pawaskar M.S., i wsp. 2014 [opisano w oparciu o doniesienie i poster konferencyjny]			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej z udziałem pacjentów z Indii i Pakistanu. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I. N=31 (11 kobiet i 20 mężczyzn) Z 31 pacjentów objętych badaniem, 6 pacjentów było w trakcie terapii nityzynonem gdy zostali włączeni do badania, pozostali nie stosowali wcześniej nityzynonu). Najmłodszy pacjent miał 17 miesięcy, najstarszy 6,5 roku, średnia wieku populacji włączonej do badania wynosiła 20 miesięcy.	W publikacji nie podano informacji o stosowanej dawce nityzynonu, jak również czy pacjenci podczas leczenia nityzynonem stosowali dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	Spośród 31 pacjentów, 9 utracono z okresu obserwacji, 16 było leczonych nityzynonem, a w przypadku 6 osób, które nie stosowały terapii nityzynonem odnotowano zgon. Z 16 pacjentów przyjmujących nityzynon, 2 osoby, u których wystąpiła marskość wątroby, zostały poddane przeszczepowi wątroby. W przypadku kolejnych dwóch pacjentów doszło do rozwoju raka wątrobowo-komórkowego co spowodowało zgon w przypadku 1 pacjenta, u drugiego wykonano przeszczep wątroby, pacjent powrócił do zdrowia i zaprzestał leczenia nityzynonem. W grupie 16 pacjentów leczonych nityzynonem śmiertelność wynosiła 22,58% (7/31), a przeżywalność 38,70% (12/31). Wystąpienie raka odnotowano w przypadku 6,45% pacjentów (2/31).
Wnioski	Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż nityzynon jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I.		
[36] Mayorandan S., i wsp. 2014			
Retrospektwne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 21 ośrodkach w Europie, Turcji i Izraelu. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N= 168 (100 mężczyzn i 68 kobiet). Pacjenci w wieku od 0 do 24 lat. Średni okres obserwacji wynosił 9,1±6,3 lat. Pokrewieństwo odnotowano w 49 przypadkach, a wpływ członków rodziny w 56 przypadkach na 168 pacjentów. Ze wszystkich pacjentów 91 osób uczęszczało do szkół	Ze wszystkich pacjentów nityzynonem leczonych było 154 pacjentów. Sześciu pacjentów urodziło się przed 1992 rokiem, zanim nityzynon był ogólnie dostępny, a w przypadku 4 pozostałych przyczyny baraku leczenia nityzynonem były niedostępne. Średnia początkowa dawka nityzynonu wynosiła 1,7 mg/kg masy ciała/dzień. W trakcie leczenia dawka nityzynonu była zmniejszana. W ciągu pierwszego roku życia średnia dawka wynosiła 1,2 mg/kg	Wdrożenie wczesnego leczenia nityzynonem wraz z stosowaniem diety ograniczającej spożycie tyrozyny jest niezbędne dla uniknięcia poważnych powikłań podczas tyrozinemii typu I takich jak niewydolność wątroby, rak wątroby oraz choroby nerek. Ponieważ początkowo tyrozinemia typu I może przebiegać bezobjawowo lub rozwiązać nietypowe objawy kliniczne, konieczne jest przesiewowe badanie noworodków pod kątem stężenia bursztynyoacetonu w zaschniętej krwi co pozwala na wczesne rozpoznanie choroby. Leczenie nityzynonem musi być połączone z dietą ograniczającą spożycie białka suplementowaną niezbędnymi aminokwasami. Dawka nityzynonu powinna być zredukowana do minimalnej dawki umożliwiającej kontrolę metabolizmu. Występujące podczas stosowania nityzynonu działania niepożądane mają charakter łagodny i często przemijają.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	ogólnodostępnych, natomiast 20 wymagało specjalnego kształcenia.	<p>masy ciała/dzień i została ona zmniejszona do 1,1 mg/kg masy ciała/dzień dla pacjentów w wieku 1–6 lat. W przypadku pacjentów w wieku 6–10 lat, średnia dawka nityzynonu wynosiła 1 mg/kg masy ciała/dzień i została zmniejszona w ciągu kolejnych dziesięciu lat do 0,91 mg/kg masy ciała/dzień.</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem stosowali także specjalną dietę. W 16 ośrodkach do diety dodawano mikroelementy, a także prowadzono suplementację witamin. W 38% ośrodków, pacjenci stosowali dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka lub dietę o określonym spożyciu tyrozyny i fenyloalaniny, w 19% ośrodków pacjenci stosowali dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka lub dietę o określonym spożyciu tyrozyny, w 19% ośrodków pacjenci stosowali tylko dietę ograniczającą spożycie naturalnego białka, a 24% ośrodków pacjenci stosowali wyłącznie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.</p>	Wskazaniem do przeprowadzenia przeszczepu wątroby jest występowanie raka wątrobowo komórkowego lub brak reakcji na leczenie nityzynonem.
Wnioski	Na podstawie danych dostępnych z 21 ośrodków potwierdzono skuteczność nityzynonu w terapii tyrozydemii typu I, którego podawanie stanowi obecnie stosowaną praktykę leczenia tej choroby. Jednak konieczne są dalsze prospektywne badania w celu dopracowania niektórych rekomendacji dotyczących stosowania nityzynonu w leczeniu tyrozydemii typu I.		
[37] Fernandez-Lainez C., i wsp. 2014			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej obejmujące pacjentów leczonych w Narodowym Instytucie Pediatricznym w Meksyku (ang. <i>National Institute of Pediatrics in Mexico City</i>) w okresie od stycznia 1995 roku do grudnia 2012 roku.</p> <p>Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I, N=16 (7 mężczyzn i 9 kobiet). Najmłodszy pacjent miał 1 dzień, nastraszony 15 miesięcy, średnia wieku pacjentów wynosiła 9 miesięcy.</p>	<p>Z 16 pacjentów, 9 osób otrzymywało tylko leczenie wspomagające (m.in. transfuzje, diuretyki, leczenie bólu), u 5 pacjentów leczenie polegało na stosowaniu specjalnej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, z czego 3 pacjentów poddano dodatkowo przeszczepowi wątroby, tylko 1 pacjent był leczony nityzynonem w dawce 1 mg/kg/dzień stosowanym od 8 miesięcy życia równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji.</p>	<p>W przypadku 11 pacjentów została wykonana biopsja wątroby, której wyniki potwierdziły diagnozę postawioną w oparciu o wyniki badań biochemicznych w przypadku 8 pacjentów. Najczęściej obserwowano marskość, zwłóknienie i stłuszczenie wątroby, tylko w przypadku jednego pacjenta biopsja wykazała zmiany dysplastyczne. W przypadku pozostałych 3 pacjentów sugerowano występowanie innych chorób oprócz tyrozinemii typu I jak np. zapalenie wątroby noworodków, hemochromatozę czy chorobę Wilsona. Śmiertelność w grupie pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I wynosiła 78%. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali tylko leczenie wspomagające średni czas wystąpienia zgonu od chwili postawienia diagnozy wynosił 12 dni. Prawdopodobieństwo przeżycia przez trzy lata wynosiło 10% w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające lub stosujących dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny. Natomiast prawdopodobieństwo przeżycia przez 6 lat wynosiło 60% w przypadku pacjentów, u których wykonano przeszczep wątroby. Po zakończeniu okresu obserwacji z 15 pacjentów, żyło tylko 2 pacjentów, którym przeszczepiono wątrobę i jeden pacjent, u którego stosowano leczenie nityzynonem.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Na podstawie wyników przeprowadzonego badania można stwierdzić, że z zastosowanych metod leczenia tylko przeszczep wątroby oraz terapia nityzynonem zapewniały pacjentom przeżycie.</p>		
<p>[38] Aktuglu Zeybek A.C., i wsp. 2014</p>			
<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone z udziałem pacjentów leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym Carrephasa (ang. <i>Istanbul University Cerrahpasa Children's Hospital</i>) w okresie od grudnia 1993 roku do stycznia 2014 roku.</p> <p>Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I, N=38 (14 kobiet, 24 mężczyzn), w wieku od 15 dni do 100 miesięcy, średni wiek w którym postawiona była diagnoza wynosił 9 miesięcy. Średnia wieku w której obserwowano pierwsze objawy choroby wynosiła 9 miesięcy. Bardzo wczesne wystąpienie objawów (≤ 2 miesiące) obserwowano w przypadku 12 pacjentów (31%),</p>	<p>Zaraz po zdiagnozowaniu u wszystkich pacjentów wprowadzono dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (utrzymującej stężenie tyrozyny w osoczu $<400 \mu\text{mol/l}$). W przypadku dwóch pacjentów leczenie polegało jedynie na przestrzeganiu diety, natomiast pozostali (N=36) oprócz diety przyjmowali nityzynon podawany raz lub dwa razy dziennie. Średnia dawka nityzynonu wynosiła 1,2 mg/kg/dzień, a średnie stężenie nityzynonu w osoczu</p>	<p>Obydwóch pacjentów, stosujących tylko dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny zmarło z powodu ciężkiej niewydolności wątroby oraz krwotoku odpowiednio w 11 i 23 miesiącu życia.</p> <p>Przestrzeganie zaleceń związanych z leczeniem nityzynonem było dobre u większości pacjentów z wyjątkiem 3 osób z przewlekłą postacią tyrozinemii typu I. Stopień przestrzegania rygorów dietetycznych był dobry w przypadku 8 pacjentów (stężenie tyrozyny w osoczu $<400 \mu\text{mol/l}$), umiarkowany w przypadku 14 pacjentów (stężenie tyrozyny w osoczu $400\text{--}600 \mu\text{mol/l}$) i zły w przypadku 14 pacjentów (stężenie tyrozyny w osoczu $>600 \mu\text{mol/l}$).</p> <p>Kontrolę metaboliczną (normalizacja hipoprotrombinemii, spadek stężenia alfa-fetoproteiny) osiągnięto w przypadku 31 pacjentów. Dwóch pacjentów odpowiednio z ostrą i podostrą postacią HT-1 i dwóch pacjentów z przewlekłą HT-1 wykazywali tylko częściową odpowiedź</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>wczesne wystąpienie objawów (2–6 miesięcy) w przypadku 16 pacjentów, a u 7 pacjentów objawy wystąpiły dopiero po 24 miesiącach. Ostrą i podostrą postać tyrozynemii rozpoznano u odpowiednio 13 i 12 pacjentów, natomiast przewlekłą postać tyrozynemii typu I występowała u 13 pacjentów.</p>	<p>utrzymywane było na poziomie 41 µmol/l. Leczenie nityzynonem rozpoczęto przed ukończeniem 6 miesiąca życia w przypadku 14 pacjentów (39%), pomiędzy 7 a 9 miesiącem życia u 9 pacjentów (25%), pomiędzy 13 a 24 miesiącem życia u 2 pacjentów (5,5%) i po ukończeniu 24 miesięcy życia w przypadku 11 pacjentów (30,5%).</p> <p>Okres obserwacji wahał się w zakresie od 1,5–239 miesięcy (średnia: 67,4 miesiąca). W przypadku 8 (22%) pacjentów okres obserwacji był krótszy niż 6 miesięcy, u 2 (5,5%) pacjentów okres obserwacji wynosił 7–12 miesięcy, 13–48 miesięcy w przypadku 7 (19%) pacjentów i 49–239 miesięcy w przypadku 19 (53%) pacjentów.</p>	<p>na leczenie nityzynonem odpowiednio po 2, 3, 6 i 7 miesiącach terapii. Jeden z pacjentów z przewlekłą HT-1 zmarł w wyniku krwotoku z żyłaków będącego konsekwencją nadciśnienia wrotnego. W przypadku jednego pacjenta z podostrą postacią HT-1 nie wystąpiła odpowiedź na leczenie i pacjent zmarł z powodu niewydolności wątroby.</p> <p>W przypadku 6 pacjentów wykonano przeszczep wątroby ze względu na: podejrzenie raka wątrobowo komórkowego (3 pacjentów), nie przestrzeganie diety (2 pacjentów) oraz równoczesne nie przestrzeganie diety i podejrzenie raka wątrobowo komórkowego (1 pacjent).</p>
Wnioski	<p>Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu stwierdzono, że leczenie nityzynonem jest skuteczne i prowadzi do poprawy zarówno krótko- jak i długoterminowych rokowań przypadku tyrozynemii typu I. Wczesna diagnoza dzięki badaniom przesiewowym noworodków jest konieczna, gdyż opóźnienie leczenia zwiększa ryzyko utrzymywania się chorób wątroby oraz raka wątrobowo-komórkowego. Przerwanie leczenia może prowadzić do ponownych uszkodzeń wątroby oraz kryzysu neurologicznego.</p>		
<p>[39] Kostovski A., i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]</p>			
<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Macedonii w okresie od 2009 roku do 2011 roku. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, N=4. Średnia wieku pacjentów wynosiła 87 dni. W przypadku jednego pacjenta stwierdzono występowanie choroby w rodzinie, jednak rodzice odmówili wykonania wcześniejszego badania prenatalnego.</p>	<p>Leczenie nityzynonem, w przypadku jednego pacjenta stosowano równocześnie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.</p>	<p>Podczas terapii, dwóch pacjentów zmarło z powodu postępującej niewydolności wątroby w 34 i 219 dniu życia. W przypadku pacjenta leczonego nityzynonem przy równoczesnym stosowaniu diety ograniczającej spożycie fenyloalaniny i tyrozyny po roku od rozpoczęcia terapii obserwowano całkowitą normalizację parametrów biochemicznych oraz objawów klinicznych choroby. Ze względu na ograniczoną dostępność nityzynonu w Macedonii, w przypadku jednego pacjenta terapia została rozpoczęta zbyt późno i musiał on zostać zakwalifikowany do przeszczepu wątroby.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że leczenie nityzynonem poprawia rokowania w przypadku pacjentów z tyrozyneią typu I.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 199. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozyneii typu I [51]-[61], [63]-[71], [73]-[77], [79]-[91].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[51] Jitraruch S., i wsp. 2011			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: Mehidol University.	Pacjent płci męskiej w wieku 2 miesięcy, pochodzenia tajlandzkiego, u którego stwierdzono gorączkę, powiększoną wątrobę i śledzionę.	Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + nityzynon od 8 miesięcy życia Ostatecznie pacjent został poddany przeszczepowi wątroby.	Pacjenta poddano szeregowi badań, które wykazały między innymi obecność bursztyniloacetonu oraz metabolitów tyrozyny w moczu. W badaniu ultrasonograficznym oraz tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono obecność regenerujących się guzków wątroby oraz łagodne powiększenie śledziony. Badanie radiologiczne nie ujawniło krzywicy u pacjenta. Pacjenta poddano leczeniu opartym na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, następnie, gdy do Tajlandii dotarł nityzynon włączono go do terapii. W ciągu pierwszych 4 tygodni terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie nityzynonem z poprawą profilu wątrobowego oraz koagulopatii.
Wnioski	Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz nityzynon okazał się skuteczne i w terapii tyrozyneii typu I, jednak ze względu na wysoki koszt terapii długoterminowej opartej na nityzynonie pacjent został poddany skutecznemu przeszczepowi wątroby.		
[52] Nobili V., i wsp. 2010			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjentka płci żeńskiej w wieku 5 miesięcy pochodzenia włoskiego, u którego stwierdzono opóźnienie rozwoju, wzdęty brzuch oraz regularne wymioty.	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie protein. Czas trwania leczenia i obserwacji: 15 lat	Pacjentka została hospitalizowana z powodu niewydolności wątroby. Badania laboratoryjne wykazały: hipoglikemie, ostrą koagulopatię wymagającą podania świeżego osocza, trombocytopenię, zaburzenia pracy kanalików nerkowych oraz umiarkowaną hiperbilirubinemię. Ponadto stwierdzono wysoki poziom alfa-proteiny, tyrozyny i metioniny oraz obecność bursztyniloacetonu i bursztyniloacetooctanu w moczu. Tomografia komputerowa pokazała niejednorodny obraz wątroby wraz z obszarem objętym wielokrotnymi guzkami. Wprowadzenie terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie protein skutkowało poprawą stanu zdrowia pacjentki. Tomografia komputerowa wykonana w 15 miesiącu życia pacjentki ujawniła obecność guza wątroby o wymiarach 5-7cm oraz 4 przerzuty do płuc. Wykonana biopsja potwierdziła rozwój nowotworu wątrobowo-komórkowego. Pacjentka została zakwalifikowana do 6 cykli przedoperacyjnej i 2 cykli pooperacyjnej chemioterapii opartej na karboplatynie, dokсорubicynie

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			oraz cisplatinie. Wykonano także hepatektomię. W trakcie przyjmowania chemioterapii terapia nityzynonem nie została przerwana.
Wnioski	W momencie ukończenia 15 lat pacjentka nadal przyjmowała nityzynon oraz przestrzegała diety ograniczającej spożycie protein. Jej stan określono jako dobry i wolny od choroby.		
[53] El-Karakasy H., i wsp. 2010			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I N= 4	<p><u>Pacjent I:</u> nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w początkowej dawce 0,8 mg/kg/dzień (4 mg/dzień) następnie: nityzynon w dawce 0,55 mg/kg/dzień, ostatecznie: nityzynon w dawce 0,55-0,6 mg/kg/dzień</p> <p><u>Pacjent II:</u> nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej 0,58 mg/kg/dzień (4 mg/dzień) następnie: nityzynon w dawce 0,63 mg/kg/dzień, ostatecznie: nityzynon w dawce 0,55-0,65 mg/kg/dzień + suplementacja oparta na witaminie D oraz roztworze fosforanu.</p> <p><u>Pacjent III:</u></p>	<p>Pacjent I: płci żeńskiej w wieku 1,5 miesiąca, z wzdętą jamą brzuszną. W wieku 2,5 miesiąca stwierdzono u niej powiększenie wątroby i śledziony zabarwienie skóry charakterystyczne dla żółtaczki, głowę meduzy (łac. <i>caput medusae</i>) oraz rumień na dłoni. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało łagodne wodobrzusze oraz zmiany ogniskowe wątroby. Podejrzewano przerzutowy charakter zmian co poddano weryfikacji przy użyciu trójfazowej tomografii komputerowej. Badania laboratoryjne ujawniły trombocytopenię, wysoki poziom alfa-fetoproteiny oraz obecność bursztynyoacetonu w moczu. Wprowadzono terapię opartą na nityzynonie, która już w ciągu pierwszego miesiąca poprawiła stan zdrowia pacjentki.</p> <p>Pacjent II: płci żeńskiej w wieku 2 miesięcy z wzdętą jamą brzuszną. W wieku 8 miesięcy stwierdzono u niej po raz kolejny wzdęty brzuch oraz powiększoną wątrobę i śledzionę, rumień na dłoni, objawy ostrej krzywicy potwierdzone w badaniu rentgenowskim. Badanie ultrasonograficzne wykazało wielokrotne zmiany ogniskowe wątroby, łagodne wodobrzusze oraz powiększone nerki. Z kolei badania laboratoryjne wykazały obecność bursztynyoacetonu, wysokiego poziomu alfa-fetoproteiny, trombocytopenii oraz niedokrwistości normocytarno-normochromicznej. Po wprowadzeniu terapii opartej na nityzynonie oraz witaminie D i roztworze fosforanu stan pacjentki uległ poprawie a wyniki badań laboratoryjnych normalizacji.</p> <p>Pacjent III: płci żeńskiej w wieku 3,5 lat, z deformacją kończyny dolnej. W wieku 26 miesięcy pacjentka została hospitalizowana z powodu aktywnej krzywicy oraz wyżej wymienionej deformacji, utrudniającej poruszanie się. U pacjentki stwierdzono również, iż jej zęby mleczne w większości są połamane lub już zostały usunięte, stwierdzono także uszkodzenie szkliwa. W badaniu jamy brzusznej wykazano powiększenie wątroby oraz śledziony. Stwierdzono również rumień dłoni, a badanie ultrasonograficzne wykazało powiększenie nerek. Pacjentka cierpiała także na niedokrwistość mikrocytarną. Początkowa terapia oparta na suplementacji witaminą D oraz roztworem fosforanu nie przyniosła spodziewanych efektów, dopiero rozpoczęcie leczenia przy użyciu nityzynonu spowodowało poprawę stanu zdrowia pacjentki oraz normalizację wskaźników biochemicznych.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		<p>suplementacja oparta na witaminie D, związana z deformacją kończyny dolnej oraz krzywicą</p> <p>+</p> <p>nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej 0,5 mg/kg/dzień (5 mg/dzień),</p> <p>następnie:</p> <p>nityzynon podawany 3 razy dziennie w dawce 0,65 mg/kg/dzień (7,5 mg/dzień),</p> <p>ostatecznie:</p> <p>0,55-0,65 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Pacjent IV:</u></p> <p>nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 0,625 mg/kg/dzień, następnie:</p> <p>nityzynon w dawce 0,43 mg/kg/dzień i 0,56 mg/kg/dzień,</p> <p>ostatecznie:</p> <p>0,55 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Czas trwania terapii (oraz obserwacji):</u></p> <p>Pacjent I: 22 miesiące, Pacjent II: 12 miesięcy, Pacjent III: 19 miesięcy, Pacjent IV: 27 miesięcy.</p>	<p>Pacjent IV: płci żeńskiej w wieku 2,5 lat z epizodem wzdętej jamy brzusznej w krótkim okresie po urodzeniu. W wieku 15 miesięcy wystąpiło u niej kolejne wzdęcie jamy brzusznej z powiększeniem wątroby oraz śledziony, rumień na dłoni i ostre objawy krzywicy potwierdzone w badaniu rentgenowskim. Obraz wątroby uzyskany w badaniu ultrasonograficznym wskazywał obecność zmian ogniskowych. W tym samym badaniu stwierdzono także łagodne wodobrzusze. Pacjentka cierpiała także na niedokrwistość normocytarno-normochromiczną. Badania laboratoryjne wykazały między innymi wysoki poziom alfa-fetoproteiny oraz obecność bursztyniloacetonu. Wprowadzono terapię opartą na nityzynonie, która w krótkim okresie poprawiła stan zdrowia pacjentki co znalazło odzwierciedlenie w wynikach badań laboratoryjnych.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Autorzy badania [53] sugerują, iż zastosowanie niższej niż zalecana dawka nityzynonu może okazać się skuteczne i bezpieczne w terapii tyrozynemii typu I, co jest ważnym aspektem w przypadku krajów, w których sytuacja ekonomiczna rodzin chorych jest bardzo ciężka i długoterminowa terapia może okazać się zbyt dużym wysiłkiem finansowym.		
[54] Schlump J.U., i wsp. 2008			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent ze diagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny. Okres leczenia: 37 dni (po powtórnym włączeniu leczenia nityzynonem). Okres obserwacji: 7 tygodni i 37 dni (po przerwaniu terapii nityzynonem).	U pacjenta przerwano terapię nityzynonem oraz dietę ograniczającą spożycie tyrozyny. Po 7 tygodnia u pacjenta wystąpiły wymioty, gorączka oraz biegunka. Jednocześnie u chłopca zaobserwowano postępującą, zaostrzającą się polineuropatię. U chorego doszło także do niewydolności oddechowej wymagającej zastosowania mechanicznej wentylacji. Rodzice pacjenta nie poinformowali lekarzy o tyrozynemii oraz wcześniejszej przerwanej terapii. Pomimo braku dysocjacji albumino-cytologicznej i ze względu na młody wiek pacjenta wprowadzono terapię opartą na immunoglobulinie. Obraz kliniczny przedstawiał niedowład we wszystkich 4 kończynach, paraliż wątroby, niewydolność oddechową a także nadciśnienie tętnicze. W trakcie kolejnych 8 dni rozwinęły się tubulopatie, hiponatremia spowodowana trwałą natriurezą oraz hipofosfatemia. Jednocześnie u pacjenta nie stwierdzono żadnych objawów niewydolności wątroby. Po wtórnym rozpoznaniu tyrozynemii typu I pacjenta poddano terapii nityzynonem w dawce 2 mg/kg/dzień, co rozpoczęło powolny proces powrotu do zdrowia pacjenta.
Wnioski	Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż przerwanie terapii opartej na nityzynonie oraz diecie w dziedzicznej tyrozynemii typu I może prowadzić do ciężkiego kryzysu neurologicznego.		
[55] André N., i wsp. 2005			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej w wieku 5 miesięcy z rozsianym zasiniaczeniem, obrzękiem oraz szmerem podczas skurczu serca.	Nityzynon 2 mg/kg/dzień + beta-blokery Czas trwania leczenia i okres obserwacji: 4 miesiące.	U pacjenta zdiagnozowano tyrozynemię typu I. Badanie echokardiograficzne wykazało hipertrofię przegrody międzykomorowej oraz niedrożność drogi odpływu lewej komory. Pacjent został poddany transfuzji krwi oraz płytek krwi. Włączono terapię beta-blokerami oraz nityzynonem. W ciągu kolejnych dni stan pacjenta uległ znacznej poprawie.
Wnioski	Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż nityzynon jest lekiem skutecznym w terapii ostrej kardiomiopatii związanej z tyrozynemią typu I.		
[56] Crone J., i wsp. 2003			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.	Nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Zastosowanie u pacjenta rekomendowanej dawki nityzynonu (1 mg/kg/dzień) spowodowało krótkotrwałą poprawę funkcjonowania wątroby. W momencie wzrostu masy ciała pacjenta nie wykonano korekcji dawki leku i spadła ona do 0,7 mg/kg/dzień. Spowodowało to rozprzestrzenienie się zmian związanych z marskością wątroby oraz rozwój guzków wątroby potwierdzonych w badaniu ultrasonograficznym. Badanie potwierdziło także, iż nie były one związane z rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		Terapia rozpoczęta w 4 tygodniu życia. Czas trwania leczenia i okres obserwacji: 22 miesiące.	Wzrost dawki nityzynonu spowodował zmniejszenie poziomu alfa-fetoproteiny oraz poprawę obrazu wątroby.
Wnioski	U pacjentów, u których stwierdzono słabą odpowiedź na leczenie przy użyciu nityzynonu potwierdzoną zmianami w obrazie wątroby, zaleca się zwiększenie dawki leku, co może skutkować znaczną poprawą objawów choroby.		
[57] Ahmad S., i wsp. 2002			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci żeńskiej w wielu 14 miesięcy, ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie protein. Okres obserwacji: do 7. roku życia	Pacjentka doświadczyła dyskomfortu związanego z narządkiem widzenia. Badanie mikroskopem obuocznym (lampom szczelinową) wykazało obustronne, podnabłonkowe zmętnienie rogówki.
Wnioski	Oczne działania niepożądane związane są ze słabą odpowiedzią organizmu na zastosowaną dietę mającą na celu obniżenie poziomu tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozyneii typu I.		
[58] Vander Eijnden S., i wsp. 2000			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej z wczesnie (pierwsze dni po porodzie) zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I, u którego w trakcie fototerapii (przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem) wystąpiły rumieniowate zmiany skóry oraz ciemnoczerwone zabarwienie moczu	Nityzynon + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny Czas trwania leczenia: 8 dni Okres obserwacji: 12 dni	W piątym dniu życia, bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii u pacjenta stwierdzono obecność izomerów I koproporfiryny w moczu z minimalną uroporfirynurią. Badanie moczu w 10 dniu terapii po raz kolejny potwierdziło wysokie stężenie izomerów I koproporfiryny, jednak poziom uroporfiryny był poprawny. Zmiany skórne zaczęły ustępować po zakończeniu fototerapii. W 12 dniu wbrew opinii lekarzy, na wniosek rodziców terapia została przerwana, w wyniku czego pacjent zmarł przypuszczalnie z powodu hipoglikemii. Badanie pośmiertne wątroby wykazało ostrą cholestazę z dużym obszarem zwłóknienia wątroby.
Wnioski	Przebiegowi dziedzicznej tyrozyneii typu I mogą towarzyszyć zmiany skórne wymagające zastosowania dodatkowej terapii oraz wysoki poziom izomerów I koproporfiryny oraz uroporfirynurią, które wynikają ze znacznego uszkodzenia funkcjonowania wątroby.		
[59] Sass J. i wsp. 2000			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjenci płci żeńskiej, u których zdiagnozowano tyrozyneią typu I N= 2	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień +	Pacjent I: Po 7 tygodniach terapii z zastosowaniem nityzynonu oraz diety u pacjentki stwierdzono świąd, który postanowiono leczyć przy pomocy 50 mg/kg/dzień kwasu ursodeoksycholowego. Początkową dawkę leku po 4 tygodniach zmniejszono do 8 mg/kg/dzień. U pacjentki dokonano pomiaru stężenia

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<p>kwasów żółciowych w osoczu zarówno przed jak i po rozpoczęciu terapii nityzynonem. Wykonane analizy statystyczne nie wykazały istotnych różnic w stężeniach przed i po rozpoczęciu leczenia nityzynonem.</p> <p>Dodatkowo stwierdzono także podwyższony poziom kwasu glikolowego. Terapia kwasem ursodeoksycholowym zahamowała wzrost poziomu kwasu glikolowego, jednak poziom kwasów żółciowych nadal pozostawał wysoki.</p> <p>Pacjent II: Po 4 miesiącach od wprowadzenia terapii opartej na nityzynonie i diecie u pacjentki nie stwierdzono żadnych objawów związanych z tyrozynemią typu I z wyjątkiem łagodnego powiększenia wątroby. Poziom kwasów żółciowych u pacjentki stopniowo się podnosił.</p>
Wnioski	Na podstawie danych zawartych w opracowaniu [59] można wnioskować, iż terapia nityzynonem nie wpływa na poziom stężenia kwasów żółciowych, które z kolei mogą odpowiadać za wystąpienie działań niepożądanych takich, jak świąd w przebiegu tyrozynemii typu I leczonej nityzynonem. Autorzy sugerują również, iż powinno się przeprowadzić dokładne badania mające na celu określenie roli metabolizmu kwasów żółciowych w przebiegu tyrozynemii typu I.		
[60] Ros J., i wsp. 1999			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent w wieku 1 roku z wzdętym brzuchem, powiększoną wątrobą (6-7 cm), zdiagnozowaną krzywicą, osteoporozą oraz ostrymi bólami kręgosłupa.	Terapia oparta na zwiększonej podaży wapnia oraz witaminy D do organizmu, następnie: nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 0,6 mg/kg/dzień zwiększonej do 1 mg/kg/dzień.	Przeprowadzone u pacjenta badania wykazały rozprzestrzenioną hepatopatię oraz marskość wątroby z mikroguzkami. W wieku 2 lat została u pacjenta zdiagnozowana koagulopatia z krwawieniem z nosa i krwawymi stolcami oraz anemia, wymagające wykonania dwóch transfuzji krwi, co poprawiło funkcje wątroby. Pacjent nadal cierpiał z powodu ostrej krzywicy oraz osteoporozy objawiającej się częstymi złamaniami kręgosłupa, deformacją kości co ostatecznie spowodowało, iż pacjent poruszał się na wózku inwalidzkim. W wieku 17 lat u pacjenta zaobserwowano tubulopatię, a na podstawie wykonanych testów laboratoryjnych zdiagnozowano u niego tyrozynemię typu I. Wprowadzono leczenie oparte na nityzynonie oraz diecie, które spowodowało znaczną poprawę stanu pacjenta. W drugim roku leczenia stwierdzono wzrost poziomu alfa-fetoproteiny sugerujący rozwój nowotworu wątroby, który został potwierdzony w badaniach diagnostycznych. Postępujące problemy z układem oddechowym, ból kości oraz ogólny stan kliniczny pacjenta doprowadził do zgonu.
Wnioski	Nityzynon jest zalecany w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, nawet jeśli jest to tylko i wyłącznie leczenie paliatywne.		
[61] Depetris-Boldini C, i wsp. 1999			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci żeńskiej w wieku 11 lat ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	W pacjentki wykonano 14 pomiarów poziomu koproporfiryny w moczu, 5 przed oraz 9 po rozpoczęciu terapii nityzynonem. Identycznych pomiarów dokonano również u pacjenta cierpiącego na wrodzoną porfirię erytropoetyczną oraz u 40 pacjentów zaliczanych do grupy kontrolnej. Wyniki stężenia koproporfiryny (i jej izomerów) w moczu pacjentki były niższe w porównaniu do pacjenta z wrodzoną

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			porfirią, natomiast wyższe niż w grupie kontrolnej zarówno przed jak i po rozpoczęciu przez nią terapii nityzynonem wraz z dietą.
Wnioski	Nityzynon podawany doustnie wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może wpływać na podwyższony poziom koproporfiryny i jej izomerów w moczu.		
[63] Bird S. I wsp. 1995			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I	Terapia oparta na diecie rozpoczęta w wieku 1,7 miesiąca + nityzynon w dawce 0,6 mg/kg/dzień od podawany od 2,3 miesiąca życia. Czas trwania terapii: 2,3 – 24. miesiąca życia Okres obserwacji: 1,5 – 22. miesiąca życia	U pacjenta dokonano pomiarów aktywności antyoksydantów w osoczu oraz poziomu albuminy i bilirubiny. Po 6 miesiącach terapii opartej na nityzynonie oraz restrykcyjnej diecie stwierdzono normalizację poziomu zarówno albuminy jak i aktywności antyoksydantów w osoczu. Poziom bilirubiny znormalizował się w około 2 miesiąca życia pacjenta. Po 24 miesiącach stwierdzono poprawne funkcjonowanie wątroby potwierdzone testami laboratoryjnymi, jedynie biopsja wątroby wykazała drobne, niespecyficzne zmiany w obrazie narządu.
Wnioski	Nityzynon stosowany w obecności diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I.		
[64] Gibbs T.C., i wsp. 1993			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: Institute of Child Health, Imperial Chemical Industries Swedish Cancer Society	Pacjent płci żeńskiej ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I	Początkowa pacjentka była leczona jedynie w kierunku rozległej polineuropatii. Po zdiagnozowaniu tyrozinemii typu I wprowadzono do jej terapii dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny , następnie w wieku 5,5 roku rozpoczęła przyjmowanie nityzynonu w dawce 0,6 mg/kg/dzień.	Pacjentka w wieku do 5,5 roku doświadczała częstych i rozległych polineuropatii. W okresie 4 do 5,5 roku życia u pacjentki wystąpiły 4 ostre epizody gorączki, bólu brzucha i nóg, nadciśnienia i osłabienia w obu nogach. Podczas jednego epizodu u pacjentki stwierdzono słaby głos, świst krtaniowy oraz duszności. Po wprowadzeniu do terapii nityzynonu stan zdrowia oraz wskaźniki biochemiczne uległy znacznej poprawie. Pacjentka zmarła w wyniku komplikacji pooperacyjnych po przeszczepie wątroby.
Wnioski	Nityzynon jest skutecznym lekiem w terapii polineuropatii występujących w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I.		
[65] Pichkur N.O., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD.	Pacjent płci żeńskiej w wieku 16 miesięcy z zaburzeniami rozwoju	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień	U pacjentki zdiagnozowano dziedziczną tyrozinemią typu I i poddano ją terapii nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Sponsor: brak danych	psychomotorycznego, krzywicą oraz powiększoną wątrobą z guzkami, śledzioną i nerkami. W moczu stwierdzono obecność bursztyniloacetonu. Inne wyniki badań laboratoryjnych również przekraczały granice normy.	+ dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Terapia rozpoczęta w 18. miesiącu życia	Pacjentka zareagowała na terapię. Stwierdzono dobrą odpowiedź i tolerancję zastosowanego leczenia bez zaburzeń metabolizmu. Rozwój psychomotoryczny uległ normalizacji.
Wnioski	Nityzynon stosowany w obecności diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[66] Sameera S., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I N=6	Nityzynon podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	U pacjentów stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie nityzynonem, przy niskiej skuteczności zastosowanej diety. Pacjenci prowadzą normalne życie, nie stwierdzono u nich także żadnych komplikacji związanych z chorobą bądź zastosowaną dietą.
Wnioski	Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[67] Derks T.G.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci żeńskiej ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I na podstawie badań skryningowych wykonanych po urodzeniu.	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	W trakcie pierwszego miesiąca terapii u pacjentki wystąpił pierwszy epizod egzemy, następnie doszło do spadku parametrów związanych z wzrostem pacjentki oraz pojawiły się mioklonie korowe. Doszło także do spowolnienia rozwoju psychomotorycznego. Badania laboratoryjne wykazały wzrost poziomu tyrozyny oraz hipofenyloalaninemię. W 192 dniu terapii wprowadzono suplementację opartą na fenyloalaninie, co skutkowało poprawą wszelkich parametrów.
Wnioski	Za wystąpienie części działań niepożądanych takich jak egzema czy zaburzenia parametrów biochemicznych w trakcie terapii nityzynonem może odpowiadać również dieta, dlatego bardzo ważna w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I jest jej ścisła kontrola.		
[68] Bruel A., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci żeńskiej w wieku 17 miesięcy ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I.	Nityzynon podawany doustnie Okres obserwacji wyniósł 2 miesiące od rozpoczęcia terapii nityzynonem.	17-miesięczna pacjentka z problemami w poruszaniu wywołanymi wzdęciem jamy brzusznej, u której badania ultrasonograficzne i tomografia komputerowa potwierdziły powiększenie wątroby oraz śledziony na podstawie czego zdiagnozowano zespół nerkowy Fanconiego. Diagnoza została zmieniona w momencie wykrycia bursztyniloacetonu w badaniach laboratoryjnych moczu. Pacjentka została

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			hospitalizowana z powodu ostrej marskości wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem. Ostra niewydolność oddechowa wymagała zastosowania u pacjentki resuscytacji. Pacjentka zareagowała na terapię nityzynonem i w ciągu 2 miesięcy doszło u niej do zatrzymania powiększania wątroby oraz śledziona pomimo faktu, iż związane było to z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.
Wnioski	Nityzynon okazał się lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I.		
[69] Alobaidy H.A., i wsp. 2011			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I na podstawie wysokiego poziomu tyrozyny we krwi i bursztyniloacetonu w moczu N= 2	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + restrykcyjna dieta Okres obserwacji: 2001 – 2009 rok. Czas trwania terapii: pacjent I: 4 miesiące (+ 2 miesiące terapii opartej jedynie na diecie), pacjent II: 5 miesięcy.	U obu pacjentów poddanych terapii nityzynonem i dietą w ciągu 2-6 miesięcy nie stwierdzono żadnej poprawy stanu pacjentów oraz wyników badań laboratoryjnych. U pacjentów doszło do rozwoju trombocytopenii oraz koagulopatii, co wywołało anemię. Oba przypadki zakończyły się zgonem związanym z uszkodzeniami wątroby.
Wnioski	Autorzy sugerują, iż brak poprawy stanu zdrowia pacjentów mógł być związany z brakiem podwyższenia dawki nityzynonu do 2 mg/kg/dzień, słaby spadek poziomu alfa-fetoproteiny mógł być podłożem do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego, jednak zbyt krótki okres terapii nie pozwolił na potwierdzenie ten hipotezy.		
[70] Shteyer E., i wsp. 2011			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci żeńskiej w wieku 2 lat ze zdiagnozowaną tyrozydemią typu I	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + restrykcyjna dieta uboga w proteiny Okres obserwacji: 3 lata od zmiany restrykcyjnej diety na wysoko proteinową.	W okresie 4 tygodni przed wizytą kontrolną pacjentka przestała chodzić, a jej jama brzuszna była wzdęta. Badanie fizykalne wykazało ostre wodobrzusze oraz niewydolność oddechową. Badanie ultrasonograficzne potwierdziło dużą ilość płynów w jamie brzusznej oraz wykazało zmiany ziarniste na powierzchni 2 x 2 cm wątroby. Tomografia komputerowa ukazała nieregularny obraz wątroby, marskość wątroby, która dotknęła krawędzi płata oraz wodobrzusze. Autorzy sugerują, iż wyżej wymienione zmiany u nowo diagnozowanego pacjenta poddanego terapii nityzynonem i dietą, mogą wynikać ze zmiany gospodarki tłuszczowej w organizmie i ostrego niedożywienia. Dlatego zdecydowano o wdrożeniu diety bogato proteinowej. Na kolejnej wizycie kontrolnej pacjentka wyglądała na zdrową, badania laboratoryjne wykazały poprawny wynik poziomu albuminy, enzymów wątrobowych oraz funkcji koagulacyjnych. Kolejne badania obrazowe wątroby potwierdziły zmniejszenie patologicznych zmian narządu oraz zanik wodobrzusza.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Zmiany w obrazie wątroby charakterystyczne dla rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w tyrozynemii typu I, mogą okazać się jedynie wynikiem niedożywienia pacjenta i zmiany gospodarki tłuszczowej związanych z zastosowaniem diety nisko proteinowej towarzyszącej terapii nityzynonem.		
[71] van Spronsen F.J., i wsp. 2004			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej w wieku 2 lat, ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I na podstawie wolnego rozwoju motorycznego, powiększonego obrazu wątroby i śledziony, objawów krzywicy oraz wyników badań laboratoryjnych	Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 0,6 mg/kg/dzień, następnie 0.9-1,0 mg/kg/dzień, ostatecznie 2 mg/kg/dzień. Okres obserwacji: 1,5 roku po wykonaniu skutecznego przeszczepu wątroby.	W po zdiagnozowaniu dziedzicznej tyrozynemii i wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety u pacjenta odnotowano spadek poziomu alfa-proteiny, a poziom bursztyniloacetonu utrzymywał się na niewykrywalnym poziomie w badaniach moczu przez kolejne 5 lat. Gdy pacjent skończył 8 lat (po ponad 5,5 roku terapii nityzynonem) badania kontrolne wykazały wzrost alfa-proteiny, który utrzymywał się również w ciągu 3 kolejnych miesięcy po zwiększeniu dawki leku do 2 mg/kg/dzień. Dwa przeprowadzone jedno po drugim badania ultrasonograficzne wykazało zmiany w obrazie wątroby. Badanie rezonansem magnetycznym potwierdziło obecność 1,3 cm guzka prawego płata wątroby oraz objawów charakterystycznych dla rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. Guzek został usunięty chirurgicznie, natomiast badanie histopatologiczne potwierdziło obecność nowotworu wątrobowo-komórkowego. Obszar nieobjęty guzkiem został dotknięty zmianami charakterystycznymi dla marskości wątroby. Wykonano kolejną operację mającą na celu usunięcie wszystkich zmian patologicznych narządu, jednak w związku z dużym ryzykiem rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w pozostawionej części narządu, pacjent został zakwalifikowany do transplantacji wątroby. Trzy kolejne przeszczepy nie powiodły się z powodu wystąpienia zakrzepicy tętnicy wątrobowej, zespołu Budd-Chiari oraz braku pierwotnych funkcji narządu. Dopiero czwarty przeszczep zakończył się sukcesem. Po 1,5 roku od wykonania transplantacji stan zdrowia pacjenta określa się jako dobry, jednak jego rozwój motoryczny uległ spowolnieniu co związane było prawdopodobnie z wykonanymi zabiegami chirurgicznymi.
Wnioski	Ze względu na częste komplikacje oraz konsekwencje powodujące zmiany w jakości życia pacjenta (krótkookresowe bądź długookresowe) związane z przeszczepem wątroby, interwencja to powinna być wykonywana jedynie u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na terapię nityzynonem.		
[73] Crone J., et al 2000			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z ostrą formą dziedzicznej tyrozynemii typu I zdiagnozowaną na podstawie zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby z koagulopatią, hipoalbuminemią, niskim poziomem cholinesterazy związanej z zaburzeniami czynności	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Okres obserwacji: 1 rok po rozpoczęciu terapii nityzynonem	Ostateczna diagnoza została podjęta na podstawie wykrycia bursztyniloacetonu w moczu. Pacjenci zostali poddani terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. U pacjentów stwierdzono poprawę stanu zdrowia, co znalazło potwierdzenie w normalizacji wyników badań laboratoryjnych.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	kanalików nerkowych oraz utratą fosforanu w moczu N=2 lub na podstawie wysokiego poziomu galaktozy i fenyloalaniny w badaniu przesiewowym noworodków. N=1	(pacjent I i II) lub 5 miesięcy (pacjent III)	
Wnioski	Nityzynon w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii ostrej formy dziedzicznej tyrozydemii typu I.		
[74] Schauwvlieghe P.P., i wsp. 2012			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I w wieku 4 miesięcy	Nityzynon podawany doustnie 60 mg/dzień + restrykcyjna dieta Okres obserwacji: 5 miesięcy po zmianie dawki nityzynonu.	W wieku 16 lat u pacjenta wystąpiły bolesne uszkodzenia rogówki obu oczu. Badanie mikroskopem obuocznym (lampa szczelinowa) wykazało koliste rozwarstwienia nabłonka rogówki. Należy dodać, iż u pacjenta stwierdzono słabą odpowiedź na zastosowaną dietę. Po odstawieniu terapii nityzynonem na 1 miesiąc zaobserwowano poprawę stanu obu oczu. Wszelkie bolesne dolegliwości ustąpiły w momencie powrotu do terapii nityzynonem w zmniejszonej dawce do 30 mg/dzień, pozostawiając łagodne zbliżnowacenia nabłonka.
Wnioski	U pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I, u których stwierdzono niską dopowiedź na zastosowaną dietę ograniczającą spożycie tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z narządem wzroku. Należy jednak zaznaczyć, iż często są to krótkotrwałe zmiany ustępujące po chwilowym odstawieniu nityzynonu.		
[75] Souza F.M., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z dziedziczną tyrozydemią typu I zdiagnozowaną na podstawie obrazu powiększonej wątroby i śledziony, guzków wątroby, krzywicy i żółtaczki: N= 1, na podstawie wyników badań skryningowych noworodków: N= 1, na podstawie obrazu powiększonej wątroby i śledziony, guzków	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	Pacjent I: Dziedziczną tyrozydemią typu I zdiagnozowano u pacjenta w wieku 14 lat. Po wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety u pacjenta zaobserwowano poprawę stanu zdrowia oraz wskaźników laboratoryjnych, jednak po 2 latach stwierdzono u niego rozwój nowotworu wątrobowo-komórkowego. Pacjent został poddany przeszczepowi wątroby. Następnie pacjent został poddany terapii opartej na nityzynonie oraz lekach immunosupresyjnych w celu uzyskania kontroli wskaźników laboratoryjnych charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozydemii typu I takich, jak poziom tyrozyny. Pacjent II: Od pierwszego miesiąca życia pacjent przebywał na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny, następnie do terapii włączono nityzynon. Badania kontrolne wykazały poprawę stanu pacjenta oraz potwierdziły brak jakichkolwiek objawów związanych z funkcjonowaniem nerek, wątroby, układu nerwowego czy szkieletowego. Pacjent III: Dziedziczną tyrozydemią typu I zdiagnozowano u pacjenta w wieku 21 miesięcy.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	wątroby, niewydolności wątroby, krzywicy i zaburzeń funkcjonowania kanalików nerkowych: N= 1, na podstawie historii choroby osób spokrewnionych: N= 1		Po wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety ubogiej w tyrozinę odnotowano poprawę stanu zdrowia oraz wskaźników laboratoryjnych, jednak ze względu na wcześniejszą niewydolność wątroby pacjent został zakwalifikowany do przeszczepu wątroby. Pacjent IV: W 8. dniu życia pacjenta rozpoczęto leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I oparte na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny. Kolejne badania kontrolne wykazały prawidłową kontrolę metaboliczną bez wystąpienia objawów związanych z zaburzeniami funkcjonowania wątroby, nerek szkieletu czy układu nerwowego.
Wnioski	Wczesne rozpoznanie dziedzicznej tyrozynemii typu I oraz rozpoczęcie terapii nityzynonem oraz diety może zmniejszyć ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego.		
[76] Bay L., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I N= 2	Nityzynon podawany doustnie + restrykcyjna dieta Czas trwania terapii objętej w opracowaniu: 5 lat. Okres obserwacji: 5 lat od rozpoczęcia terapii.	W obu przypadkach rozpoczęta terapię nityzynonem oraz wprowadzono restrykcyjną dietę. Początkowo u obu pacjentów stwierdzono poprawę stanu zdrowia oraz wskaźników biochemicznych. Wykonanie w późniejszym okresie badania kontrolne wykazały jednak zmiany w obrazie wątroby obu chłopców: a. badanie ultrasonograficzne wykazało niejednorodny obraz wątroby oraz małe guzki wątroby, kolejne badania tomograficzne potwierdziły wzrost guzków i pacjent został zakwalifikowany do wykonania przeszczepu wątroby. Ze względu na fakt, iż nie znaleziono spokrewnionego dawcy, został wpisany na listę oczekującą na organy od zmarłego dawcy. Terapię nityzynonem oraz dietę nadal były kontynuowane. Wykonane w wieku 5 lat badanie przy użyciu tomografu komputerowego nadal wykazywało niejednorodny obraz wątroby jednak nie stwierdzono obecności guzów. Biopsja wątroby potwierdziła obecność łagodnych zmian oraz zwłóknienia, nie stwierdzono dysplazji i pacjent został wykreślony z listy pacjentów oczekujących na przeszczep. b. po 9 miesiącach terapii tomografia komputerowa wątroby wykazała obecność guzka o wymiarach 15 x 15 x 28 mm. Biopsja nie potwierdziła dysplazji. Zachowano dotychczasowe leczenie i kolejne badania kontrolne nie wykazały obecności wcześniej zaobserwowanych zmian.
Wnioski	Nityzynon wraz z dietą może być skuteczny w leczeniu zmian wątroby, w których stwierdzono brak dysplazji, w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[77] Vairo F., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I zdiagnozowaną na podstawie guzków wątroby, krzywicy i żółtaczki:	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	Pacjent I: Dziedziczną tyrozynemią typu I zdiagnozowano u pacjenta w wieku 10 lat. Wprowadzono terapię nityzynonem oraz dietę ubogą w tyrozinę. W wieku 12 lat u pacjenta przeprowadzono transplantację wątroby.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>N= 1, na podstawie wyników badań skryningowych noworodków:</p> <p>N= 1, na podstawie guzków wątroby, niewydolności wątroby, krzywicy i zaburzeń funkcjonowania kanalików nerkowych:</p> <p>N= 1, na podstawie trombocytopenii oraz krwawienia z nosa:</p> <p>N= 1 na podstawie historii choroby osób spokrewnionych:</p> <p>N= 1</p>		<p>Pacjent II: Po wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny u pacjenta stwierdzono poprawną stanu zdrowia oraz wskaźników biochemicznych.</p> <p>Pacjent III i IV: Wprowadzono terapię nityzynonem oraz dietę ubogą w tyrozinę, jednak u obu pacjentów wykonano przeszczep wątroby. Po przeszczepie pacjenci nadal przyjmowali nityzynon i stosowali restrykcyjną dietę.</p> <p>Pacjent V: W 8 dniu życia pacjenta rozpoczęto terapią dziedzicznej tyrozinemii typu I opartą na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny. Kolejne badania kontrolne wykazały prawidłową kontrolę metaboliczną bez wystąpienia objawów związanych z zaburzeniami funkcjonowania jakichkolwiek narządów.</p>
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I zarówno przed jak i po wykonaniu transplantacji wątroby.		
[79] Atkinson S, i wsp. 2008			
<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: <i>Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine.</i></p>	<p>Pacjenci do 18 roku życia, leczeni na oddziale matki i dziecka w placówkach klinicznych objętych Specjalnym Programem Dostępu, przyjmujący nityzynon, w celu określenia jego interakcji z innymi lekami:</p> <p>N= 8</p> <p>Liczba pacjentów włączonych do analizy: 8</p>	<p>Nityzynon podawany doustnie</p> <p>Czas trwania terapii (zakres):</p> <p>35-84 miesiące</p> <p>Średnia liczba leków przyjętych przynajmniej raz w trakcie trwania badania, n (SD): 7,8 (3,8)</p>	<p>U pacjentów leczonych nityzynonem nie stwierdzono żadnych interakcji z innymi lekami.</p>
Wnioski	Nityzynon może być zatem przyjmowany z innymi lekami, jednak decyzja dotycząca włączenia do terapii innych leków może być podjęta jedynie przez lekarza prowadzącego.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[80] Cassiman D., i wsp. 2009			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej pochodzenia belgijskiego w wieku 4 miesięcy, urodzony w 37 tygodniu ciąży.	Od 4 do 22 miesiąca życia dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W wieku 6 lat pacjent został poddany terapii nityzynonem w początkowej dawce 0,6 mg/kg masy ciała, która następnie wzrosła do 1 mg/kg masy ciała. Dodatkowo pacjent stosował dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Czas trwania terapii uwzględnionej w opracowaniu: 6-12. roku życia pacjenta. Okres obserwacji: do 12. roku życia pacjenta.	W wieku 4 miesięcy u pacjenta wystąpiło krwawienie z nosa, krwawe wymioty i krew w stolcu. Badanie fizykalne wykazało wybroczyny i krwiaki, w tym podspojówkowy krwiak w lewym oku. Dodatkowo stwierdzono nieznacznie powiększenie wątroby nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych w tym między innymi poziomu aminotransferazy, fosfatazy alkalicznej bilirubiny całkowitej czy czasu protrombinowego. Zaobserwowano wysoki poziom tyrozyny i metioniny w osoczu. W badaniu moczu stwierdzono metabolity tyrozyny przy braku bursztyniloacetonu i bursztyniloocetanu charakterystycznych dla tyrozynemii typu I. Badanie ultrasonograficzne i tomografia komputerowa jamy brzusznej nie wykazały istotnych zmian w tym obszarze. Pacjent został poddany terapii opartej na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W 22 miesiącu życia terapia została zakończona z powodu poprawy stanu zdrowia i normalizacji wyników testów laboratoryjnych. W wieku 6 lat pacjent znów został poddany terapii opartej na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz na nityzynonie w dawce 0,6 – 1 mg/kg masy ciała, ze względu na obecność patologicznych zmian wątroby wykrytych podczas rezonansu magnetycznego. Zmiana ta została usunięta podczas zabiegu. Badanie histopatologiczne nie wykazało jednak zmian nowotworowych w usuniętym wycinku.
Wnioski	W wieku 12 lat pacjent nadal przyjmuje nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Badania kontrolne wykonywane corocznie nie wykazały żadnych zmian ogniskowych wątroby, nie stwierdzono również zaburzeń funkcji nerek.		
[81] Nobili V., i wsp. 2006			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej pochodzenia włoskiego w wieku 7 miesięcy, hospitalizowany z powodu ostrej niewydolności wątroby potwierdzonej w wynikach testów laboratoryjnych.	Pacjentowi podano witaminę K, a po zdiagnozowaniu dziedzicznej tyrozynemii typu I został poddany terapii opartej na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz nityzynonie.	U pacjenta nie stwierdzono żółtaczki czy zaburzeń wzrostu (waga i wzrost w normie), a temperatura ciała wynosiła 37,1°C. Badanie nie wykazały również zmian w obrębie płuc oraz pracy serca, stwierdzono natomiast koagulopatię, powiększenie wątroby oraz śledziony, ale nie stwierdzono wodobrzusza. Badania laboratoryjne wykazały wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej oraz asparaginowej oraz alfa-fetoproteiny. Kolejne przeprowadzone badania pozwoliły na zdiagnozowanie dziedzicznej tyrozynemii typu I. Po zastosowaniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz nityzynonu u pacjenta stwierdzono poprawę stanu zdrowia oraz wzrost czasu protrombinowego do 70%. W wieku 1 roku życia pacjent cechował się dobrym stanem zdrowia.
Wnioski	Dziedziczna tyrozynemia typu I powinna być rozpoznawana w jak najwcześniejszym okresie życia, gdyż to zwiększa skuteczność terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.		
[82] Šebová C., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej w wieku 12 miesięcy, u którego wystąpiła anemia, hepatomegalia. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono obecność ogniskowych zmian w obrazie wątroby. Wyniki wskazywały prawdopodobny złośliwy charakter zmian. Stwierdzono również nieprawidłowy poziom wyników testów laboratoryjnych.	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Okres leczenia i obserwacji przedstawiony w opracowaniu: 6 miesięcy.	Po 2 tygodniach od wprowadzenia terapii opartej na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjenta stwierdzono niewykrywalny poziom toksycznych metabolitów charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozynemii typu I. W ciągu kolejnych 6 miesięcy trwania terapii odnotowano ogólna poprawę stanu zdrowia pacjenta, ustąpienia anemii, trombocytopenii oraz koagulopatii.
Wnioski	Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny okazał się lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[83] Barkaoui E., i wsp. 1999			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, u których wystąpiła ostra niewydolność wątroby N= 3	Pacjentów poddano terapii nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ciągu 2-8 dni od wystąpienia objawów. Pacjent I i II. nityzynon w dawce 2 mg/kg masy ciała Pacjent III. nityzynon w dawce 1,3 mg/kg masy ciała Pacjenci stosowali również dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Pacjent I. Pacjent płci żeńskiej w wieku 2,5 miesiąca podczas diagnozy, u którego dziedziczną tyrozynemią typu I zdiagnozowana na podstawie badania obrazowego jamy brzusznej, które wykazało umiarkowane wodobrzusze wraz z hepatomegalią. Objawom brzuszny dodatkowo towarzyszyły wymioty oraz refluks żołądkowo-przelykowy. Badania laboratoryjne wykazały wysoki poziom tyrozyny oraz metioniny w osoczu, e badaniach moczu wykazano obecność bursztynioacetonu oraz kwasu δ-aminolewulinowego. Pacjenta poddano terapii nityzynonem w dawce 2 mg/kg masy ciała oraz zalecono stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Po 39 miesiącach badania kontrolne wykazał poprawę stanu zdrowia pacjentki, normalizację poziomu alfa-fetoproteiny, a badanie rentgenowskie nie wykazało zmian charakterystycznych dla marskości wątroby. Pacjent II. Pacjent płci męskiej w wieku 3,5 miesiąca w momencie diagnozy, u którego stwierdzono obecność wodobrzusza, nefrokalcynozy oraz hepatomegalii. Dodatkowo stwierdzono zmiany wątrobowo-komórkowe, które pozwoliły zna zdiagnozowanie dziedzicznej tyrozynemii typu I. Pacjenta poddano terapii nityzynonem w dawce 2 mg/kg masy ciała oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Po 20 miesiącach terapii stwierdzono prawidłowy rozwój pacjenta (przyrost masy i wzrost normie) oraz regularny spadek poziomu alfa-fetoproteiny. Badanie obrazowe nie wykazało zmian charakterystycznych dla marskości.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>Pacjent III. Pacjent płci żeńskiej zdiagnozowany pod kątem dziedzicznej tyrozynemii typu I w 21 dniu życia. U pacjentki wystąpił krwimocz, dodatkowo stwierdzono obecność hepatomegalii. Wykonane badania kliniczne wykazały niewydolność wątroby. Pacjentka została poddana terapii nityzynonem w dawce 1,3 mg/kg masy ciała oraz diecie ograniczającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny. Po 12 miesiącach terapii stwierdzono poprawne funkcjonowanie wątroby, bez zmian charakterystycznych dla marskości.</p> <p>Dodatkowo obserwowano regularny spadek poziomu alfa-fetoproteiny.</p>
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I oraz jej komplikacji.		
[84] McKiernan P., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej w wieku 21 miesięcy z zaburzeniami funkcji wątroby w dziedzicznej tyrozynemii typu I.	Nityzynon + dieta (brak szczegółowego zdefiniowania diety) Czas trwania leczenia i obserwacji analizowany w opracowaniu: 21. miesiąca -13. roku życia	W ciągu 1 roku terapii u pacjenta stwierdzono normalizację poziomu alfa-fetoproteiny ustąpienie objawów zaburzeń funkcji wątroby oraz nadciśnienia wrotnego. W ciągu kolejnych 11 lat obserwacji pacjent rozwijał się prawidłowo zarówno fizycznie jak i mentalnie oraz miał poprawne wyniki badań kontrolnych. Badanie kontrolne z użyciem rezonansu magnetycznego podczas wizyty kontrolnej w 13 roku życia wykazało obecność nowych guzów na wątrobie. Kolejne badania potwierdziły rozwój nowotworu wątrobowo-komórkowego. Pacjent został poddany przeszczepowi wątroby.
Wnioski	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I poddani długotrwałej terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny narażeni są na rozwój nowotworu wątrobowo-komórkowego, dlatego bardzo ważnym aspektem w trakcie obserwacji jest kontrola poziomu alfa-fetoproteiny, a w szczególności alfa-fetoproteiny L3, której wzrost jest pierwszym czynnikiem sugerującym rozwój nowotworu.		
[85] Del Toro M., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddani terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny, N= 6. Wiek zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I, średnia: 3 miesiące (zakres: 15 dni – 3 lata). Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny, zakres: 18 dni – 7 lat.	Nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 – 1,2 mg/kg masy ciała + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny. Dawka nityzynonu była zmienna i dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników kontroli metabolicznej oraz poziomu nityzynonu w surowicy. Okres obserwacji, średnia: 8 lat (zakres: 2 – 9 lat).	W trakcie okresu obserwacji u wszystkich 6 pacjentów poziom bursztynyoacetonu zarówno w osoczu jak i moczu był w normie. Wysoki poziom tyrozyny odnotowano u 4 pacjentów, którzy nie przestrzegali restrykcyjnej diety. W przypadku 2 krewnych odnotowano wystąpienie kryzysu neurometabolicznego po 3 miesiącach od zakończenia terapii. Pacjenci ponownie zostali poddani terapii czego skutkiem była poprawa stanu zdrowia. Działania niepożądane stwierdzono tylko u 1 pacjenta, u którego doszło do zmętnienia rogówki, jednak w głównej mierze miał to związek z wysokim poziomem tyrozyny, jaki u niego odnotowano.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	Wiek pacjentów w trakcie badania, zakres 18 miesięcy – 15 lat.		
Wnioski	U wszystkich pacjentów poddanych terapii nityzynonem stwierdzono znaczną poprawę stanu klinicznego oraz nie stwierdzono wtórnych objawów choroby. U żadnego z pacjentów nie doszło także do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. Stwierdzono również, iż nityzynon cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa zbliżonym do terapii opartej na samej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny.		
[86] Sweeney B., i wsp. 2014 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Dziewczynka w wieku 4 miesięcy z rozdęciem brzucha i problemami w rozwoju. Badania wykazały zaburzenia czynności wątroby, podwyższone stężenie alfa-fetoproteiny i zwiększoną masę wątroby, podwyższone stężenie tyrozyny i metioniny w osoczu krwi, natomiast nie stwierdzono obecności bursztyniloacetonu w moczu. Zdiagnozowano tyrozynemię typu I.	Nityzynon + przeszczep wątroby. Brak informacji dotyczących stosowania diety ograniczającej spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	Po podaniu nityzynonu nastąpiła natychmiastowa poprawa funkcji wątroby.
Wnioski	Terapia nityzynonem prowadzi do szybkiej poprawy funkcjonowania wątroby.		
[87] Kagnici M., i wsp. 2013 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Dziewczynka w wieku 9 lat z opóźnieniem w rozwoju ruchowym, powiększoną wątrobą i śledzioną. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone stężenie tyrozyny. Tyrozynemię typu I zdiagnozowano w oparciu o zwiększone stężenie bursztyniloacetonu w moczu. Stwierdzono wysokie stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu oraz objawy raka wątrobowo komórkowego.	Nityzynon, brak informacji dotyczących stosowania diety ograniczającej spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	Ze względu na stwierdzenie występowania przerzutów do płuc, przeszczep wątroby nie był wskazany. Zastosowane leczenie nityzynonem pozwoliło przedłużyć życie i ograniczyć rozwój raka wątrobowo komórkowego.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Przedstawiony opis przypadku wskazuje na skuteczność nityzynonu w zapobieganiu uszkodzeniom wątroby u pacjentów z HT-1. Nityzynon może także przyczynić się do wydłużenia życia i obniżyć ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego w porównaniu do leczenia polegającego na stosowaniu tylko diety ograniczającej spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.		
[88] Sadequ S.A., i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z podejrzeniem tyrozynemii typu I z Kuwejtu, N=6.	Po potwierdzeniu diagnozy stosowano nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień podawany w dwóch dawkach. Dodatkowo, wszyscy pacjenci poza mlekiem matki otrzymywali mleko pozbawione fenyloalaniny i tyrozyny.	Badaniem objęto m. in. chłopca, u którego w wieku 5 miesięcy wystąpiło krwawienie z powodu niewydolności wątroby, z krzywicą oraz jego krewnych (rodziców oraz dwóch braci i siostrę). Chłopcu podano doodbytniczo nityzynon jednak dziecko zmarło w wieku 7 miesięcy. Czwórka jego rodzeństwa została przebadana pod kątem występowania tyrozynemii typu I. U trojga z nich (2 mężczyzn, 1 kobieta) zdiagnozowano HT-1. Kolejny przypadek stanowiła dziewczynka, która zmarła w 6 miesiącu życia z powodu niewydolności wątroby. Jej młodsza siostra została zdiagnozowana zaraz po urodzeniu na podstawie historii choroby rodziny.
Wnioski	W przedstawionym opisie przypadków nie podano informacji dotyczących skuteczności leczenia nityzynonem.		
[89] Mohamed S., i wsp. 2013			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Saudijskie rodzeństwo z tyrozynemią typu I. Pacjent 1: chłopiec, u którego w drugim miesiącu życia wystąpiła wysoka gorączka, wymioty oraz odmowa karmienia. Pacjent 2: młodszy brat pacjenta 1, urodzony 6 miesięcy po zdiagnozowaniu u starszego brata tyrozynemii typu I (ciąża i poród przebiegały bez przeszkód).	Nityzynon podawany dwa razy dziennie doustnie w dawce 1 mg/kg masy ciała/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	Pacjent 1: Przeprowadzone badania wykazały odwodnienie, wstrząs hipowolemiczny, żółtaczkę, powiększenie wątroby oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Badanie echokardiograficzne wykazało hipertrofię przegrody międzyprzedsionkowej, frakcja wyrzutowa komory wynosiła 65%. Analiza moczy wykazała podwyższony poziom bursztynioloacetonu co potwierdzało diagnozę tyrozynemii typu I. Pacjent dobrze zareagował na intensywnej terapię krążeniowo-oddechową, dietę ograniczającą spożycie tyrozyny oraz podawany doustnie nityzynon. Objawy ustąpiły po 4 tygodniach leczenia. Pacjent 2: Analiza stężenia aminokwasów oraz kwasów organicznych w surowicy krwi przeprowadzona 4 dni po narodzinach potwierdziła występowanie tyrozynemii typu I u dziecka. Badanie echokardiograficzne nie wykazało odchyleń od normy. Podawanie nityzynonu oraz ograniczenie spożycia tyrozyny rozpoczęto w 7 dniu życia niemowlęcia. Choroba przebiegała bezobjawowo przez kolejne 9 miesięcy obserwacji.
Wnioski	Przedstawione przypadki wskazują na możliwość leczenia kardiomiopatii, której przyczyną jest występowanie tyrozynemii typu I. Uzyskane wyniki potwierdzają, że wczesna diagnoza i wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi kardiomiopatii wynikającej z tyrozynemii typu I.		
[90]–[91] Maiorana A.M. i wsp. 2014 [opisano w oparciu o publikacje pełnotekstową [90] i doniesienie konferencyjne [91]]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z tyrozynemią typu I w wieku od 5 do 53 miesięcy, N=5.	Nityzynon podawany dwa razy dziennie doustnie w dawce 1 mg/kg masy ciała/dzień	Przed rozpoczęciem terapii nityzynonem u wszystkich dzieci występowały objawy zaburzenia czynności nerek obejmujące: hipofosfatemie, kwasicę, zmniejszenie wchłanianie zwrotne fosforanów, aminoacydurię, cukromocz oraz różny stopień białkomoczu. U niektórych pacjentów wystąpiło także

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		(pacjenci 1–4) lub raz dziennie (pacjent 5).	zwiększony stosunek wapnia do kreatyniny w moczu oraz zwiększone wydalanie sodu. Wprowadzenie leczenia nityzynonem doprowadziło do szybkiej normalizacji stężenia fosforanów w osoczu u większości pacjentów już po pierwszym tygodniu terapii, a u wszystkich po 2 tygodniach podawania nityzynonu. Próg nerkowy dla fosforanów (TmP/GFR) uległ normalizacji już w 48 godzin, podczas gdy inne markery dysfunkcji nerek ulegały poprawie po 2 tygodniach leczenia.
Wnioski	Nityzynon jest skutecznym lekiem w leczeniu dysfunkcji kanalików nerkowych występującej podczas tyrozynieii typu I, co umożliwi chorym powrót do normalnego funkcjonowania w ciągu kilku tygodni. Podawanie nityzynonu prowadzi do szybkiej poprawy funkcji kanalików nerkowych, szczególnie w przypadku normalizacji stężenia fosforanów w osoczu oraz proggu nerkowego dla fosforanów (TmP/GFR).		

W poniższej tabeli przedstawiono **opisu przypadków pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozyneią typu I pochodzenia polskiego**.

Tabela 200. Opisy przypadków włączone analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozyneii typu I – populacja polska [62], [72], [78].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[62] Pronicka E., i wsp. 1996			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: <i>The Swedish Cancer Foundation, The Children Cancer Foundation in Sweden, Swedish Medical Research Council.</i>	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I na podstawie obrazu powiększonej wątroby, wodobrzusza oraz zaburzeń krzepnięcia krwi, N= 1 oraz na podstawie obrazu powiększonej wątroby, polineuropatii, krzywicy z patologicznymi złamaniami kości uniemożliwiającymi chodzenie oraz ostatecznie marskości wątroby, N= 1	Pacjent I: początkowa terapia oparta na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + witamina D ₃ , fosfor oraz węglowodany + nityzynon w dawce 0,6-0,9 mg/kg/dzień stosowany doustnie od 8,2 roku życia Pacjent II:	Pacjent I: Po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozyneii typu I i wprowadzeniu restrykcyjnej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjenta stwierdzono rozwój krzywicy, jednocześnie wykazano poprawę funkcjonowania wątroby. W wieku 8 lat u pacjenta stwierdzono powiększenie się wątroby oraz marskość wątroby, jednak nie stwierdzono zaburzeń jej funkcjonowania. Terapię nityzynonem rozpoczęto 2 miesiące później. U pacjenta stwierdzono poprawę wskaźników biochemicznych związanych z dziedziczną tyrozyneią typu I. Pacjent II: Po wprowadzeniu terapii nityzynonem u pacjentki doszło do poprawy wskaźników biochemicznych oraz ogólnego stanu zdrowia.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		Początkowo terapią opartą na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + doustna suplementacja fosforem, witaminą D ₃ oraz węglowodanem sodu + nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6-0,9 mg/kg/dzień od 14,25 roku życia.	
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[72] Mowszet K, i wsp. 2004			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci żeńskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I na podstawie badań laboratoryjnych oraz marskości wątroby o nieznannej etiologii, objawów niewydolności wątroby oraz powiększającego się obwodu brzucha.	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Po wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety pomimo ciężkiego stanu pacjentki stwierdzono zmniejszający się obwód brzucha, wątroby i śledziony oraz powolną normalizację wyników badań laboratoryjnych. Pomimo stosowanego leczenia badania kontrolne wykazały utrzymywanie się cech niewydolności wątroby oraz zbyt wolne ustępowanie zaburzeń związanych z układem krzepnięcia. U pacjentki zwiększono dawkę leku jednak nie przyniosło to zadawalających efektów i została ona zakwalifikowana do przeszczepu wątroby. W 9 miesiącu życia pacjentka została pilnie hospitalizowana z powodu wystąpienia wymiotów, smolistych stolców i gorączki. Badanie endoskopowe wykluczyło jednak obecność żylaków przełyku, rozpoznano natomiast bardzo rozległe uszkodzenie płuc z niską podatnością i blokiem pęcherzyko-wołniczkowym. Przez 3 tygodnie pacjentka przebywała na oddechu zastępczym. W 11 miesiącu życia u pacjentki po raz kolejny doszło do masywnych krwawień z górnego i dolnego odcinka układu pokarmowego oraz nosa. Wykonana laparotomia ujawniła krwawienie z okolicy podwustowej na tylnej ścianie żołądka. Mimo intensywnego leczenia objawowego u pacjentki doszło do niewydolności oddechowej, która z kolei doprowadziła do zgonu.
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, jednak w nielicznych przypadkach obserwujemy brak odpowiedzi na leczenie, co najczęściej wynika ze znacznego uszkodzenia funkcjonowania wątroby.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[78] Płonka J., i wsp. 2006			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I na podstawie badań laboratoryjnych oraz powiększonego obrazu wątroby i śledziony, żółtoszarego zabarwienia skóry z wybroczynami, zaburzeń układu krzepnięcia oraz objawów dysfunkcji wątroby.	Nityzynon podawany doustnie w dawce 20 g/dobę + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	Po wprowadzeniu terapii opartej na nityzynonie dziecie, środkach moczopędnych oraz po wyrównaniu gospodarki elektrolitowej u pacjenta stwierdzono szybką poprawę stanu zdrowia. Badania kontrolne w wieku 6 lat nie wykazały żadnych odchyłeń od normy wyników testów laboratoryjnych oraz ogólnego stanu zdrowia. Badania psychologiczne wykazały poziom inteligencji równy 82 czyli w okolicach dolnej granicy poniżej przeciętnej. Nie stwierdzono zaburzeń ruchowych w tym manualnych. Rozwój mowy zgodny z wynikami poziomu inteligencji, natomiast stwierdzono opóźnienia w rozwoju mowy biernej, co może być związane w ocenie badającego ze słabą stymulacją ze strony środowiska. Ze względu na trudną sytuację ekonomiczną rodziny pacjenta, odnotowano przerwy w terapii nityzynonem, a dietę pacjenta określono, jako mało zróżnicowaną.
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I, jednak wysoki koszt terapii może ograniczyć do niego dostęp osobą z trudną sytuacją ekonomiczną.		

15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 5 opracowań (badań) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I:

- przegląd systematyczny [109],
- raport oceny technologii medycznych (HTA): [110], [111], [112], [113].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 201. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [109]-[113].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[109] Santra S., Baumann U. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> odszukanie literatury z zakresu farmakologii oraz badań klinicznych dotyczących nityzynonu. Ocena wpływu terapii farmakologicznej nityzynonem na leczenie dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> nityzynon</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> dokonano wyszukiwania angielskojęzycznej literatury w bazach EMBASE oraz PubMed opublikowanej w latach 1990 - 2008, w których poruszono temat stosowania nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I.</p> <p><u>Badania włączone:</u> nie przedstawiono szczegółowej listy badań włączonych/wykluczonych do opracowania (badania) wtórnego [109]</p>	<p>Nityzynon przeciwdziała rozwojowi zaburzeń funkcjonowania wątroby. Na podstawie odnalezionej literatury odpowiedź kliniczną, znaczną poprawę objawów ostrej niewydolności wątroby oraz koagulopatii w ciągu 1. tygodnia od rozpoczęcia terapii nityzynonem stwierdzono u 90% pacjentów. W przypadku 10% pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej zwiększono dawkę nityzynonu, a w ostateczności kwalifikowano do przeszczepu wątroby. Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny okazał się również skuteczny w terapii przewlekłej niewydolności wątroby. Autorzy podkreślają znaczącą rolę leku w zmniejszeniu liczby przeszczepów wątroby wywołanych przewlekłą niewydolnością narządu. Nowotwór wątrobowo-komórkowy jest jednym z najczęstszych powikłań związanych z dziedziczną tyrozydemią typu I. Skuteczność kliniczna nityzynonu w przeciwdziałaniu rozwojowi nowotworu</p>	<p>Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu</p>

			<p>wątrobowo-komórkowego nie jest do końca zbadana. W tym przypadku podkreśla się dużą rolę wieku rozpoczęcia terapii. Na podstawie uzyskanych danych autorzy wnioskują, iż nityzynon może obniżyć ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego jednocześnie podkreślając konieczność przeprowadzenia badań oceniających kwestie związane z zapobieganiem wystąpienia nowotworu opierających się na długotrwałej obserwacji pacjentów. Innymi dysfunkcjami związanymi z rozwojem dziedzicznej tyrozynemii typu I są zaburzenia pracy kanalików nerkowych oraz kardiomiopatia.</p> <p>Terapia oparta na nityzynonie stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny fenyloalaniny zmniejsza ryzyko wystąpienia obu zdarzeń klinicznych. Autorzy podkreślają również rolę leku w terapii paliatywnej w przypadku, gdy przeszczep wątroby nie jest opcją alternatywną. Autorzy stwierdzają, iż nityzynon cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia widzenia, które w ocenie badaczy związane są w głównej mierze z poziomem tyrozyny w osoczu i mogą być kontrolowane poprzez zaostrożenie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	
Raporty HTA				
[110] National Horizon Scanning Centre 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> nityzynon</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> brak szczegółowego opisu procesu wyszukiwania zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań. W publikacji uwzględniono wyniki badania o akronimie <i>NTBC Study</i> pochodzące z fazy głównej przeprowadzonej w okresie od 1991 do 1997 roku z uwzględnieniem danych opublikowanych w Lindstedt S., i wsp. 1992.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p>	<p>W opracowaniu (badaniu) wtórnym [110] wykazano, iż nityzynon hamuje rozkład tyrozyny i zapobiega gromadzeniu się toksycznych metabolitów charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). We włączonym do opracowania badaniu, w którym uczestniczyło prawie 300 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I jedynie u 10% leczonych nityzynonem nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na zastosowaną terapię. Wyniki tego badania wskazują, że leczenie nityzynonem zmniejsza ryzyko wystąpienia raka wątroby i zwiększają przeżycie po 2 i 4 latach terapii z użyciem nityzynonu oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny</p>	<p>Opisano w oparciu wczesną ocenę nowych technologii. Opracowanie (badanie) [110] zawiera dane z ograniczonego okresu czasu.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [110].</p>

		<p>Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna Lindstedt S., i wsp. 1992</p>	<p>i fenyloalaniny. Autorzy podkreślają również rolę leku w zmniejszeniu liczby wykonywanych przeszczepów wątroby w trakcie trwania choroby. W opracowaniu [110] zawarto również informacje dotyczące występowania trombocytopenii, leukopenii oraz działań niepożądanych związanych z zaburzeniami ocznymi.</p>	<p>Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu</p>
<p>[111] Dokument EMA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wskaźników farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz toksyczności nityzynonu.</p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> nityzynon</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> brak szczegółowego opisu procesu wyszukiwania zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>ocena skuteczności klinicznej:</i> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna i uzupełniająca <i>profil bezpieczeństwa</i> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> PSUR z okresu: 1997 - 1998 roku PSUR z 1999 roku PSUR z okresu: 2000 – 2001 roku Spira J., i wsp. 2004</p>	<p>Leczenie nityzynonem w dawkach stosowanych w badaniu o akronimie <i>NTBC Study</i> prawie całkowicie zapobiega tworzeniu toksycznych metabolitów charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozynemii typu I. Nityzynon zmniejsza ryzyko zgonu lub przeszczepu wątroby z powodu niewydolności narządu, szczególnie w populacji pacjentów, u których terapia rozpoczęła się przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego również uległo zmniejszeniu, szczególnie zauważalne jest to wśród pacjentów poddanych terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny</p> <p>i fenyloalaniny w wieku poniżej 12 miesięcy. Leczeni nityzynonem redukuje również ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego. Autorzy opracowania (badania) wtórnego [111] zauważają, iż w badaniu o akronimie <i>NTBC Study</i>, pominięto takie aspekty oceny skuteczności klinicznej nityzynonu jak poprawa funkcjonowania kanalików nerkowych, występowanie trombocytopenii, czy zmian jakości życia, mających duże znaczenie w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I. Autorzy stwierdzają, iż nityzynon jest lekiem skutecznym w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I, w szczególności w populacji pacjentów, u których nie doszło do nieodwracalnych patologicznych zmian wątroby.</p> <p>Wykazano także, że terapii nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny najczęściej towarzyszą działania niepożądane związane z zaburzeniami widzenia (zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, katarakta, ból oka, zapalenie rogówki czy światłowstręt). Autorzy podkreślają</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie oceny technologii medycznych [111]. Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> włączono do oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leku, natomiast dane pochodząca z pozostałych publikacji włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu</p>

			jednak, iż w większości działania te ustępują po modyfikacji diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Ocena profilu bezpieczeństwa zawarta w opracowaniu [111] zdecydowano zamieścić w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa nityzynonu.	
[112] [No authors listed] 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wskaźników farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz toksyczności nityzynonu.</p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> nityzynon</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> brak szczegółowego opisu procesu wyszukiwania zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań. Zamieszczono informację, iż cały raport opiera się na dokumentach dopuszczających do obrotu na terytorium Unii Europejskiej.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>ocena skuteczności klinicznej:</i> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna i uzupełniająca van Spronsen F.J., i wsp. 1994 Lindstedt S., i wsp. 1992 <i>profil bezpieczeństwa</i> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> PSUR z okresu: 1997 - 1998 roku PSUR z 1999 roku PSUR z okresu: 2000 – 2001 roku Spira J., i wsp. 2004 Arora, i wsp. 2006 McKiernan, i wsp. 2006 Koelink, i wsp. 2006 Masurel Paulet, i wsp. 2008 Santra, i wsp. 2008</p>	<p>W opracowaniu (badaniu) wtórnym [112] wykazano, iż terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa prawdopodobieństwa przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia, przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby czy przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I oparte na nityzynonie pozwala na prawie całkowitą redukcję częstości występowania kryzysu porfirykowego w przebiegu choroby. Na podstawie dodatkowych badań włączonych do opracowania autorzy stwierdzili znaczną rolę nityzynonu w poprawie funkcjonowania kanalików nerkowych, których zaburzenia bardzo często towarzyszą dziedzicznej tyrozynemii typu I. Nityzynon redukuje również ryzyko wystąpienia kardiomiopatii. Opracowanie (badanie) [112] jest kolejnym dokumentem potwierdzającym występowanie zaburzeń widzenia w trakcie trwania terapii nityzynonem, jednak i tu autorzy podkreślają związek tego rodzaju działań niepożądanych z poziomem tyrozyny w osoczu.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie oceny technologii medycznych [112].</p> <p>Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> włączono do oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leku, natomiast dane pochodząca z pozostałych publikacji włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu</p>
[113] Leonard J.	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wskaźników farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz toksyczności nityzynonu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> brak szczegółowego opisu procesu wyszukiwania zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań.</p>	<p>Autorzy opracowania (badania) wtórnego [113] wykazali, że nityzynon w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży tyrozyny i fenyloalaniny jest bardzo skuteczne w leczeniu pacjentów dziedziczną tyrozynemią typu I. Lek w znacznym stopniu poprawia</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte</p>

	<p>Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> nityzynon</p>	<p><u>Badania włączone:</u> <i>ocena skuteczności klinicznej:</i> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna i uzupełniająca. <i>profil bezpieczeństwa</i> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> PSUR z okresu: 1997 - 1998 roku PSUR z 1999 roku PSUR z okresu: 2000 – 2001 roku</p>	<p>lub normalizuje funkcjonowanie wątroby i nerek, co zmniejsza ryzyko zgonu wywołanego niewydolnością wątroby i prawie całkowicie zapobiega wystąpieniu porfirii. Ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego zostało niemal wyeliminowane u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie oparte na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów, która rozpoczęła terapię przed ukończeniem 24. miesiąca życia. Podsumowując autorzy stwierdzili, iż nityzynon jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I podkreślając, że leczenie to należy rozpocząć w możliwie jak najwcześniejszym wieku.</p>	<p>w raporcie oceny technologii medycznych [113]. Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> włączono do oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leku, natomiast dane pochodząca z pozostałych publikacji włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa. Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu</p>
--	--	--	--	---

15.9. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 202. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* Na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 203. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* Na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 204. Ocena jakości danych z badania o akronimie *NTBC Study*, w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedzicznie potwierdzoną tyrozynemią typu I (HT-1).

Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> [1]-[8]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe, nierandomizowane badanie przeprowadzone bez zamaskowania próby i grupy kontrolnej	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): Niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak randomizacji, zamaskowania próby i grupy kontrolnej.	
Komentarz: badanie przeprowadzone w dwóch fazach: głównej (1991-1997 rok), do której włączono 207 pacjentów oraz uzupełniającej (1993-2000 rok), w której uczestniczyło 250 pacjentów	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Faza główna badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [1]	
<i>Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	96% [93; 99], 96% [92; 100], 93% [87; 99]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia	88% [70; 100], 88% [65; 100], 88% [52; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	94% [88; 100], 94% [85; 100], 94% [80; 100]
	97% [94; 100], 97% [94; 100], 93% [85; 100]

Badanie o akronimie NTBC Study [1]-[8]	
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia	
<i>Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	88% [83; 93], 84% [78; 90], 78% [69; 86]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia	88% [70; 100], 88% [65; 100], 88% [52; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	89% [81; 97], 85% [75; 95], 82% [66; 97]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia	88% [82; 94], 83% [76; 91], 76% [65; 87]
<i>Prawdopodobieństwo przeżycia włączając zgon po zakończeniu terapii nityzynonem po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	96% [93; 99], 93% [89; 97], 90% [83; 96]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia	88% [70; 100], 88% [65; 100], 88% [52; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	94% [88; 100], 92% [84; 100], 92% [80; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia	97% [93; 100], 94% [89; 99], 89% [81; 97]
<i>Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością narządu po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem:</i>	
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	9% [2; 16], 9% [0,19], 9% [0; 25]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 6-24. miesiąca życia	8% [1; 16], 11% [2; 20], 17% [0; 34]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24. miesiąca życia	9% [3; 14], 10% [4; 16], 13% [3; 22]
<i>Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością narządu:</i>	
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	RR= 1,05 [0,61; 1,78]; p= 0,87
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 6-24. miesiąca życia	RR= 0,95 [0,79; 1,04]; p= 0,56
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24. miesiąca życia	RR= 1,00 [0,91; 1,10]; p= 0,97
<i>Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	3% [0,6], 5% [1; 8], 11% [4; 19]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24 miesiąca życia	1% [0; 3], 1% [0; 3], 1% [0; 5]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia	8% [0; 15], 12% [2; 21], 27% [11; 42]
<i>Ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym:</i>	
ogółem	RR= 1,17 [1,08; 1,26]; p< 0,001
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24 miesiąca życia	-
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia	RR= 1,09 [0,98; 1,12]; p= 0,12
Faza uzupełniająca badania o akronimie NTBC Study [6]	
<i>Prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	94% [91; 98], 94% [89; 98], 94% [84; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia	93% [85; 100], 93% [82; 100], 93% [60; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	93% [87; 98], 93% [85; 100], 93% [74; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia	96% [86; 100], 95% [89; 100], 95% [82; 100]
grupa niskiej dawki nityzynonu	97% [89; 100], 97% [88; 100], 97% [75; 100]
grupa rekomendowanej dawki nityzynonu	95% [91; 98], 95% [89; 100], 95% [78; 100]
<i>Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	84% [79; 89], 79% [73; 85], 75% [64; 85]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-2. miesiąca życia	84% [73; 94], 84% [69; 99], 84% [41; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	85% [78; 92], 84% [74; 93], 84% [61; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 6 miesiąca życia	83% [76; 90], 76% [67; 85], 69% [54; 84]

Badanie o akronimie NTBC Study [1]-[8]	
grupa niskiej dawki nityzynonu	88% [74; 100], 88% [72; 100], 70% [25; 100]
grupa rekomendowanej dawki nityzynonu	84% [78; 89], 81% [74; 88], 81% [59; 100]
<i>Prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby Lu przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością narządu po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	94% [90; 97], 94% [89; 98], 92% [84; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-6. miesiąca życia	94% [88; 99], 94% [86; 100], 94% [75; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 6-24. miesiąca życia	90% [82; 98], 90% [80; 100], 86% [51; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24. miesiąca życia	98% [93; 100], 98% [92; 100], 98% [87; 100]
grupa niskiej dawki nityzynonu	97% [91; 100], 97% [91; 100], 97% [87; 100]
grupa rekomendowanej dawki nityzynonu	95% [91; 98], 95% [59; 100], 95% [79; 100]
<i>Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	98% [95; 100], 94% [09; 98], 91% [81; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24 miesiącu życia	99% [98; 100], 99% [97; 100], 99% [94; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia	92% [84; 100], 82% [70; 95], 75% [56; 95]
grupa niskiej dawki nityzynonu	94% [85; 100], 94% [85; 100], 86% [67; 100]
grupa rekomendowanej dawki nityzynonu	98% [96; 100], 97% [93; 100], 97% [83; 100]
<i>Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynonem:</i>	
ogółem	100% [100; 100], 99% [98; 100], 95% [84; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta w wieku 0-24 miesiącu życia	100% [100; 100], 99% [97; 100], 99% [92; 100]
terapia nityzynonem rozpoczęta po ukończeniu 24. miesiąca życia	100% [100; 100], 100% [100; 100], 91% [71; 100]
Profil bezpieczeństwa	
Faza główna badania o akronimie NTBC Study [1]	
<i>Rezygnacje z badania ogółem</i>	38/207 (18,4%)
<i>Zgony ogółem</i>	16/207 (7,7%)
<i>Zgony:</i>	
Niewydolność wątroby	7/207 (3,4%)
Nowotwór wątrobowo-komórkowy	2/207 (1,10%)
Niewydolność wielonarządowa	1/207 (0,5%)
<i>Zgony po przeszczepie ogółem</i>	5/207 (2,4%)
<i>Zgony po przeszczepie wątroby:</i>	
Przeszczep wykonany profilaktycznie	3/207 (1,4%)
Podejrzanie nowotworu wątrobowo-komórkowego (potwierdzony diagnozą)	2/207 (1,0%)
<i>Decyzja rodziców o zakończeniu uczestnictwa pacjenta w badaniu zakończona zgonem chorego</i>	1/207 (0,5%)
<i>Przeszczep wątroby ogółem</i>	22/207 (10,6%)
<i>Przeszczep wątroby:</i>	
Przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie	4/207 (1,9%)
Niewydolność wątroby	7/207 (3,4%)
Podejrzanie nowotworu wątrobowo-komórkowego (zwerifikowane)	5/207 (2,4%)
Podejrzanie nowotworu wątrobowo-komórkowego (niezwerifikowane)	6/207 (2,9%)
<i>Działania niepożądane:</i>	
Zgon	1/207 (0,5%)
Sinica	1/207 (0,5%)
Drgawki	3/207 (1%)
Ból głowy	1/207 (0,5%)
Hiperkinezja	1/207 (0,5%)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> [1]-[8]	
Biegunka	1/207 (0,5%)
Enanthema*	1/207 (0,5%)
Nieżyt żołądka	1/207 (0,5%)
Zapalenie żołądka i jelit	1/207 (0,5%)
Krwotok z przewodu żołądkowo-jelitowego	1/207 (0,5%)
Odbarwienie zębów	1/207 (0,5%)
Porfiria	1/207 (0,5%)
Niewydolność wątroby	14/207 (7%)
Odwodnienie	1/207 (0,5%)
Hipoglikemia	1/207 (0,5%)
Zwiększone pragnienie	1/207 (0,5%)
Patologiczne złamanie kości	1/207 (0,5%)
Krwotok z nosa	2/207 (1,0%)
Trombocytopenia	6/207 (3%)
Nerwowość	1/207 (0,5%)
Senność	1/207 (0,5%)
Brak menstruacji	1/207 (0,5%)
Infekcja	1/207 (0,5%)
Zapalenie ucha	1/207 (0,5%)
Zapalenie oskrzeli	1/207 (0,5%)
Łysienie	1/207 (0,5%)
Złuszczające zapalenie skóry	2/207 (1%)
Świąd	3/207 (1%)
Wysypka grudkowo-plamista	1/207 (0,5%)
Sucha skóra	1/207 (0,5%)
Granulocytopenia	2/207 (1%)
Leukopenia	4/207 (2%)
Zapalenie brzegów powiek	2/207 (1%)
Katarakta	1/207 (0,5%)
Zapalenie spojówek	4/207 (2%)
Zmętnienie rogówki	4/207 (2%)
Ból oka	3/207 (1%)
Zapalenie rogówki	5/207 (2%)
Światłowstręt	4/207 (2%)
Profilaktyczny przeszczep wątroby	7/207 (3%)
<i>Ciężkie działania niepożądane ogółem</i>	44/207 (21,3%)
Faza uzupełniająca badania o akronimie <i>NTBC Study</i> [6]	

Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> [1]-[8]	
<i>Rezygnacje z badania ogółem</i>	50/250 (20,05)
<i>Zgony ogółem</i>	19/250 (7,6%)
<i>Zgony:</i>	
Niewydolność wątroby	9/250 (3,2%)
Nowotwór wątrobowo-komórkowy	2/250 (0,8%)
Niewydolność wielonarządowa	2/250 (0,8%)
Krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego	1/250 (0,4%)
Powikłania po przedwczesnym porodzie	1/250 (0,4%)
Nieokreślona przyczyna	1/250 (0,4%)
<i>Zgony po przeszczepie ogółem</i>	3/250 (1,2%)
<i>Zgony po przeszczepie wątroby:</i>	
Przeszczep wykonany profilaktycznie	2/250 (0,8%)
Podejrzanie nowotworu wątrobowo-komórkowego (potwierdzony diagnozą)	1/250 (0,4%)
<i>Decyzja rodziców o zakończeniu uczestnictwa pacjenta w badaniu zakończona zgonem chorego</i>	1/250 (0,4%)
<i>Przeszczep wątroby ogółem</i>	31/250 (12,4%)
<i>Przeszczep wątroby:</i>	
Przeszczep wątroby wykonany profilaktycznie	8/250 (3,2%)
Niewydolność wątroby	8/250 (3,2%)
Podejrzanie nowotworu wątrobowo-komórkowego (zweryfikowane)	7/250 (2,8%)
Podejrzanie nowotworu wątrobowo komórkowego (niezweryfikowane)	8/250 (3,2%)
<i>Ciało i zaburzenia ogólne:</i>	14/250 (5,6%)
Zgon	4/250 (1,6%)
<i>Zaburzenia układu sercowo naczyniowego ogółem:</i>	1/250 (0,4%)
Sinica	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego ogółem:</i>	5/250 (2,0%)
Drgawki	2/250 (0,8%)
Ból głowy	1/250 (0,4%)
Hiperkinezja	2/250 (0,8%)
Hipokinezje	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego ogółem:</i>	9/250 (3,6%)
Enanthema*	1/250 (0,4%)
Zapalenie żołądka i jelit	2/250 (0,8%)
Krwotok z przewodu żołądkowo-jelitowego	2/250 (0,8%)
Odbarwienie zębów	1/250 (0,4%)
Ból brzucha	1/250 (0,4%)
Zaparcie	1/250 (0,4%)
krew w stolcu	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia funkcjonowania wątroby i dróg żółciowych ogółem:</i>	24/250 (9,6%)
Porfiria	2/250 (0,8%)
Niewydolność wątroby	16/250 (6,4%)
Marskość wątroby	2/250 (0,8%)
Wzrost enzymów wątrobowych	2/250 (0,8%)
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	1/250 (0,4%)
Hepatomegalia	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia odżywiania i metabolizmu ogółem:</i>	2/250 (0,8%)
Odwodnienie	1/250 (0,4%)
Hipoglikemia	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia związane z płytkami krwi, krwawieniem i procesem krzepnięcia ogółem:</i>	6/250 (2,4%)
	1/250 (0,4%)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> [1]-[8]	
Krwotok z nosa	5/250 (2,0%)
Trombocytopenia	2/250 (0,8%)
<i>Zaburzenia psychiczne ogółem:</i>	2/250 (0,8%)
Nerwowość	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego kobiet ogółem:</i>	1/250 (0,4%)
Brak menstruacji	4/250 (1,6%)
<i>Zaburzenia układu odpornościowego ogółem:</i>	3/250 (1,2%)
Infekcja	1/250 (0,4%)
Zapalenie ucha środkowego	8/250 (3,2%)
<i>Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną ogółem:</i>	2/250 (0,8%)
Łysienie	3/250 (1,2%)
Złuszczające zapalenie skóry	3/250 (1,2%)
Świąd	1/250 (0,4%)
Sucha skóra	1/250 (0,4%)
Wysypka rumieniowa	5/250 (2,0%)
<i>Zaburzenia układu odpornościowego i białych ciałek krwi ogółem:</i>	2/250 (0,8%)
Granulocytopenia	3/250 (1,2%)
Leukopenia	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia układu moczowego ogółem:</i>	1/250 (0,4%)
Krwimocz	25/250 (10,0%)
<i>Zaburzenia widzenia ogółem:</i>	1/250 (0,4%)
Zapalenie brzegów powiek	2/250 (0,8%)
Katarakta	5/250 (2,0%)
Zapalenie spojówek	6/250 (2,4%)
Zmętnienie rogówki	4/250 (1,6%)
Ból oka	8/250 (3,2%)
Zapalenie rogówki	6/250 (2,4%)
Światłowstręt	1/250 (0,4%)
Zaburzenia związane z funkcjonowaniem siatkówki oka	20/250 (8,0%)
<i>Nowotwory ogółem:</i>	10/250 (4,0%)
Złośliwy nowotwór wątroby	8/250 (3,2%)
Nowotwór wątroby	1/250 (0,4%)
Złośliwy nowotwór mózgu	1/250 (0,4%)
Chłoniak złośliwy	1/250 (0,4%)
<i>Zaburzenia związane z czerwonymi ciałkami krwi ogółem:</i>	1/250 (0,4%)
Anemia	10/250 (4,0%)
Profilaktyczny przeszczep wątroby	
<i>Ciężkie działania niepożądane ogółem</i>	64/250 (25,6%)

* wysypka umiejscowiona na błonach śluzowych i wewnętrznej powierzchni ciała.

Tabela 205. Ocena jakości danych z badania, w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem podania samej diety w populacji pacjentów z dziedzicznie potwierdzoną tyrozynemią typu I (HT-1) [9]-[10].

Badanie [9]-[10]	
Rodzaj badań: prospektywne badanie obserwacyjne	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): Niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak randomizacji, zamaskowania próby	
Komentarz: część danych wykorzystanych w badaniu pochodziła z historycznego okresu obserwacji	

Badanie [9]-[10]	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr
Skuteczność kliniczna	
<i>Iloraz współczynników występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym</i>	<p><u>Pacjenci leczeni nityzynyonem** vs pacjenci nieleczeni nityzynyonem*</u> IRR=0 [0; 0,004157], p<0,0001</p> <p><u>Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynyonem</u> IRR=0 [0; 0,006945], p<0,0001</p> <p><u>Grupa późnego leczenia - okres leczenia vs grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii</u> IRR=0 [0; 0,01491], p<0,0001</p> <p><u>Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia - okres leczenia</u></p> <p>Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. Można zaobserwować, że przedziały ufności (95% CI) dla <i>Poisson rate</i> będą się pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.</p>
<i>Iloraz współczynników występowania hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym</i>	<p><u>Pacjenci leczeni nityzynyonem** vs pacjenci nieleczeni nityzynyonem*</u> IRR=0 [0; 0,009064], p<0,0001</p> <p><u>Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynyonem</u> IRR=0 [0; 0,014324], p<0,0001</p> <p><u>Grupa późnego leczenia - okres leczenia vs grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii</u> IRR=0 [0; 0,044208], p<0,0001</p> <p><u>Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia - okres leczenia</u></p> <p>Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. Można zaobserwować, że przedziały ufności (95% CI) dla <i>Poisson rate</i> będą się pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.</p>
<i>Iloraz współczynników występowania innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I</i>	<p><u>Pacjenci leczeni nityzynyonem** vs pacjenci nieleczeni nityzynyonem*</u> IRR=0 [0; 0,007807], p<0,0001</p> <p><u>Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynyonem</u> IRR=0 [0; 0,042197], p<0,0001</p> <p><u>Grupa późnego leczenia - okres leczenia vs grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii</u> IRR=0 [0; 0,024008], p<0,0001</p> <p><u>Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia - okres leczenia</u></p> <p>Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. Można zaobserwować, że przedziały ufności (95% CI) dla <i>Poisson rate</i> będą się pokrywały w obu grupach. Na tej podstawie</p>

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Badanie [9]-[10]	
	można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.
<p><i>Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem</i></p> <p>Grupa późnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia</p>	<p>RR= 0,22 [0,06; 0,76]; p< 0,001 Peto OR= 0,10 [0,03; 0,41]; p< 0,001 Peto OR= 0,14 [0,01; 2,32]; p> 0,05</p>
<p><i>Ryzyko wystąpienia zgonu przed przeszczepem wątroby:</i></p> <p>Grupa późnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia</p>	<p>Peto OR= 0,11 [0,02; 0,48]; p< 0,05 Peto OR= 0,12 [0,03; 0,52]; p< 0,05 Peto OR= 1,08 [0,06; 18,39]; p> 0,05</p>
<p><i>Ryzyko wystąpienia zgonu po przeszczepem wątroby:</i></p> <p>Grupa późnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia</p>	<p>RR= 1,08 [0,20; 54,77]; p> 0,05 Peto OR= 0,15 [0,01; 2,49]; p> 0,05 Peto OR= 0,14 [0,01; 2,32]; p> 0,05</p>
<p><i>Ryzyko wystąpienia przeszczepu wątroby</i></p> <p>Grupa późnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem Grupa wczesnego leczenia vs grupa późnego leczenia</p>	<p>RR= 0,38 [0,19; 0,70]; p< 0,001 Peto OR= 0,05 [0,02; 0,16]; p< 0,01 Peto OR= 0,11 [0,04; 0,54]; p< 0,001</p>
Profil bezpieczeństwa	
<i>Światłowstręt</i>	1/78 (1,3%)
<i>Krystalizacja rogówki</i>	1/78 (1,3%)
<i>Bezobjawowa hipoglikemia ketotyczna na czczo</i>	1/78 (1,3%)

* Pacjenci z grupy nigdy nieleczonej nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem.

** Pacjenci z grupy wczesnego leczenia + dane pacjentów z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem.

Tabela 206. Ocena jakości danych z badania, w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedzicznie potwierdzoną tyrozydemią typu I (HT-1) [11]-[12].

Badanie [11]-[12]	
Rodzaj badań: prospektywne badanie obserwacyjne	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): Niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak randomizacji, zamaskowania próby i grupy kontrolnej	
Komentarz: część danych wykorzystanych w badaniu pochodziła z historycznego okresu obserwacji i w głównej mierze było to badanie kwestionariuszowe	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr
<p><i>Ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów:</i></p> <p>bardzo wczesne wystąpienie objawów vs wczesne wystąpienie objawów wczesne wystąpienie objawów vs późne wystąpienie objawów bardzo wczesne wystąpienie objawów vs późne wystąpienie objawów</p>	<p>RR= 2,9 [1,5; 5,5]; p< 0,05 RR= 3,8 [1,1; 13,0]; p< 0,05 RR= 11,0 [3,3; 38,]; p< 0,05</p>
<p><i>Ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie choroby:</i></p> <p>potwierdzony w diagnozie vs nieobecny w diagnozie</p>	<p>37,0 [6,5; 206,0]; p< 0,001</p>

Badanie [11]-[12]	
<p><i>Ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie pierwszych 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu pierwszych symptomów choroby w zależności od wieku ich wystąpienia:</i></p> <p>0-2 miesiące życia</p> <p>0-6 miesięcy życia</p> <p>powyżej 6. miesiąca życia</p>	<p>18%, 31%, 44%</p> <p>4%, 9%, 23%</p> <p>0%, 0%, 4%</p>
<p><i>Zgony w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby:</i></p> <p><u><i>bardzo wczesne wystąpienia objawów:</i></u></p> <p>niewydolność wątroby</p> <p>nawracające krwotoki,</p> <p>niewydolność wątroby i nawracające krwotoki,</p> <p>nowotwór wątrobowo-komórkowy ± niewydolność wątroby lub nawracające krwotoki</p> <p>niewydolność oddechowa/objawy porfiryjne</p> <p>inne</p> <p><u><i>wczesne wystąpienia objawów:</i></u></p> <p>niewydolność wątroby</p> <p>nawracające krwotoki,</p> <p>niewydolność wątroby i nawracające krwotoki,</p> <p>nowotwór wątrobowo-komórkowy ± niewydolność wątroby lub nawracające krwotoki</p> <p>niewydolność oddechowa/objawy porfiryjne</p> <p>inne</p> <p><u><i>późne wystąpienia objawów:</i></u></p> <p>niewydolność wątroby</p> <p>nawracające krwotoki,</p> <p>niewydolność wątroby i nawracające krwotoki,</p> <p>nowotwór wątrobowo-komórkowy ± niewydolność wątroby lub nawracające krwotoki</p> <p>niewydolność oddechowa/objawy porfiryjne</p> <p>inne</p>	<p>14</p> <p>7</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>6</p> <p>1</p> <p>4</p> <p>7</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>1</p>
<p><i>Przeszczepów wątroby:</i></p> <p>ogółem</p> <p>końcowe stadium choroby wątroby</p> <p>prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu (brak nowotworu wątrobowo-komórkowego w momencie przeszczepu)</p> <p>Zdiagnozowany nowotwór wątrobowo-komórkowy</p> <p>Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu, końcowe stadium choroby wątroby oraz objawy porfiryjne</p> <p>Profilaktyczne/z wyboru</p>	<p>26/108 (24,1%)</p> <p>7/108 (6,5%)</p> <p>6/108 (5,5%)</p> <p>4/108 (3,7%)</p> <p>5/108 (4,6%)</p> <p>4/108 (3,7%)</p>
<p><i>Zgony po przeszczepie wątroby:</i></p> <p>ogółem</p> <p>przerzuty</p> <p>odrzućcenie przeszczepu</p>	<p>3/26 (11,5%)</p> <p>2/26 (7,7%)</p> <p>1/26 (3,8%)</p>

Poziom wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [1]-[8], w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I, oceniono

jako wysoki. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione nisko, ponieważ badanie było nierandomizowane, przeprowadzone bez zamaskowane próby, wielośrodkowe, obejmowało dużą grupę pacjentów (207 + 250 pacjentów) oraz długi czas trwania (23 luty 1991- 28 marzec 2000 roku). Z powyższych względów poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony na klasę B.

Poziom wyników, zawartych w badaniu o niższej wiarygodności [9]-[10], w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) czyli diety ograniczającej podaż wymienionych protein do organizmu chorego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I, oceniono jako średni. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione nisko, ponieważ było to badanie obserwacyjne, w którym część danych pochodziła z okresów historycznych obejmowało małą liczbę pacjentów (poniżej 30 osób w grupie). Z powyższych względów poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony na klasę B.

Poziom wyników, zawartych w badaniu o niższej wiarygodności [11]-[12], w którym oceniano efektywność kliniczną diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I, oceniono jako średni. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione nisko, ponieważ było to badanie obserwacyjne, kwestionariuszowe, przeprowadzone bez randomizacji, grupy kontrolnej, w którym nie przedstawiono czasu trwania terapii czy obserwacji pacjentów. Z powyższych względów poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony na klasę B.

15.10. OCENA W SKALI NOS

Tabela 207. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [9]-[10], [46]-[47].

		Pytanie	Punkt (*)	
			[9]-[10]	[46]-[47]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	*	*
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna		
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	*	*
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
Nie				
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___(podać najbardziej istotny czynnik): rodzaj schorzenia - dziedziczna tyrozynergemia typu I	brak farmakoterapii	brak zdiagnozowanej dziedzicznej tyrozynergemii typu I
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).
Przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Punkt (*)	
		[9]-[10]	[46]-[47]
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
	Nie		
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji		*

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

15.11. TABELE POMOCNICZE

Tabela 208. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 209. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: _____ **Małgorzata Gawin, Paweł Moćko** _____

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.