



**PRODUKT LECZNICZY ORFADIN® (NITYZYNON, ZAWIESINA
DOUSTNA) 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, październik 2017 (aktualizacja: marzec 2018)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM 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>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	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	10
STRESZCZENIE	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	24
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	24
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	24
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	25
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	26
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ 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	32
2.9. SYNTEZA DANYCH	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	35
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
4.1. WSTĘP	37
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, ZAWIESINA DOUSTNA) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)	41
5.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, ZAWIESINA DOUSTNA) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO STOSOWANIA NITYZYNONU W POSTACI KAPSULEK TWARDEJ WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)	41
5.2. ANALIZA BIORÓWNOWAŻNOŚCI NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSULEK TWARDEJ (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO	41
5.3. ANALIZA SMAKU, AKCEPTOWALNOŚCI I SMAKOWITOŚCI NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA BEZ GRUPY KONTROLNEJ	52
5.4. OCENA PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNYCH I BIORÓWNOWAŻNOŚCI NITYZYNONU W POSTACI ROZTWORU (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSULEK (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO	59
5.5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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)	61
5.6. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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)	65

6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	70
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	70
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	71
7.	DODATKOWE BADANIE OCENIAJĄCE ZASTOSOWANIE DIETY OGRANICZAJĄCEJ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNĄ TYROZYNEMIĄ TYPU I (HT-1)	77
8.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	77
8.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	78
8.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH.....	94
8.3.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	96
9.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	98
9.1.	WSTĘP	98
9.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	98
10.	DYSKUSJA	100
11.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	117
12.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	125
13.	BIBLIOGRAFIA.....	130
14.	SPIS TABEL I SCHEMATÓW	142
15.	ANEKS	153
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	153
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	161
15.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (ZAWIESINA DOUSTNA)	163
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W BADANIACH.....	164
15.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE DOTYCZĄCE STOSOWANIA NITYZYNONU	241
15.6.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	242
15.7.	EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W PORÓWNIANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE, BSC</i>) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE).....	255
15.7.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W PORÓWNIANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE, BSC</i>) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE)...	256
15.7.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W PORÓWNIANIU DO NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO (ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE, BSC</i>) W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE)...	267
15.8.	EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)	268
15.8.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE).....	269
15.8.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ	

DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)	280
15.9. DODATKOWE BADANIE OCENIAJĄCE ZASTOSOWANIE DIETY OGRANICZAJĄCEJ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNĄ TYROZYNEMIA TYPU I (HT-1) – PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW.....	286
15.10. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	290
15.11. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	327
15.12. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	331
15.13. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	332
15.14. OCENA W SKALI NOS.....	334
15.15. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.....	336
15.16. TABELLE POMOCNICZE.....	342
15.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU. 346	
15.18. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	349

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
μmol	Mikromol
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska agencja badawcza
ALP	Fosfataza zasadowa
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANOVA	ang. <i>Analysis of Variance</i> ; Analiza wariancji, metoda statystyczna służąca do badania obserwacji, które zależą od jednego lub wielu działających równocześnie czynników
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotrasferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> ; Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu
AUC(0- ∞)	ang. <i>Area Under the Curve</i> ; Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w przedziale czasu od zera do nieskończoności
AUC _{72h}	ang. <i>Area Under the Curve</i> ; Pole pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w ciągu 72 godzin
BIL	Bilirubina
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
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
CL/F	Pozorny całkowity klirens po podaniu doustnym
C _{max}	Maksymalne stężenie leku w osoczu
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
EC	ang. <i>European Commission</i> ; Komisja Europejska
EKG	Elektrokardiografia
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 fumaryloacetoocyanu
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001, definiowana jako osoby u których po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w co najmniej jednym schemacie uzyskano wyniki oceny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	farmakokinetycznej. Populacja w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-002, definiowana jako osoby które przyjęły co najmniej jedną dawkę nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę smaku lub akceptowalności leku
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
FDG-PET	ang. <i>Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy
g	gramy
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
H1N1	Podtyp wirusa grypy typu A
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV-1, HIV-2	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Typy ludzkiego wirusa niedoboru odporności
HT-1	ang. <i>Hereditary tyrosinemia type I</i> ; Dziedziczna tyrozynemia 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> ; 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
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych
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
ml	mililitr
mmol	milimol
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
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research HTA</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
nkat	nanokatal – jednostka aktywności enzymatycznej
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> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	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 [8]-[15]
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
PPAS	ang. <i>Per Protocol Analysis Set</i> ; Populacja w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-002, definiowana jako pacjenci, u których uzyskano wszystkie założone wyniki badania
PPSBE	ang. <i>Per Protocol Set Bioequivalence</i> ; Populacja w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001, definiowana jako osoby, u których uzyskano wyniki parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu na czczo w postaci zawiesiny doustnej oraz w postaci kapsułek twardych
PPSFE	ang. <i>Per Protocol Set Food Effect</i> ; Populacja w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001, definiowana jako osoby u których uzyskano wyniki parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawanej na czczo oraz wraz z posiłkiem
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
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytucznych
Sobi.NTBC-001	Akronim badania mającego na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych, jak również ocenę wpływu przyjmowanego pożywienia na biodostępność zawiesiny doustnej nityzynonu
Sobi.NTBC-002	Akronim badania mającego na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. <i>palatability</i>) nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów w wieku do 18 lat
$t_{1/2}$	Końcowy okres półtrwania
t_{max}	Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi
TmP/GFR	Wskaźnik oznaczający próg nerkowy dla fosforanów
U	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V_z/F	Objętość dystrybucji w fazie końcowej
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
γ-GT	Gamma-glutamylotranspeptydaza

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



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 [206]
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. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej z wybranym komparatorem w analizowanym wskazaniu (nityzynon w postaci kapsułek). Odszukano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-001 dotyczące oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardej, przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników [1]-[3], jak również jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-002 bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości¹ (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [3], [4]-[6]. Do analizy włączono również wyniki nierandomizowanego badania, w którym oceniano biorównoważność podania doustnego nityzynonu w postaci roztworu i kapsułek [7]. **Ponieważ żadne z powyższych badań nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektywności klinicznej płynnej formy podania nityzynonu, zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszej analizie wyników badań dotyczących oceny skuteczności klinicznej i długotrwałego profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardej**, co pozwoli wnioskować o skuteczności nityzynonu w analizowanej populacji pacjentów, przy uwzględnieniu wyników badań biorównoważności. W związku z tym zidentyfikowano i omówiono: 106 badań o niższej wiarygodności [4]-[128] (w tym jedno badanie oceniające stosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I [18]-[19], którego wyniki zostały włączone wyłącznie w celach informacyjnych), 3 badania nieopublikowane [129]-[131], 15 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [132]-[146] i 7 opracowań (badań) wtórnych [147]-[153].
- II. Wyniki badania o akronimie Sobi.NTBC-001 wskazują na **biorównoważność podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardej w trakcie podania na czczo** u zdrowych ochotników. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej wchłaniał się szybciej niż nityzynon w postaci kapsułek twardej, a przyjmowanie nityzynonu w postaci płynnej wraz z posiłkiem nie wpływało na biodostępność leku. **Obydwie formy podania nityzynonu okazały się dobrze tolerowane, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi grupami** [1]-[3]. Biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek wykazano również w nierandomizowanym badaniu klinicznym Hall i wsp. 2001 [7].
- III. **Przyjmowanie płynnej formy nityzynonu w populacji pediatrycznej jest dobrze akceptowane, a smak zawiesiny przez większość chorych oceniany jest jako dobry lub bardzo dobry. Większość pacjentów** (lub ich rodziców/opiekunów, którzy decydowali za najmłodsze dzieci) **wykazała chęć dalszego przyjmowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej. Zastosowana terapia była dobrze tolerowana przez chorych w wieku do 18 lat** [4], [6]-[3].
- IV. Przeprowadzona na podstawie wyników badania [16]-[17] analiza wykazała, iż zastosowanie nityzynonu w postaci kapsułek twardej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozynemią typu I. Ponadto 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 zmniejszał ryzyko wystąpienia zgonu ogółem i zgonu przed przeszczepem wątroby oraz ryzyko przeszczepu wątroby. Wykazano także, iż nityzynon w postaci kapsułek twardej 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.
- V. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] zarówno w fazie głównej, jak i uzupełniającej wykazano, iż nityzynon stosowany w postaci kapsułek twardej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa

¹ smakowitość jest to cecha sensoryczna, na którą składają się odczucia smakowe i zapachowe, a także inne wrażenia czuciowe, jak temperatura czy konsystencja.

- prawdopodobieństwo: przeżycia całkowitego, przeżycia bez przeszczepu wątroby, prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby, prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby oraz zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego i kryzysu porfiryicznego [8], [13]. Działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią były: oczne i skórne działania niepożądane, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia i granulocytopenia. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły: drgawki, niewydolność wątroby, złośliwy nowotwór wątroby, konieczność przeszczepu wątroby, nowotwór wątroby i marskość wątroby, które zostały ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [8]-[15].
- VI. Wyniki badań o niższej wiarygodności [20]-[128] potwierdzają, że nityzynon stosowany w postaci kapsułek twardych 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 tolerowany przez chorych.
- VII. Wyniki opracowań (badań) wtórnych [147]-[153] oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [132]-[146] są zgodne z wynikami i wnioskami z niniejszej analizy i potwierdzają skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.
- VIII. Podsumowując, nityzynon stosowany w postaci kapsułek twardych równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest skuteczną oraz dobrze tolerowany w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1). **Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardych są biorównoważne, co oznacza że wyniki efektywności klinicznej leku w postaci kapsułek twardych można przenieść na postać leku w formie zawiesiny doustnej. Lek w postaci płynnej stanowi znaczące udogodnienie dla pacjentów pediatrycznych, którzy stanowią duży odsetek chorych z dziedziczną tyrozynemią typu I. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej ułatwia dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta, ogranicza ryzyko nieprzyjęcia pełnej dawki leku i popełnienia błędu podczas przygotowywania odpowiednich dawek preparatu przez rodziców/opiekunów najmłodszych pacjentów, co z kolei może się przyczynić do poprawy skuteczności terapii i zminimalizowania ryzyka powikłań towarzyszących nieprawidłowo leczonej tyrozynemii typu I.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Orfadin[®] (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii 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) [205], jak również w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [206],
- jako komparator uwzględniono: nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych (wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) z uwagi na fakt, że stanowi on obecnie stosowaną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu [215],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające biorównoważność nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardych oraz nierandomizowane badania kliniczne: oceniające smak, akceptowalność i smakowitość (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej jak również skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych 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 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- 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 randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych pozwalających na porównanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej z wybranym komparatorem (nityzynon w postaci kapsułek twardych) w analizowanym wskazaniu,
- zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-001 dotyczące oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników [1]-[3],
- odszukano również otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-002 bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości² (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [3], [4]-[6],

² smakowitość jest to cecha sensoryczna, na którą składają się odczucia smakowe i zapachowe, a także inne wrażenia czuciowe, jak temperatura czy konsystencja.

- do analizy włączono również wyniki nierandomizowanego badania z grupą kontrolną, w którym oceniano biorównoważność podania doustnego nityzynonu w postaci roztworu i kapsułek – badanie Hall i wsp. [7], ze względu na zidentyfikowanie jedynie dwóch badań, w których nityzynon stosowano w postaci zawiesiny doustnej,
- **z uwagi na fakt, że żadne z powyższych badań nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektywności klinicznej nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej, zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszej analizie również wyników badań dotyczących oceny skuteczności klinicznej i długotrwałego profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych, co pozwoli wnioskować o skuteczności nityzynonu w analizowanej populacji pacjentów, przy uwzględnieniu wyników badań biorównoważności,**
- w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podawanego u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny),
- odszukano 1 badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane), w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta zmniejszająca podaż w organizmie tyrozyny i fenyloalaniny [16]-[17],
- zidentyfikowano 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 w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, opisane w publikacjach [8]-[12] (faza główna badania) oraz [13]-[15] (faza uzupełniająca badania),
- odnaleziono 1 eksperymentalne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie krzyżowym dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [68]–[69] (badanie omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ze względu na brak randomizacji oraz przedstawienie wyników badania jedynie na stronie rejestru badań klinicznych),
- odnaleziono 1 obserwacyjne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie grup równoległych dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [67] (badanie omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ze względu na brak randomizacji);
- odszukano: 2 nierandomizowane, prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną, którą stanowili zdrowi ochotnicy/ zdrowi krewni [59]–[60], [64] oraz 9 prospektywnych badań opisowych, bez grupy kontrolnej (opisanych w 11 referencjach): [53], [54]-[55], [56], [57]-[58], [61], [62], [63], [65], [66],
- analizowano 30 badań retrospektywnych (opisanych w 33 referencjach): [20], [21]-[22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]–[29], [30], [31]–[32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], ,
- odnaleziono również 58 opisów przypadków (opisanych w 59 referencjach): [70]–[128],
- zidentyfikowano także:
 - 7 opracowań (badań) wtórnych: 3 przeglądy systematyczne [147], [152], [153] i 4 raporty HTA [148], [149] (opracowanie uwzględnione również w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa), [150], [151],
 - 15 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin® [132], streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [133], ulotka informacyjną [134], ostrzeżenie o działaniach niepożądanych [136] dla produktu leczniczego Orfadin® oraz podsumowanie przeglądu dotyczącego nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej [135] opublikowane na stronach FDA, raport o zdarzeniach nieporządkanych opublikowany na stronach *Netherland Pharmacovile Centre Lareb* [137], 3 przeglądy/opracowania wtórne włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [138], [139], [140], opracowanie dotyczące profilu

bezpieczeństwa nityzynonu dostarczone przez Zamawiającego [141], opisy przypadków uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [142], [143], [144], [145], [146],

- o 3 badania nieopublikowane: [129], [130], [131].

Dodatkowo do niniejszej analizy włączono również wyniki 1 badania o niższej wiarygodności oceniającego stosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenylalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I [18]-[19].

Wyniki:

Nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej

Ocena biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-001 dotyczące porównania zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników [1]-[3]. Należy podkreślić, że badania oceniające biorównoważność leków prowadzone są na grupach zdrowych ochotników na podstawie oceny parametrów farmakokinetycznych, stąd niewłączenie populacji z dziedziczną tyrozynemią typu I nie stanowi ograniczenia badania jak i samej analizy klinicznej, podobnie jak krótki okres podawania leku (3 razy w odstępach 2-tygodniowych) i brak oceny skuteczności klinicznej, która nie stanowiła celu badania. Dawka leków stosowana w badaniach oceny biorównoważności nie musi odpowiadać dawce terapeutycznej, jednak musi pozwalać na wiarygodną ocenę profilu stężeń w surowicy krwi. W oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonego wcześniej badania Hall i wsp. 2001 [7], uznano, że dawka 30 mg na dobę (w przybliżeniu 0,3-0,5 mg/kg masy ciała) jest wystarczająco efektywna aby określić stężenie nityzynonu w surowicy krwi w zaplanowanym okresie pobierania próbek krwi od pacjentów [1].

Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynon w postaci kapsułek twardych są biorównoważne w przypadku podań na czczo. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej wchłania się szybciej niż nityzynon w postaci kapsułek twardych. Szybsze wchłanianie się nityzynonu w postaci zawiesiny odzwierciedla czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi, który dla kapsułek twardych jest o około 3 godziny dłuższy niż dla postaci płynnej leku podawanej na czczo. Nityzynon w formie zawiesiny doustnej przyjmowany w trakcie posiłku wchłania się wolniej od leku podawanego na czczo, jednak spożywany posiłek nie wpływa na biodostępność nityzynonu [1], [2].

Obydwie formy podania nityzynonu są bezpieczne i dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy zastosowaniem nityzynonu w formie zawiesiny doustnej oraz w postaci kapsułek twardych [1], [2].

Wyniki badania, w którym oceniano biorównoważność podania doustnego nityzynonu w postaci roztworu i kapsułek są zgodne z wynikami badania o akronimie Sobi.NTBC-001, potwierdzając **biorównoważność podania leku w postaci płynnej i w postaci kapsułek** [7].

Ocena smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. palatability) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie Sobi.NTBC-002 dotyczące oceny smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [3], [4]-[6], a więc chorych wobec których płynna postać leku została opracowana. Zastosowana dawka nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej była zgodna z ustalonym wcześniej schematem leczenia nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych, według zaleceń podanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132].

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze akceptowany przez pacjentów w wieku do 18 lat z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). W grupie pacjentów poniżej 5 lat ocena dokonywana przez rodziców wykazała, że analizowany lek był dobrze lub bardzo dobrze akceptowany przez dzieci podczas trzech dni badania. Chorzy w wieku 5-18 lat oceniali smak nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w 3 dniu badania jako neutralny, dobry lub bardzo dobry. **Większość pacjentów wykazała chęć dalszego przyjmowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej** [4], [5].

Trzydniowa **terapia nityzynonem podawanym w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych** z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Większość raportowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny, nie była związana z zastosowanym leczeniem i ustąpiła bez następstw w okresie obserwacji. W czasie trwania badania nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, jak również klinicznie istotnych lub prowadzących do wycofania z leczenia działań niepożądanych [4], [5].

PONIEWAŻ JEDYNE ODNALEZIONE W WYNIKU PRZEGLĄDU BAZ DANYCH BADANIA KLINICZNE W KTÓRYCH STOSOWANO NITYZYNON W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ NIE OCENIAŁY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ JAK RÓWNIEŻ DŁUGOTERMINOWEGO PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANALIZOWANEGO LEKU W POPULACJI Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I, ZDECYDOWANO O WŁĄCZENIU DO NINIEJSZEJ ANALIZY KLINICZNEJ RÓWNIEŻ WYNIKÓW BADAŃ, W KTÓRYCH OCENIANO EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNĄ NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI KAPSULEK TWARDYCH.

Nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych

Bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych 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 w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny do organizmu [16]-[17]. W badaniu [16]-[17] 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 bursztynioacetonu w organizmie chorego, co jest zgodne ze wskazaniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132].

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy można wnioskować, że zastosowanie nityzynonu podawanego w **postaci kapsułek twardych 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.**

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

- **zgonu ogółem** o 89% ($p < 0,001$);
- **zgonu przed przeszczepem wątroby** o 88% ($p < 0,05$);
- **przeszczepu wątroby** o 95% ($p < 0,001$) [16]-[17].

Podanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w grupie późnego leczenia w porównaniu do samej diety zmniejszającej podaż tyrozyny i fenyloalaniny (grupa nigdy nieleczona) 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% ($p < 0,001$) [16]-[17].

Terapia nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych 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 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% ($p < 0,05$) [16]-[17].

Wykazano również, iż **terapia nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych 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 [16]-[17].

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych 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 wytypowania 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 [16]-[17].

Profil bezpieczeństwa

Ocena ryzyka względnego wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ocenianych w ramach badania [16]-[17] 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 [16]-[17] 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 [16].

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I – na podstawie badania o akronimie NTBC Study [8]-[15] (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 w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I [8]-[15]. Badanie o akronimie *NTBC Study* składało się z dwóch faz: głównej opisanej w publikacjach [8]-[12] oraz uzupełniającej [13]-[15]. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] 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® [132]. Pacjenci najczęściej

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



przyjmowali nityzynon w dawce 0,8-1,2 mg/kg masy ciała. Zarejestrowana dawka leku na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® [132] wynosi 1-2 mg/kg masy ciała.

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynonem w postaci kapsułek twardych

– faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:

- 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 w postaci kapsułek twardych

– faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:

- 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 w postaci kapsułek twardych – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:

- 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 w postaci kapsułek twardych – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:

- 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 w postaci kapsułek twardych – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:

- 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 w postaci kapsułek twardych – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:

- 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 w postaci kapsułek twardych, 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 w postaci kapsułek twardych – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:

- 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 w postaci kapsułek twardych – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:

- 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 [8].

Prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem w postaci kapsułek twardych – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:

- 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. miesięcy życia, i które trwało 2,5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9. dniach [8].

Prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem w postaci kapsułek twardych – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:

- 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%.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Profil bezpieczeństwa

Działania/zdarzenia niepożądane:

- **związane z leczeniem nityzynonem w postaci kapsułek twardych:** oczne działania niepożądane (zapalenie spojówek, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki), trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, skórne działania niepożądane (złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka rumieniowa, sucha skóra) [8], [13],
- **ciężkie:** drgawki, niewydolność wątroby, złośliwy nowotwór wątroby, przeszczepy wątroby, nowotwory wątroby, marskość wątroby; odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zakwalifikowane do grupy działań niezwiązanych z zastosowaną terapią [8], [13].

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I – na podstawie pozostałych badań o niższej wiarygodności

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 [132]) lub niższej.

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I, potwierdziły wyniki badań o niższej wiarygodności [20]-[128].

Badania prospektywne (obserwacyjne i opisowe oraz jedno badanie eksperymentalne opublikowane na stronach rejestru badań klinicznych)

Wyniki badań prospektywnych [53]-[69] potwierdziły wyniki z zakresu skuteczności klinicznej uzyskane w zasadniczej części analizy oraz pozwoliły na wysunięcie dodatkowych wniosków (dotyczących leku stosowanego w postaci kapsułek twardych):

- 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 tyrozynemią 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 tyrozynemii typu I [53],
- w badaniu [54]-[55] przeprowadzonym w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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 [56] wykazano, iż zaburzenia uwagi, które występują w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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 [57]-[58] wykazano, iż w grupie 7 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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, spośród tych przypadków 3 wymagały pilnej terapii; dodatkowo u 4 na 5 pacjentów stwierdzono zaburzenia lub opóźnienie w rozwoju umiejętności językowych,

- wyniki pochodzące z badania [59]-[60] wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia mentalnego w populacji pacjentów podanych terapii nityzynonem w porównaniu do osób zdrowych,
- wyniki badania [64] wykazały, że przebieg tyrozydemii typu I oddziałuje na stopień IQ, zdolności wykonawcze i poznanie społeczne chorych (należy jednak zaznaczyć, że analizowana grupa chorych nie była homogeniczna), w związku z tym sama kontrola IQ nie jest wystarczającym narzędziem pozwalającym monitorować zdolności poznawcze pacjentów,
- wyniki badania [68]-[69] wskazują, że minimalne stężenie nityzynonu w osoczu jest wyższe podczas przyjmowania leku dwa razy dziennie niż raz dziennie,
- w badaniu [66] 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 i opisowych [53]-[69] wykazała, że:

- stosowanie nityzynonu wraz 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 [57]-[58],
- w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii 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 [61],
- w przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I może dochodzić do porażenia nerwu twarzowego [61],
- stosowanie nityzynonu raz dziennie wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż przyjmowanie leku dwa razy dziennie [68]-[69].

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

Należy również dodać, iż autorzy niniejszego opracowania przeanalizowali potencjalną możliwość wykonania meta-analzy badań obserwacyjnych z grupą kontrolną oraz meta-analzy proporcji prospektywnych badań opisowych 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 opisowe

Retrospektywne badania opisowe [20]-[52] oparte na terapii nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych potwierdziły wyniki uzyskane z zakresu skuteczności klinicznej w analizie głównej oraz pozwoliły na wysunięcie dodatkowych wniosków:

- w badaniu [20] wykazano, iż terapia nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kardiomiopatii czy kryzysu porfirykowego; u 6 z 23 pacjentów stwierdzono problemy w uczeniu się takie jak: trudności w zapamiętywaniu, koncentracji oraz powolność w wykonywaniu tychże czynności,
- w badaniu [21]-[22] 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 [21]-[22] autorzy są dalecy od wysuwania jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem stosowanym 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,
- w badaniu [23] wykazano, iż u pacjentów poddanych terapii nityzynonem ryzyko wystąpienia kardiomiopatii jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do chorych niestosujących leku w ramach terapii inicjującej ($p=0,02$),

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



- w badaniu [24] 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,
- w badaniu [25] 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 [38] po 4 dnia terapii nityzynonem zastosowanej u 6 pacjentów ustąpiły objawy koagulopatii.

Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana na podstawie danych pochodzących z retrospektywnych badań opisowych [20]-[52] wykazała występowanie takich zdarzeń 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 zdarzeń 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 retrospektywnych badań opisowych 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 [70]-[128] potwierdziły wyniki skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przedstawione w zasadniczej części analizy oraz w odnalezionych badaniach prospektywnych i retrospektywnych [20]-[66].

Opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I dotyczące populacji polskiej wykazały, iż nityzynon jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa [81], [91], [97]. Należy jednak dodać, że w nielicznych przypadkach obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie, co najczęściej wynika z ciężkich zaburzeń funkcjonowania wątroby [91].

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

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa [132]-[146], [149] potwierdziła, że stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych jest bezpieczne dla pacjentów. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, przeprowadzona na podstawie okresowych raportów PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001 [149], informacji odnalezionych na stronach FDA [134]-[136] i *Netherland Pharmacovile Centre Lareb* [137] oraz wyników badania postmarketingowego [141], [149] wykazała, iż raportowanymi **zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią** (działaniami niepożądanymi) 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 zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy prawdopodobnie związanej z zastosowaniem nityzynonu nie przekraczała 1% populacji poddanej analizowanej terapii. **Ciężkie zdarzenia 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 [141], [149]. **Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane** wymienione zarówno w okresowych raportach PSUR z lat 1997-1998, 1999 oraz 2000-2001 [149], jak i w badaniu postmarketingowym [141], [149] **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** [141], [149].

Opracowania (badania) wtórne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono 7 opracowań (badań) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu głównie w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I:

- przeglądy systematyczne [147], [152], [153],
- raporty oceny technologii medycznych (HTA): [148], [149], [150], [151],

Autorzy żadnego z opracowań wtórnych nie odnieśli się do zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej. Wynika to najprawdopodobniej z braku opublikowania wyników badań, w których lek stosowany był w postaci zawiesiny w postaci pełnotekstowych referencji. Jak dotąd (marzec 2018 roku) wyniki badań, w których stosowano nityzynon w postaci zawiesiny doustnej przedstawione są jedynie na stronach rejestrów badań klinicznych [2], [5]. Autorzy powołują się jednak na wyniki nierandomizowanego badania klinicznego, w którym **wykazano biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek [7], podkreślając, że opracowanie nityzynonu w postaci płynnej stanowiłoby duże ułatwienie w dawkowaniu leku w populacji pediatrycznej, stanowiącej duży odsetek chorych na dziedziczną tyrozynemię typu I** [147], [151].

Wnioski z analizy klinicznej:

Nityzynon stosowany w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest bardziej skuteczny niż zastosowanie samego najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako podanie diety ograniczającej podaż wymienionych protein w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, co obrazuje całkowita eliminacja potrzeby hospitalizacji pacjentów z powodu ostrych powikłań w przebiegu choroby. Nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych przyczynia się także do zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby czy rozwoju niewydolności wątroby. Ponadto, nityzynon skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz kryzysu porfiryicznego. Należy również dodać, iż wysokiej skuteczności leku towarzyszy również dobry profil bezpieczeństwa. **Wykazanie biorównoważności nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardych pozwala wnioskować o takiej samej efektywności klinicznej obydwu form podań leku.** Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze oceniany przez populację pediatryczną, wobec której został opracowany. **Dostępność płynnej postaci leku jest dużym ułatwieniem dla najmłodszej grupy pacjentów, która stanowi duży odsetek chorych na dziedziczną tyrozynemię typu I (HT-1).** Nityzynon w formie zawiesiny doustnej ułatwia również dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta i ogranicza ryzyko nieprzyjęcia pełnej dawki leku, przyczyniając się tym samym do poprawy skuteczności terapii i zminimalizowania ryzyka powikłań towarzyszących nieprawidłowo leczonej tyrozynemii typu I. Może również przyczynić się do obniżenia kosztów

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



terapii, poprzez możliwość dokładnego odmierzenia wymaganej dawki leku, której część w przypadku stosowania leku w postaci kapsułek twardych może być utylizowana.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1), w porównaniu do wybranego komparatora – nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Orfadin®).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

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 sierpniu 2016 [205] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [206].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (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 (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych 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 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 [205], 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 (Ł.K., M.P.). 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 Library*,
- *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*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.09.–4.10.2017; aktualizacja 9.03.2018. 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 w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej 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 (Ł.K., M.P.). 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*[®],
- *Cochrane Library*,

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 do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.09.–4.10.2017; aktualizacja 9.03.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ 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 (w postaci zawiesiny doustnej) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny,
- (C) komparator (ang. *comparison*) – nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny;
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (ryzyko hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozydemii 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); profil bezpieczeństwa (częstość występowania rezygnacji z badania ogółem, częstość występowania zgonów, przeszczepów wątroby oraz pozostałych

działań/zdarzeń niepożądanych w tym związanych z zastosowaną terapią oraz ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych), jak również drugorzędowe punkty końcowe do których należą: parametry farmakokinetyczne mierzone: polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem, maksymalnym stężeniem leku w surowicy krwi (C_{max}), polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności, czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku (t_{max}), końcowym okresem półtrwania, pozornym całkowitym klirensem po podaniu doustnym, objętością dystrybucji w fazie końcowej oraz akceptacja nowej formy leku mierzona: wynikiem oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, wynikiem oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat, wynikiem oceny smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, ogólną akceptowalnością nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej.

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania przeprowadzone na ludziach,
- badania w języku angielskim i polskim,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), w przypadku braku takich badań populację będą stanowili zdrowi ochotnicy (w odniesieniu do oceny parametrów farmakokinetycznych analizowanego leku),
- badania bezpośrednio oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawanego z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem zastosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych wraz z dietą oraz samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, a w przypadku braku takich badań również badania oceniające biorównoważność analizowanych opcji terapeutycznych; dodatkowo w w przypadku braku jakichkolwiek badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej planowane jest włączenie również badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci kapsułek twardych, co pozwoli wnioskować o skuteczności nityzynonu w analizowanej populacji pacjentów, przy uwzględnieniu wyników badań biorównoważności
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

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/zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań/zdarzeń 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*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO – ang. *World Health Organisation poprzez 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 (Ł.K., M.P.). 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), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [205].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 [205]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [207].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [205]. 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 wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi:

TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [208].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [209], [210]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [211].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 15.16.

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 technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, 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 (Ł.K., M.P.) 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 (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami, 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) i 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, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego 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 technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [217].

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

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

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/HR/MD 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/Peto OR) 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 ($p < 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (METAANALIZA) BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Ze względu na zidentyfikowanie dwóch badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (którą stanowili zdrowi ochotnicy/krewni) ([59]–[60] i [64]) rozważano możliwość przeprowadzenia meta-analizy

wyników tych badań. Jednak ze względu na: różnice w zakresie metodyki badań (badanie jedoośrodkowe vs. badanie wieloośrodkowe), brak informacji o stosowanej dawce nityzynonu w obu badaniach, różnice w definicji grupy kontrolnej (zdrowi krewni vs zdrowi ochotnicy), różnice w opisie stosowanej diety (dieta ograniczająca spożycie białka vs dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) oraz brak informacji o okresie trwania obserwacji w obu badaniach, przeprowadzenie meta-analizy wyników tych badań było przeciwwskazane.

Dodatkowo, w przypadku zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności zarówno prospektywnych jak i retrospektywnych bez grupy kontrolnej, rozważono możliwość przeprowadzenia syntezy ilościowej z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. meta-analiza proporcji [221]).

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej zidentyfikowanych badań. 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. Jednak ze względu na różnice dotyczące: populacji pacjentów włączonych do badań, dawkowania nityzynonu, zastosowania terapii dodatkowej (dieta lub jej brak), okresu obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub sposobu ich definiowania, okazało się to również niemożliwe (szczegółowa analiza możliwości przeprowadzenia meta-analiz znajduje się w rozdz. 15.6).

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie tyrozynemii typu I), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [218].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I,

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) w dawce zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w

Charakterystryce Produktu Leczniczego Orfadin® [132] wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi nityzynon w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona:
 - ryzykiem hospitalizacji związanej z ostrymi powikłaniami dziedzicznej tyrozydemii typu I (ogółem),
 - ryzykiem hospitalizacji wywołanej wystąpieniem kryzysu neurologicznego,
 - ryzykiem zgonu ogółem oraz przed i po przeszczepie wątroby,
 - ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby,
 - prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego,
 - prawdopodobieństwem przeżycia bez przeszczepu wątroby,
 - prawdopodobieństwem przeżycia bez niewydolności wątroby lub bez przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby,
 - prawdopodobieństwem niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego,
 - prawdopodobieństwem niewystąpienia kryzysu porfiryicznego,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,
 - działań/zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z dalszego leczenia ogółem,
 - zgonu,
 - ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo uwzględniono:

- parametry farmakokinetyczne mierzone:
 - polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem,
 - maksymalnym stężeniem leku w osoczu (C_{max}),
 - polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności,
 - czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku (t_{max}),
 - końcowym okresem półtrwania,
 - pozornym całkowitym klirensiem po podaniu doustnym,
 - objętością dystrybucji w fazie końcowej,
- stopień akceptacji nowej formy leku (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) mierzony:

- o wynikiem oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat,
- o wynikiem oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat,
- o wynikiem oceny smakowości (ang. *palatability*) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat,
- o ogólną akceptowalnością nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej.

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

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 (Ł.K., M.P.). 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 przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego lub nierandomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1). Nie odszukano również jakichkolwiek badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w analizowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono natomiast:

- jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników [1]–[3],
- jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), jedno nierandomizowane badanie z grupą kontrolną, w którym oceniano biorównoważność podania doustnego nityzynonu stosowanego w postaci roztworu i kapsułek, w populacji zdrowych ochotników [7].

Z uwagi na fakt, że są to jedyne badania dotyczące zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej/roztworu, zdecydowano o ich omówieniu w niniejszej analizie. Jednak w żadnym z tych badań nie przeprowadzono oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) nityzynonu, w związku z tym zdecydowano o względnieniu w niniejszej analizie wyników badań oceniających efektywność kliniczną stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (randomizowanych badań klinicznych, badań pierwotnych o niższej wiarygodności, opracowań (badań) wtórnych oraz dodatkowych publikacji oceniających profil bezpieczeństwa) stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej/roztworu oraz kapsułek twardych w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badanie kliniczne (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej/roztworu)			
Zdrowi ochotnicy	Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej vs nityzynon w postaci kapsułek twardych	bezpośrednie	[1]-[3]
Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej/roztworu)			
Pacjenci pediatryczni z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) stosujący jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny	Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej	-	[4]-[6], [3]
Badanie eksperymentalne, prospektywne, bez randomizacji, w układzie krzyżowym			
Zdrowi ochotnicy	Nityzynon w postaci roztworu vs nityzynon w postaci kapsułek twardych	bezpośrednie	[7]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja
Nityzynon w postaci kapsułek twardych			
Pacjenci z tyrozynemią typu I	Badania eksperymentalne, jednoramienne	-	[8]-[12] (faza główna), [13]-[15] (faza uzupełniająca)
	Badania prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną	Pacjenci leczeni nityzynonem vs pacjenci nieleczeni nityzynonem	[16]-[17]
		Pacjenci leczeni nityzynonem vs zdrowi krewni	[59]-[60]
		Pacjenci leczeni nityzynonem vs zdrowi ochotnicy	[64]
Badania prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną	Pacjenci leczeni	[67]	

		nityzynonem podawanym 1 raz dziennie vs 2 razy dziennie	
	Badanie eksperymentalne, prospektywne, bez randomizacji, w układzie krzyżowym	Nityzynon dwa razy dziennie vs nityzynon raz dziennie	[68]–[69]
	Badania prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej	-	[18]–[19], [53], [54]–[55], [56], [57]–[58], [61], [62], [63], [65], [66]
	Badania retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej	-	[20], [21]–[22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]–[29], [30], [31]–[32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [52]
	Opisy przypadków	-	[70]–[128]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z tyrozyndnią typu I	EMA (ChPL i EPAR)	Nityzynon	[132], [133]
	Raporty FDA		[134], [135], [136]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[137]
	<i>Opracowanie dotyczące profilu bezpieczeństwa nityzynonu dostarczone przez Zamawiającego</i>		[141]
	<i>Inne opracowania (opracowania wtórne/badania pierwotne)</i>		[138], [139], [140], [142], [143], [144], [145], [146]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z tyrozyndnią typu I	Przeglądy systematyczne	Nityzynon	[147], [152], [153]
	Raporty HTA		[148], [149], [150], [151]
Badania niepublikowane			
Pacjenci z tyrozyndnią typu I	www.clinicaltrials.gov; clinicaltrialsregister.eu	Nityzynon	[129], [130], [131]

5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, ZAWIESINA DOUSTNA) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)

5.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, ZAWIESINA DOUSTNA) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W PORÓWNANIU DO STOSOWANIA NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardej w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Nie zidentyfikowano również jakichkolwiek badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej stosowanego w analizowanej populacji pacjentów.

5.2. ANALIZA BIORÓWNOWAŻNOŚCI NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardej przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników. Badanie zostało opisane w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego [1], na stronie rejestrów badań klinicznych [2] oraz w postaci doniesienia konferencyjnego [3].

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 było otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym z grupami skrzyżowanymi. Badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardej, jak również ocenę wpływu przyjmowanego pożywienia na biodostępność zawiesiny doustnej nityzynonu. W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 zdrowi ochotnicy (N=12) byli randomizowani do grup przyjmujących jeden z trzech schematów podania nityzynonu: w postaci kapsułek (na czczo), w postaci zawiesiny doustnej (na czczo) lub w postaci zawiesiny doustnej (wraz z pokarmem). Po przyjęciu jednorazowej dawki leku w jednym z trzech powyższych schematów ochotnicy poddani byli obserwacji przez 48 godzin. W

dalszej części badania ochotnicy przyjmowali 2 pozostałe schematy podania nityzynonu, pomiędzy kolejnymi podaniami jednorazowych dawek leku następowały 2-tygodniowe okresy wymywania. Nityzynon we wszystkich grupach podawano w całkowitej dawce wynoszącej 30 mg, ochotnicy przyjmujący lek w postaci kapsułek twardych otrzymywali 3 tabletki po 10 mg na czczo, pozostałe osoby nityzynon w formie zawiesiny doustnej o stężeniu 4 mg/ml w objętości 7,5 ml co równe jest dawce dobowej wynoszącej 30 mg, na czczo lub wraz z pokarmem [1], [2].

Ochotnicy w badaniu otrzymywali 3 pojedyncze dawki nityzynonu w różnych schematach podań, kolejne podania rozdzielone były 2-tygodniowymi okresami wymywania. Okres obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni [1], [2].

Głównymi punktami końcowymi badania założonymi przez Autorów były parametry farmakokinetyczne: pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin oraz maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) po podaniu nityzynonu na czczo. Wszystkie analizy przeprowadzono w próbkach krwi pobranych od uczestników badania [1], [2].

Dawka leków stosowana w badaniach oceny biorównoważności nie musi odpowiadać dawce terapeutycznej, jednak musi pozwalać na wiarygodną ocenę profilu stężeń w surowicy krwi. W oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonego wcześniej badania Hall i wsp. 2001 [7], uznano, że dawka 30 mg na dobę (w przybliżeniu 0,3-0,5 mg/kg masy ciała) jest wystarczająco efektywna aby określić stężenie nityzynonu w surowicy krwi w zaplanowanym okresie pobierania próbek krwi od pacjentów [1].

5.2.1. ANALIZA BIORÓWNOWAŻNOŚCI ORAZ PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNYCH NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 oceny parametrów farmakokinetycznych dokonywano w trzech populacjach. Populacja FAS (ang. *Full Analysis Set*) definiowana było jako osoby, u których po podaniu leku w co najmniej jednym schemacie uzyskano wyniki oceny farmakokinetycznej [dotyczące pola pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC; ang. *Area Under the Curve*) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu nityzynonu oraz maksymalnego stężenia leku w osoczu - C_{max} po zastosowaniu nityzynonu], w powyższej populacji przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA). Do statystyki opisowej wykorzystano populację PPSBE (ang. *Per Protocol Set Bioequivalence*) definiowaną jako osoby, u których uzyskano wyniki parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu na

czczo w postaci zawiesiny doustnej oraz w postaci kapsułek twardych. Populacja PPSFE (ang. *Per Protocol Set Food Effect*) obejmowała osoby, u których uzyskano wyniki parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawanej na czczo oraz wraz z posiłkiem (z populacji PPSFE wykluczono jednego ochotnika) [1], [2].

5.2.1.1. POLE POWIERZCHNI POD KRZYWĄ ZALEŻNOŚCI STĘŻENIA LEKU W SUROWICY KRWI OD CZASU (AUC) W CIĄGU 72 GODZIN (AUC_{72h}) PO PODANIU NA CZCZO

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) lub w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo.

Tabela 2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników [1], [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna	Nityzynon, kapsułki twarde	Stosunek zawiesina/kapsułki [90% CI]#
	średnia geometryczna (zakres), N=12		
AUC _{72h} (µm*godz); populacja FAS [^]	346 (264-456)	403 (315-500)	0,858 [0,81; 0,91]
AUC _{72h} (µm*godz); populacja PPSBE ^{^^}	346	403	0,858 [0,82; 0,90]

#Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. [^]W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla zawiesiny doustnej podawanej wraz z pokarmem. ^{^^}Do analizy w populacji PPSBE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek twardych.

Autorzy badania założyli wykazanie biorównoważności jeżeli 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. **Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych** zarówno w populacji FAS jak i PPSBE.

5.2.1.2. MAKSYMALNE STĘŻENIE LEKU W SUROWICY KRWI (C_{MAX}) PO PODANIU NA CZCZO

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) lub w postaci kapsułek

twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu.

Tabela 3. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci tabletek twardych w populacji zdrowych ochotników [1], [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna	Nityzynon, kapsułki twarde	Stosunek zawiesina/kapsułki [90% CI]#
	średnia geometryczna (zakres), N=12		
C_{max} (nM); populacja FAS [^]	9741 (7780-20300)	10213 (8030-18000)	0,954 [0,85; 1,07]
C_{max} (nM); populacja PPSBE ^{^^}	9741	10213	0,954 [0,83; 1,09]

#Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. [^]W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla zawiesiny doustnej podawanej wraz z pokarmem. ^{^^}Do analizy w populacji PPSBE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek twardych.

Autorzy badania założyli wykazanie biorównoważności badanego leku jeżeli 90% przedział ufności [90% CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25].

Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych zarówno w populacji FAS jak i PPSBE.

5.2.1.3. POLE POWIERZCHNI POD KRZYWĄ ZALEŻNOŚCI STĘŻENIA LEKU W SUROWICY KRWI OD CZASU (AUC) W CIĄGU 72 GODZIN (AUC_{72h}) PO PODANIU NA CZCZO LUB WRAZ Z POSIŁKIEM

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) przyjmowanej na czczo lub wraz z posiłkiem.

Tabela 4. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w populacji zdrowych ochotników [1], [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo, N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem, N=11	Stosunek podanie z posiłkiem/podanie na czczo [90% CI]#
	średnia geometryczna (zakres)		
AUC _{72h} (μm*godz); populacja FAS [^]	346 (264-456)	350 (251-467)	1,013 [0,96; 1,07]

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



AUC_{72h} (µm*godz); populacja PPSFE^^	342	346	1,012 [0,93; 1,09]
---	-----	-----	--------------------

#Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. ^W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych na czczo. ^^Do analizy w populacji PPSFE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo oraz wraz z posiłkiem.

Autorzy badania założyli wykazanie równoważności leku podawanego na czczo lub wraz z posiłkiem jeżeli 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. **Przeprowadzona analiza wykazała brak wpływu spożywanego posiłku na biodostępność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej** zarówno w populacji FAS jak i PPSBE.

5.2.1.4. MAKSYMALNE STĘŻENIE LEKU W SUROWICY KRWI (C_{max}) PO PODANIU NA CZCZO LUB WRAZ Z POSIŁKIEM

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) przyjmowanej na czczo lub wraz z posiłkiem. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu.

Tabela 5. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w populacji zdrowych ochotników [1], [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo, N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem, N=11	Stosunek podanie z posiłkiem/podanie na czczo [90% CI]#
	średnia geometryczna (zakres)		
C_{max} (nM); populacja FAS^	9741 (7780-20300)	7808 (5300-12500)	0,802 [0,71; 0,90]
C_{max} (nM); populacja PPSFE^^	9627	7844	0,815 [0,74; 0,90]

#Wartości podane w publikacjach referencyjnych. Obliczone z wykorzystaniem modelu PROC MIXED (ANOVA) ze schematem, okresem i sekwencją podania jako efektami stałymi oraz pacjentami przydzielonymi do określonych schematów jako efektami losowymi. ^W populacji FAS do analizy wariancji (ANOVA) włączono wyniki dla nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych na czczo. ^^Do analizy w populacji PPSFE wykorzystano jedynie wyniki pochodzące z podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo oraz wraz z posiłkiem.

Autorzy badania założyli wykazanie równoważności leku podawanego na czczo i wraz z posiłkiem jeżeli 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania pomiędzy analizowanymi grupami dla parametru którym było maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) mieścił się w założonym zakresie [0,80; 1,25]. **Przeprowadzona analiza wykazała wolniejsze wchłanianie nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w porównaniu do nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej na czczo** zarówno w populacji FAS jak i PPSFE.

5.2.1.5. POLE POWIERZCHNI POD KRZYWĄ ZALEŻNOŚCI STĘŻENIA LEKU W SUROWICY KRWI OD CZASU (AUC) W PRZEDZIALE CZASU OD ZERA DO NIESKOŃCZONOŚCI

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności [AUC(0-∞)] po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo.

Tabela 6. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności [AUC(0-∞)] po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	średnia geometryczna (zakres)		
AUC (0-∞) [godz*µm]	559 (454-715)	577 (417-858)	633 (366-891)

W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił Autorom niniejszej analizy na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami względem analizowanego punktu końcowego.

5.2.1.6. CZAS DO OSIĄGNIĘCIA STĘŻENIA MAKSYMALNEGO LEKU W SUROWICY KRWI (t_{max})

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym był czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Tabela 7. Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [1], [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	mediana (zakres)		
t_{max} (godz)	0,38 (0,25-4,00)	8,00 (3,50-10,00)	3,50 (0,75-8,00)

W publikacjach referencyjnych nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił Autorom niniejszej analizy na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego. Powyższe wyniki wskazują jednak na **szybsze wchłanianie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w porównaniu do kapsułek twardych w przypadku podań na czczo**. Mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego nityzynonu w surowicy krwi wyniosła 0,38 godziny w przypadku podania zawiesiny doustnej i 3,5 godziny w przypadku przyjęcia leku w postaci kapsułek twardych. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej podawany wraz z posiłkiem wchłaniał się najwolniej – mediana t_{max} wyniosła 8 godzin.

5.2.1.7. KOŃCOWY OKRES PÓŁTRWANIA

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym był końcowy okres półtrwania ($t_{1/2\lambda}$) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo.

Tabela 8. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2\lambda}$) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	mediana (zakres)		
$(t_{1/2\lambda})$ [godz]	53,6 (39,3-63,7)	54,3 (37,3-75,6)	48,7 (20,6-66,4)

W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił Autorom niniejszej analizy na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

5.2.1.8. POZORNY CAŁKOWITY KLIRENS PO PODANIU DOUSTNYM

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym był pozorny całkowity klirens (CL/F) po podaniu doustnym pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo.

Tabela 9. **Pozorny całkowity klirens (CL/F) po podaniu doustnym nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].**

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12
	mediana (zakres)		
CL/F (l/godz)	0,160 (0,127-0,201)	0,158 (0,106-0,218)	0,145 (0,102-0,249)

W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił Autorom niniejszej analizy na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

5.2.1.9. OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI W FAZIE KOŃCOWEJ

W badaniu oceniano punkt końcowy, którym była objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z/F) po podaniu pojedynczej dawki nityzynonu. Oceny powyższego parametru dokonywano na dzień przed podaniem leku oraz w 15, 30, 45 minut i 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (w dawce 30 mg – 7,5 ml) na czczo lub wraz z posiłkiem oraz po podaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardych (w dawce 30 mg) przyjmowanych przez pacjentów na czczo.

Tabela 10. **Objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z/F) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].**

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=11	Nityzynon, kapsułki twarde; N=12
	mediana (zakres)		
V_z/F (l)	12,2 (8,59-16,7)	12,8 (8,48-17,2)	9,80 (7,42-12,0)

W publikacji referencyjnej nie podano wyników analizy statystycznej, a brak podania wartości odchylenia/błędu standardowego nie pozwolił Autorom niniejszej analizy na przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 oceny profilu bezpieczeństwa dokonywano w populacji bezpieczeństwa definiowanej jako wszyscy ochotnicy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku [1], [2].

5.2.2.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 [1], [2]. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z klasyfikacją *MedDRA Version 15.0* [1].

Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardej przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [1], [2].

Punkt końcowy	Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo	Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem	Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo	RR/Peto OR [95% CI]*; poziom istotności statystycznej, wartość p*	
	n/N (%)			Nityzynon zawiesina doustna na czczo vs kapsułki twarde	Nityzynon zawiesina doustna wraz z posiłkiem vs kapsułki twarde
Poważne zdarzenia niepożądane	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	-	-
Zdarzenia niepożądane ogółem	2/12 (16,67)	2/12 (16,67)	1/12 (8,33)	2,00 [0,29; 14,28]; p>0,05	2,00 [0,29; 14,28]; p>0,05
Dyspepsja	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Reakcje w miejscu wkłucia	1/12 (8,33)	0/12 (0)	0/12 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0,14 [0,003; 6,82]; p>0,05	0,14 [0,003; 6,82]; p>0,05
Ból mięśniowo-szkieletowy	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Zawroty głowy	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Ból głowy	1/12 (8,33)	0/12 (0)	0/12 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05	-
Krwawienie z nosa	0/12 (0)	1/12 (8,33)	0/12 (0)	-	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Przekrwienie błony śluzowej nosa	1/12 (8,33)	0/12 (0)	0/12 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała brak **istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic pomiędzy podaniem** nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (na czczo lub wraz z posiłkiem) a zastosowaniem nityzynonu w formie kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa [1], [2].

Tabela 12. Podsumowanie **zdarzeń niepożądanych** zaobserwowanych w badaniu [1], [2] z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia [1].

Punkt końcowy	Nasilenie raportowanych zdarzeń niepożądanych	Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane n (%)	Raportowane zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane) n (%)
Nityzynon, zawiesina doustna, na czczo; N=12	Łagodne	2 (17)	0
Nityzynon, zawiesina doustna, wraz z posiłkiem; N=12		2 (17)	1 (8)
Nityzynon, kapsułki twarde, na czczo; N=12		1 (8)	0

W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 nie raportowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz innych istotnych zdarzeń niepożądanych, jak również żadne z występujących zdarzeń niepożądanych nie prowadziło do przerwania udziału w próbie klinicznej. W badaniach laboratoryjnych obserwowano niewielkie podniesienie poziomu enzymów wątrobowych [aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (ALP) oraz gamma-glutamylotranspeptydazy (γ -GT)], większość wyników mieściła się w zakresie referencyjnym, a raportowane zmiany nie były istotne klinicznie. Nie wykazano wpływu podania nityzynonu na aktywność pozostałych enzymów wątrobowych, w tym bilirubiny. Pomiar ciśnienia krwi, wartości tętna krwi oraz temperatury ciała nie wykazały istotnych klinicznie zmian po podaniu nityzynonu względem wartości sprzed badania. Nie obserwowano również zmian w wynikach badań EKG, jak również zmian w badaniu fizykalnym oraz pomiarze masy ciała po podaniu nityzynonu. Wyniki badań okulistycznych nie wykazały jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanego leku. Wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane były przejściowe i ustąpiły bez następstw w okresie obserwacji, za wyjątkiem dyspepsji, która u jednego ochotnika ustąpiła w cztery dni po zakończeniu obserwacji [1].

5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY BIORÓWNOWAŻNOŚCI I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 było otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym z grupami skrzyżowanymi. Badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych, jak również ocenę wpływu przyjmowanego pożywienia na biodostępność zawiesiny doustnej nityzynonu.

Analiza wyników badania o akronimie Sobi.NTBC-001 wykazała, że 90% przedział ufności [90%CI] wyniku porównania dla głównych punktów końcowych pomiędzy analizowanymi grupami znajdował się w zakresie założonym przez Autorów badania dla wykazania biorównoważności pomiędzy zastosowaniem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej oraz w postaci kapsułek twardych. Uzyskane wyniki wskazują, że **obydwie formy podania leku są biorównoważne w przypadku podań na czczo. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej wchłaniał się szybciej niż nityzynon w postaci kapsułek twardych**, efekt ten był spodziewany ze względu na płynną konsystencję nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej. Szybsze wchłanianie się nityzynonu w postaci zawiesiny odzwierciedlał czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi, który dla kapsułek twardych był o około 3 godziny dłuższy niż dla postaci płynnej leku podawanej na czczo. Nityzynon w formie zawiesiny doustnej przyjmowany w trakcie posiłku wchłaniał się wolniej od leku podawanego na czczo, jednak spożywany posiłek nie wpływał na biodostępność nityzynonu.

Obydwie formy podania nityzynonu okazały się bezpieczne i dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy zastosowaniem nityzynonu w formie zawiesiny doustnej oraz w postaci kapsułek twardych.

5.3. Ocena akceptowalności i smakowitości nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) - na podstawie wyników nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej.



5.3. ANALIZA SMAKU, AKCEPTOWALNOŚCI I SMAKOWITOŚCI NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA BEZ GRUPY KONTROLNEJ

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości³ (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Badanie zostało opisane w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego [4], na stronie rejestrów badań klinicznych [5] oraz w postaci dwóch doniesień konferencyjnych [3], [6].

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 było wielośrodkowym, otwartym, nierandomizowanym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej. Badanie miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu przyjmowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów w wieku do 18 lat, z uwzględnieniem wszystkich grup wiekowych. W tym celu do próby klinicznej włączono 18 pacjentów, których podzielono na 3 grupy w zależności od wieku. Grupa I obejmowała dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do 2 lat, grupa II od 2 do 12 lat, grupa III od 12 do 18 lat. Pacjenci przyjmowali nityzynon w postaci zawiesiny doustnej przez 3 dni, dwa razy na dobę, pierwsza dawka podawana była w klinice/przychodni, pozostałe dawki chorzy otrzymywali w domu. Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania leczeni byli w sposób ciągły nityzynonem podawanym w formie kapsułek twardych, w czasie trwania próby klinicznej nityzynon podawany był wyłącznie w postaci zawiesiny doustnej. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej (4 mg/ml) podawano 2 razy na dobę przez 3 dni, przed posiłkiem, w dawce nityzynonu zgodnej z dotychczas stosowaną przez pacjenta w postaci kapsułek twardych.

Pacjenci w wieku 5-18 lat sami dokonywali oceny smaku badanego preparatu, ocenę akceptowalności nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w populacji dzieci do lat 5 dokonywali rodzice analizując zachowanie dziecka. Informacje dotyczące oceny analizowanego leku zbierane były w wywiadzie telefonicznym. Głównymi punktami końcowymi badania założonymi przez Autorów była ocena smaku ostatniej dawki nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawana w 3 dniu w grupie pacjentów w wieku od 5 do 18 lat oraz ocena akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej podawana w 3 dniu w grupie pacjentów w wieku do 5 lat [4], [5].

³ smakowitość jest to cecha sensoryczna, na którą składają się odczucia smakowe i zapachowe, a także inne wrażenia czuciowe, jak temperatura czy konsystencja.

Zastosowana dawka nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej była zgodna z ustalonym wcześniej schematem leczenia nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych, według zaleceń podanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132]. Średnia całkowita dobową dawką nityzynonu w formie zawiesiny doustnej wynosiła w analizowanej populacji 26,7 mg (SD=18,3), mediana przyjmowanej dawki równa była 21,5 mg (zakres: 4-70). Okres obserwacji w badaniu wynosił tydzień od zakończenia podawania leku w postaci zawiesiny doustnej. Okres, w którym zbierano informacje odnośnie poważnych działań niepożądanych towarzyszących zastosowanemu leczeniu wynosił 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku [4], [5].

W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-002 oceny analizowanych parametrów dokonywano w dwóch populacjach. Populacja FAS (ang. *Full Analysis Set*) definiowana było jako osoby które przyjęły co najmniej jedną dawkę nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę smaku lub akceptowalności leku. Populację PPAS (ang. *Per Protocol Analysis Set*) stanowili pacjenci, u których uzyskano wszystkie założone wyniki badania [4], [5].

5.3.1. WYNIK OCENY SMAKU OSTATNIEJ DAWKI NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ W TRZECIM DNIU, W GRUPIE PACJENTÓW W WIEKU 5-18 LAT

Analizowanym punktem końcowym była ocena smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat. Pacjenci oceniali smak podawanego leku w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo niesmaczny, 2-niesmaczny, 3-smak neutralny, 4-smaczny, 5-bardzo smaczny [4], [5].

Tabela 13. Wynik oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS) [4], [5].

Ocena smaku	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n(%)
Bardzo niesmaczny (1)	0
Niesmaczny (2)	1 (8,3)
Neutralny (3)	3 (25,0)
Smaczny (4)	4 (33,3)
Bardzo smaczny (5)	4 (33,3)
Mediana (zakres)	4,0 (2,0-5,0)

Mediana wyniku oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu dokonywana przez pacjentów w wieku 5-18 lat wyniosła 4,0. Większość chorych oceniła podawany preparat jako smaczny lub bardzo smaczny (66,6%), nikt z analizowanej grupy nie ocenił płynnej formy nityzynonu jako bardzo niesmacznej [4], [5].

5.3. Ocena akceptowalności i smakowitości nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) - na podstawie wyników nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej.



5.3.2. AKCEPTOWALNOŚĆ OSTATNIEJ DAWKI NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ W TRZECIM DNIU, W GRUPIE PACJENTÓW W WIEKU DO 5 LAT

Analizowanym punktem końcowym była ocena akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do lat 5. Rodzice na podstawie zachowania dziecka odpowiadali na pytanie jak dziecko zareagowało na podawany preparat, oceniając reakcję dziecka w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo źle, 2-źle, 3-neutralnie, 4-dobrze, 5-bardzo dobrze.

Tabela 14. Wynik oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat (populacja FAS) [4], [5].

Ocena akceptowalności	Pacjenci w wieku do 5 lat, N=6 n (%)
Bardzo zła (1)	0
Zła (2)	0
Neutralna (3)	0
Dobra (4)	2 (33,3)
Bardzo dobra (5)	4 (66,7)
Mediana (zakres)	5,0 (4,0-5,0)

Mediana wyniku oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu dokonywana przez rodziców pacjentów w wieku do 5 lat wyniosła 5,0. Wszystkie analizowane dzieci zareagowały dobrze lub bardzo dobrze na podawany preparat.

5.3.3. OCENA SMAKU NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ W PIERWSZYM I DRUGIM DNIU, W GRUPIE PACJENTÓW W WIEKU 5-18 LAT

Analizowanym punktem końcowym była ocena smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, po podaniu wieczornym, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat. Pacjenci oceniali smak podawanego leku w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo niesmaczny, 2-niesmaczny, 3-smak neutralny, 4-smaczny, 5-bardzo smaczny [4], [5].

Tabela 15. Wynik oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS) [4], [5].

Ocena smaku	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n (%)	
	Dzień pierwszy	Dzień drugi
Bardzo niesmaczny (1)	0	0
Niesmaczny (2)	0	0
Neutralny (3)	1 (8,3)	3 (25,0)
Smaczny (4)	6 (50,0)	6 (50,0)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Bardzo smaczny (5)	5 (41,7)	3 (25,0)
Mediana (zakres)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)

Mediana wyniku oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu dokonywana przez pacjentów w wieku 5-18 lat wyniosła 4,0. Większość chorych oceniła podawany preparat jako smaczny lub bardzo smaczny (83,3%), nikt z analizowanej grupy nie ocenił płynnej formy nityzynonu jako niesmacznej lub bardzo niesmacznej w pierwszym i drugim dniu badania [4], [5].

5.3.4. AKCEPTOWALNOŚĆ NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ W PIERWSZYM I DRUGIM DNIU, W GRUPIE PACJENTÓW W WIEKU DO 5 LAT

Analizowanym punktem końcowym była ocena akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do lat 5. Rodzice na podstawie zachowania dziecka odpowiadali na pytanie jak dziecko zareagowało na podawany preparat, oceniając reakcję dziecka w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo źle, 2-źle, 3-neutralnie, 4-dobrze, 5-bardzo dobrze.

Tabela 16. Wynik oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat (populacja FAS) [4], [5].

Ocena akceptowalności	Pacjenci w wieku do 5 lat, N=6 n (%)	
	Dzień pierwszy	Dzień drugi
Bardzo zła (1)	0	0
Zła (2)	0	0
Neutralna (3)	0	0
Dobra (4)	3 (50,0)	1 (16,7)
Bardzo dobra (5)	3 (50,0)	5 (83,3)
Mediana (zakres)	4,50 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-5,0)

Mediana wyniku oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej dokonywana przez rodziców pacjentów w wieku do 5 lat wyniosła 4,50 w pierwszym i 5,0 w drugim dniu. Wszystkie analizowane dzieci zareagowały dobrze lub bardzo dobrze na podawany preparat zarówno w pierwszym jak i drugim dniu badania.

5.3.5. SMAKOWITOŚĆ (ANG. *PALATABILITY*) NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ W PIERWSZYM, DRUGIM I TRZECIM DNIU, W GRUPIE PACJENTÓW W WIEKU 5-18 LAT

Analizowanym punktem końcowym była ocena smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w

5.3. Ocena akceptowalności i smakowitości nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) - na podstawie wyników nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej.



wieku 5-18 lat. Pacjenci oceniali smakowitość podawanego leku w 5-stopniowej skali, w której cyfrom od 1 do 5 przyporządkowano następującą ocenę: 1-bardzo zła, 2-zła, 3-neutralna, 4-dobra, 5-bardzo dobra [4], [5]. Pytanie zadawane chorym przed oceną smakowitości leku brzmiało: „Jak odczuwałeś podane lekarstwo w Twoich ustach?”.

Tabela 17. Wynik oceny **smakowitości** nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS) [4], [5].

Ocena smakowitości	Pacjenci w wieku 5-18 lat, N=12 n (%)		
	Dzień pierwszy	Dzień drugi	Dzień trzeci
Bardzo zła (1)	0	0	0
Zła (2)	0	1 (8,3)	1 (8,3)
Neutralna (3)	3 (25,0)	4 (33,3)	2 (16,7)
Dobra (4)	4 (33,3)	3 (25,0)	4 (33,3)
Bardzo dobra (5)	5 (41,7)	4 (33,3)	5 (41,7)
Mediana (zakres)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)

Mediana wyniku oceny smakowitości nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu dokonywana przez pacjentów w wieku 5-18 lat wyniosła 4,0. Większość chorych oceniła smakowitość podawanego preparatu jako dobrą lub bardzo dobrą (69,4%), nikt z analizowanej grupy nie ocenił płynnej formy nityzynonu jako bardzo złej podczas 3 dni trwania badania [4], [5].

5.3.6. OGÓLNA AKCEPTOWALNOŚĆ NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ

Analizowanym punktem końcowym była ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w całej analizowanej populacji (dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat). Pacjenci przyjmujący dotąd lek w formie kapsułek twardych lub ich rodzice odpowiadali na następujące pytanie: „Czy chciałbyś/czy Twoje dziecko chciałoby przyjąć nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej ponownie?” [4].

Tabela 18. Ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej (populacja FAS) [4].

Ocena akceptowalności „Czy chciałbyś/czy Twoje dziecko chciałoby przyjąć nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej ponownie?”	Forma przyjmowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych przed włączeniem do badania, n (%)			
	Kapsułki połykane w całości, N=10	Kapsułki mieszane z posiłkiem, N=2	Inny sposób podania*, N=6	Ogółem, N=18
Tak	8 (80)	2 (100)	4 (66,7)	14 (77,8)

*inny sposób podania oznaczał zmieszanie zawartości kapsułki z płynem.

Spośród 10 pacjentów przyjmujących dotychczas nityzynon w formie kapsułek twardych połykanych w całości 8 chorych preferowało formę zawiesiny doustnej leku. Pacjenci preferujący kapsułki twarde byli

w wieku 14 i 15 lat. Nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej został zaakceptowany przez 75% dzieci przyjmujących dotychczas lek w postaci zawartości kapsułek zmieszanej z posiłkiem lub płynem. Również w tej grupie dwoje chorych, którzy nie zaaprobowali nowej formy podania nityzynonu należało do dzieci z najstarszej grupy wiekowej (odpowiednio 12 i 14 lat) [4].

5.3.7. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ (ORFADIN®) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA BEZ GRUPY KONTROLNEJ

W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-002 oceny profilu bezpieczeństwa dokonywano w populacji bezpieczeństwa definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku [4], [5].

5.3.7.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ/DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-002. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z klasyfikacją *MedDRA Version 15.1* [4], [5].

Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [4], [5].

Punkt końcowy	Pacjenci poniżej 5 lat, n (%), N=6	Pacjenci w wieku 5-18 lat, n (%), N=12	Ogółem n (%), N=18
Poważne zdarzenia niepożądane	0	0	0
Zdarzenia niepożądane ogółem	2 (33,3)	2 (16,7)	4 (22,2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	0	0	0
Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym*	3 (100)	1 (50)	4 (80)
Zdarzenia niepożądane o nasileniu umiarkowanym*	0	1 (50)	1 (20)
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem*	2 (66,7)	2 (100)	4 (80)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane)*	1 (33)	0	1 (20)
Regurgitacja (bierne przesunięcie treści pokarmowej z żołądka do przełyku)	1 (5,56)	0	1 (5,56)
Biegunka	0	1 (5,56)	1 (5,56)
Krwawienie ust	0	1 (5,56)	1 (5,56)
Gorączka	1 (5,56)	0	1 (5,56)
Zapalenie nosogardzieli	1 (5,56)	0	1 (5,56)

* obliczenia wartości % oparte są na liczbie raportowanych działań niepożądanych a nie na liczbie pacjentów.

5.3. Ocena akceptowalności i smakowitości nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (Orfadin®) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) - na podstawie wyników nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej.



Stopień nasilenia 80% spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych został oceniony jako łagodny, nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania oraz zgonów. Tylko jedno zdarzenie niepożądane zakwalifikowano jako działanie niepożądane, czyli związane z zastosowanym leczeniem (regurgitacja - bierne przesunięcie treści pokarmowej z żołądka do przełyku u 8-miesięcznego niemowlęcia) [4], [5].

5.3.8. PODSUMOWANIE ANALIZY SMAKU, AKCEPTOWALNOŚCI, SMAKOWITOŚCI I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU (ORFADIN®) W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA BEZ GRUPY KONTROLNEJ

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 było otwartym, nierandomizowanym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu przyjmowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [4], [5].

Przyjmowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze akceptowane przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). W grupie pacjentów poniżej 5 lat ocena dokonywana przez rodziców wykazała, że analizowany lek był dobrze lub bardzo dobrze akceptowany przez dzieci podczas trzech dni badania. Chorzy w wieku 5-18 lat oceniali smak nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w 3 dniu badania jako neutralny, dobry lub bardzo dobry. Podobne rezultaty uzyskano w dwóch poprzednich dniach oraz w ocenie smakowitości leku w dniach od 1 do 3. **Większość pacjentów** (zarówno tych przyjmujących lek w formie kapsułek twardych połykanych w całości jak również mieszanych z posiłkiem) **wykazała chęć dalszego przyjmowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej** [4], [5].

Wyniki badania wskazują, że trzydniowa **terapia nityzynonem podawanym w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).** Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny, nie była związana z zastosowanym leczeniem (odnotowano jedynie jedno działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem) i ustąpiła bez następstw w okresie obserwacji. W czasie trwania badania nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych, jak również klinicznie istotnych lub prowadzących do wycofania z leczenia zdarzeń niepożądanych [4], [5].

Z UWAGI NA ZIDENTYFIKOWANIE NIEWIELKIEJ LICZBY BADAŃ DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ, ZDECYDOWANO O WŁĄCZENIU DO NINIEJSZEJ ANALIZY KLINICZNEJ RÓWNIEŻ WYNIKÓW BADANIA OCENIAJĄCEGO BIORÓWNOWAŻNOŚĆ NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI ROZTWORU Z NITYZYNONEM STOSOWANYM W POSTACI KAPSUŁEK

5.4. OCENA PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNYCH I BIORÓWNOWAŻNOŚCI NITYZYNONU W POSTACI ROZTWORU (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

Badanie Hall i wsp. 2001 [7] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, ponieważ autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych dotyczących oceny parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu.

Badanie Hall i wsp. 2001 [7] było otwartym, nierandomizowanym badaniem klinicznym z grupami skrzyżowanymi mającym na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci roztworu z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek. W badaniu zdrowi ochotnicy (N=10) podzieleni na dwie grupy przyjmowali jednorazową dawkę nityzynonu podawanego na czczo w dawce 1 mg/kg masy ciała w postaci roztworu (grupa 1) lub kapsułek (grupa 2). Po przyjęciu jednorazowej dawki leku w jednym z dwóch powyższych schematów ochotnicy poddani byli obserwacji przez 48 godzin. W dalszej części badania ochotnicy przyjmowali drugi schemat podania nityzynonu, pomiędzy kolejnym podaniem jednorazowej dawki leku następował 2-tygodniowy okres wymywania. Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 miesiące. Autorzy badania nie zdefiniowali głównych punktów końcowych próby klinicznej. Wszystkie analizy przeprowadzono w próbkach krwi pobranych od uczestników badania [7].

Zastosowana dawka i sposób podania nityzynonu (1 mg/kg masy ciała, doustnie) była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132].

5.4.1. ANALIZA BIORÓWNOWAŻNOŚCI I PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNYCH NITYZYNONU W POSTACI ROZTWORU (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych po podaniu na czczo nityzynonu w dawce 1 mg/kg masy ciała w postaci roztworu lub kapsułek. Analizowano: pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC), okres półtrwania

5.4. Ocena parametrów farmakokinetycznych i biorównoważności nityzynonu w postaci roztworu (Orfadin®) w porównaniu do nityzynonu w postaci kapsułek (Orfadin®) u zdrowych ochotników – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego.



($t_{1/2}$), maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) oraz czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}). Oceny powyższych parametrów dokonywano przed podaniem leku oraz w 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96 i 120 godzin po podaniu leku.

Tabela 20. Wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych po podaniu na czczo nityzynonu w dawce 1 mg/kg masy ciała w postaci roztworu lub kapsułek w populacji zdrowych ochotników [7].

Punkt końcowy	Nityzynon, roztwór	Nityzynon, kapsułki	Różnica pomiędzy grupami *	95% przedział ufności obliczony metodą Westlake'a*	Nieparametryczna ocena biorównoważności*
	średnia±SD, N=10				
AUC (µg/ml*godz)#	602±146	602±154	0,99	92,4%-107,6%	94,5%-105,6%
AUC (µg/ml*godz)##	598±142	599±153	0,99	93,1%-106,9%	95,4%-105,9%
$t_{1/2}$ (godz)	53,6±8,2	54,5±13,0	0,78	87,5%-112,5%	90,8%-109,1%
C_{max} (µg/ml)	8,19±1,04	7,81±1,17	0,023	77,4%-122,6%	102,6%-124,3%
t_{max} (godz)	0,25-3,5	1,5-4	-	-	-
C_{max}/AUC	-	-	0,002	81,3%-118,7%	105,2%-121,5%

*wyniki podane w publikacji referencyjnej. # model niekompartmentowy, ## model kompartmentowy.

Podanie jednorazowej dawki nityzynonu (1 mg/kg masy ciała) w postaci roztworu lub kapsułek prowadziło do szybkiego osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy krwi, bez względu na sposób podania leku. Okres półtrwania nityzynonu wynosił około 54 godzin. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy zastosowaniem nityzynonu w postaci roztworu lub kapsułek w odniesieniu do pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) oraz okresu półtrwania ($t_{1/2}$), co **świadczy o biorównoważności obydwu form podania nityzynonu** [7].

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU W POSTACI ROZTWORU (ORFADIN®) W PORÓWNANIU DO NITYZYNONU W POSTACI KAPSUŁEK (ORFADIN®) U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW – NA PODSTAWIE WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

W badaniu Hall i wsp. 2001 nie przedstawiono szczegółowych danych na temat poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych towarzyszących zastosowanej terapii. Autorzy próby klinicznej podali jednak informację, że nityzynon bez względu na sposób podania był dobrze tolerowany przez uczestników badania, nie obserwowano działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem lub klinicznie istotnych, związanych z zastosowanym leczeniem zmian w parametrach oceny bezpieczeństwa [7].

UWZGLĘDNIAJĄC FAKT, ŻE ODNALEZIONE BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE ZASTOSOWANIA NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ NIE OCENIAŁY

SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ, OKRES LECZENIA/PODAWANIA LEKU WYNOŚIŁ 3 DNI, MAKSYMALNY OKRES OBSERWACJI WYNOŚIŁ 28 DNI OD ZAKOŃCZENIA PODAWANIA LEKU, DODATKOWO JEDNO Z BADAŃ PRZEPROWADZONE ZOSTAŁO W POPULACJI ZDROWYCH OCHOTNIKÓW [1]-[3], ZDECYDOWANO O WŁĄCZENIU DO NINIEJSZEJ ANALIZY KLINICZNEJ RÓWNIEŻ WYNIKÓW BADAŃ, W KTÓRYCH OCENIANO EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNĄ NITYZYNONU PODAWANEGO W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH. TAKIE PODEJŚCIE POZWOLI NA OKREŚLENIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I DŁUGOTERMINOWEGO PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU STOSOWANEGO W POSTACI KAPSUŁEK TWARDYCH, A WYKAZANA W RANDOMIZOWANYM BADANIU KLINICZNYM [1]-[3] BIORÓWNOWAŻNOŚĆ OBYDWU FORM PODAWANIA LEKU POZWOLI PRZENIEŚĆ PONIŻSZE WYNIKI NA STOSOWANIE NITYZYNONU W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ.

5.5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W PORÓWNIANIU 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) [16]-[17], 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 nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat formy podania nityzynonu – początkowo był stosowany jako rekrytalizowana forma nityzynonu, następnie jako komercyjny produkt leczniczy [16]. Uwzględniając fakt, że badanie obejmowało chorych urodzonych pomiędzy lutym 1984 roku a lutym 2004 roku, można założyć, że nityzynon stosowany był w formie kapsułek twardych [Komisja Europejska (ang. *European Commission*; EC) zatwierdziła stosowanie nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®) w postaci zawiesiny doustnej w analizowanym wskazaniu dopiero w czerwcu 2015 roku [227]].

Szczegółowe wyniki ww. badania przedstawiono w Aneksie rodz. 15.7. Natomiast poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników.

5.5. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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 tyrozinemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



5.5.1. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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)

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (nierandomizowane) [16]-[17], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych 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 w postaci kapsułek twardych podawany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) w zakresie redukcji występowania:

- **hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozinemią 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 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), $p < 0,0001$,
 - 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), $p < 0,0001$.

W przypadku porównania nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych 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 w postaci kapsułek twardych 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.

Nityzynon w postaci kapsułek twardych 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, zmniejszył ryzyko wystąpienia:

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

5.5. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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 tyrozinemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



Podanie nityzynonu w postaci kapsułek twardych 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 w postaci kapsułek twardych 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 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% ($p < 0,05$) [16]-[17].

Nityzynon w postaci kapsułek twardych 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 w postaci kapsułek twardych równocześnie z dietą, ale podanego po raz pierwszy po 30. dniu życia, zmniejszał ryzyko wystąpienia:

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

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych 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 postaci kapsułek twardych.

W ocenie profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety analizowano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono jednak ogółem dla całej populacji biorącej udział w badaniu [16]-[17], dlatego też analiza w zakresie różnicy w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy uwzględnionymi grupami nie jest możliwa.

W trakcie badania [16]-[17] odnotowano następujące zdarzenia 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 [16],
- 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 [16].

5.6. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I [8]-[15].

Szczegółowe wyniki ww. badania przedstawiono w Aneksie rodz. 15.8. Natomiast poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników badania rejestracyjnego *NTBC Study* [8]-[15].

5.6.1. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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 [8]-[12] oraz uzupełniającej [13]-[15], w których analizowano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci

5.6. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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).



6.1. Wstęp do omówienia badań o niższej wiarygodności.

kapsułek twardej 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 podawanym w postaci kapsułek twardej** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8] 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 podawanym w postaci kapsułek twardej** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13] 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 podawanym w postaci kapsułek twardej** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:
 - 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 podawanym w postaci kapsułek twardej** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:
 - 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 terapia 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 podawanym w postaci kapsułek twardych** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:
 - 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 podawanym w postaci kapsułek twardych** – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:
 - 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 [8];
- **prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:
 - 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**

5.6. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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).



6.1. Wstęp do omówienia badań o niższej wiarygodności.

latach terapii nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych – faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8]:

- 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 [8] 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 podawanym w postaci kapsułek twardych** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:
 - 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. miesiąca życia i trwało ono 2,5 roku doświadczył łagodnej formy porfirii, która ustąpiła po 9 dniach [8];
- **prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych** – faza uzupełniająca badania o akronimie *NTBC Study* [13]:
 - 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 [8] 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 [13] 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 [8], [13];
- **w zakresie wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych**
 - w fazie głównej badania [8] jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych 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 tyrozynemii typu I (HT-1); również trombocytopenia definiowana poziomem płytek krwi równym 30×10^9 lub niższym (3 pacjentów) została zakwalifikowana do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych; odnotowano również 3 przypadki drgawek, które zostały zakwalifikowane do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak w ocenie autorów badania nie były one związane z zastosowanym leczeniem;
 - w fazie uzupełniającej badania [13] 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: złuszczające 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 zdarzeń niepożądanych**
 - najczęściej raportowanym zarówno w fazie głównej [8], jak i uzupełniającej [13] badania o akronimie *NTBC Study*, ciężkim zdarzeniem niepożądanym była niewydolność wątroby; w fazie głównej badania [8] odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego; doszło również do 7 przeszczepów wątroby; w fazie uzupełniającej badania [13] stwierdzono 11 przypadków

5.6. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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).



6.1. Wstęp do omówienia badań o niższej wiarygodności.

złośliwego nowotworu wątroby, 10 przeszczepów wątroby, 8 przypadków nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby; pozostałe odnotowane w fazie uzupełniającej [13] badania o akronimie *NTBC Study* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie o **niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pediatrycznych pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1)** [4]-[6], [3], które omówiono w rozdziale 5.3. W zidentyfikowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych odszukano również jedno nierandomizowane badanie z grupą kontrolną, w którym oceniano biorównoważność podania doustnego nityzynonu w postaci roztworu i kapsulek, w populacji zdrowych ochotników [7], opisane w rozdziale 5.4. Dodatkowo zidentyfikowano 104 badania o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania nityzynonu (wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny/ białka, lub brak informacji o stosowanej diecie) w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). **W żadnym z 104 uwzględnionych badań o niższej wiarygodności nie podano informacji o tym, że lek stosowany był w postaci zawiesiny doustnej.** Zdecydowano jednak o przedstawieniu wyników wyżej wymienionych badań z uwagi na fakt, że dostarczają one informacji na temat skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa nityzynonu w analizowanej populacji. Dwa z badań o niższej wiarygodności tj.: badanie nierandomizowane z grupą kontrolną [16]-[17] omówione zostało szczegółowo w rozdziale 15.7, a podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w rozdziale 5.5. oraz badanie o akronimie *NTBC Study* (bez grupy kontrolnej; rejestracyjne) [8]-[15] omówione zostało szczegółowo w rozdziale 15.8, a podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w rozdziale 5.6. Pozostałe 102 badania kliniczne włączono i omówiono w ramach niniejszego rozdziału. Wśród nich uwzględniono:

- 2 nierandomizowane, prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną: [59]–[60], [64],
- 1 eksperymentalne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie krzyżowym dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [68]–[69],

- 1 obserwacyjne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie równoległym dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [67],
- 10 prospektywnych badań opisowych, bez grupy kontrolnej (opisanych w 13 referencjach): [18]–[19], [53], [54]–[55], [56], [57]–[58], [61], [62], [63], [65], [66],
- 30 badań retrospektywnych (opisanych w 33 referencjach): [20], [21]–[22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]–[29], [30], [31]–[32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52],
- 58 opisów przypadków (opisanych w 59 referencjach): [70]–[128].

Badanie [18]–[19] oceniało zastosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1) i zostało szczegółowo omówione w rozdziale 15.9, a podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w rozdziale 7.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Badania o niższej wiarygodności - prospektywne

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono i omówiono w niniejszym rozdziale 9 prospektywnych badań opisowych bez grupy kontrolnej [53], [54]–[55], [56], [57]–[58], [61], [62], [63], [65], [66], 2 badania prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną, którą stanowiły osoby, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I [59]–[60], [64], 1 obserwacyjne, prospektywne badanie bez randomizacji dotyczące porównania nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [67] oraz 1 eksperymentalne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie krzyżowym dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [68]–[69] (wyniki badania opublikowano jedynie na stronie rejestru badań klinicznych).

Autorzy przeanalizowali możliwość wykonania meta-analizy proporcji dla 9 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, jak i meta-analizy wyników dwóch badań obserwacyjnych z grupą kontrolną 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 odnalezionych w trakcie przeglądu medycznych baz danych badaniach prospektywnych [53]– [69], dotyczących stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (lub brak informacji o stosowanej diecie) 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 [53]–[66]. 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 [53]. Nityzynon okazał się skuteczny w odniesieniu do normalizacji wyników testów laboratoryjnych charakterystycznych dla dziedzicznej tyrozydemii typu I [53]. Ważnym aspektem poruszonym w grupie badań prospektywnych o niższej wiarygodności był wpływ poziomu tyrozyny na rozwój psychomotoryczny, w tym rozwój mentalny pacjentów. W badaniu [56] 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 [57]–[58] 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 [59]–[60] wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia mentalnego w populacji pacjentów podanych terapii nityzynonem w porównaniu do osób zdrowych. W badaniu [54]–[55] 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. Z kolei wyniki badania [64] wykazały, że przebieg tyrozydemii typu I oddziałuje na stopień IQ, zdolności wykonawcze i poznanie społeczne (ang. *social cognition*) chorych (należy jednak zaznaczyć, że analizowana grupa chorych nie była homogeniczna), w związku z tym sama kontrola IQ nie jest wystarczającym narzędziem pozwalającym na monitorowanie zdolności poznawczych pacjentów. Obserwacje przeprowadzone w ramach badania [65] wskazały, że aby zapobiec formowaniu bursztynyloacetonu, średnie stężenie nityzynonu we krwi powinno wynosić co najmniej 35 μM . W badaniu [66]

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 zdarzeń niepożądanych [53], [57]-[58], [62]. W badaniu [54]-[55] u jednego pacjenta leczonego nityzynonem stwierdzono mocno rozbudowane zmiany wątroby, które w ciągu 6 miesięcy zdiagnozowano, jako guzki związane z marskością wątroby. W badaniu [57]-[58] 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 [61] u jednego pacjenta stwierdzono zgon spowodowany ostrą niewydolnością wątroby, niekontrolowaną koagulopatią oraz posocznicą, a u innego pacjenta, odnotowano 2 epizody porażenia nerwu twarzewego. Wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane zostały jednak ocenione jako niezwiązane z terapią nityzynonem stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [62] autorzy wykazali, iż w grupie pacjentów z tyrozynemią typu I poddanych terapii nityzynonem nie stwierdzono żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z funkcjonowaniem oka pomimo niskiej zgodności z dietą niskotyrozynową 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 zdarzeniom niepożądanym, które prawdopodobnie mogą być wywołane wysokim poziomem tyrozyny. Dodatkowo w badaniu [63] stwierdzono brak interakcji nityzynonu z innymi lekami. W badaniach [56],[59], [60], [64], [65] nie analizowano profilu bezpieczeństwa nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Badania o niższej wiarygodności - retrospektywne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach informacji odnaleziono 30 retrospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 33 referencjach) [20]-[52], dotyczących stosowania nityzynonu, 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).**

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 [20]-[52] 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 tyrozinemii 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 [36]. Dodatkowo w badaniu [20] 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 [23], 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 [24] 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 [25] 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 [38] 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 tyrozinemię typu I poddanych terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [21]-[22] 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 [20] 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 [21]-[22] autorzy są dalecy od wysuwania jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozinemii typu I na rozwój neuropsychologiczny pacjentów, ze względu na zbyt małą populację włączoną do badania. Z kolei Autorzy badania [48] wskazują, że u niektórych pacjentów z tyrozinemią typu I leczonych nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie białka istnieje ryzyko opóźnienia rozwoju oraz upośledzenia funkcji poznawczych.

Ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego jednocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w dziedzicznej tyrozinemii typu I przeprowadzona na podstawie odnalezionych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych [20]-[52] wykazała występowanie takich

zdarzeń 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, czy przemijające oczne, bądź skórne zdarzenia niepożądane. Należy również pamiętać, że niezależnie od terapii nityzynonem pacjenci cierpiący na tyrozynemię typu I znajdują się w grupie ryzyka zachorowania na raka wątrobowo-komórkowego [49].

Badania o niższej wiarygodności – opisy przypadków

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 58 opisów przypadków (opisanych w 59 referencjach) [70]-[128] 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 [70]-[128] 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 [73], [116],
- 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 [75],
- nityzynon jest zalecany w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, nawet jeśli jest to tylko i wyłącznie leczenie paliatywne [79],
- nityzynon podawany doustnie wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny może wpływać na podwyższony poziom koproporfiryny i jej izomerów w moczu [80],
- nityzynon jest skutecznym lekiem w terapii polineuropatii występujących w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I [83],
- 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 [89],

- 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 [96],
- nityzynon może być przyjmowany z innymi lekami, jednak decyzja dotycząca włączenia do terapii innych leków może być podjęta jedynie przez lekarza prowadzącego [63],
- nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny może zapobiegać rozwojowi kardiomiopatii występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [107],
- nityzynon jest skuteczny w leczeniu dysfunkcji kanalików nerkowych występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [127]-[128].

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykonanej na podstawie odnalezionych opisów przypadków [70]-[128] oprócz wniosków zgodnych z tymi uzyskanymi w analizie głównej oraz prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych, stwierdzono dodatkowo, że:

- oczne zdarzenia 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 [76],
- terapia nityzynonem nie wpływa na poziom stężenia kwasów żółciowych, które z kolei mogą odpowiadać za wystąpienie skórnych zdarzeń 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 [78],
- za wystąpienie części zdarzeń 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 [86],
- opis dwóch przypadków wskazuje na bezpieczeństwo stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny podczas ciąży, zastosowanie leku nie wpływało negatywnie na jej przebieg, a urodzone dzieci rozwijały się prawidłowo podczas roku obserwacji [109], [112].

Opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I dotyczące populacji polskiej wykazały, iż nityzynon jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa [81], [91], [97]. Należy jednak dodać, że w nielicznych przypadkach obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie, co najczęściej wynika z ciężkich zaburzeń funkcjonowania wątroby [91].

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować o skuteczności klinicznej terapii nityzynonem w postaci kapsułek twardych 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 tyrozydemią typu I (HT-1) [18]-[19]. 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 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 w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne ([16]-[17]) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem samej diety. Badanie [18]-[19] zostało zidentyfikowane dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, w których podobnie jak w niniejszym opracowaniu jego wyniki przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

Szczegółowe wyniki ww. badania przedstawiono w Aneksie rodz. 15.9 Natomiast poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników.

Podsumowując wyniki badania [18]-[19] można stwierdzić, iż jak najwcześniejsze 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 [18]-[19] 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 (w postaci zawiesiny doustnej i tabletek twardej), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa nityzynonu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o zdarzeniach 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 (URPLWMIPIB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin[®] (zawiesina doustna) [132]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na mechanizm działania, nityzynon zwiększa stężenia tyrozyny u wszystkich pacjentów leczonych nityzynonem. Dlatego częste są związane z podwyższonym stężeniem tyrozyny działania niepożądane dotyczące oka, takie jak zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oka. Inne częste działania niepożądane obejmują trombocytopenię, leukopenię i granulocytopenię. Złuszczające zapalenie skóry może występować niezbyt często. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne działania niepożądane, uporządkowane wg klasyfikacji układów i narządów *MedDRA* i bezwzględnej częstości występowania. Opierają się one na danych z badań klinicznych oraz stosowania po wprowadzeniu do obrotu. 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 21. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych [132].

Układ narządów <i>MedDRA</i>	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia
	Niezbyt często	leukocytoza
Zaburzenia oka	Często	zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka
	Niezbyt często	zapalenie powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, świąd
Badania diagnostyczne	Bardzo często	podwyższone stężenia tyrozyny

Opis wybranych działań niepożądanych

Leczenie nityzynonem prowadzi do podwyższonego poziomu tyrozyny. Podwyższony poziom tyrozyny wiąże się z działaniami niepożądanymi związanymi z okiem takimi jak zmętnienie rogówki i zmiany hiperkeratotyczne. Ograniczenie podaży tyrozyny i fenyloalaniny w diecie powinno ograniczyć toksyczność związaną z tym typem tyrozynemii przez obniżenie poziomu tyrozyny. W badaniach klinicznych granulocytopenia była ciężka ($<0,5 \times 10^9/l$) jedynie niezbyt często i nie wiązała się z zakażeniami. Działania niepożądane wpływające na zaburzenia krwi i układu chłonnego wg klasyfikacji układów i narządów *MedDRA* ustępowały podczas dalszego leczenia nityzynonem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na dzieciach i młodzieży, ponieważ stwierdzono, że leczenie nityzynonem należy rozpoczynać niezwłocznie po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Z danych uzyskanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu nie wynika, aby profil bezpieczeństwa był różny w różnych podgrupach dzieci i młodzieży lub różny od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

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.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania nityzynonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Orfadin nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania nityzynonu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nityzynon przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały niepożądane działania leku u młodych w okresie pourodzeniowym wywołane kontaktem z lekiem przez mleko. W związku z tym matki przyjmujące nityzynon nie mogą karmić piersią, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu nityzynonu na płodność.

Europejska Agencja Leków (EMA) [133], [149]

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Orfadin® [133]

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.

Leczenie produktem Orfadin® powoduje zwiększenie stężenia tyrozyny we krwi (z powodu mechanizmu działania leku). Takie działanie niepożądane obserwuje się u więcej niż jednego pacjenta na 10. Częstymi objawami są również: małopłytkowość, leukopenia, granulocytopenia, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt i ból oczu. Wiele z tych działań niepożądanych może być wynikiem wysokiego stężenia tyrozyny spowodowanego złym odżywianiem się pacjenta.

Poniższe informacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oparte są na zastosowaniu nityzynonu w postaci kapsułek twardej.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Orfadin® - Dyskusja naukowa [149]

Na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono opracowanie [149], 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 [149] analiza bezpieczeństwa została oparta o dane pochodzące z:

- badania o akronimie *NTBC Study* (badanie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej [8]- [15],
- 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* [8]-[15]. 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 ekspozycję na lek.

Tabela 22. 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 [149].

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 23. 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 [149].

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					
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%)	-
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 zdarzeń niepożądanych określonych jako niezwiązane z zastosowaną terapią.

Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia 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 [149].

Grupa układowo-narządowa według WHO Zdarzenia 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%)	-	-	-	-

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.

Grupa układowo-narządowa według WHO Zdarzenia 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%)	-	-	-	-
Nieżyt żołądka	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,5%)	-	-	-	-
Krew w stolcu	-	-	1 (0,4%)	-	-
Odbarwienie zębów	1 (0,5%)	-	-	-	-
Zaburzenia funkcjonowania wątroby i przewodu żółciowego					
Wzrost poziomu alfa-fotoproteiny	-	-	-	-	2 (0,6%)
Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	-	-	2 (0,8%)	-	-
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	-	-	1 (0,4%)	-	-
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 zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem nityzynonem wystąpiły jedynie w pojedynczych przypadkach.

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

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie zdarzenia 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 [149].

Grupa układowo-narządowa według WHO Zdarzenia 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					
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 [134], [135], [136].

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w ulotce informacyjnej FDA [134] 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 tyrozydemią 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 [134].

Tabela 26. Najczęściej występujące działania niepożądane w badaniu otwartym bez grupy kontrolnej, N=207 [134].

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%
	Leukpenia	3%
	Granulocytopenia	3%
	Porfiria	1%
	Krwawienie z nosa	1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	1%
	Złuszczające zapalenie skóry	1%

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	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 [134].

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 hiperkeratocytycznych na podeszwach stóp i dłoniach [134].

Dodatkowo w czerwcu 2016 roku na stronach FDA opublikowano ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia wysokiego stężenia tyrozyny w osoczu krwi podczas stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, kapsułki) [136].

Na stronach FDA zidentyfikowano również podsumowanie przeglądu dotyczącego nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej [135]. Przedstawione w nim dane dotyczące bezpieczeństwa podkreślają, że w przeprowadzonym badaniu biorównoważności (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej vs nityzynon w postaci kapsułek - [1]–[3]) oraz w badaniu oceniającym smak i smakowitość nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej ([4]–[6]) nie obserwowano żadnych istotnych z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania zdarzeń niepożądanych. W szczególności, nie odnotowano żadnych zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przypadków przerwania stosowania leku, jak również żadnych nowych zdarzeń z zakresu bezpieczeństwa podczas stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej [135].

Dane postmarketingowe [141], [149]

Dokument nr 2004 010 479 (dostarczony przez Zamawiającego niniejsze opracowanie) [141]. Poniższe dane zostały zawarte w opracowaniu [149], jak również zostały dostarczone autorom niniejszego opracowania przez Zamawiającego (firmę Swedish Orphan International AB).

Dokument 2004 010 479 [141] wykorzystany w opracowaniu [149] 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 [8]), a następnie długiego okresu obserwacji, w trakcie którego obserwowano pacjentów przyjmujących nityzynon. Dane te poszerzono o przypadki zdarzeń niepożądanych zgłaszanych spontanicznie przez indywidualnych pacjentów niebiorących udziału w badaniu klinicznym o akronimie *NTBC Study* (faza główna [8]). Raporty dotyczące profilu bezpieczeństwa nityzynonu dostarczano do Swedish Orphan International AB w równych, półrocznych odstępach czasu. Ciężkie zdarzenia 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 27. Liczba pacjentów, czas trwania terapii, wiek rozpoczęcia terapii oraz średnia dawka nityzynonu [141].

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 utracono 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 28. Przyczyny wystąpienia zgonu – liczba i odsetek pacjentów [141].

Przyczyna zgonu	Liczba i odsetek pacjentów N= 44
Niewydolność wątroby	24 (54,6%)
Złośliwy nowotwór wątroby	5 (11,4%)

Przyczyna zgonu	Liczba i odsetek pacjentów N= 44
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 29. Przyczyny przeszczepu wątroby – liczba i odsetek pacjentów [141].

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 miesiące, zakres: 2 dni – 90,7 miesiące). **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 [141], [149]. W przypadku 69% pacjentów, u których nie zdiagnozowano nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz 11% osób,

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



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 zdarzenia niepożądane inne niż niewydolność wątroby, nowotwory czy przeszczep wątroby

Tabela 30. Częstość (liczba) występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie: 1991 rok - 31 grudnia 2001 roku oraz 1 stycznia 2002 roku - 31 grudnia 2003 roku [141].

Grupa układowo-narządowa według WHO Zdarzenia niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	1991 – 31.12.2001		1.01.2002 – 31.12.2003		Razem	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia 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
Hiperkinezja	-	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	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia	-	1	-	-	-	1
Hipertyrozynergia	-	1	-	1	-	2
Nowotwory						
Złośliwy nowotwór mózgu	1	-	-	-	1	-
Nowotwór wątroby	13	-	2	-	15	-
Złośliwy nowotwór wątroby	22	-	2	-	24	-

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Grupa układowo-narządowa według WHO Zdarzenia niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	1991 – 31.12.2001		1.01.2002 – 31.12.2003		Razem	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane
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
Zapalenie 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
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						

8.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych



Grupa układowo-narządowa według WHO Zdarzenia niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	1991 – 31.12.2001		1.01.2002 – 31.12.2003		Razem	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane
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 zdarzeń niepożądanych raportowano w przypadku 142 pacjentów. Ciężkie zdarzenia 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 nieznanego przyczyny; marskość wątroby; niewydolność wątroby; nowotwór wątroby; złośliwy nowotwór wątroby; chłoniak złośliwy; krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego; posocznica; infekcje; trombocytopenia; porfiria; profilaktyczny przeszczep wątroby.

Inne zdarzenia niepożądane niezaliczone do grupy ciężkich zdarzeń 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 zdarzeń niepożądanych.

Raport Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [137]

Na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono przegląd zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon). Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych zgłoszono do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* 13 razy, a były to zdarzenia takie jak: zapalenie rogówki (5 przypadków), opóźnienie rozwoju (2 przypadki), zmiany w obrębie wątroby (1 przypadek), próchnica zębów (1 przypadek), podwyższony poziom aminokwasów (8 przypadków), obniżony poziom aminokwasów (1 przypadek), zaburzenia wzrostu (1 przypadek), rak wątrobowokomórkowy (2 przypadki), osłabione zdolności psychomotoryczne (1 przypadek), mioklonie (1 przypadek), upośledzenie umysłowe (5 przypadków), egzema (1 przypadek), przeszczep wątroby (4 przypadki).

Health Canada, Thompson Micromedex®, URLP

Na stronach internetowych: *Thompson Micromedex®* (www.micromedex.com), *Health Canada*, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), 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

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

W opracowaniu [138] przedstawiono informacje dotyczące wystąpienia zdarzeń 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 wywoływany przez terapię opartą na nityzynie 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 zdarzeniami 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 zdarzeń niepożądanych.

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

W opracowaniu [139] znajdują się informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu u 5 pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I opisanych w publikacji [10]. Autorzy potwierdzają, iż u pacjentów nie stwierdzono żadnych przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z interwencją ocenianą w niniejszym opracowaniu.

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

W opracowaniu [140] przedstawiono między innymi profil bezpieczeństwa stosowania terapii opartej na samej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz diecie i nityzynie podawanym w początkowej dawce równiej 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* [15]. 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 uwydatnionymi 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 zdarzenia niepożądanego, a dziedziczną tyrozydemią typu I oraz zastosowaną terapią.

Opisy przypadków

[142] 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 tyrozydemię 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.

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

Przedstawione w opisie przypadku informacje dotyczą wystąpienia problemów z rogówką u 17. letniego pacjenta z tyrozydemią 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 tyrozydemii typu I może powodować zmianę fenotypu choroby, dając objawy charakterystyczne dla tyrozydemii typu II takie jak zmiany oczne.

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

Opis przypadków dwóch pacjentów z tyrozydemią 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 tyrozydemię typu I.

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

Opis przypadku dotyczy bezpieczeństwa stosowania nityzynonu podczas ciąży. Pacjentka, u której zdiagnozowano tyrozyneię typu I rozpoczęła leczenie nityzynonem w wieku 2,5 lat. Podczas ciąży przyjmowała nityzonon 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 hipertyrozyneią (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.

[146] 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 (głównie w postaci tabletek twardych) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I, przeprowadzona na podstawie okresowych raportów PSUR z lat 1997-1998, 1999 i 2000-2001 [149], informacji odnalezionych na stronach FDA [134]-[136], wyników badania postmarketingowego [141], [149] oraz raportu odnalezionego na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [137] wykazała, iż raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaną terapią (działaniami niepożądanymi) były: anemia, trombocytopenia, złuszczone zapalenie skóry, granulocytopenia, leukocytoza, leukopenia czy oczne zdarzenia niepożądane: zapalenie brzegów powiek, spojówek, rogówki, ból oka, zmętnienie rogówki oraz światłowstręt. Należy jednak dodać, iż większość wymienionych zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy prawdopodobnie związanej z zastosowaniem nityzynonu nie przekraczała 1% populacji poddanej analizowanej terapii.

Ciężkie zdarzenia 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 [133], [134], [141], [149]. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wymienione zarówno w okresowych raportach PSUR z lat 1997-1998, 1999 oraz 2000-2001 [149], jak i w badaniu postmarketingowym [141], [149] 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 [141], [149].

W opracowaniu [138] 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 [139] 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 [140] nie wykazano żadnego zdarzenia 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 uwydawnionymi guzkami wątroby, będących przesłanką do wykonania przeszczepu wątroby. Jednak należy podkreślić, iż pacjenci ci zostali zdiagnozowani i rozpoczęli terapię w późniejszym wieku. Autorzy opracowania [140] podają również informacje dotyczące wystąpienia ocznych zdarzeń 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 [142], [143], zwiększonego ryzyka infekcji *Streptococcus pneumoniae* dzieci [144], zapalenia żołądka i jelit oraz kryzysu neurologicznego [146]. Dodatkowo na podstawie badania Garcia Segarra i wsp. 2012 [145], dotyczącego stosowania nityzynonu u kobiet podczas ciąży nie stwierdzono negatywnego wpływu tego leku na płód.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu (głównie w postaci kapsułek twardych) była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej, jak i pochodzącymi z pozostałych badań o niższej wiarygodności i wykazała, że zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem (działania



niepożądane) w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią. Zatem, można wnioskować, iż lek jest dobrze tolerowany w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I (HT-1).

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

9.1. WSTĘP

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 7 opracowań (badań) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu (głównie w postaci kapsułek twardej) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I:

- przeglądy systematyczne [147], [152], [153],
- raporty oceny technologii medycznych (HTA): [148], [149], [150], [151].

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 15.11.

9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [147]-[153], dotyczące analizowanej technologii lekowej. Jakość zidentyfikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR oceniono jako umiarkowaną (8 punktów) w przypadku przeglądu systematycznego [152] oraz jako niską (3 punkty) w przypadku opracowań [147] i [153].

Autorzy żadnego z opracowań wtórnych nie odnieśli się do zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej. Wynika to najprawdopodobniej z braku opublikowania wyników badań

w których lek stosowany był w postaci zawiesiny w postaci pełnotekstowych referencji. Jak dotąd (marzec 2018 roku) wyniki badań w których stosowano nityzynon w postaci zawiesiny doustnej przedstawione są jedynie na stronach rejestrów badań klinicznych [2], [5].

W opracowaniach wtórnych omówiono wyniki nierandomizowanego badania klinicznego, w którym **wykazano biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek. Autorzy opracowań wtórnych podkreślają, że opracowanie nityzynonu w postaci płynnej stanowiłoby duże ułatwienie w dawkowaniu leku w populacji pediatrycznej** [147], [151].

We wszystkich 7 opracowaniach (badaniach) wtórnych [147]-[153] wykazano, iż terapia oparta na nityzynonie w postaci kapsułek twardych stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa:

- prawdopodobieństwa przeżycia,
- prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu wątroby,
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wywołanego niewydolnością wątroby.

Stwierdzono również, iż **nityzynon** stosowany w formie kapsułek twardych **podawany w trakcie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest skuteczny w terapii zarówno ostrej, jak i przewlekłej niewydolności wątroby występującej w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I**. Wskazano również **istotną rolę leku w prewencji nowotworu wątrobowo-komórkowego**. Zwrócono również uwagę na fakt, iż **stosowanie nityzynonu w dziedzicznej tyrozynemii typu I pozwala wyeliminować ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego**. Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynonem, a jego skutecznością [147]-[153].

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykazano, iż najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie stosowania nityzynonu w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny są oczne zdarzenia niepożądane takie jak: katarakta, zapalenie spojówek, zapalenie rogówek, brzegów powiek, zmętnienie rogówki, ból oka czy światłowstręt. Autorzy podkreślają jednak, iż większość z wymienionych ocznych zdarzeń niepożądanych ma najprawdopodobniej związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym z nieprawidłowo kontrolowanej diety [147]-[153].

Zawarte we wszystkich 7 publikacjach [147]-[153] informacje dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w formie kapsułek twardych 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 podawanego w postaci kapsułek twardych dokonano na podstawie tego samego badania o niższej wiarygodności, a mianowicie badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15]. W publikacjach [149], [150], [151], 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 [150] włączono badania Spira J, et. al. [141], Arora N., i wsp. [23], McKiernan P.J, i wsp. Masurel-Paulet A., i wsp. [20], Santra S., i wsp. [24], które również zostały włączone do niniejszej analizy klinicznej.

Na podstawie informacji płynących z opracowań (badań) wtórnych można wnioskować o skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I. Lek ten stosowany z odpowiednio zbilansowaną dietą ograniczającą podaż określonych protein do organizmu chorego może zmniejszyć ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego czy kryzysu porfiryicznego, charakterystycznych dla przebiegu dziedzicznej tyrozydemii typu I. Nityzynon jest również dobrze tolerowany, a najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane dotyczą oczu i w większości przypadków ustępują samoistnie po zaostreniu diety ograniczającej spożycie tyrozyny. Wyniki nierandomizowanego badania klinicznego potwierdzają biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek. Autorzy badań wtórnych podkreślają potrzebę opracowania płynnej formy leku, która stanowiłaby duże udogodnienie w dawkowaniu w grupie najmłodszych pacjentów, stanowiących duży odsetek chorych na dziedziczną tyrozydemię typu I.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej (produkt leczniczy Orfadin[®]) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) w porównaniu do zastosowania nityzynonu w formie kapsułek twardych.

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 -

bursztynyloacetoocianu, który jest czynnikiem bezpośrednio uszkodzającym wątrobę i nerki. Tyrozynemia typu I w związku z narządowym pochodzeniem objawów zwana jest również tyrozynemią wątrobowo-nerkową [219].

Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń, [222], [225] (w niektórych źródłach podaje się 1:100 000 - 1:200 000 [97], [166], [224] lub 1:100 000 - 1:120 000 [223]). Częstotliwość występowania tyrozynemii typu I jest znacznie większa niż oczekiwana w dwóch regionach świata: w Norwegii i Finlandii, gdzie częstość występowania choroby wynosi 1:60 000 [166], [173], [223] 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 [222].

Preparaty nityzynonu w Polsce w 2014 roku przyjmowało 15 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I [242]. Dane z roku 2014 roku wskazują, że w Polsce średnia wieku pacjentów przyjmujących nityzynon wynosi 12,5 roku (zakres 3 do 21 lat), co pokazuje, że grupa chorych wymagających leczenia tym preparatem obejmuje głównie populację pediatryczną (obliczone na podstawie uzyskanych danych kwestionariuszowych dostarczonych przez Zamawiającego). Z kolei według danych dostarczonych od Zamawiającego (dane aktualne na 2016 rok) w Polsce 15 osób z tyrozynemią typu I stosuje nityzynon (produkt leczniczy Orfadin®).

Rokowania dotyczące chorego na tyrozynemię 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. [240], [239]. **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 zdarzeń niepożądanych.**

Metody postępowania w dziedzicznej tyrozynemii typu I w większości krajów są takie same. Pierwszym krokiem po zdiagnozowaniu tyrozynemii 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 [240]. Innym rozwiązaniem mającym na celu leczenie pacjenta z tyrozynemią 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 bursztynyloacetonu. W związku z faktem, iż tyrozyna rozkładana jest też w nerkach, gdzie również brakuje hydrolazy fumaryloacetoctanu, 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 [240]. Najnowszym sposobem walki z tyrozyneią jest **farmakologiczne zahamowanie powstawania bursztynyloacetonu**. Terapia ta opiera się na substancji czynnej o nazwie **nityzynon** dostępnej na rynku początkowo pod nazwą NTBC, a obecnie w postaci produktu leczniczego Orfadin®. Lek ten dostępny jest w postaci kapsułek twardych jak również od niedawna w postaci zawiesiny doustnej [132]. Nityzynon hamuje metabolizm tyrozyny na samym początku szlaku (blokada dwuoksygenazy hydroksylfenylopirogronianiu), uniemożliwiając gromadzenie się produktów pośrednich. **Na dzień dzisiejszy jest to jedyna farmakoterapia pozwalająca zmienić rokowania związane z przeżyciem pacjenta i poprawić jego jakość życia** [240].

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczną tyrozyneią typu I, ma na celu przede wszystkim zapobieganie objawom choroby. Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej 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. **Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon) jest jak dotąd jedyną zarejestrowaną, farmakologiczną opcją terapeutyczną stosowaną w dziedzicznej tyrozyneii typu I**, która zmniejsza objawy choroby. **Nityzynon w postaci kapsułek twardych** (wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) **jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego** [214], [215] **stanowi więc stosowaną praktykę kliniczną i z powyższego powodu wybrany został jako komparator dla technologii wnioskowanej.** W przypadku braku możliwości porównania efektywności klinicznej wnioskowanej technologii (nityzynon w postaci zawiesiny doustnej) z nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych planowano uwzględnienie w ramach analizy klinicznej badań oceniających biorównoważność analizowanych opcji terapeutycznych. Dodatkowo, w przypadku braku jakichkolwiek badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej planowano omówienie również badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci kapsułek twardych względem najlepszej dostępnej opieki wspomagającej (tzw. BSC, ang. *Best Supportive Care*) rozumianej w tym przypadku jako stosowanie diety eliminacyjnej

(ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę), co pozwoli wnioskować o skuteczności nityzynonu w analizowanej populacji pacjentów, przy uwzględnieniu wyników badań biorównoważności.

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 podawanego w postaci zawiesiny doustnej wraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią 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 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 ze względu na częstotliwość występowania **tyrozydemia typu I kwalifikowana jest do grona chorób ultrarzadkich**. Z tych względów nie zdecydowano o włączeniu do wyszukiwania słów kluczowych charakterystycznych dla jednostki chorobowej (analizowanej populacji), jak również formy podania leku, 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 lub nierandomizowanego badania klinicznego pozwalającego na porównanie nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej wraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny z nityzynonem stosowanym w formie kapsułek twardych wraz z dietą eliminacyjną. Nie odnaleziono również jakichkolwiek badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w formie zawiesiny doustnej. Odszukano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-001 dotyczące oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników [1]-[3] oraz jedno badanie o niższej wiarygodności (otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie Sobi.NTBC-002), w którym pacjenci pediatryczni z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I oceniali smak, akceptowalność i smakowitość (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej [3], [4]-[6] (doniesienie konferencyjne [3] dotyczyło też opisu badania randomizowanego [1]-[3]). Z uwagi na odnalezienie niewielkiej liczby prób klinicznych w których lek stosowany był w postaci zawiesiny, analizę kliniczną uzupełniono również wynikami nierandomizowanego badania z grupą kontrolną, w którym oceniano biorównoważność podania doustnego nityzynonu stosowanego w postaci roztworu i kapsułek, w populacji zdrowych ochotników [7]. Uwzględniając fakt, że powyższe badania nie miały na celu oceny skuteczności klinicznej i długoterminowego profilu bezpieczeństwa analizowanego leku, dodatkowo w

badaniu randomizowanym oceniano głównie parametry farmakokinetyczne po podaniu nityzynonu w populacji zdrowych ochotników, uznano za zasadne przedstawienie w niniejszej analizie klinicznej wyników badań oceniających efektywność kliniczną nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozinemii typu I.

Zidentyfikowano 103 badania o niższej wiarygodności oceniających skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (lub brak informacji o stosowanej diecie) w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I, opisanych w referencjach [8]-[17], [20]-[128] (w tym jedno badanie umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu stosowanego w formie kapsułek twardych z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [16]-[17]) 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 [18]-[19].

Badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-001 było otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym z grupami skrzyżowanymi (typu *non-inferiority*), mającym na celu wykazanie biorównoważności obydwu form podawania nityzynonu (w postaci zawiesiny doustnej vs kapsułki twarde). Ponieważ próba kliniczna nie miała na celu oceny skuteczności klinicznej, a jedynie ocenę parametrów farmakokinetycznych po podaniu obydwu form leku, przeprowadzona została w populacji zdrowych ochotników (mężczyzn), a niewielka liczba osób (N=12) analizowana w badaniu była wystarczająca do oceny założonych punktów końcowych. Przeprowadzona ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wykazała niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Sobi.NTBC-001 [1]-[3]. **Reprezentatywność populacji w odniesieniu do wyników oceny biorównoważności podania obydwu form nityzynonu jest wysoka** – ocenę parametrów farmakokinetycznych po podaniach leków przeprowadza się w populacji zdrowych ochotników, ważne jest również, aby każdy ochotnik uczestniczył w badaniu (czyli otrzymał badany lek) co najmniej 2 razy, z zachowaniem wystarczająco długich okresów wymywania [237], co zostało przeprowadzone w badaniu o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3]. Natomiast reprezentatywność interwencji oceniono wysoko, biorąc pod uwagę fakt, że dawka leków stosowana w badaniach oceny biorównoważności nie musi odpowiadać dawce terapeutycznej, jednak musi pozwalać na wiarygodną ocenę profilu stężeń w surowicy krwi. W oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonego wcześniej badania Hall i wsp. 2001 [7], uznano, że dawka 30 mg na dobę (w przybliżeniu 0,3-0,5 mg/kg masy ciała) jest wystarczająco efektywna aby określić stężenie nityzynonu w surowicy krwi w zaplanowanym okresie pobierania próbek krwi od pacjentów [1].

Badanie kliniczne o akronimie Sobi.NTBC-002 było otwartym, nierandomizowanym badaniem klinicznym jednoramiennym, w którym dzieci w wieku do 18 lat, z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I leczonej dotychczas nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardej, oceniały smak, akceptowalność i smakowitość (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej [3], [4]-[6]. W skali NICE jakość badania oceniono na 7 punktów. Reprezentatywność populacji w badaniu Sobi.NTBC-002 oceniono wysoko, ponieważ populację pacjentów stanowiły dzieci w wieku do 18 lat, z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I stosujące nityzynon w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Również reprezentatywność interwencji oceniono wysoko, ponieważ zastosowana w badaniu dawka nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej była zgodna z ustalonym wcześniej schematem leczenia nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardej, według zaleceń podanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132].

Badanie kliniczne Hall i wsp. 2001 było otwartym, nierandomizowanym badaniem klinicznym z grupą kontrolną, mającym na celu wykazanie biorównoważności podawania nityzynonu w postaci roztworu i kapsułek [7]. Ponieważ, podobnie jak badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3], badanie Hall i wsp. 2001 nie miało na celu oceny skuteczności klinicznej, a jedynie ocenę parametrów farmakokinetycznych po podaniu obydwu form leku, przeprowadzone zostało w populacji zdrowych ochotników (mężczyzn). W skali NOS badanie [7] uzyskało ocenę średnią. **Reprezentatywność populacji w odniesieniu do wyników oceny biorównoważności podania obydwu form nityzynonu jest wysoka**, gdyż, jak wcześniej wspomniano tego typu badania prowadzone są zawsze na zdrowych ochotnikach. Średnio oceniono natomiast reprezentatywność interwencji wnioskowanej, ponieważ w badaniu analizowano nityzynon podawany w postaci roztworu a nie zawiesiny doustnej, jednak uwzględniając fakt, że w przypadku obydwu form podania lek jest w postaci płynnej i dawkowany był zgodnie z zaleceniami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132], uznano za celowe uzupełnienie niniejszej analizy wynikami badania Hall i wsp. 2001 [7].

Badanie kliniczne [16]-[17] 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 [16]-[17] nie zidentyfikowano informacji określających rodzaj badania (*superiority/non-inferiority*). Ponadto, badanie cechowało się małą liczbą uczestników (poniżej 30 osób w poszczególnych grupach). W skali NOS badanie [16]-[17] uzyskało ocenę średnią. Badanie o

akronimie *NTBC Study* [8]-[15] (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 NICE jakość badania została oceniona na 8 punktów (faza główna [8]–[12]) i 7 punktów (faza uzupełniająca [13]–[15]).

W analizie klinicznej postanowiono przedstawić również wyniki badania opisanego w referencjach [18]-[19] oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozinemią 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 tyrozinemii 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 ([16]-[17]) umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu (w formie kapsułek twardych) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem zastosowania samej diety ograniczającej podaż wymienionych protein do organizmu chorego. Badanie [18]-[19] 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 NICE badanie uzyskało 6 punktów.

W badaniach klinicznych dotyczących nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny analizowana populacja objęła szeroką grupę pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I pochodzących z różnych regionów świata (Europa, USA, Japonia, Chile, Arabia Saudyjska, Australia i inne) – badanie o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] oraz mniejszą pochodzącą z obszaru cechującego się zwiększoną częstością występowania choroby, czyli z prowincji Quebec w Kanadzie – badanie [16]-[17]. W niniejszym opracowaniu uwzględniono również znaczną liczbę innych badań o niższej wiarygodności obejmujących populację pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. We wszystkich tych badaniach uwzględniono pacjentów z dziedziczną tyrozinemią 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 tyrozinemią typu I. Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 [3], [4]-[6] w którym oceniano nityzynon w formie zawiesiny doustnej przeprowadzone zostało w populacji pediatrycznej cierpiącej na dziedziczną tyrozinemią typu I, a więc w subpopulacji chorych wobec których płynna postać leku została opracowana, z uwagi na trudności w podawaniu kapsułek niemowlętom i małym dzieciom. **Podsumowując, badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze**

stosowania nityzynonu (również w postaci zawiesiny doustnej), 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® [132] zalecana dawka nityzynonu w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii 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 [16]-[17]) lub 0,8-1,2 mg/kg masy ciała (badanie NTBC Study [8]-[15]). Dodatkowo w każdym badaniu autorzy podkreślają indywidualny dobór dawki dla każdego pacjenta w zależności od poziomu bursztynyloacetonu w organizmie chorego, co jest zgodne z zaleceniami umieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® [132]. W badaniu o akronimie Sobi.NTBC-002 nityzynon w formie zawiesiny doustnej podawany był pacjentom zgodnie z wcześniej ustalonym na podstawie zaleceń w ChPL Orfadin® [132] dawkowaniem leku w postaci kapsułek twardych [3], [4]-[6].

Jak już wcześniej wspomniano, w obydwu badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania, w których stosowano nityzynon w postaci zawiesiny doustnej, nie oceniano skuteczności klinicznej ani długotrwałego profilu bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku. Wnioski dotyczące efektywności klinicznej nityzynonu oparte o wyniki badań w których lek stosowano w formie kapsułek twardych zostały przedstawione w dalszej części dyskusji.

Tyrozydemia typu I rozpoznawana jest zwykle w pierwszych miesiącach życia na podstawie objawów klinicznych, natomiast badania skriningowe noworodków pozwalają na jej wykrycie tuż po urodzeniu. Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej leczenie z zastosowaniem nityzynonu wraz z dietą eliminacyjną powinno być wdrożone natychmiast po postawieniu diagnozy [232], [243], [212]. Z powyższych powodów, **grupę pacjentów wymagających terapii nityzynonem stanowi głównie populacja pediatryczna (obejmująca również niemowlęta), w której stosowanie leku w postaci kapsułek stanowi duże utrudnienie**. Opracowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej jest odpowiedzią na zalecenia Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), które opracowały apel do producentów leków o tworzenie produktów leczniczych w postaci łatwej do podania w populacji pediatrycznej, w której preferowaną formą jest postać płynna leku [234], [235].

Przed wprowadzeniem płynnej formy leku, podawanie nityzynonu u najmłodszych pacjentów wymagało każdorazowego rozdrobnienia zawartości kapsułki i zmieszania jej z posiłkiem lub napojem. Taka forma podania utrudniała uzyskanie właściwej dawki leku i wiązała się z możliwością popełnienia błędów w dawkowaniu lub nieprzyjęcia pełnej dawki leku [229], [236], [233]. Z powyższych powodów

nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest wygodną formą podania szczególnie w przypadku pacjentów pediatrycznych i może prowadzić do zwiększenia odsetka chorych przyjmujących lek w prawidłowo dobranych dawkach, przyczyniając się tym samym do uniknięcia powikłań związanych z nieprawidłowo leczoną tyrozynią typu I.

Wyniki badania o akronimie Sobi.NTBC-001 wykazały biorównoważność nityzynonu podawanego w formie zawiesiny doustnej i kapsułek twardych podawanych na czczo. Przyjmowanie nityzynonu w formie zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem nie wpływa na biodostępność leku, ale zwalnia tempo jego wchłaniania [1]-[3]. Przyjęcie jednokrotnej dawki nityzynonu w dawce dobowej wynoszącej 30 mg, zarówno w postaci zawiesiny doustnej jak i kapsułek twardych jest dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. Wszystkie raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane charakteryzowało łagodne nasilenie, nie wystąpiły też zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania. Nie wykazano również istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych i wynikach EKG. Liczba pacjentów raportująca zdarzenia niepożądane w grupie przyjmującej lek w postaci płynnej i stałej nie różniła się istotnie statystycznie [1]-[3]. Powyższe wyniki zgodne są z uzyskanymi około 10 lat wcześniej wstępnymi danymi pochodzącymi z nierandomizowanego badania Hall i wsp. 2001, w którym wykazano biorównoważność i dobry profil bezpieczeństwa nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek [7].

W tym miejscu warto przypomnieć co oznacza definicja biorównoważności. Według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), biorównoważność oznacza brak znaczących różnic w biodostępności dwóch produktów leczniczych w miejscu ich działania, po podaniu tej samej dawki molowej w podobnych warunkach i odpowiednio zaprojektowanych badaniach [230]. Wykazanie biorównoważności stanowi podstawę do wnioskowania o terapeutycznej równoważności leków, czyli uzyskania takich samych efektów terapeutycznych w wyniku zastosowania porównywanych leków/form produktów leczniczych [231].

Z uwagi na fakt, że postać płynna leku zawiera te same substancje aktywne co kapsułki twarde, a obydwie formy podania są biorównoważne, można przyjąć, że **nityzynon podawany w formie zawiesiny doustnej charakteryzuje się taką samą efektywnością kliniczną co lek w formie kapsułek, a jego dodatkową zaletą jest wygodna forma podania zarówno w populacji pediatrycznej, jak również w grupie chorych, którzy mają problemy z przełykaniem.** Należy się spodziewać, że nowa forma leku będzie współistnieć z nityzynonem podawanym w postaci kapsułek twardych, dając w ten sposób zarówno lekarzom jak i pacjentom możliwość wyboru bardziej dogodnego sposobu podania. Należy również podkreślić, że dostępność leku w formie płynnej ułatwia dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta [229]. Nowa postać podania nityzynonu powinna

przyczynić się również do zmniejszenia zaangażowania rodziców/opiekunów najmłodszych pacjentów w przygotowywanie odpowiednich dawek leku.

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 wykazało, że nowa, płynna postać nityzynonu była dobrze lub bardzo dobrze akceptowana przez dzieci w wieku od 1 miesiąca do 5 lat (na podstawie opinii rodziców) oraz oceniana jako neutralna, dobra lub bardzo dobra w starszej grupie wiekowej (5-18 lat). Większość chorych oceniła, że chce nadal przyjmować preparat w postaci zawiesiny doustnej (za dzieci w wieku do 5 lat decyzję podejmowali rodzice). Nieliczni pacjenci którzy preferowali formę kapsułek należeli do starszej grupy wiekowej (12-15 lat), co wskazuje, że dopiero nastolatki nie mające już problemów z przełykaniem tabletek mogą preferować tę formę leku [3], [4]-[6]. Wyniki badania wskazują, że nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest bezpieczną, dobrze akceptowaną i dobrze tolerowaną przez pacjentów pediatrycznych formą podania leku. Truskawkowy smak zawiesiny został stworzony specjalnie z uwagi na preferencje smakowe najmłodszych dzieci [3], [4]-[6].

W poniższej części dyskusji przedstawiono wnioski dotyczące efektywności klinicznej nityzynonu oparte o wyniki badań, w których lek stosowano w formie kapsułek twardych.

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 przeszczepu wątroby, wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego czy kryzysu neurologicznego oraz w ocenie profilu bezpieczeństwa ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych. Należy również dodać, iż w badaniach uwzględniono również zastępcze punkty końcowe (surogaty) takie jak: ryzyko hospitalizacji wynikających z ostrych powikłań dziedzicznej tyrozynemii 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 tyrozynemią 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 [16]-[17], do którego włączono pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I pochodzących z prowincji Quebec w Kanadzie wskazują, iż **nityzynon w formie kapsułek twardych podawany 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 tyrozynią typu I przy wysokiej istotności statystycznej uzyskanych wyników ($p < 0,0001$), a także niezależnie od porównywanych grup. Nityzynon w formie kapsułek twardych 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 tyrozynią typu I.**

W odniesieniu do jakości życia pacjentów można również dodać, iż **nityzynon podawany w formie kapsułek twardych w przeciwieństwie do przeszczepu wątroby nie obniża zarówno krótko- jak i długookresowej jakości życia pacjenta** [90]. Pacjenci po przeszczepie wątroby wymagają długotrwałego leczenia immunosupresyjnego [223], muszą przejść okres rekonwalescencji, często niezbędna jest także zmiana stylu życia pacjenta [90]. 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 [223].

W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] (badanie rejestracyjne; przeprowadzone bez grupy kontrolnej) zarówno w fazie głównej [8]-[12], jak i uzupełniającej [13]-[15] wykazano, iż **terapia nityzynonem w formie kapsułek twardych oraz jednoczesne przestrzeganie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynią 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 połowy wykonany został skuteczny przeszczep wątroby, co z kolei zmniejszyło śmiertelność do około 5% [11]. W badaniu [18]-[19] 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 w formie kapsułek twardych 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 tyrozyonii typu I.**

Nityzynon w formie kapsułek twardych stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zmniejsza liczbę wykonywanych przeszczepów wątroby w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I. Należy zaznaczyć, iż przeszczep wątroby wykonany w dziedzicznej tyrozynemii 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 [90]. Głównym powodem przeprowadzania przeszczepów wątroby w analizowanej jednostce chorobowej jest wystąpienie: ostrej niewydolności wątroby, marskości wątroby lub samo podejrzenie rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. **Nityzynon w formie kapsułek twardych 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** [11]. Informacje te potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15], które wykazały, iż **terapia nityzynonem stosowanym w formie kapsułek twardych 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 w formie kapsułek twardych) 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** [172], [219]. Spadek ryzyka wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego w krótkiej oraz średniej perspektywie czasowej zauważany był głównie w grupie pacjentów, która rozpoczęła terapię nityzynonem w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przed ukończeniem 2. roku życia [11], [14]. W populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I z prowincji Quebec w Kanadzie biorącej udział w badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] 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 [220]. Z kolei w długookresowym badaniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I pochodzących z Francji u żadnego z uczestników, którzy rozpoczęli terapię nityzynonem w formie kapsułek twardych przed ukończeniem 2. roku życia nie stwierdzono rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego [20]. Inaczej sytuacja kształtuje się w przypadku pacjentów, u których leczenie farmakologiczne rozpoczęło się po 2. roku życia. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] u 8 z 60 pacjentów oraz u 2 z 5 chorych uczestniczących w badaniu [20] stwierdzono wystąpienie nowotworu wątrobowo-komórkowego - wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię po 2. roku życia. Ponadto, jak podkreślają autorzy opracowania [220] 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 [90].

Autorzy badania [90], 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 fumaryloacetoctanu, u których pomimo zastosowania wysokich dawek nityzynonu w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny doszło do rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego [248], [249]. Autorzy badania [90] 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 bursztyniloacetonu we krwi lub w moczu i w głównej mierze to na nich powinno oprzeć się badanie przesiewowe noworodków [90].

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała także, iż **nityzynon stosowany w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny eliminuje ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego oraz kardiomiopatii w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I** [8]-[15] [20], [23].

Terapia nityzynonem podawanym w formie kapsułek twardych 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 [24], [38]. Zaobserwowano również, że leczenie nityzynonem prowadzi do normalizacji poziomu enzymów wątrobowych oraz poziomu alfa-fetoproteiny [25].

Ważnym aspektem w ocenie skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego w formie kapsułek twardej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest kwestia rozwoju psychomotorycznego u pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I w trakcie trwania terapii farmakologicznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, iż pacjenci z dziedziczną tyrozynemii typu I mogą: doświadczać lekkiego opóźnienia mentalnego, mieć trudności w nauce wynikające z problemów z zapamiętywaniem, koncentracją oraz mową [21], [22], [38], [59]-[60], [57], [58]. Nie należy wysuwać jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na rozwój neuropsychologiczny pacjentów z dziedziczną tyrozynemii 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 tyrozynemii typu I a poziomem tyrozyny w organizmie. W badaniu [56] 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 [56]. 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 w formie kapsułek twardej stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się istotnym statystycznie** przedłużeniem życia wolnego od przeszczepu, przeszczepu powikłanego zgonem lub zgonu [16]-[17]. 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 ($p < 0,0001$) [16]-[17], [20], [42].

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa kompletność danych zgromadzonych zarówno w badaniach: [8]-[15], [16]-[17] 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 tyrozynemii typu I niezwiązane z zastosowaną terapią [151]. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w formie kapsułek twardej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny potwierdziła wnioski z zakresu toksyczności leku pochodzące z badań wykonanych na zwierzętach [151].

Oczne zdarzenia niepożądane odnotowane zarówno w badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15], badaniu [16]-[17], 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 zdarzeń niepożądanych odpowiedzialny jest wysoki poziom tyrozyny w organizmie chorego, dlatego bardzo istotne w trakcie trwania leczenia nityzynonem jest rygorystyczne przestrzeganie diety ograniczającej podaż proteiny 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 zdarzeń niepożądanych takich, jak: zapalenie spojówek, katarakta, zapalenie rogówki, brzegów powiek, zmętnienie rogówki, ból oka czy światłowstręt nie zaliczono do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych** [151].

Nie wykluczono także, że przypadki: trombocytopenii, granulocytopenii, leukocytopenii i leukocytozy obserwowane w trakcie terapii nityzynonem w formie kapsułek twardych 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* [8]-[15]. Te zdarzenia 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 zdarzenie niepożądane w okresie pooperacyjnym po przeszczepie wątroby [151].

Zarówno w badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15], jak i okresowych raportach bezpieczeństwa (PSUR) **odnotowano niewielką liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak nie były one związane z analizowanym schematem leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I.**

W badaniu [16]-[17] 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 zdarzenia niepożądane ustąpiło spontanicznie bez konieczności modyfikowania dawki nityzynonu.

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

Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych [147]-[153] 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 [132]-[146], [149] potwierdzają wyniki i wnioski przedstawione w niniejszej analizie.

Odnalezione opisy przypadków pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I pochodzących z Polski [81], [91], [97] również potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [81], [91], [97].

Wartym zaznaczenia w niniejszej dyskusji jest również fakt, iż **nityzynon** zgodnie z wytycznymi Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich [243], jak również innymi światowymi [212], [213] i polskimi metodami postępowania klinicznego [97] **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 tyrozydemii typu I.** Co ważne zarówno **Rada Przejrzystości przy AOTMiT** jak i **Prezes AOTMiT** w dniu **28 września 2015 roku** wydali **pozytywną rekomendację w sprawie refundacji produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon w postaci kapsułek twardych)** w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2” [214]. Natomiast **Agencja francuska (HAS)** wydała w **2016 roku** **pozytywną opinię w zakresie dołączenia nityzynonu (produkt leczniczy Orfadin®)** w postaci zawiesiny doustnej do listy leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach, **obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych 2 mg, 5 mg i 10 mg, zatwierdzonych w 2007 roku.** Żadna z pozostałych światowych **Agencji Oceny Technologii Medycznych** nie rozpatrywała dotychczas stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w analizowanym wskazaniu [250].

Warto również podkreślić, że **nityzynon uzyskał status leku sierociego** [247] (jako że jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji) i został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] przeprowadzonego bez grupy kontrolnej (a więc z wykorzystaniem badania klinicznego o niższej wiarygodności) [250] (W dniu 24 lutego 2015 roku produkt leczniczy Orfadin® został wycofany z rejestru po upływie 10 lat wyłączności rynkowej [252]). 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

ultrazadkich spełniały te same rygorystyczne standardy, jak w przypadku badań dotyczących chorób występujących powszechnie [250]. 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, co w konsekwencji może skutkować znacznym pogorszeniem stanu pacjenta w porównaniu do potencjalnych korzyści uzyskanych z zastosowania innowacyjnej farmakoterapii [250]. 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 [250]. 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** [250].

Podsumowując, nityzynon stosowany w postaci kapsułek twardych 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 porfiryiczny. Nityzynon stosowany w postaci kapsułek twardych 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 [91]. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych wykazała, że zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie zdarzenia 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.

Wyniki wiarygodnego, randomizowanego badania klinicznego wykazały biorównoważność nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardych. **Uwzględniając fakt, że nityzynon w postaci płynnej i kapsułek twardych zawiera tą samą substancję czynną, można przyjąć, że obydwie formy leku charakteryzuje ta sama skuteczność kliniczna i profil**

bezpieczeństwa. Dodatkowo, nityzynon stosowany w postaci zawiesiny doustnej jest łatwy w podaniu w populacji pediatrycznej, która stanowi duży odsetek chorych na dziedziczną tyrozynemię typu I (HT-1), płynna forma leku ułatwia również dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta i ogranicza stopień zaangażowania rodziców/opiekunów najmłodszych pacjentów w każdorazowe przygotowanie odpowiednich dawek leku mieszanych z płynem lub pokarmem. Uwzględniając fakt, że największe efekty kliniczne nityzynonu uzyskuje się u najmłodszych dzieci, kiedy choroba nie zdążyła jeszcze doprowadzić do uszkodzeń w organizmie, **nowa, płynna forma leku stanowi postęp w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I, ułatwiając wdrożenie terapii u pacjentów tuż po narodzeniu.** Zastosowanie nityzynonu w postaci płynnej może również obniżyć koszty terapii, z uwagi na fakt, że dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta wymaga często wykorzystania tylko części zawartości kapsułki (lek dostępny jest w kapsułkach: 2 mg, 5 mg, 10 mg oraz 20 mg) [132], której reszta jest wyrzucana. Płynna postać leku może być odmierzona w objętości dokładnie odpowiadającej zalecanemu dawkowaniu, dodatkowo nie istnieje ryzyko nieprzyjęcia pełnej dawki w przypadku pozostawienia przez niemowlę/dziecko resztek płynu czy pokarmu zmieszanych z zawartością kapsułki. Uwzględniając poważne konsekwencje nieprzyjmowania leku w zalecanym schemacie dawkowania w analizowanej populacji, należy zakładać, że nityzynon w postaci zawiesiny doustnej przyczyni się do poprawy skuteczności terapii i zminimalizuje ryzyko powikłań towarzyszących nieprawidłowo leczonej tyrozynemii typu I. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej ma truskawkowy smak, preferowany przez najmłodszych pacjentów, a wyniki badania klinicznego wskazują, że **większość chorych w populacji pediatrycznej, jak również ich rodziców/opiekunów preferuje nową formułę podania leku.** Dodatkowo, nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej może przyczynić się do zwiększenia bezpieczeństwa terapii, gdyż stosowanie leków u dzieci w postaci płynnej ma na celu nie tylko wygodę ich przyjmowania, ale przede wszystkim ogranicza ryzyko zadławienia i zablokowania dróg oddechowych połykaną tabletką [228].

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy:

- brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania technologii wnioskowanej (nityzynon podawany w postaci zawiesiny doustnej stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) z wybranym komparatorem (nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, wynika to jednak z faktu, iż efektywność kliniczna nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych została wykazana

w badaniach klinicznych, stąd ocena biorównoważności obydwu form podania jest wystarczająca do przeniesienia uzyskanych wyników na płynną postać leku,

- zidentyfikowanie jedynie dwóch badań klinicznych, w których nityzynon podawano w postaci zawiesiny doustnej: badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3] oraz o akronimie Sobi.NTBC-002 [3], [4]-[6], żadne z tych badań nie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności klinicznej i długoterminowego profilu bezpieczeństwa analizowanego leku, co spowodowane jest najprawdopodobniej zarówno wykazaniem efektywności klinicznej nityzynonu w postaci kapsułek twardych, jak również faktem, że lek w postaci płynnej został zatwierdzony przez Komisję Europejską (ang. *European Commission; EC*) w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno – tj. w czerwcu 2015 roku [227],
- przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej nityzynonu w postaci kapsułek twardych w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I na podstawie wyników nierandomizowanego badania obserwacyjnego [16]-[17] (badanie o niższej wiarygodności); 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 [250],
- opracowanie analizy klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanego badania przeprowadzonego bez grupy kontrolnej [8]-[15] – 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 [250],
- analiza kliniczna przeprowadzona w oparciu o wyniki uzyskane w badaniu [16]-[17], przeprowadzonym na obszarze o zwiększonej częstości występowania analizowanej jednostki chorobowej w porównaniu do innych regionów świata,
- ze względu na: różnice dotyczące metodyki badań (badanie jednośrodkowe vs. badanie wielośrodkowe) brak informacji o stosowanej dawce nityzynonu, różnice w definicji grupy kontrolnej (zdrowi krewni vs zdrowi ochotnicy), różnice w opisie stosowanych diety (dieta ograniczająca spożycie białka vs dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) oraz brak informacji o okresie trwania obserwacji, w analizie nie wykonano meta-analizy prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną [59]–[60] i [64],
- 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 o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3]**
 - brak opublikowania pełnych wyników badania, w niniejszej analizie zostały one przedstawione na podstawie danych umieszczonych na stronie rejestrów klinicznych [2] oraz w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego opracowanie [1],
 - badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardej, z tego powodu metody przeprowadzenia badania, które stanowiłyby jego ograniczenia w przypadku oceny efektywności klinicznej, w tej sytuacji są uzasadnione mianowicie:
 - ✓ ocena parametrów farmakokinetycznych zamiast oceny skuteczności klinicznej,
 - ✓ przeprowadzenie próby klinicznej w populacji zdrowych ochotników,
 - ✓ krótki okres podawania leku i obserwacji,
 - ✓ grupy skrzyżowane,
 - ✓ brak maskowania (badania oceniające biorównoważność leków prowadzone są na grupach zdrowych ochotników na podstawie oceny parametrów farmakokinetycznych [237], a brak maskowania raczej nie miał wpływu na uzyskane wyniki z uwagi na fakt, że oceniano parametry fizykochemiczne),
 - niewielka liczebność badanej grupy (N=12); badań oceny farmakokinetycznej leków nie prowadzi się na dużych próbach, jednak liczebność badanej populacji powinna wynosić co najmniej 20 osób [237],
 - badanie przeprowadzono tylko w jednym ośrodku klinicznym,
 - niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego,
- **badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 [3], [4]-[6]**
 - brak opublikowania pełnych wyników badania, w niniejszej analizie zostały one przedstawione na podstawie danych umieszczonych na stronie rejestrów klinicznych [5] oraz w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego opracowanie [4],
 - badanie było nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, jednak cel badania (ocena smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej) nie wymagał zastosowania randomizacji i grupy kontrolnej,
 - badanie przeprowadzono w populacji pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1), a więc w grupie chorych wobec których płynna postać

leku została opracowana, uzyskanych wyników nie można jednak jednoznacznie odnieść do całej populacji chorych na HT-1, gdyż dorośli pacjenci mogą preferować lek w postaci kapsułek,

- próba kliniczna miała charakter badania kwestionariuszowego (pacjenci lub ich rodzice/opiekunowie oceniali lek w 5-stopniowej skali, podania leku i jego ocena przeprowadzana była w miejscu zamieszkania chorego a nie w klinice, a wyniki zbierane w drodze wywiadu telefonicznego), trudno jednak określić, czy wyniki zebrane w szpitalu/klinice pod obserwacją personelu medycznego byłby bardziej czy mniej wiarygodne,
- próba kliniczna objęła swoim zasięgiem jedynie 18 pacjentów, w charakterystyce wyjściowej nie podano wieku poszczególnych chorych, stąd też trudno ocenić czy rozkład wieku włączonych pacjentów był reprezentatywny (a więc czy uwzględniono np. noworodki czy niemowlęta w pierwszych miesiącach życia, które mogą wykazywać inne preferencje smaku),
- w badaniu nie zdefiniowano jednoznacznie czy analizowani chorzy stosowali dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, należy jednak założyć, że skoro przyjmowali dotychczas nityzynon w postaci kapsułek twardych, to do badania włączono tylko tych pacjentów którzy stosowali się do prawidłowych zasad jego przyjmowania, a więc równocześnie z dietą,
- krótki okres trwania badania (3 dni), można jednak założyć, że jest on wystarczający aby dziecko podjęło decyzję o tym czy akceptuje nową formę leku (szczególnie, że najważniejsza była ocena po podaniu ostatniej dawki, a więc po okresie w którym smak nowego preparatu nie był już nowością),
- **badanie Hall i wsp. 2001 [7]** (badanie zostało włączone do niniejszej analizy w celach uzupełniających z uwagi na zidentyfikowanie jedynie dwóch badań klinicznych w których nityzynon stosowano w postaci zawiesiny doustnej)
 - w badaniu oceniano nityzynon stosowany w postaci roztworu (nie była to więc forma zawiesiny doustnej, ale lek tak jak w przypadku zawiesiny był podawany w postaci płynnej),
 - badanie było nierandomizowane, otwarte,
 - badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci roztworu z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek, więc nie oceniano w nim skuteczności klinicznej, a włączona populacja obejmowała zdrowych ochotników, co jednak w przypadku tego typu badań nie stanowi ograniczenia (podobnie jak w przypadku badania o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3]),
 - w badaniu nie podano następujących informacji: kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka początkowa włączonej populacji, ośrodki wykonujące, sponsor,
 - brak podania szczegółowych wyników odnośnie raportowanych podczas badania zdarzeń niepożądanych,
 - niewielka liczebność badanej grupy (N=10);

- **badanie [16]-[17]**

- 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,
- 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 zdarzeń niepożądanych podano ogółem dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, zatem ocena ryzyka ich wystąpienia w poszczególnych grupach nie była możliwa,
- brak danych dotyczących podejścia do testowanej hipotezy, ze względu na rodzaj porównania (nityzynon vs względem braku leczenia nityzynonem), prawdopodobnie było to badanie typu *superiority*,

- **badanie o akronimie *NTBC Study* [8]-[15]**

- było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym 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 [8]-[12], natomiast w fazie uzupełniającej po 2, 4 i 6 latach [13]-[15], fazy te różniły się również w definiowaniu poszczególnych punktów końcowych,

- **badanie [18]-[19]**

- było obserwacyjnym badaniem kwestionariuszowym przeprowadzonym, bez randomizacji i grupy kontrolnej; w badaniu nie przedstawiono informacji dotyczących czasu trwania obserwacji, sponsora 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 ([16]-[17]), które umożliwiło przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu i diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w analizowanym wskazaniu; badanie [18]-[19] 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 [20]-[52] były retrospektywnymi badaniami opisowymi bez grupy kontrolnej,
 - badania [53]-[58] i [61]-[66] były prospektywnymi badaniami opisowymi bez grupy kontrolnej,
 - badanie [59]-[60] było prospektywnym badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną w postaci krewnych chorych, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozinemii typu I, w badaniu tym nie podano długości czasu trwania terapii oraz okresu obserwacji,
 - brak danych dotyczących podejścia do testowanej hipotezy w badaniach [59]-[60], [64], [67],
 - badanie [64] było prospektywnym badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną w postaci zdrowych ochotników, w badaniu tym nie podano czasu trwania obserwacji,
 - badanie [67] było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, bez randomizacji, w którym porównywano stosowania nityzynonu raz dziennie vs dwa razy dziennie, w badaniu okres obserwacji wynosił 3 dni,
 - w badaniach [25], [26], [28]-[29], [37], [40], [47], [52], [56], [63], [65] i [66] nie przedstawiono wejściowej charakterystyki populacji włączonej do poszczególnych badań, a w badaniach [25], [26], [30], [33]-[36], [37], [43], [46], [48], [53], [56], [57]-[58], [66] nie podano informacji dotyczących liczby i/lub lokalizacji ośrodków uczestniczących,
 - w badaniach: [20], [24], [27], [30], [33], [42], [44], [45], [46], [48], [49], [50], [51], [54]-[55], [57]-[58], [61] i [62] zdefiniowano zastosowaną dawkę nityzynonu, z kolei w badaniach: [21]-[22], [23], [25], [26], [28]-[29], [32], [34]-[41], [43], [52], [53], [56], [59], [63], [64] nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania nityzynonu,

- o w badaniach [28]-[29], [30], [32], nie wszyscy pacjenci zostali poddani terapii nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu wątroby,
- o w badaniach [45], [50], [51], [63] nie wszyscy pacjenci byli leczeni nityzynonem,
- o w badaniu [36] pacjenci byli leczeni nityzynonem po wykonaniu przeszczepu,
- o w badaniach [34], [35], [36], [41], [43], [54]-[55], [59], [63], [65], [66] pacjenci nie stosowali diety lub nie podano żadnych danych związanych z zastosowaniem przez pacjentów diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w badaniach [33], [37], [38] nie zdefiniowano dokładnie rodzaju zastosowanej przez pacjentów diety, w badaniu [52] tylko jeden pacjent stosował dietę,
- o w badaniu [54]-[55] pacjenci nie byli zobowiązani do stosowania diety i mogli dodatkowo przyjmować terapie nerko-zastępczą opartą na witaminie D i fosforanie,
- o w badaniach [21]-[22], [26], [36], [38], [40], [41], [49], [52], [56], [57]-[58], [61] populacja włączona wynosiła maksymalnie 10 osób, w badaniach [23], [28]-[29], [30], [48], [50], [53], [62], [64] (w jednym ramieniu), [65], [66], [67] mieściła się ona pomiędzy 10-20 osób, w badaniach [35], [54]-[55] populacja włączona wynosiła 20-30 osób, natomiast w badaniach [24], [27], [32], [33], [34], [37], [43], [46] populację włączoną do badania tworzyło co najmniej 30 pacjentów (ale nie więcej niż 40), a w badaniu [51] populację włączoną do badania tworzyło 42 pacjentów,
- o tylko w badaniu [44] liczebność populacji włączonej do badania była wyższa niż 100 osób (N=168),
- o tylko w badaniach [21]-[22], [56], [57]-[58], [59], analizowano wpływ zastosowanej terapii na poziom rozwoju psychomotorycznego,
- o w badaniu [24] autorzy skupili się jedynie na wpływie zastosowanej terapii na funkcjonowanie nerek w tym głównie kanalików nerkowych,
- o badanie [40] miało na celu określenie wpływu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na kondycje organizmu pacjentów podczas terapii nityzynonem w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I,
- o badanie [63] miało na celu ocenę występowania ewentualnych interakcji niekonwencjonalnych leków (w tym nityzynonu) z innymi lekami,
- o brak danych dotyczących czasu trwania terapii i/lub okresu obserwacji stwierdzono w badaniach [20]-[24], [26], [27], [33], [36], [38]-[55], [57]-[61], [64], [65], [66],
- o brak możliwości przeprowadzenia analizy przeżycia dla wszystkich badań (przeprowadzenie takiej analizy było możliwe tylko dla badań [16]-[17], [20], [42], ze względu na dostępność indywidualnych danych pacjentów),
- o różnice w ocenie jakości badań w skali NOS: niska w badaniu [59]-[60], średnia w badaniu [64], [67] i wysoka w badaniu [68]-[69],

- o badania opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych: [25], [26], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [40], [47], [52], [56], [65], [66], [84], [85], [86], [87], [94], [95], [96], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106], [108], [111], [114], [115], [117], [118], [119], [122], [125],
- o wyniki badania [68]–[69] opublikowano jedynie na stronie rejestru badań klinicznych,
- o różnice w ocenie jakości badań jednoramiennych w skali NICE:
 - 6 punktów w badaniach: [20], [24],
 - 5 punktów w badaniach: [21]-[22], [23], [31], [32], [44], [46], [48], [51], [54]-[55], [57]-[58], [61], [62], [63],
 - 4 punkty w badaniach: [27], [34], [39], [40], [41], [42], [45], [49], [50], [53], [56], [65], [66],
 - 3 punkty w badaniach: [28]-[29], [30], [35], [38], [43],
 - 2 punkty w badaniach: [25], [33], [36], [37], [47], [52],
 - 1 punkt w badaniu: [26],
- o badania [70]–[128] stanowiły jedynie opisy przypadków,
- o brak danych dotyczących sponsora/źródeł finansowania badań: [21]-[22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]-[29], [30], [31]-[32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [43], [45], [46], [47], [50], [51], [52], [53], [56], [57]-[58], [59]-[60], [61], [62], [65], [66], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [82], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106], [108], [110], [111], [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [121], [122], [123], [124], [125], [126].

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, wiarygodność wyników badania dotyczącego biorównoważności nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek twardych została oceniona wysoko. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia licznych działań/zdarzeń niepożądanych. Należy również podkreślić, że część z powyższych ograniczeń wynika z faktu, że dziedziczna tyrozynemia 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

W interpretacji poniższych wniosków należy uwzględnić fakt, że dziedziczna tyrozydemia typu I, jak wskazują dane epidemiologiczne należy do chorób bardzo rzadko spotykanych (1:100 000-120 000) [224] i jest klasyfikowana do grupy chorób ultrazadkich. Z powodu niewielkiej liczebności ogólnej analizowanej populacji, jak również braku alternatywnych metod terapii (nityzynon jest, jak dotąd jedyną zarejestrowaną, farmakologiczną opcją terapeutyczną stosowaną w HT-I, która zmniejsza objawy choroby), liczba prowadzonych badań klinicznych w populacji z dziedziczną tyrozydemią typu I jest niewielka, a metodyka tych badań cechuje się szeregiem ograniczeń (brak randomizacji, grup kontrolnych, niewielka liczebność prób).

1. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego lub nierandomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).
2. Nie odszukano również żadnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).
3. Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej oraz nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników. Uzyskane w próbie klinicznej wyniki wskazują, że **obydwie formy podania leku są biorównoważne w przypadku podań na czczo**. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej wchłaniał się szybciej niż nityzynon w postaci kapsułek twardych. **Obydwie formy podania nityzynonu okazały się bezpieczne i dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników**. Podobne wyniki uzyskano w nierandomizowanym badaniu klinicznym, w którym wykazano biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek.

4. Zidentyfikowano również jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, które miało na celu ocenę smaku, akceptowalności i smakowitości (ang. *palatability*) nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Jego wyniki wskazują, że **przyjmowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze akceptowane przez pacjentów pediatrycznych w analizowanym wskazaniu. Większość pacjentów** (przyjmujących dotychczas lek w formie kapsułek twardych) **wykazała chęć dalszego przyjmowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej, a zastosowana terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).**
5. **Uwzględniając fakt, że w żadnym z odnalezionych badań klinicznych dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej nie oceniano skuteczności klinicznej ani długoterminowego profilu bezpieczeństwa, zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszej analizie wyników badań oceniających efektywność kliniczną stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).**
6. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 102 badania o niższej wiarygodności opisane w referencjach [8]-[17], [20]-[128], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w formie kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – w tym jedno badanie o niższej wiarygodności umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem samej diety [16]-[17], jedno badanie rejestracyjne [8]-[15] oraz inne badania o niższej wiarygodności [20]-[128] (prospektywne obserwacyjne z grupą kontrolną, prospektywne opisowe, prospektywne interwencyjne w układzie krzyżowym, retrospektywne opisowe 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 tyrozynemii typu I [18]-[19] (badanie przedstawiono jedynie w celach informacyjnych).

Warto podkreślić, że **nityzynon uzyskał status leku sierociego** [247] (jako że jest przeznaczony do stosowania w niewielkiej populacji) i został zarejestrowany z uwzględnieniem wyników badania klinicznego o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] 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 [250].

7. Przeprowadzona analiza dotycząca skuteczności klinicznej wykazała, że:

- **nityzynon podawany w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) w zakresie redukcji hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozydemią 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 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),
 - 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 w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest istotnie statystycznie skuteczniejszy ($p < 0,05$) niż dieta ograniczająca 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 tyrozydemią 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 [16]-[17].

8. Wykazano skuteczność kliniczną nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I na podstawie wyników pochodzących z fazy głównej opisanych w referencji [8] badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15].

Ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozinemii typu I na podstawie danych pochodzących z badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] wykazała wystąpienie **następujących zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem**: oczne zdarzenia 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) [8], [13]. W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] odnotowano również wystąpienie **ciężkich zdarzeń niepożądanych** takich jak: drgawki, niewydolność wątroby, złośliwy nowotwór wątroby, przeszczepy wątroby, nowotwory wątroby, marskość wątroby [8], [13]. W ocenie autorów badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] wszystkie odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane były niezwiązane z zastosowaną terapią nityzynonem [8], [13].

9. W badaniu [18]-[19] wykazano, iż jak najwcześniej rozpoznanie dziedzicznej tyrozinemii 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 populacji pacjentów leczonych wyłącznie dietą wynosił około 24%, natomiast sam zgon wynikający z niewydolności wątroby stwierdzono u około 18% chorych.
10. Analiza skuteczności klinicznej oraz ocena profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego w postaci kapsułek twardych dokonana na podstawie pozostałych badań o niższej wiarygodności [20]-[128] była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej.
11. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu, oparta była głównie na danych dotyczących stosowania leku w postaci kapsułek twardych i zgodna była z wynikami uzyskanymi w analizie głównej, jak i wynikami pochodzącymi z pozostałych badań o niższej wiarygodności i wykazała, że zdarzenia niepożądane

prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w większości występują jedynie w pojedynczych przypadkach, a wszystkie raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane oceniono jako niezwiązane z zastosowaną terapią [132]-[146], [149].

12. Na podstawie informacji płynących z opracowań (badań) wtórnych [147]-[153], które w głównej mierze opierały się na wynikach badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] można wnioskować o skuteczności nityzynonu stosowanego w formie kapsułek twardych równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I oraz towarzyszących jej komplikacji takich jak: niewydolność wątroby, nowotwór wątrobowo-komórkowy czy kryzys porfirydemny. **Autorzy opracowań wtórnych powołują się na wyniki nierandomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano biorównoważność nityzynonu podawanego w postaci roztworu i kapsułek.**
13. Podsumowując, nityzynon podawany w formie kapsułek twardych 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 tyrozydemii 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 stosowany w formie kapsułek twardych redukuje również skutecznie ryzyko wystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz kryzysu porfirydemnego. Zastosowanej terapii oprócz wysokiej skuteczności towarzyszy także dobry profil bezpieczeństwa. **Wykazanie biorównoważności nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardych pozwala wnioskować o takiej samej efektywności klinicznej obydwu form podań leku. Nityzynon w postaci zawiesiny doustnej jest dobrze oceniany przez populację pediatryczną, wobec której został opracowany. Dostępność płynnej postaci leku jest dużym ułatwieniem dla najmłodszej grupy pacjentów, która stanowi duży odsetek chorych na dziedziczną tyrozydemię typu I (HT-1). Nityzynon w formie zawiesiny doustnej ułatwia również dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta i ogranicza ryzyko nieprzyjęcia pełnej dawki leku, przyczyniając się tym samym do poprawy skuteczności terapii i zminimalizowania ryzyka powikłań towarzyszących nieprawidłowo leczonej tyrozydemii typu I.**

13. BIBLIOGRAFIA

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

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-001:

- [1] A study to evaluate the bioequivalence of Orfadin suspension 4 mg/ml compared to Orfadin capsules 10 mg, and the effect of food on the bioavailability of the suspension. An open-label, randomized, cross-over, single-dose study in healthy volunteers. Final Report of the Study. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum).
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682538?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=6> (marzec 2018).
- [3] Rudebeck M, Svensson L, Sahlberg M i wsp. Drug development for paediatric patients with inborn errors of metabolism (IEM)-A development program for an oral suspension of nitisinone for hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). Journal of Inherited Metabolic Disease 2015; 38(1) SUPPL. 1: S350-S351.

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

Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 (badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej):

- [4] Taste and palatability of Orfadin suspension. An open, non-controlled 3-day study in pediatric patients with hereditary tyrosinemia type 1 treated with Orfadin (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum).
- [5] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734889?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=8> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002286-36/GB> (marzec 2018)
- [6] McKiernan P, Lindner M, Valayannopoulos V i wsp. Taste and palatability acceptance of a nitisinone suspension in children with hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). Journal of Inherited Metabolic Disease 2015; 38(1) SUPPL. 1: S132.

Badanie dotyczące oceny parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzyny w postaci roztworu i kapsułek

- [7] Hall MG, Wilks MF, Provan WM i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotriene, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2001; 52(2): 169-177.

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

- [8] Badanie 1999 010 01 (protokół badania udostępniony przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file)
- [9] Holme E., Lindstedt S., Lock E.A. Treatment of tyrosinemia type I with an enzyme inhibitor (NTBC). Int Pediatr 1995; 10: 41-43.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. Curr Opin Pediatr. 1995; 7: 726-32.
- [13] Badanie 2001 010 95 (protokół badania udostępniony przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
- [14] Holme E., Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. Clin Liver Dis 2000; 4: (805-814).
- [15] Holme E., van Spronsen F.J. Tyrosinemia type I. Publication of workshop results, Rimini 2004. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB).

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



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

- [16] 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].
- [17] 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)

- [18] 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.
- [19] 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

- [20] 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 + suplement).
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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; 37(50): 745-752.
- [32] 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.
- [33] 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.

- [34] 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.
- [35] Dehghani S.M., Bahador A., Nikeghbalian S., i wsp. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: A single center experience. *Pediatr Transplant* 2011; SUPPL. 1: 48.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child*. 2015; 100(8): 738-741.
- [40] 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.
- [41] Murcia F.J., Vazquez J., Gamez M., i wsp. Liver transplantation in type I tyrosinemia. *Transplant Proc* 1995; 27: 2301-2302.
- [42] 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; 140: 169-175.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Aktuglu Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E i wsp. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: Twenty year single-center experience. *Pediatrics International*. 2015; 57(2): 281-289.
- [47] Van Ginkel WG, Van Vliet D, Heiner-Fokkema i wsp. Understanding the suboptimal neurocognitive outcome in NTBC treated tyrosinemia type 1 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S143-S144.
- [48] García MI, de la Parra A, Arias C, i wsp. Long-term cognitive functioning in individuals with tyrosinemia type 1 treated with nitisinone and protein-restricted diet. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2017;11:12-16.
- [49] Gokay S, Ustkoyuncu PS, Kardas F, Kendirci M. The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(10):1151-1157.
- [50] Alobaidy H, Barkaoui E. Experience of a single center in NTBC use in management of hereditary tyrosinemia type I in Libya. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2015;25(5): e3608.
- [51] Aktuglu-Zeybek AC, Kiykim E, Cansever MS. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 959: 157-172.
- [52] 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.

Badania prospektywne

- [53] 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.
- [54] El-Karakasy 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.
- [55] El-Karakasy 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.

- [56] Pohorecka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacka M., i wsp. Attention deficit in the patients with tyrosinemia type 1. *J Inher Metab Dis* 2010; SUPPL. 1: S24.
- [57] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., i wsp. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inher Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- [58] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., i wsp. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inher Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.
- [59] 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.
- [60] Bendadi F., de Koning T.J., Visser G. i wsp. Impaired cognitive functioning in patients with tyrosinemia type I receiving nitisinone. *J Pediatr*. 2014; 164(2): 398–401.
- [61] Joshi S.N., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr*. 2004; 24: 259-65.
- [62] Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 13-16.
- [63] 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.
- [64] Van Ginkel W.G., Jahja R., Huijbregts S.C.J., i wsp. Neurocognitive outcome in tyrosinemia type 1 patients compared to healthy controls. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11(1): 87.
- [65] Van Reemst H.E., Kienstra N.S., Van Ginkel W.G., i wsp. Minimal NTBC concentrations necessary to prevent formation of succinylacetone in tyrosinemia type 1 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016;39(1):S40-S41.
- [66] Polyakova S.I., 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.
- [67] Kienstra N.S., van Reemst, van Ginkel, i wsp. Daily variation of NTBC and its relation to succinylacetone in tyrosinemia type 1 patients comparing a single dose to two doses a day. *J Inher Metab Dis* 2018; 41: 181-186.
- [68] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004132-29/BE> marzec 2018.
- [69] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02323529>, marzec 2018.

Opisy przypadków

- [70] 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.
- [71] Nobili V., Jenkner A., Francalanci P., i wsp. Tyrosinemia type 1: Metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. *Pediatrics* 2010; 126: e235-e238.
- [72] El-Karakasy 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.
- [73] 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 Inher Metab Dis* 2008; SUPPL 2: S223-S225.
- [74] André N., Roquelaure B., Jubin V., Ovaert C. Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinaemia type I. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 103-106.
- [75] 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.
- [76] Ahmad S., Teckman J.H., Lueder G.T. Corneal opacities associated with NTBC treatment. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 266-268.
- [77] 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.
- [78] Sass J., Skladal D. Elevated plasma bile acid concentrations in two sisters with tyrosinaemia type I. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 91-93.

- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] Sameera S., Hanan B.N., Niran A.N. Treating tyrosinemia type I: experience from Kuwait. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.
- [86] 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.
- [87] Bruel A., Caldari D., Le Francois T., i wsp. Hepatosplenomegaly revealing tyrosinemia type 1. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S82.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] Płonka J., Szczepanik B. Rozwój dziecka z tyrozynemią typu I – postępowanie farmakologiczne i dietetyczne. *Lekarz*. 2006; 7-8: 72-76.
- [98] Cassiman D., Zeevaert R., Holme E., i wsp. A novel mutation causing mild, atypical fumarylacetoacetase deficiency (tyrosinemia type I): case report. *Orph J Rare Dis*. 2009; 4: 1-6.
- [99] 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.

- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Sadeq SA, Bin Nakhi H, Al Naqeeb N. Treating tyrosinemia type 1: Experience from kuwait. *Archives of Disease in Childhood*. 2012; 97: A432.
- [107] 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.
- [108] Walker HL, Barrington S, Rahman Y i wsp. Three cases of hereditary tyrosinaemia type 1 (HT-1); neuropsychiatric outcomes and functional brain imaging following treatment with NTBC. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S131-S132.
- [109] Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W i wsp. Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type I: first human experience. *JIMD Rep*. 2012; 5: 27-33.
- [110] Brunkhorst L, Franke D, Kirschstein M i wsp. Hepatomegaly with focal lesions and nephromegaly in a 2-year-old child: Initial symptoms of tyrosinemia type I [Article in Press]. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2015.
- [111] Stange M, Prüfe J, Hartmann H i wsp. Neurocognitive outcome in hepatorenal tyrosinaemia-a pilot study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S138.
- [112] Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(1): 5-7.
- [113] van Ginkel WG, Gouw AS, van der Jagt EJ i wsp. Hepatocellular carcinoma in tyrosinemia type 1 without clear increase of AFP. *Pediatrics*. 2015; 135(3): 749-752.
- [114] Strehlow V, Beblo S, Wand D. Identification of a mutation causing hereditary tyrosinemia type 1 in an infant with parainfluenza and pneumonia. *Medizinische Genetik* 2014; 26(1): 154.
- [115] Kostovski A, Zdraveska N, Tesarova M i wsp. Compound heterozygous mutations c.1A>G/c.784 T>A in a patient with tyrosinemia type 1 from Macedonia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2014; 37(1) SUPPL. 1: S77-S78.
- [116] Önenli Mungan N, Yıldızdaş D, Kör D, i wsp. Tyrosinemia type 1 and irreversible neurologic crisis after one month discontinuation of nitisone. *Metabolic Brain Disease*. 2016;31(5):1181-1183.
- [117] Madgam N., Shah I. Tyrosinemia-Titration of dose of nitisone (NTBC) based on blood levels *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016; 35(1): A102.
- [118] Mannion MA, Smith A, Mayne P, Monavari AA. Type 1 tyrosinaemia. *Irish Medical Journal*. 2016;109(6):427. <http://imj.ie/type-1-tyrosinaemia/> (marzec 2018)
- [119] Pagliardini V, Calvo PL, Dellepiane M, i wsp. Management of acute liver failure in tyrosinaemia type 1: Urgent liver transplant or wait for nitisinone response? *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016; 39(1):S118.
- [120] Sevim DG, Gumus K, Cavanagh HD. Corneal pseudodendritic lesions masquerading as herpetic keratitis in a patient with tyrosinemia type I. *Eye and Contact Lens*. 2017;43(3):e7-e9.
- [121] Shah I, Shah F. Tyrosinemia type I: Case series with response to treatment to NTBC. *Indian J Gastroenterol*. 2016; 35(3):229-31.

- [122] Stange M, Prüfe J, Hartmann H, i wsp. Neurocognitive outcome in hepatorenal tyrosinemia. *Neuropediatrics*. 2016 ; 47(1). <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1583682> (marzec 2018)
- [123] Uçar HK, Tümgör G, Kör D, i wsp. A case report of a very rare association of tyrosinemia type I and pancreatitis mimicking neurologic crisis of tyrosinemia type I. *Balkan Medical Journal*. 2016; 33(3):370-372.
- [124] Alvarez F., Mitchell G.A. Tyrosinemia and liver transplantation: Experience at CHU Sainte-Justine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;959:67-73.
- [125] Hazazi A, Khiari ME, Chaou M, i wsp. Evolution of hereditary tyrosinemia type I: A description of eight cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016; 39(1):S116.
- [126] Honar N, Shakibzad N, Serati Shirazi Z, i wsp. Neurological crises after discontinuation of nitisinone (NTBC) treatment in tyrosinemia. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2017;11(4):66-70.
- [127] 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.
- [128] 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

- [129] Study of NTBC for tyrosinemia I.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004443?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=4>, marzec 2018
- [130] 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>, marzec 2018.
- [131] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320084>, marzec 2018

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

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

FDA

- [134] Highlights of prescribing information Orfadin® (nitisinone) capsules, oral suspension.
- [135] FDA Summary review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206356Orig1s000SumR.pdf
- [136] <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406124844/https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm342976.htm>, marzec 2018.

Netherland Pharmacovile Centre Lareb

- [137] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=A16AX04&drug=ORFADIN+%28NITISINON%29> marzec 2018.

Inne źródła danych

- [138] 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.
- [139] 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 Inherit Metab Dis* 1998; 21: 498-506.
- [140] Mitchell GA., Russo P., Dubois J., Alvarez F. Tyrosinemia. *Liver Disease in Children*, Second Edition 2001: 665-683.
- [141] Spira J., King D. Nitisinone Safety Update. May 2004. Dokument udostępniony przez Zamawiającego opracowanie (Swedish Orphan International AB) Nr 2004 010 479.

- [142] 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.
- [143] Wisse RP; Wittebol-Post D, Visser G. Corneal depositions in tyrosinaemia type I during treatment with Nitisinone. *BMJ Case Rep*. 2012.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] 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

- [147] 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).
- [148] National Horizon Scanning Centre. Nitisinone for hereditary tyrosinaemia type 1 (HT-1) - horizon scanning review Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2004.
- [149] EMA Scientific Discussion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000555/WC500049192.pdf, marzec 2018.
- [150] Australian Public Assessment Report for Nitisinone. Styczeń 2011. <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-nitisinone>, marzec 2018.
- [151] 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.
- [152] Geppert J, Stinton C, Freeman K, i wsp. Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type 1 patients: A systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017;12(1):154.
- [153] Nitisinone: new drug. Type 1 tyrosinemia: an effective drug. *Prescrire Int*. 2007; 16(88): 56-58.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [154] 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.
- [155] 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.
- [156] Li S., Yuan W., Yang P., i wsp. Pharmaceutical crops: An overview. *Pharm Crops* 2010; 1: 1-17.
- [157] Hansen K., Horslen S. Metabolic liver disease in children. *Liver Transplant* 2008; 14: 391-411.
- [158] 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).
- [159] Willis M.S., Basinger A.A., Fan Z., i wsp. Hepatosplenomegaly in an 8-month-old child. *Lab Med* 2006; 37: 665-669+695.
- [160] Paradis K., Weber A., Seidman EG. Liver Transplantation for Hereditary Tyrosinemia. The Quebec Experience. *Am J Hum Genet* 1990 47: 338-342.
- [161] 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.
- [162] Schlune A., Thimm E., Herebian D. Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2012; 1-6.
- [163] Schlune A., Thimm E., Herebian D. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2011; SUPPL. 3: S81.

- [164] Karnik D., Thomas N., Eapen C.E., i wsp. Tyrosinemia type I: A clinico-laboratory case report. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 929-932.
- [165] 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.
- [166] 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.
- [167] McKiernan P.J. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs* 2006; 66: 743-750.
- [168] 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.
- [169] [No authors listed] Nitisinone. Ntbc, Orfadin. *Drugs* 2002; 3: 139-40.
- [170] Rodeck B., Baumann U. Tyrosinemia type I. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152: 1095-1100.
- [171] Kvittinger EA. Tyrosinemia Type I – an Update. *J Inher Metab Dis* 1991 14: 554 – 562.
- [172] Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med*. 1996 Oct;19(5):311-6.
- [173] Russo P.A., Mitchell G.A., Tanguay R.M. Tyrosinemia: A review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 212-221.
- [174] Sepulveda B., Doyle J. Orphan drug access in medicare plans in the United States. *Value in Health* 2011; 14: A337.
- [175] Van Spronsen F.J. Tyrosinemia type I: A little herbicide with amazing results. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde* 2003; 28: 309-312.
- [176] Castello F., Riudor E., Arranz J.A., i wsp. Hereditary tyrosinemia type I: Response to treatment with NTBC. *Pediatr Catalana* 2000; 60: 70-75.
- [177] Graul A.I. The year's new drugs. *Drug N Perspect* 2003; 16: 22-39.
- [178] [No authors listed] Nitisinone. Type 1 tyrosinemia: An effective drug. *Prescrire Int* 2007; 16: 56-58.
- [179] Bonifazi E. Acrolocated papular dermatitis in a child with tyrosinemia I. *Eur J Pediatr Dermatol* 2009; 19: 242
- [180] [No authors listed] Treatment of type 1 tyrosinemia: Orfadin®. *Act Pharm* 2007; 462: 96.
- [181] [No authors listed] Orphan drug: Nitisinone for the treatment of tyrosinemia. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2005; 145: 26-27.
- [182] Gensthaler B.M., Gräfe K.A. New on the market: Nitisinone and paricalcitol. *Pharmazeutische Zeitung* 2005; 150: 40-41.
- [183] Spada M. Hepatorenal tyrosinemia. *Medecine et Chirurgie Digestives* 1999; 28: 237-239.
- [184] Bzduch V. Miedzynarodné Sympózium tyrozynémii I typu Štokholm 16-17. 4. 2007. *Pediatrics* 2007; 2: 223-224.
- [185] 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.
- [186] 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.
- [187] 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.
- [188] McKiernan PJ. Nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type i. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013; 1(6): 491-497.
- [189] 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.
- [190] 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.
- [191] 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).
- [192] Meyer U, Mayorandan S, Dokoupil K i wsp. Cross sectional study on the dietary management of patients with hepatorenal tyrosinaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2014; 37(1) SUPPL. 1: S55-S56.
- [193] Saadaoui B, Belbouab R, Dahlouk D i wsp. Hereditary tyrosinemia type 1 in Algeria: National survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S140.

- [194] Nakamura K, Ito M, Shigematsu Y, Endo F. Tyrosinemia type I in Japan: A report of five cases. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 959: 133-138.
- [195] Halac U., Dubois J., Mitchell GA. The liver in tyrosinemia type I: Clinical management and course in Quebec. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;959:75-83.
- [196] Kudalkar KV, Jalan AB, Jalan RA, i wsp. Clinical spectrum and outcome of patients with tyrosinemia type 1 from India and Pakistan. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016; 39(1):S113.
- [197] Vivanco M, Romero M, De Tezanos Pinto A. An uncommon cause of hypophosphatemic rickets. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 86(2):68.
- [198] Alvarez F, Atkinson S, Bouchard M, i wsp. The québec NTBC Study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 959:187-195.
- [199] Ibarra-González I, Ridaura-Sanz C, Fernández-Lainez C, i wsp. Hepatorenal tyrosinemia in Mexico: A call to action. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 959:147-156.
- [200] McKiernan P. Liver transplantation for hereditary tyrosinaemia type 1 in the United Kingdom. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 959:85-91.
- [201] Schuller Y, Hollak CEM, Gispén-de Wied CC, i wsp. Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan. *Drugs for Metabolic Diseases* *Drugs*, 2017;77(13):1461-1472.
- [202] Van Ginkel WG, Van Vliet D, Burgerhof JGM, i wsp. Presumptive brain influx of large neutral amino acids and the effect of phenylalanine supplementation in patients with Tyrosinemia type 1. *PLoS ONE*, 2017;12:9 Article Number: e0185342.
- [203] Van Ginkel WG, Jahja R, Daly A, i wsp. Executive functions and social cognition in transplanted versus NTBC treated tyrosinemia type 1 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2016;39(Supplement 1):S119.
- [204] Preece MA, Hardy C, Hutchin T, i wsp. A case of maleylacetoacetate isomerase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2016;39(Supplement 1):S114.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [205] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, sierpień 2016.
- [206] 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.
- [207] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [208] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (marzec 2018).
- [209] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013.
- [210] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [211] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [212] De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV I wsp. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8(8): 1–9.
- [213] Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H i wsp. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 37-40.
- [214] Rekomendacja nr 76/2015 z dnia 28 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Orfadin (nityzynon), 10 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk; Orfadin (nityzynon), 5 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk; Orfadin (nityzynon), 2 mg, kapsułki twarde, 60 sztuk w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2”.

- [215] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
- [216] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org/training/cochrane-handbook, marzec 2018.
- [217] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [218] Analiza Problemu Decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fentylalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [219] Rogaszewska M. Tyrozynemia typu I – rozpoznawanie, leczenie i opisy przypadków. Klin Pediatr 2000; 8: 6-7.
- [220] Roy A., Finegold M.J. Hepatic neoplasia and metabolic diseases in Children. Clin Liver Dis 2010; 14: 731-746.
- [221] 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, marzec 2018.
- [222] Scott CR. The genetic tyrosinemias. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006 May 15; 142C(2):121-6.
- [223] 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/>.
- [224] Iwańczak F., Śmigiel R. Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. Gastroenterologia Polska. 2004, 11(4): 375-383. <http://cornetis.pl/arttykul/2258.html> (marzec 2018)
- [225] <http://rarediseases.about.com/od/rarediseases/a/tyrosinemia.htm>, marzec 2018.
- [226] 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 (marzec 2018).
- [227] <http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/32838/news/industry-news/european-commission-approves-orfadin-oral-suspension/> marzec 2018.
- [228] Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59(6): 674-676.
- [229] Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. Int J Pharm. 2005; 300(1-2): 56-66.
- [230] Schweers S. A., Walson P. D.: Requirements for Publications of Pharmacokinetic Studies in *Clinical Therapeutics*. Clin. Ther. 2009, 31(2): 368–369.
- [231] Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. Farm Pol, 2009, 65(12): 834-838
- [232] Płonka J., Szczepanik B. Rozwój dziecka z tyrozynemią typu I – postępowanie farmakologiczne i dietetyczne. Lekarz. 2006.7-8: 72-76.
- [233] Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. Pediatrics. 1999; 104(3 Pt 2): 607-609.
- [234] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). 28 July 2006; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf. marzec 2018.
- [235] Kristensen HG. WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. Int J Pharm. 2012; 435(2): 134-135.
- [236] Breikreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(1): 37-45.
- [237] Grabowski T. Biofarmacja i farmakokinetyka. www.biokinetica.pl 2000-2015.
- [238] 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.
- [239] McKiernan P. Tyrosinemia. November 2009 (materiały dostarczone przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International).

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



- [240] [No authors listed] Analiza kosztów w tyrozynemii typu pierwszego w Polsce w roku 2006. Warszawa 2007.
- [241] [No authors listed] Wyniki badania kwestionariuszowego obejmującego wszystkich żyjących w Polsce pacjentów chorych na tyrozynemii typu I, przyjmujących nityzynon. Pani prof. Jolanta Sykut-Cegielska z Kliniki Chorób Metabolicznych Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka".
- [242] Pismo z Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [243] [No authors listed] Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. NORD Guides for Physicians #1. <https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/physician-guides/> (marzec 2018).
- [244] 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.
- [245] 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).
- [246] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_Orfadin.cfm, marzec 2018.
- [247] 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 marzec 2018.
- [248] 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.
- [249] Grompe M., Overturf K., Al-Dhalimy M. Finegold M. Therapeutic trials in the murine model of hereditary tyrosinaemia type I: A progress report. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 518-531.
- [250] HAS, Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2735463/fr/orfadin marzec 2018.
- [251] 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.
- [252] List of medicinal products for rare diseases in Europe. July 2017. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf marzec 2018.
- [253] Analiza ekonomiczna opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

14. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (randomizowanych badań klinicznych, badań pierwotnych o niższej wiarygodności, opracowań (badań) wtórnych oraz dodatkowych publikacji oceniających profil bezpieczeństwa) stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej/roztworu oraz kapsułek twardych w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).....	39
Tabela 2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników [1], [2].....	43
Tabela 3. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci tabletek twardych w populacji zdrowych ochotników [1], [2].....	44
Tabela 4. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w populacji zdrowych ochotników [1], [2].....	44
Tabela 5. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem podania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z posiłkiem w populacji zdrowych ochotników [1], [2].....	45
Tabela 6. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności [$AUC(0-\infty)$] po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].....	46
Tabela 7. Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [1], [2].....	47
Tabela 8. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2\beta}$) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].	47
Tabela 9. Pozorny całkowity klirens (CL/F) po podaniu doustnym nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej na czczo względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].....	48
Tabela 10. Objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z/F) po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [2].	48
Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu na czczo nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej wraz z posiłkiem oraz nityzynonu w postaci kapsułek twardych przyjmowanych na czczo w populacji zdrowych ochotników [1], [2].....	49
Tabela 12. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu [1], [2] z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia [1].....	50
Tabela 13. Wynik oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS) [4], [5].	53
Tabela 14. Wynik oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat (populacja FAS) [4], [5].....	54
Tabela 15. Wynik oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS) [4], [5].	54
Tabela 16. Wynik oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat (populacja FAS) [4], [5].	55

Tabela 17. Wynik oceny smakowitości nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat (populacja FAS) [4], [5].	56
Tabela 18. Ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej (populacja FAS) [4].	56
Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po podaniu nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) [4], [5].	57
Tabela 20. Wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych po podaniu na czczo nityzynonu w dawce 1 mg/kg masy ciała w postaci roztworu lub kapsułek w populacji zdrowych ochotników [7].	60
Tabela 21. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych [132].	78
Tabela 22. 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 [149].	81
Tabela 23. 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 [149].	82
Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia 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 [149].	82
Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie zdarzenia 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 [149].	84
Tabela 26. Najczęściej występujące działania niepożądane w badaniu otwartym bez grupy kontrolnej, N=207 [134].	85
Tabela 27. Liczba pacjentów, czas trwania terapii, wiek rozpoczęcia terapii oraz średnia dawka nityzynonu [141].	87
Tabela 28. Przyczyny wystąpienia zgonu – liczba i odsetek pacjentów [141].	87
Tabela 29. Przyczyny przeszczepu wątroby – liczba i odsetek pacjentów [141].	88
Tabela 30. Częstość (liczba) występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie: 1991 rok - 31 grudnia 2001 roku oraz 1 stycznia 2002 roku - 31 grudnia 2003 roku [141].	90
Tabela 31. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1).	154
Tabela 32. Strategia i wyniki 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, zawiesina doustna) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ I (HT-1) (data aktualizacji: 9.03.2018).	155
Tabela 33. Strategia i wyniki 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, zawiesina doustna) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) (aktualizacja: 9.03.2018).	157
Tabela 34. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I.	161
Tabela 35. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań nierandomizowanych dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej.	164
Tabela 36. Charakterystyka badań nierandomizowanych dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych.	167

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w porównaniu do nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych u zdrowych ochotników – badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3].....	204
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I – badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 [3], [4]-[6].....	205
Tabela 39. 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 tyrozynemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza główna [8]-[12] (opracowano na podstawie referencji [8]).	206
Tabela 40. 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 tyrozynemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza główna [8]-[12] (opracowano na podstawie referencji [8]). Objawy choroby oraz wiek ich wystąpienia.	206
Tabela 41. 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 tyrozynemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza uzupełniająca [13]-[15] (opracowano na podstawie referencji [13]). Liczba pacjentów, płeć oraz rodzaj przyjmowanej dawki z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii.	207
Tabela 42. 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 tyrozynemii typu I – Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> ; faza uzupełniająca [13]-[15] (opracowano na podstawie referencji [13]). Wiek (lata), rodzaj przyjmowanej dawki z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii.	207
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu (1 raz dziennie vs 2 razy dziennie) wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [67].....	207
Tabela 44. 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 [20].....	208
Tabela 45. 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 [21]-[22] (na podstawie referencji [21]).....	208
Tabela 46. 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 [21]-[22] (na podstawie referencji [21]).....	209
Tabela 47. 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 [23].	209
Tabela 48. 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 [24].	210
Tabela 49. 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 [27].	210
Tabela 50. 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 [30].	211

Tabela 51. 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 [31], [32].	212
Tabela 52. 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 [33]. ..	212
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [34].	212
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [35].	213
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [36].	213
Tabela 56. 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 [38]. ..	213
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [39]. ..	213
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [41].	214
Tabela 59. 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 [42].	214
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z Indii i Pakistanu z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [43].	215
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [44].	215
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [45].	216
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [46].	217
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [48].	218
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [49].	219
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [50].	219
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [51].	220
Tabela 68. 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 tyrozynemii typu I [53].	220
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [54]-[55] (na podstawie referencji [54]).	221
Tabela 70. 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 [57]-[58] (na podstawie referencji [57]).	221

Tabela 71. 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 [59]–[60] (na podstawie referencji [60]).....	222
Tabela 72. 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 [61].	223
Tabela 73. 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 [62].....	223
Tabela 74. 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 [64].....	223
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu nierandomizowanym dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [68]–[69].	224
Tabela 76. 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 [70].	224
Tabela 77. 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].	224
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [72].	225
Tabela 79. 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 [73].	225
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [74].	225
Tabela 81. 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 [75].	226
Tabela 82. 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 [76]. ..	226
Tabela 83. 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 [77].	226
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [79].	227
Tabela 85. 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].	227
Tabela 86. 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 [81].	227
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [82].	228
Tabela 88. 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 [83].	228

Tabela 89. 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 [84].	228
Tabela 90. 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].	229
Tabela 91. 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 [86].	229
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [87].	229
Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [88].	229
Tabela 94. 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 [89].	230
Tabela 95. 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 [90].	230
Tabela 96. 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 [91].	230
Tabela 97. 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 [92].	231
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [93].	231
Tabela 99. 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 [94].	232
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [95].	232
Tabela 101. 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 [96].	232
Tabela 102. 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 [97].	232
Tabela 103. 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 [98].	233
Tabela 104. 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 [99].	233
Tabela 105. 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 [100].	234

Tabela 106. 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 [101].	234
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [102].	235
Tabela 108. 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 [103].	235
Tabela 109. 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 [107].	235
Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w trakcie ciąży, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [109].	236
Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [110].	236
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w trakcie ciąży, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [112].	236
Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [113].	236
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [116].	237
Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [117].	237
Tabela 116. 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 [118].	237
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [119].	238
Tabela 118. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą niskobiałkową, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [120].	238
Tabela 119. 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 [121].	238
Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [122].	238
Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [123].	239
Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [125].	239
Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [126].	239

Tabela 124. 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 [128].	240
Tabela 125. Charakterystyka badań nieopublikowanych [129], [130], [131].	241
Tabela 126. Charakterystyka prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [59]–[60], [67] i [64].	242
Tabela 127. 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 [53], [54]–[55], [56], [57]–[58], [61], [62], [65], [66].	243
Tabela 128. Charakterystyka retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [20]–[52].	246
Tabela 129. Hospitalizacje związane z ostrymi komplikacjami dziedzicznej tyrozynemii typu I – iloraz współczynników wystąpienia hospitalizacji [16].	258
Tabela 130. 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 nieleczzonej [16].	262
Tabela 131. 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 nieleczzonej [16].	263
Tabela 132. 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 nieleczzonej [16].	264
Tabela 133. 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 [16].	265
Tabela 134. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy późnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczzonej [16].	265
Tabela 135. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeszczepu wątroby w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wczesnego leczenia nityzynonem w porównaniu do grupy nigdy nieleczzonej [16].	266
Tabela 136. 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 nieleczzonej [16].	266
Tabela 137. 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 [16].	267
Tabela 138. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaobserwowane w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I zakwalifikowanych do badania [16].	268
Tabela 139. 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> [8].	272
Tabela 140. 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> [13].	272
Tabela 141. 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 [13].	273
Tabela 142. 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 <i>NTBC Study</i> [8].	273

Tabela 143. 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> [13].....	274
Tabela 144. 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 [13].....	274
Tabela 145. 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) [8].....	275
Tabela 146. 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> [8].....	276
Tabela 147. 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> [8].....	276
Tabela 148. 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> [13].....	277
Tabela 149. 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 [13].....	277
Tabela 150. 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> [8].....	278
Tabela 151. 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> [8].....	278
Tabela 152. 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> [13].....	279
Tabela 153. 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 [13].....	279
Tabela 154. 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> [13].....	280
Tabela 155. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu o akronimie <i>NTBC Study</i> , faza główna [8] i uzupełniająca [13].....	281
Tabela 156. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia/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 [8] i faza uzupełniająca [13].....	282
Tabela 157. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia 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 [8] i faza uzupełniająca [13].	285
Tabela 158. 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) [18]-[19].	286
Tabela 159. Szansa przeżycia pacjentów ze wszystkimi fenotypami HT-1 w zależności od zastosowanego leczenia [132].	287
Tabela 160. Ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie dziedzicznej tyrozydemii typu I [18].	287
Tabela 161. 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 [18].	288
Tabela 162. 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 [18].	288
Tabela 163. 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 [18].	289
Tabela 164. 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 [18], [19].	289
Tabela 165. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozydemii typu I (HT-1) (badania prospektywne, bez randomizacji) [53]-[69].	290
Tabela 166. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozydemii typu I (HT-1) (badania retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej) [20]-[52].	296
Tabela 167. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I.	308
Tabela 168. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I – populacja polska [81], [91], [97].	325
Tabela 169. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [147]-[153].	327
Tabela 170. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Sobi.NTBC-001 [1]-[3].	331
Tabela 171. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.	332
Tabela 172. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [16]-[17], [59]-[60], [7], [64], [68]-[69], [67].	334
Tabela 173. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [4]-[6], [8]-[12], [13]-[15], [18]-[19], [20], [21]-[22].	336
Tabela 174. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania [23], [24], [25], [26], [27]-[28], [29].	337
Tabela 175. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania [30], [31]-[32], [33], [34], [35], [36].	337
Tabela 176. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43].	338
Tabela 177. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [44], [45], [46], [47], [48], [49].	339
Tabela 178. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [50], [51], [52], [53], [54]-[55], [56], [57]-[58].	340

Tabela 179. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [57]–[58], [61], [62], [63], [65], [66].....	340
Tabela 180. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	342
Tabela 181. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [207].....	342
Tabela 182. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	343
Tabela 183. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [208].	343
Tabela 184. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*[209], [210].	344
Tabela 185. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	345
Tabela 186. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	345
Tabela 187. Formularz ekstrakcji danych z badań.	345

Spis schematów

Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej nityzynonu (w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardej) stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I – opracowania (badania) wtórne, pierwotne badania kliniczne oraz badania nieopublikowane.	159
---	-----

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, zawiesina doustna) stosowanego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [205] i wytycznymi *Cochrane Collaboration* [216] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [206]. 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 (Ł.K., M.P.; aktualizacja przeszukania: K.Ś.), 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%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10.09.2017 – 4.10.2017, natomiast aktualizację dnia 9.03.2018. 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® w postaci zawiesiny doustnej) stosowanego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) 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 (w strategii wyszukiwania nie uwzględniono postaci podania leku, aby uniknąć pominięcia części doniesień naukowych będącego wynikiem nadmiernego zawężenia zakresu wyszukiwania), substancji czynnej oraz ich synonimów, jak również nakładając limity związane z językiem publikacji (język angielski i 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, że **tyrozynemia typu I należy do grupy chorób ultrarzadkich**. 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.

Tabela 31. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Brak ograniczeń odnośnie problemu zdrowotnego – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
	AND
Rodzaj interwencji wnioskowanej	<i>Nitisinone OR Orfadin OR MendeliKABS 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
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</i>

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
	<i>w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach/zdarzeniach 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	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
	AND
Język	English, Polish

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 32. Strategia i wyniki 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, zawiesina doustna) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typ I (HT-1) (data aktualizacji: 9.03.2018).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	4.10.2017			Aktualizacja: 9.03.2018		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (nityzynon)							
#1	<i>(nitisinone)^{1,3} 'nitisinone'/exp OR nitisinone²</i>	205	512	7	222	525	7
#2	<i>(orfadin)^{1,3} 'orfadin'/exp OR orfadin²</i>	206	492	0	223	503	0
#3	<i>MendeliKABS^{1,2,3}</i>	0	0	0	0	0	0
#4	<i>(2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione)^{1,3} '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione'²</i>	37	499	0	38	510	0
#5	<i>(2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione)^{1,3} '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione'²</i>	14	490	0	14	501	0
#6	<i>(2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione)^{1,3} '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</i>	0	488	0	0	499	0
#7	<i>(2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione)^{1,3} '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	489	-	3	500	-
#8	<i>(2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione)^{1,3} '2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione'/exp OR '2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione'²</i>	37	499	0	38	510	0
#9	<i>(2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl)cyclohexane-1,3-dione)^{1,3} '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	489	0	3	500	0
#10	<i>(sc 0735 OR sc0375)^{1,3}</i>	10	563	2	10	575	2

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	4.10.2017			Aktualizacja: 9.03.2018		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	<i>sc AND 0735 OR 'sc0375'/exp OR sc0375²</i>						
#11	<i>(Orphan Brand of Nitisinone)^{1,3} orphan AND brand AND of AND ('nitisinone'/exp OR nitisinone)²</i>	0	1	0	0	1	0
#12	<i>(NTBC cpd)^{1,3} ntbc AND cpd²</i>	205	0	0	222	0	0
#13	<i>(ntbc)^{1,2,3}</i>	171	293	1	175	306	1
#14	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13^{1,2} #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13³</i>	281	730	10 [^]	290	751	10 [^]
#15	<i>#14*</i>	170	231	-	193	216	-

*zastosowane filtry: baza PubMed – Humans; English, Polish; dodatkowo w bazie EMBASE – Humans; English, Polish, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim. ^ baza Cochrane = Word variations have been searched.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, randomizowane badania kliniczne, badania o niższej wiarygodności (prospektywne obserwacyjne z grupą kontrolną oraz prospektywne i retrospektywne opisowe bez grupy kontrolnej) 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 tyrozinemii typu I, które zostały włączone do niniejszej analizy. Dodatkowo uwzględniono również badania dotyczące biorównoważności nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej/roztworu względem nityzynonu w postaci kapsułek przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników.

Zidentyfikowano również 1 badanie o niższej wiarygodności oceniające efektywność kliniczną stosowania samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozinemii typu I [18]-[19]. Badanie [18]-[19] 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 tyrozinemii 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 porównania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny względem podania samej diety [16]-[17]. Podobnie, badanie o niższej wiarygodności dotyczące oceny biorównoważności podania doustnego nityzynonu w postaci roztworu i kapsułek [7] również odszukane zostało dzięki odnalezionym opracowaniom (badaniom) wtórnym, ponieważ autorzy niniejszego opracowania nie dokonali odrębnego wyszukiwania badań klinicznych dotyczących oceny parametrów farmakokinetycznych po podaniu nityzynonu.

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 tyrozydemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Również w przypadku tych baz danych nie zdecydowano się wprowadzenie ograniczeń w odniesieniu do: postaci leku, 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 33. Strategia i wyniki 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, zawiesina doustna) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) (aktualizacja: 9.03.2018).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik	
			4.10.2017	Aktualizacja 9.03.2018
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0	0
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0	1
IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)	#1 #2 #3	<i>Nitisinone Orfadin NTBC</i>	0	2
SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0	0
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	1	1
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	#1 #2 #3	<i>Nitisinone Orfadin NTBC</i>	0	0
NICE (National Institute for Health Excellence)	#1 #2 #3	<i>Nitisinone Orfadin NTBC</i>	5	5
NIHR HTA (National Institute for Health Research HTA)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	1	1
EMA (European Medicines Agency)	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	429	527

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik	
			4.10.2017	Aktualizacja 9.03.2018
<i>FDA (Food and Drug Administration)</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	42	42
<i>Health Canada</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	10	14
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	0	0
<i>U.S. National of Health https://clinicaltrials.gov/</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	25	25
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	5	5
<i>URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)</i>	#1	<i>Nityzynon OR Nitisinone OR Orfadin</i>	0	0
<i>Thomson Micromedex</i>	#1	<i>Nitisinone</i>	1	0
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	72	75
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Nitisinone OR Orfadin OR NTBC</i>	1	1

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększenia czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie

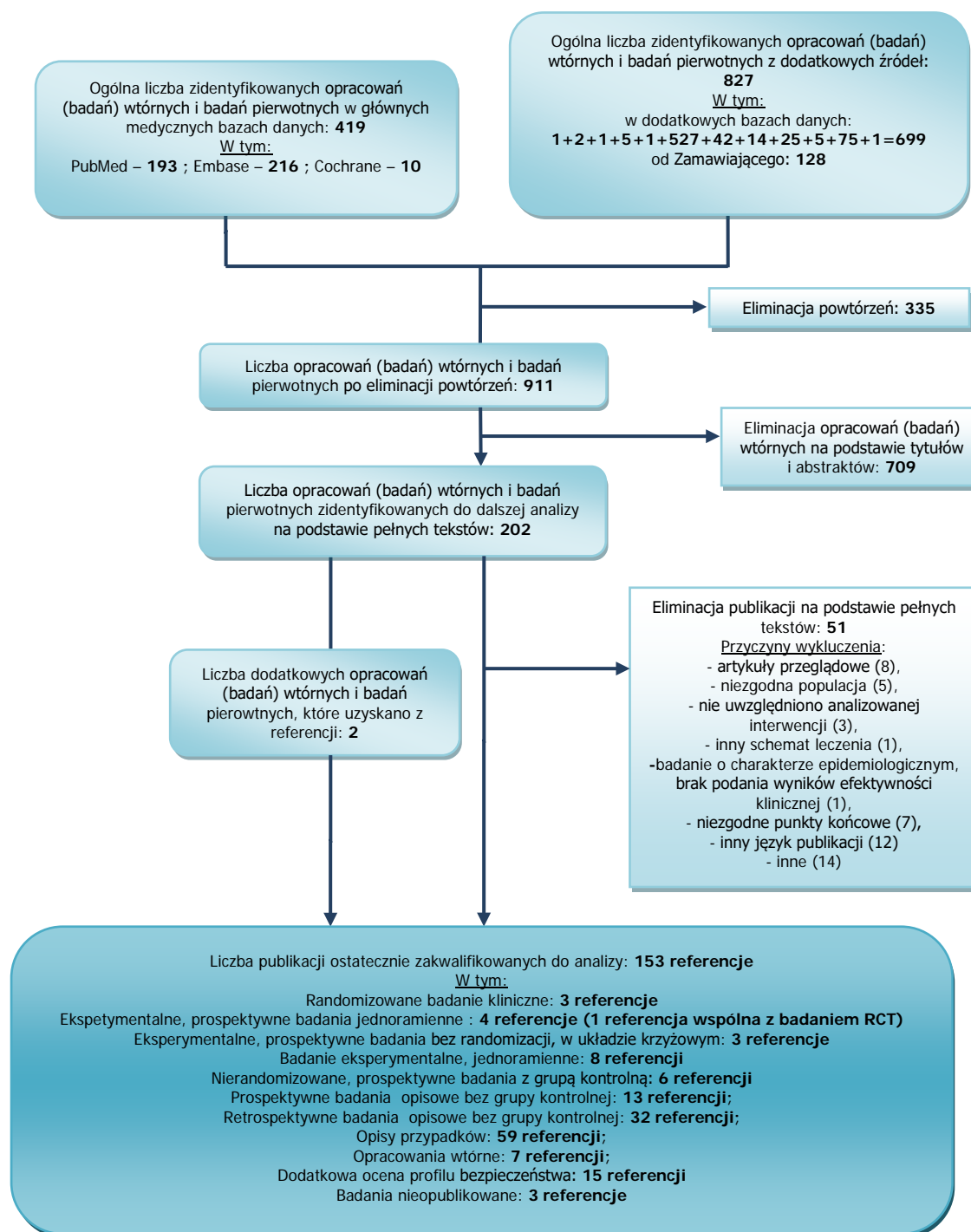
W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych odnaleziono 4 nowe publikacje nieodnalezione podczas przeszukania baz: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*, które zostały włączone do analizy klinicznej. Dotyczyły one zastosowania nityzynonu równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny 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 (aktualizacja 9.03.2018)



Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej nityzynonu (w postaci zawiesiny doustnej i kapsułek twardej) stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii 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:

- 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek przeprowadzone na zdrowych ochotnikach [1]-[3],
- 106 badań o niższej wiarygodności obejmujących:
 - 1 eksperymentalne, prospektywne badanie jednoramienne oceniające walory smakowe nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej przeprowadzone w populacji pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) stosujący jednocześnie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [4]-[6], [3],
 - 1 eksperymentalne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie krzyżowym dotyczące oceny biorównoważności podania doustnego nityzynonu w postaci roztworu i kapsułek [7],
 - 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne dotyczące stosowania nityzynonu u pacjentów z tyrozynemią typu I [8]-[12] (faza główna), [13]-[15] (faza uzupełniająca),
 - 1 eksperymentalne, prospektywne badanie bez randomizacji, w układzie krzyżowym dotyczące porównania profilu farmakokinetycznego i profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego dwa razy dziennie względem nityzynonu podawanego raz dziennie [68]-[69],
 - 4 nierandomizowane, prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną: [16]-[17], [59]-[60], [64], [67],
 - 10 prospektywnych badań opisowych, bez grupy kontrolnej (opisanych w 13 referencjach): [18]-[19], [53], [54]-[55], [56], [57]-[58], [61], [62], [63], [65], [66]
 - 30 badań retrospektywnych (opisanych w 33 referencjach): [20], [21]-[22], [23], [24], [25], [26], [27], [28]-[29], [30], [31]-[32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50],[51], [52],
 - 58 opisów przypadków (opisanych w 59 referencjach): [70]-[128].
- 7 opracowań (badań) wtórnych: 3 przeglądy systematyczne [147], [153], [152] i 4 raporty HTA [148], [149] (opracowanie uwzględnione również w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa), [150], [151]
- 15 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin® [132], streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [133], ulotka informacyjną [134], ostrzeżenie o działaniach niepożądanych [136] dla produktu leczniczego Orfadin® oraz podsumowanie przeglądu dotyczącego nityzynonu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej [135] opublikowane na stronach FDA, raport o zdarzeniach nieporządanych opublikowany na stronach *Netherland Pharmacovile Centre Lareb* [137] 3 przeglądy/opracowania wtórne włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [138], [139], [140], opracowanie

dotyczące profilu bezpieczeństwa nityzynonu dostarczone przez Zamawiającego [141], opisy przypadków uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [142], [143], [144], [145], [146],

- 3 badania nieopublikowane: [129], [130], [131].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie nie brano pod uwagę badań, w których:

- nityzynon stosowano w terapii innych schorzeń,
- nityzynon testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych lub w warunkach *in vitro*,
- oceniano efektywność kosztową,
- główną interwencję stanowił przeszczep wątroby.

Spośród 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 34. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieadekwatna populacja (nityzynon w terapii innych schorzeń)	[154] Thorat C, i wsp. 2012, [155] Fernandez-Llamazares C.M., i wsp. 2010, [156] Li S., i wsp. 2010, [157] Hnasen K., i wsp. 2008, [158] Wilson C.J., i wsp. 2000
Brak ocenianej interwencji (np. jedynie restrykcyjna dieta bez nityzynonu, stosowanie tylko nityzynonu)	[159] Willis M.S., i wsp. 2006, [160] Paradis K., i wsp. 1990, [192] Meyer U., i wsp. 2014
Brak danych dotyczących efektywności nityzynonu, publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego	[190] Pohorecka M., i wsp. 2012, [191] Malik S.M., i wsp. 2013, [197] Vivanco M., i wsp. 2016
Inny schemat podania niż analizowany w opracowaniu (przeszczep jako główna terapia)	[161] Stolk P., i wsp. 2009
Badanie o charakterze epidemiologicznym, brak podania wyników efektywności klinicznej	[193] Saadaoui B., i wsp. 2015
Punkty końcowe niezgodne z analizowanymi w ramach opracowania	[162] Schlune A., i wsp. 2012, [163] Schlune A., i wsp. 2011, [164] Karnik D, i wsp. 2004, [165] Chabaa L., i wsp. 2005, [187] Dehghani S., i wsp. 2013, [189] Polyakova S., i wsp. 2013; [202] Van Ginkel WG., i wsp.
Artykuły przeglądowe i poglądowe	[166] Ashorn M., i wsp. 2006, [167] McKiernan P.J. 2006, [168] D'Eufemia P., i wsp. 2011, [169] [No authore listed] 2002, [170] Rodeck B, i wsp. 2004, [171] Kvittinger E.A. 1991, [172] Paradis K. 1996, [173] Russo P.A., i wsp. 2001
Opracowania wtórne dotyczące efektywności kosztowej	[174] Sepulveda B., i wsp. 2011
Opracowanie wtórne będące opinią eksperta	[188] McKiernan P.J., 2013
Język publikacji inny niż angielski lub polski	[175] van Spronsen F.J. 2003, [176] Castello F., i wsp. 2000, [177] Graul A.I. 2003, [178] [No authore listed] 2007, [179] Bonifazi E. 2009, [180] [No authore listed] 2007, [181] [No authore listed] 2007, [182] Gensthaler B.M., i wsp. 2005, [183] Spada M. 1999, [184] Bzduch V. 2007, [185] Del Hoyo Gil L., i wsp. 1997, [186] Vildamos J.R., i wsp. 2001
Publikacja, w której przedstawiono zbiorczy	[194] Nakamura K., i wsp. 2017

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
opis poszczególnych przypadków pacjentów, które zostały wcześniej opublikowane jako osobne opisy w publikacjach innych autorów	
Publikacja, w której omówiono przypadki przeszczepów wątroby u pacjentów z tyrozyndnią typu I; celem badania nie była ocena efektywności terapii nityzynonem, nie przedstawiono metodyki badania ani schematu leczenia pacjentów	[200] McKiernan P. 2017
Publikacje dotyczące badania przeprowadzonego w prowincji Quebec, w których przedstawiono jedynie protokół badania lub nie sprecyzowano czy wyniki odnoszą się do pacjentów leczonych nityzynonem czy do ogólnej populacji pacjentów z prowincji Quebec	[198] Alvarez F., i wsp. 2017, [195] Halac U., i wsp. 2017
Publikacja, w której tylko niewielki odsetek pacjentów otrzymywał nityzynon	[196] Kudalkar K.V., i wsp. 2016, [199] Ibarra-González I., i wsp. 2017
Opracowanie wtórne dotyczące leków sierocych, w którym nie omówiono efektywności klinicznej nityzynonu	[201] Schuller Y., i wsp. 2017
Porównanie nityzynonu względem zabiegu transplantacji wątroby, nie stanowiącej komparatora w niniejszej analizie	[203] Van Ginkel WG., i wsp. 2016
Opis przypadku, który otrzymywał nityzynon w bardzo małej dawce niezgodnej z zaleceniami ChPL Orfadin; opis przedstawiony w postaci abstraktu konferencyjnego	[204] Preece MA., i wsp. 2016

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN® (ZAWIESINA DOUSTNA)

Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [218].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W BADANIACH

Tabela 35. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań nierandomizowanych dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3]	<p>Badanie randomizowane, otwarte, fazy I, z grupami skrzyżowanymi, podejście do testowanej hipotezy: <i>equivalence</i>, podtyp IIA[^].</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Holandii.</p> <p>Sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AB.</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Populacja zdrowych mężczyzn. Liczebność populacji ogółem: N= 12.</p> <p>Schemat podania: -nityzynon podawany na czczo w postaci zawiesiny doustnej w jednorazowej dawce wynoszącej 30 mg (7,5 ml zawiesiny o stężeniu 4 mg/ml), -nityzynon podawany wraz z pokarmem w postaci zawiesiny doustnej w jednorazowej dawce wynoszącej 30 mg (7,5 ml zawiesiny o stężeniu 4 mg/ml), -nityzynon podawany na czczo, doustnie w postaci kapsułek twardych w jednorazowej dawce wynoszącej 30 mg (3 kapsułki po 10 mg), Pomiędzy kolejnymi podaniami występowały 2-tygodniowe okresy wymywania. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Podanie 3 dawek nityzynonu z 2-tygodniowymi okresami wymywania. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>	brak	<ul style="list-style-type: none"> • pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo, • maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) po podaniu na czczo, • pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w ciągu 72 godzin (AUC_{72h}) po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem, • maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) po podaniu na czczo lub wraz z posiłkiem, • pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) w przedziale czasu od zera do nieskończoności, czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}), • końcowy okres półtrwania, • pozorny całkowity klirens po podaniu doustnym, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowi mężczyźni, ochotnicy, w wieku 18-55 lat, - ocena stanu zdrowia obejmowała: badanie fizykalne, badania biochemiczne, badania hematologiczne, badanie ogólne moczu, ocenę czynności życiowych (tętno, ciśnienie krwi, temperatura ciała), - wskaźnik BMI mieszczący się w zakresie 18,5-30,0 kg/m², - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stan zdrowia, który w opinii badacza wykluczał możliwość udziału w badaniu, - występujące obecnie lub niedawno klinicznie znaczące objawy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ze strony: wątroby, nerek, układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń hematologicznych, metabolicznych, urologicznych, płucnych, neurologicznych lub psychiatrycznych, - rozpoznanie keratopatii lub innych zaburzeń podczas badania z użyciem lampy szczelinowej, - przewlekłe przyjmowanie jakichkolwiek ogólnoustrojowych leków, w tym preparatów na bazie ziół w ciągu miesiąca oraz wszelkich innych leków w okresie 14 dni przed pierwszym podaniem badanego leku, - nałóg nikotynowy (powyżej 10 papierosów wypalanych na dobę), - spożywanie ponad 4 filiżanek kawy dziennie, - uzależnienie od leków i/lub alkoholu w wywiadzie, - pozytywny wynik testów na stosowanie narkotyków lub obecność alkoholu w wydychanym powietrzu,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> objętość dystrybucji w fazie końcowej, profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> pozytywne wyniki testów na obecność antygenu HBsAg, przeciwciała anti-HCV oraz anti HIV-1 i anti-HIV-2, udział w innym badaniu klinicznym, przyjmowanie leku w ramach badania klinicznego w przebiegu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, oddanie ponad 50 ml krwi w przebiegu 60 dni przed podaniem leku, oddanie ponad 1,5 l krwi w okresie 10 miesięcy przed podaniem leku, podejrzenie braku przestrzegania zaleceń badacza lub procedur badania.
Badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 [3], [4]-[6].	<p>Badanie nierandomizowane, otwarte, niekontrolowane, fazy I, bez grupy kontrolnej, podtyp IID[^].</p> <p>Ośrodki: 7 ośrodków klinicznych w Niemczech, Francji i Wielkiej Brytanii.</p> <p>Sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AB.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów</p>	<p>Populacja pacjentów pediatrycznych z tyrozynemią typu I leczoną nityzynonem (produkt leczniczy Orfadin®).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 18.</p> <p>Wyniki przedstawiono z podziałem na grupy wiekowe.</p> <p>Grupa I – wiek od 1 miesiąca do poniżej 2 lat; N=6.</p> <p>Grupa II – wiek od 2 lat do poniżej 12 lat; N=6.</p> <p>Grupa III – wiek od 12 lat do poniżej 18 lat; N=6.</p> <p>Schemat podania: nityzynon w postaci zawiesiny doustnej podawany przed posiłkiem w dawce odpowiadającej dotychczasowemu leczeniu nityzynonem podawanym w formie kapsułek twardych, przez 3 dni, 2 razy na dobę.</p> <p>Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	<p>Okres leczenia: 3 dni.</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni od zakończenia podawania leku.</p>	Brak	<ul style="list-style-type: none"> wynik oceny smaku ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, wynik oceny akceptowalności ostatniej dawki nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 lat, wynik oceny smaku nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, wynik oceny akceptowalności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym i drugim dniu, w grupie pacjentów w wieku do 5 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana dziedziczna tyrozynemia typu I leczona nityzynonem (produkt leczniczy Orfadin®) podawanym w formie kapsułek twardych, wiek od 1 miesiąca życia do 18 lat, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stan zdrowia pacjenta, który w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia włączenie do badania, udział w innym badaniu klinicznym, przyjmowanie leku w ramach badania klinicznego w przebiegu 1 miesiąca przed włączeniem do badania, przewidywalna niezdolność do współpracy z badaczami lub przestrzegania procedur badania.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					lat, <ul style="list-style-type: none"> wynik oceny smakowitości (ang. <i>palatability</i>) nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej w pierwszym, drugim i trzecim dniu, w grupie pacjentów w wieku 5-18 lat, ogólna akceptowalność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej, profil bezpieczeństwa. 	
Badanie Hall i wsp. 2001 [7]	Badanie nierandomizowane, otwarte, fazy I, z grupami skrzyżowanymi, podtyp IIC [^] , rodzaj podejścia do testowanej hipotezy: <i>equivalence</i> .. Ośrodk: Brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: średnia.	Populacja zdrowych mężczyzn. Liczebność populacji ogółem: N= 10. Schemat podania: -nityzynon podawany na czczo w postaci roztworu w dawce 1 mg/kg masy ciała, - nityzynon podawany na czczo w postaci kapsułek w dawce 1 mg/kg masy ciała. Kolejne podania rozdzielone były 2-tygodniowym okresem wymywania. Terapie dodatkowe: Brak.	Okres leczenia: Podanie 2 dawek nityzynonu z 2-tygodniowym okresem wymywania. Okres obserwacji: 2 miesiące.	Brak	<ul style="list-style-type: none"> pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi od czasu (AUC) po podaniu na czczo, maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) po podaniu na czczo, czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (t_{max}), okres półtrwania, profil bezpieczeństwa. 	Kryteria włączenia: - zdrowi mężczyźni, ochotnicy. Kryteria wykluczenia: - brak danych.

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 36. Charakterystyka badań nierandomizowanych dotyczących zastosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania prospektywne						
<p>Badanie o akronimie NTBC Study; faza główna [8]-[12] (opracowano na podstawie referencji [8])</p>	<p>Badanie otwarte fazy II/III, bez grupy kontrolnej, podtyp IID[^]. Ośrodki: 87 ośrodków klinicznych w 25 krajach. Sponsor: the Shwedish Cancer Foundation, the Children's Cancer Foundation of Sweden. Ocena w skali NICE: 8 punktów</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I Liczebność populacji ogółem: N= 207 Liczebność grupy badanej rozpoczynającej terapię w wieku</p> <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%*) <p>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 fenyloalaniny</p>	<p>Okres leczenia: 22,2 miesiąca (zakres: 0,1 miesiąca - 78 miesięcy). Okres obserwacji: od 23 lutego 1991 do 21 sierpnia 1997 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu.</p>	38 osób	<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, <ul style="list-style-type: none"> wyniki testów laboratoryjnych, profil bezpieczeństwa 	<p>Kryteria włączenia: zdiagnozowana dziedziczna tyrozydemia typu I na podstawie obecności bursztynioloacetonu w badaniach moczu (w przypadku kilku pacjentów diagnozę potwierdzono na podstawie poziomu bursztynioloacetonu w osoczu ze względu na utratę wyników badania moczu).</p> <p>Kryteria wykluczenia: przeszczep wątroby.</p>
<p>Badanie o akronimie NTBC Study; faza uzupełniająca [13]-[15] (opracowano na podstawie referencji [13])</p>	<p>Badanie otwarte, fazy III, bez grupy kontrolnej, podtyp IID[^]. Ośrodki: ośrodki kliniczne w 30 krajach. Sponsor: Swedish Cancer Foundation, the Childres's Cancer</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozydemią typu I Liczebność populacji ogółem: N= 250 Liczebność grupy badanej rozpoczynającej terapię w wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-2 miesiące życia: n=60/250 (24,0%*), 	<p>Okres leczenia: zakres: 0,1 - 80,5 miesiąca Okres obserwacji: od 1 lipca 1993 do 28 marca 2000 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby</p>	50 osób	<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 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dziedziczna tyrozydemia typu I, terapia nityzynonem w okresie 1 lipiec 1993 – 28 marzec 2000, nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych prze rozpoczęciem terapii nityzynonem w przypadku pacjentów włączonych do analizy wskaźników laboratoryjnych. <p>Kryteria wykluczenia:</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Foundation of Sweden, the Swedish Medical Research Council, Swedish Orphan AB. Ocena w skali NICE: 7 punktów	<ul style="list-style-type: none"> 0-6 miesięcy życia: n= 128/250 (51,2%*), powyżej 6 miesiąca życia: n= 122/250 (48,8%*) Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki nityzynomu: <ul style="list-style-type: none"> niska dawka: n= 41/250 (16%), <ul style="list-style-type: none"> rekomendowana dawka: 198/250 (79%), wysoka dawka: 6/250 (2%). Schemat podania: nityzynom 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 fenyloalaniny.	lub rezygnacji z udziału w badaniu.		przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby, po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem, <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego, po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem, prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem, <ul style="list-style-type: none"> wyniki testów laboratoryjnych, profil bezpieczeństwa 	brak
Laroche J., i wsp. 2012 [16], Alvarez F., i wsp. 2005 [17]	Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, podtyp IIIB [^] , brak danych dot. podejścia do testowanej hipotezy (ze względu na porównanie terapii nityzynomem względem braku leczenia należy przypuszczać, że było to badanie typu <i>superiority</i>) Ośrodki: ośrodki kliniczne w prowincji Quebec w Kanadzie. Sponsor: finansowane częściowo z następujących źródeł: Garrod Society of Canada, the Groupe d'Aide aux Enfants	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I urodzonych pomiędzy lutym 1984 roku a lutym 2004 roku Liczebność populacji ogółem: N= 78. Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> późnego leczenia (terapia nityzynomem rozpoczęta po 30. dniu życia): 26/78 (33,3%*), wczesnego leczenia (terapia nityzynomem rozpoczęta przed 30. dniem życia): 24/78 (30,8%*), Grupa kontrolna: <ul style="list-style-type: none"> nigdy nieleczona nityzynomem: 28/78 (35,9%*). Schemat podania: nityzynom podawany doustnie w średniej dawce 0,6-1,0 mg/kg masy ciała. Terapie dodatkowe:	Okres leczenia: nie zdefiniowano. Okres obserwacji: do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu lub do 1 sierpnia 2009 roku	Brak	<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. 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> nie podano kryteriów włączenia do badania poza zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Kryteria włączenia do grupy leczonej nityzynomem: <ul style="list-style-type: none"> okres terapii nityzynomem musiał wynosić co najmniej 2 tygodnie, brak udokumentowanej niezgodności, definiowanej jako odmowa przyjęcia terapii nityzynomem oraz udokumentowany niewłaściwy, niski poziom nityzynomu w osoczu. Kryteria wykluczenia: nie określono.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Tyrosinémiques du Québec (GAETO), 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 (Grant FD-R-0014450 to CR Scott and GM) oraz Mr André Imbeau. Ocena w skali NOS: średnia	wszystkich pacjentów włączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.				
Kienstra N.S., i wsp. 2018 [67]	Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, podtyp IIIB [^] , brak danych dot. podejścia do testowanej hipotezy. Ośrodki: 2 ośrodki w Wielkiej Brytanii. Sponsor: wsparcie finansowe z Tyrosinemia Foundation (Stichting Joris). Ocena w skali NOS: Średnia.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem N= 18. Schemat podania: • grupa badana I: nityzynon podawany 1 raz dziennie (N=13); w tym w czasie śniadania (N=6) lub w czasie kolacji (N=7); • grupa badana II: nityzynon podawany 2 razy dziennie (N=5). (średnia dawka 1,08±0,34 mg/kg/dzień). Dodatkowe terapie: Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Dieta zapewniająca odpowiednią ilość białka i składników energetycznych. Brak dodatkowej suplementacji fenyloalaniną.	<u>Okres leczenia:</u> 3 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 3 dni.	Brak.	• farmakokinetyka i stężenie nityzynonu; • poziom bursztynioacetonu	<u>Kryteria włączenia:</u> - zdiagnozowana dziedziczna tyrozynemia typu I, brak innych chorób, brak oznak wskazujących na zaburzenia czynności wątroby; tubulopatię nerkową czy raka wątrobowokomórkowego; - wiek powyżej 1. roku życia; stosowanie nityzynonu oraz diety ubogiej w tyrozinę i fenyloalaninę; - indywidualnie ustalona dawka nityzynonu oraz zbalansowana dieta, pozwalające na utrzymanie w czasie badania stężenia tyrozyny na poziomie 200-40 µM/l; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.
van Spronsen F.J., i wsp. 1994 [18], van Spronsen F.J., i wsp. 1995 [19]	Badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC [^] . Ośrodki:	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana):	<u>Okres leczenia:</u> brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	Brak danych	• ryzyko wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia objawów dziedzicznej tyrozynemii typu I oraz obecności	<u>Kryteria włączenia:</u> nie podano kryteriów włączenia do badania poza zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	125 ośrodków klinicznych w Europie, USA, Kanadzie i Japonii. Sponsor: brak danych, Ocena w skali NICE: 6 punktów	N= 108. Schemat podania: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny <u>Terapie dodatkowe:</u> brak.			nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie, • ryzyko wystąpienia zgonu 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu objawów choroby, • profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Koelink C.J.L., i wsp. 2006 [53]	Badanie prospektywne opisowe, podtyp IVC [^] , bez grupy kontrolnej. Ośrodki: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty	Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I potwierdzoną wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztyniloacetonu lub wzrostem poziomu bursztyniloacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetoctanu i/lub mutacjami DNA. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 11: • 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 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> wszystkich pacjentów łączonych do badania poddano diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny: od momentu zdiagnozowania dziedzicznej tyrozinemii typu I. nityzynon: od 1992 roku. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	Brak danych	• częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość przeszczepów wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych, • ogólny stan kliniczny pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozinemia typu I potwierdzona wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztyniloacetonu lub wzrostem poziomu bursztyniloacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetoctanu i/lub mutacjami DNA. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Ei-Karakasy H., i wsp. 2011, Ei-Karakasy H., i wsp.	Badanie prospektywne, opisowe podtyp IVA [^] , bez grupy	Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I pochodzenia zdiagnozowaną pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u>	Brak danych	• odpowiedź na leczenie na podstawie wyników testów laboratoryjnych,	<u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozinemia typu I <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
2011 [54]-[55]	<p>kontrolnej. 1 ośrodek kliniczny w Egipcie. Sponsor: brak sponsora (finansowania). Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>2009 roku. 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. Terapie dodatkowe: Brak.</p>	3 miesiące		<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepów wątroby, wyniki badań obrazowych wątroby, ogólny stan kliniczny pacjentów 	nie określono.
<p>Pohorecka M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [56]</p>	<p>Badanie prospektywne, opisowe, podtyp IVC[^], bez grupy kontrolnej. Ośrodkii: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty</p>	<p>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.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 5 lat <u>Okres obserwacji:</u> 5 lat</p>	Brak danych	<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. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozynemia typu I, terapia nityzynonem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
<p>Thimm E., i wsp. 2012, Thimm E., i wsp. 2011 [57]-[58]</p>	<p>Badanie prospektywne, opisowe, podtyp IVC[^], bez grupy kontrolnej.</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem:</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1-8 lat i 7 miesięcy (średnia: 4 lata i 8 miesięcy)</p>	Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> ocena rozwoju psychomotorycznego, ocena poziomu inteligencji ocena logopedyczna 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozynemia typu I <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Ośrodki: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>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.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>		<p>zdolności mowy, • częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</p>	
<p>van Hasselt P.M., i wsp. 2009 [doniesienie konferencyjne], Bendadi i wsp. 2012 [publikacja pełnotekstowa] [59]–[60]</p>	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, podtyp IIIB[^], brak danych dot. podejścia do testowanej hipotezy. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: niska</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I poddanych terapii nityzynonem (grupa badana, N=10) vs krewni, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozinemii typu I (grupa kontrolna; N=8). Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie. Terapie dodatkowe: Dieta ograniczająca spożycia białka.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>	<p>Brak danych</p>	<p>• ocena poziomu inteligencji (IQ) ogólnej, werbalnej oraz praktycznej, • związek pomiędzy wynikami poziomu inteligencji a poziomem tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczna tyrozinemia typu I, • spokrewnienie z chorymi członkowie rodziny bez dziedzicznej tyrozinemii typu I. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak zgody rodziców pacjenta na udział w badaniu, • brak przeprowadzonego wiarygodnego testu IQ.
<p>Joshi S.N., Venugopalan P. 2004 [61]</p>	<p>Badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVA[^]. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Omanie. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią 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.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 7 miesięcy – 4,5 lat czerwiec 1998 – wrzesień 2003 roku</p>	<p>Brak danych</p>	<p>• ocena wskaźników biochemicznych, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozinemia typu I <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
<p>Gissen P., i wsp. 2003 [62]</p>	<p>Badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej podtyp IVA[^].</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogółem</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> mediana: 6 lat (zakres: 3-9 lat) <u>Okres obserwacji:</u></p>	<p>Brak danych</p>	<p>• ocena poziomu tyrozyny w osoczu, • częstość występowania przeszczepów wątroby,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozinemia typu I <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>(grupa badana): N= 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostra postać choroby: n= 5 przewlekła postać choroby: n= 6. <p>Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień</p> <p>Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.</p>	3 miesiące		<ul style="list-style-type: none"> oczne zdarzenia niepożądane 	
Atkinson S, i wsp. 2008 [63]	<p>Badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVA[^].</p> <p>Ośrodki: oddziały matki i dziecka w placówce klinicznej objętej Specjalnym Programem Dostępu.</p> <p>Sponsor: Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>Pacjenci do 18 roku życia, leczeni na oddziale matki i dziecka w placówce klinicznej objętej Specjalnym Programem Dostępu, przyjmujący nielicencjonowane leki, w celu określenia jego interakcji z innymi lekami.</p> <p>Ogólna liczba pacjentów: N=72: Liczba pacjentów włączonych do opracowania: N=63 cyzapryd, n = 25, nityzynon, n = 8, hydroksykobalamina, n = 8, cysteamina, n = 5, melatonina, n = 4, walproinian sodu, n = 4, interferon gamma, n = 4, styrypentol, n = 2, fenylomaślan, n = 2, metylkobalamina, n = 1</p> <p>Terapie dodatkowe: Średnia liczba leków przyjętych przynajmniej raz w trakcie trwania badania, n (SD): 7,4 (4,2)</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2-84 miesięcy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 351 miesięcy</p>	9 osób	<ul style="list-style-type: none"> długość okresu, w którym nastąpiła potencjalna interakcja z innymi lekami, częstość występowania potencjalnej interakcji z innymi lekami. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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, 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, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> osoby nieposługujące się językiem angielskim lub francuskim, pacjenci poddani terapii lekami antyretrowirusowymi.
Van Ginkel W.G., i wsp. 2016 [64]	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, podtyp IIIB[^], brak danych dot. podejścia do testowanej hipotezy.</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynięmą typu I lub zdrowi ochotnicy w wieku odpowiadającym chorym biorącym udział w badaniu. Liczebność populacji:</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Co najmniej 7 lat,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.</p>	Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji poznawczych i IQ. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozyнемia typu I lub zdrowi ochotnicy, wyrażenie zgody na udział w badaniu,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci po transplantacji wątroby.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Ośrodki: ośrodki w Belgii, Wielkiej Brytanii, Holandii.</p> <p>Sponsor: brak zewnętrznego finansowania.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia</p>	<p>Grupa badana: pacjenci z dziedziczną tyrozyნიemią typu I; N=19</p> <p>Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy; N=19.</p> <p>Schemat leczenia pacjentów w grupie badanej:</p> <p>Nityzynon (brak informacji o dawce) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (pacjenci otrzymywali suplementy zawierające wszystkie aminokwasy z wyjątkiem tyrozyny i fenyloalaniny).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak informacji.</p>				
<p>Van Reemst HE., i wsp. 2016 [abstrakt konferencyjny] [65]</p>	<p>Badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej podtyp IVC[^].</p> <p>Ośrodki: brak danych (na podstawie afiliacji prawdopodobnie 2).</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიemią typu I.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 18:</p> <p>Schemat podania: Średnia dawka nityzynonu w badaniu wynosiła 1,1 mg/kg/dzień (zakres: 0,66-2,0 mg/kg/dzień) – 13 pacjentów przyjmowało lek w pojedynczej dawce, a w 5 w dawce podzielonej na dwa razy w ciągu dnia.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak informacji.</p>	<p>Brak informacji (dostępna jedynie informacja, że próbki do analiz od pacjentów pobierano przez 3 kolejne dni)</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • powstawanie toksycznych metabolitów 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozyნიemia typu I</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
<p>Polyakova i wsp. 2013 [doniesienie konferencyjne] [66]</p>	<p>Badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej podtyp IVC[^].</p> <p>Ośrodki: brak danych (Rosja).</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიemią typu I.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=11</p> <p>Schemat podania: Nityzynon podawany w dawce 1,5–2 mg/kg w przypadku 6 pacjentów z podostłą postacią tyrozyნიemii</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Nie podano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Nie podano</p>	<p>Brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • poziom bursztynyloacetonu w moczu, • profil aminokwasowy, • występowanie i stopień zaawansowania marskości wątroby 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozyნიemia typu I</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		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. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych.				
Badanie nierandomizowane interwencyjne						
NCT02323529 [68]–[69] [wyniki przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych]	Badanie prospektywne, otwarte, interwencyjne naprzemienne, III fazy, podtyp IIC [^] . Ośrodki: 6 ośrodków klinicznych na terenie Europy. Sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AB. Ocena w skali NOS: wysoka	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 18. Schemat podania: Wszyscy pacjenci otrzymywali najpierw nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dobę podawany dwa razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie otrzymywali nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dobę podawany raz dziennie przez kolejne 4 tygodnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych.	8 tygodni	Nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.	<ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie nityzynonu w osoczu, • maksymalne stężenie nityzynonu w osoczu, • stosunek maksymalnego stężenia nityzynonu w osoczu do minimalnego stężenia nityzynonu w osoczu, • liczba pacjentów, u których poziom bursztyniloacetonu w osoczu przekraczał dolny limit oznaczalności, • liczba pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, • liczba pacjentów z co najmniej jednym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, • liczba pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym związanym z zastosowanym leczeniem, • liczba pacjentów z co najmniej jednym nieciężkim zdarzeniem niepożądanym, • liczba pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia, • poziom tyrozyny w osoczu, 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, -pacjenci z dobrze kontrolowaną chorobą w ocenie badacza, otrzymujący nityzynon dwa razy dziennie (lub częściej), -pacjenci z stabilnymi wynikami badań laboratoryjnych, w tym dotyczących wątroby: ALT, AST, ALP, BIL, INR <2, -kobiety w wieku rozrodczym gotowe stosować antykoncepcję, -zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci, którzy otrzymywali nityzynon w dawce podawanej raz dziennie, -pacjenci cierpiący równocześnie na inne schorzenia, które w ocenie badacza mogłyby wpływać na uzyskane wyniki, -pacjenci biorący udział w innych badaniach klinicznych w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, -kobiety w ciąży i karmiące piersią, -pacjenci po przeszczepie wątroby, -pacjenci, którzy w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania rozpoczęli terapię nowymi lekami stosowanymi na wcześniej niezdiagnozowane schorzenia, -pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub zakażeni wirusem nabytego niedoboru odporności, -pacjenci, u których można przypuszczać, że nie będą przestrzegać procedur i schematu leczenia.

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> poziom alfa-fetoproteiny w osoczu. 	
Badania retrospektywne						
Masurel-Paulet A., i wsp. 2008 [20]	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^].</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki kliniczne we Francji.</p> <p>Sponsor: wsparcie finansowe - Orphan Europe.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I po roku 1990. N= 74.</p> <p>Liczba pacjentów włączonych do analizy: 45 + 1 pacjent urodzony przed rokiem 1990, który rozpoczął leczenie po roku 1990.</p> <p>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)</p> <p>Terapie dodatkowe: pacjenci zobowiązani byli do stosowania nisko proteinowej diety opartej na mieszance białkowej pozbawionej tyrozyny i fenyloalaniny.</p> <p>Jeden pacjent otrzymywał dodatkowo suplementację opartą na węglowodanach.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 lata i 9 miesięcy (zakres: 3 miesiące-12 lat i 9 miesięcy)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne.</p> <p>U 4/46 pacjentów przerwano leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania trudności w uczeniu, ocena funkcjonowania wątroby, zgodność zastosowanej diety, ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dziedziczna tyrozinemia typu I zdiagnozowana po 1990 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
De Laet C., i wsp 2011, De Laet C., i wsp. 2003 [21]- [22]	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^].</p> <p>Ośrodki: 8 ośrodków klinicznych w Belgii.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE:</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, u których wykonano ocenę rozwoju neuropsychologicznego.</p> <p>Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 10</p> <p>Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie</p> <p>Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> dane przedstawione pochodzą z 2004 roku nie sprecyzowano dokładnego okresu obserwacji.</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne.</p>	<p>Ocena poziomu inteligencji pacjentów, ogólnej, werbalnej i praktycznej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana dziedziczna tyrozinemia typu I leczona nityzynonem, pacjenci mieszkający w Belgii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	5 punktów	tyrozyny i fenyloalaniny.				
Arora N., et. al. 2006 [23]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 20 Liczba pacjentów otrzymujących nityzynon od momentu zdiagnozowania tyrozynemii 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.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003 roku	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zgonu, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • częstość występowania kardiomiopatii, • ogólna ocena związana z układem sercowo-naczyniowy. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I zgłoszeni do ośrodka klinicznego pomiędzy 1986 a 2002 rokiem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
Santra S., et. al. 2008 [24]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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 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	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	Poprawa funkcjonowania nerek, w tym kanalików nerkowych.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I leczeni na oddziale dziecięcym chorób wątroby w Birmingham.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszczep wątroby, przed rozpoczęciem terapii nityzynonem, • terapia nityzynonem krótsza niż 12 miesięcy.

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		12 miesięcy).				
Azzouz H., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [25]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: ośrodek/ośrodki kliniczne w Tunezji. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 2 punkty	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią 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	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<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. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I leczeni nityzynonem w okresie 1990-2010. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Campos T.A., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [26]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Portugalii. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 1 punkt	populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 8 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie lub brak terapii. <u>Terapie dodatkowe:</u> 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.	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonu, częstość przeszczepu wątroby. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Couce M.L., i wsp. 2011 [27]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] .	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 34	<u>Okres leczenia:</u> 6,73 lat (zakres: 3,3-9,1 lat) <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania poziomu alfa-fetoproteiny 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I poddani terapii nityzynonem.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Ośrodki: 20 ośrodków klinicznych w Hiszpanii. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty</p>	<p>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.</p>			<p>> 10 ng/ml bez rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania hepatomegalii, • częstość występowania zmian w badaniu obrazowym wątroby, • profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
<p>Bartlett D.C., i wsp. 2012, Bartlett D.C., i wsp. 2011 [28]-[29]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^]. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 3 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 13:</p> <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%)* <p>Schemat podania: Dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie przed wykonaniem transplantacji wątroby. Terapie dodatkowe: brak.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> średni czas terapii nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu wątroby: 39 miesięcy (zakres: 2-161 miesięcy) <u>Okres obserwacji:</u> 1989-2910</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne.</p>	<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. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddani przeszczepowi wątroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
<p>Mohan N., i wsp. 1999 [30]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^]. Ośrodki: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 3 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 17</p> <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 nityzynonie i diecie (po 1992 roku): 10/17 (58,8%)* <p>Schemat podania: Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny +/-</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 1989-1997</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, • częstość występowania zgonów, • profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		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.				
Bartlett D.C., i wsp. 2014, Bartlett D.C., i wsp. 2010 [doniesienie konferencyjne] [31], [32]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Birmingham. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 38: • 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). <u>Terapie dodatkowe:</u> brak.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 1989-2009	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<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. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Del Toro M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [33]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: ośrodki kliniczne w Hiszpanii. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 2 punkty	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią 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>Terapie dodatkowe:</u> dieta.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepu wątroby spowodowanego ostrym pogorszeniem stanu pacjenta, • częstość występowania przeszczepów wątroby wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I po roku 1995. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Halac U., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I Liczebność populacji ogólnej (grupa badana):	<u>Okres leczenia:</u> 1985-2007 <u>Okres obserwacji:</u>	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn, • częstość wykonywania 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
konferencyjne] [34]	IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Kanadzie. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty	N= 32: <ul style="list-style-type: none"> populacja poddana przeszczepowi wątroby: 30/32 (93,7%)*, populacja podana przeszczepowi wątroby/nerek: 2/32 (6,3%)* populacja pacjentów poddanych terapii nityzynonem do momentu wykonania transplantacji: 8/32 (25,0%)* Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby, N= 8. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	1985-2007		kolejnych przeszczepów wątroby w powodu rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub przerzutów.	nie określono.
Dehghani M., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [35]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Iranie. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 3 punkty	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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.	<u>Okres leczenia:</u> styczeń 2007- czerwiec 2010 roku <u>Okres obserwacji:</u> styczeń 2007- czerwiec 2010 roku	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonów, profil bezpieczeństwa. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I z rozwiniętą marskością wątroby lub wielokrotnymi guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Gozzini K.S., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [36]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 2 punkty	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	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 7,2 roku	Nie dotyczy – badanie retrospektywne.	<ul style="list-style-type: none"> wyniki wskaźników biochemicznych, częstość występowania przeszczepów wątroby, częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: brak danych.</p>				
<p>McKiernan P.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [37]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^]. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Sponsor: brak danych Ocena w skali NICE: 2 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyneią 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.</p>	<p>Okres leczenia: 1989-2001 (I faza) i 2002-2010 (II faza) Okres obserwacji: 1989-2001 (I faza) i 2002-2010 (II faza)</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przeszczepów wątroby z różnych przyczyn, • wyniki wskaźników biochemicznych. 	<p>Kryteria włączenia: pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. Kryteria wykluczenia: nie określono.</p>
<p>McKiernan P.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [38]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^]. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Ocena w skali NICE: 3 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I podczas badania skryningowego noworodków Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N= 10 Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie Terapie dodatkowe: restrykcyjna dieta.</p>	<p>Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • ocena rozwoju fizycznego pacjentów, • częstość występowania trudności w nauce, • profil bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria włączenia: pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. Kryteria wykluczenia: nie określono.</p>
<p>McKiernan P.J., i wsp. 2015 [39] [publikacja pełnotekstowa uwzględniająca wyniki przedstawione w doniesieniu konferencyjnym] [38]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE:</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I podczas badania skryningowego noworodków oraz ich starsze rodzeństwo z dziedziczną tyrozyneią typu I. Liczebność populacji ogólnej (grupa badana): N=12, liczebność grupy obejmującej rodzeństwo</p>	<p>Okres leczenia: kilkanaście lat. Okres obserwacji: kilkanaście lat.</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • ocena rozwoju fizycznego pacjentów, • częstość występowania trudności w nauce, • profil bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria włączenia: pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. Kryteria wykluczenia: nie określono.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	4 punkty	analizowanych chorych, N=5. Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie (w dawce 1 mg/kg/dobę, dawkę dostosowywano z uwzględnieniem poziomu leku we krwi). Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.				
Herrero M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [40]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty	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 fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 10 miesięcy (zakres: 1-25 miesięcy)	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<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. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Murcia F.J., i wsp. 1995 [41]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty	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).	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie nityzynonem, częstość wykonywania przeszczepów wątroby, częstość występowania zgonów. 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Raimann E., i wsp. 2012 [42]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Chile.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N= 12. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w	<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,	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<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 	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z rozpoznąną, dziedziczną tyrozynemią typu I na podstawie obecności bursztyniloacetonu w moczu oraz zgoda rodziców na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: Laboratorio Orphan® (dostarczenie NTBC - nityzynonu).</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty</p>	<p>dawce 1 mg/kg/dzień (co 8 godzin).</p> <p>Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, witamina K w przypadku hipotrombinemii.</p>	<p>a dane zbierano w latach 2004-2010).</p>		<p>powodów,</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • ocena wskaźników laboratoryjnych, <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena funkcjonowania wątroby, • ocena ilorazu inteligencji oraz ogólnego rozwoju psychomotorycznego oraz stanu odżywiania, • profil bezpieczeństwa. 	
<p>Pawaskar M.S., i wsp. 2014 [43]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^].</p> <p>Ośrodk: 1 ośrodek w Indiach.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 3 punkty</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=31 (16 osób stosowało nityzynon)</p> <p>Terapie dodatkowe: Brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Styczeń 2000 – styczeń 2014</p>	<p>Badanie retrospektywne, analizę objęto wszystkich pacjentów z tyrozyneią leczonych w ośrodku (31), z czego 9 pacjentów utracono z okresu obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena wskaźników laboratoryjnych, • częstość występowania zgonów, • częstość występowania nowotworów, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozyneią typu I.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
<p>Mayorandan S., i wsp. 2014 [44]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC[^].</p> <p>Ośrodk: 21 ośrodków.</p> <p>Sponsor: grant edukacyjny Milupa Metabolics, Niemcy.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I.</p> <p>Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=168</p> <p>Liczba pacjentów stosujących nityzynon: N=154</p> <p>Liczba pacjentów nie stosujących nityzynonu: N=10</p> <p>Liczba pacjentów dla których nie uzyskano danych dotyczących stosowanego leczenia:</p>	<p><u>Okres leczenia (zakres):</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 9,1 ± 6,3 lata</p>	<p>Nie dotyczy – badanie retrospektywne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena wskaźników laboratoryjnych, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • częstość występowania ostrej niwydolności wątroby, • częstość występowania powiększenia wątroby, • częstość występowania marskości wątroby, • częstość występowania nowotworów, • częstość występowania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozyneią typu I.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>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>zaburzenia czynności nerek,</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania nadciśnienia wrotnego, • częstość występowania dysfunkcji kanalików nerkowych, • częstość występowania powiększenia nerek, • częstość występowania zwapnienia nerek, • częstość występowania kamicy nerkowej, • częstość występowania niewydolności nerek, • częstość występowania krzywiczy, • 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. 	
Fernandez-Lainez	Badanie	Populacja pacjentów ze	<u>Okres leczenia</u>	Badanie	• częstość występowania	<u>Kryteria włączenia:</u>

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
C., i wsp. 2014 [45]	retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek w Meksyku. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty	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>(zakres):</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Styczeń 1995 – grudzień 2012	retrospektywne, analizą objęto 15/16 pacjentów – 1 pacjenta utracono z okresu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie efektywności klinicznej.	zgonu, • przeżycie.	zdiagnozowana tyrozyneią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Aktuglu Zeybek AC., i wsp. 2014 [46]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek w Turcji. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=38 Liczebność populacji leczonej nityzynonem: N=36 Liczebność populacji stosującej tylko restrykcyjną dietę: N=2 Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci leczenia nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Grudzień 1993 – styczeń 2014	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> • ocena wskaźników laboratoryjnych, • ocena zmian w wątrobie, • ocena zmian mięszkowych w nerkach, • częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych, • ocena ilorazu inteligencji. 	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozyneią typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
van Ginkel WG., i wsp. 2015	Badanie retrospektywne,	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną	<u>Okres leczenia (zakres):</u>	Nie dotyczy – badanie	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie tyrozyny i fenyloalaniny w osoczu, 	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozyneią typu I.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [47]	opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 2 punkty	tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=8 Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie feniloalaniny i tyrozyny.	Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> • mózgowy napływ tyrozyny i feniloalaniny. 	<u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Garcia Ml., i wsp. 2017 [48]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek. Sponsor: brak finansowania z grantu; wsparcie z Laboratory of Genetics and Metabolic Diseases, INTA, University of Chile. Ocena w skali NICE: 5 punktów	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=12 Schemat podania: Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień (dawka była dostosowywana do wagi, oraz utrzymania jak najmniejszego stężenia bursztyniloacetonu w moczu). Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie feniloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych <u>Okres obserwacji (zakres lat, z których zbierano wyniki):</u> 1996 – 2015	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> • rozwój psychomotoryczny, • zdolności poznawcze, • stężenie tyrozyny i feniloalaniny w osoczu, <ul style="list-style-type: none"> • morfologia, • ocena inteligencji. 	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozynemia typu I, leczenie nityzynonem, zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.
Gokay S., i wsp. 2016 [49]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek (Erciyes University Medical Faculty, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism, Kayseri). Sponsor: brak finansowania zewnętrznego. Ocena w skali NICE: 4 punkty	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=7 Schemat podania: Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień podzielonej na dwie części (N=6), jeden pacjent stosował nityzynon w dawce 0,5 mg/kg/dzień. Średnia dawka nityzynonu w badaniu wynosiła 0,9 mg/kg/dzień (zakres: 0,5–1,0 mg/kg/dzień). Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci leczeni	<u>Okres leczenia:</u> mediana - 38,5 miesiąca (zakres: 8–84 miesiący). <u>Okres obserwacji:</u> (zakres lat, z których zbierano wyniki) 2008-2015	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów laboratoryjnych, • ocena stanu wątroby w badaniach obrazowych, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie, • profil bezpieczeństwa; • ocena rozwoju psychicznego 	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozynemia typu I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie fenylalaniny i tyrozyny.				
Alobaidy H., i wsp. 2015 [50]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek w Libii. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, w wieku do 16 lat. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=16 (z czego 15 pacjentów leczonych było nityzynonem wraz z dietą ograniczającą białko, 1 pacjent stosował tylko dietę). Schemat podania: Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień podzielonej na dwie dawki, następnie dawka mogła być dostosowywana w zależności od uzyskiwanych efektów leczenia w zakresie od 0,5 – 2 mg/kg/dzień).	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji (zakres, w którym zbierano wyniki):</u> Październik 2001 – październik 2010.	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> • hepatomegalia wywołwana riketsjami, • choroby wątroby, • stężenie tyrozyny, alfa-fetoproteiny w osoczu, • ocena parametrów laboratoryjnych <ul style="list-style-type: none"> • zgony 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozinemia typu I, wiek ≤16 lat.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
Aktuglu-Zeybek A.C. i wsp. 2017 [51]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek w Turcji. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów	Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana):N=42 (uwzględniono tylko pacjentów leczonych w jednym ośrodku w Turcji, nie uwzględniono doniesień dotyczących pacjentów odnalezionych przez Autorów badania w ramach przeglądu literatury). Schemat podania: Nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dzień (średnia dawka 1,2 mg/kg/dzień); dawka dopasowywana indywidualnie w zależności od stężenia nityzynonu we krwi (40 pacjentów otrzymywało nityzynon). <u>Terapie dodatkowe:</u> Wszyscy pacjenci równocześnie stosowali dietę ograniczającą	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji (zakres, w którym zbierano wyniki):</u> Grudzień 1993 – Maj 2016. Średni okres obserwacji: 70,5 miesiący (zakres 2–255 miesiący); mediana 128 dni.	Nie dotyczy – badanie retrospektywne	<ul style="list-style-type: none"> • funkcje wątroby i nerek, • poziom alfa-fetoproteiny, • poziom bursztyniloacetonu w moczu i krwi, <ul style="list-style-type: none"> • poziom kwas aminolewulinowego w moczu, • poziom tyrozyny w osoczu, <ul style="list-style-type: none"> • parametry wzrostu, • przestrzeganie zaleceń leczenia, • profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana dziedziczna tyrozinemia typu I.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.				
Kostovski A., i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [52]	Badanie retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej , podtyp IVC [^] . Ośrodki: 1 ośrodek w Macedonii. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 2 punkty	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyinemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=4 Schemat podania: nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> W przypadku jednego pacjenta leczonego nityzynonem zastosowano równocześnie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia (zakres):</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 2009 – 2011	Nie dotyczy – badanie retrospektywne (2 pacjentów zmarło)	<ul style="list-style-type: none"> • zgon, • ocena parametrów laboratoryjnych, • ocena parametrów biochemicznych. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana tyrozyinemii typu I.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p>
Opisy przypadków						
Jitraruch S., i wsp. 2011 [70]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych; jeden ze współautorów otrzymał grant z Mahidol University.	Pacjent z dziedziczną tyrozyinemią typu I. Dziedziczna tyrozyinemii typu I została zdiagnozowana na podstawie gorączki, obrazu powiększonej wątroby i śledziony oraz wyników testów laboratoryjnych. Schemat podania: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, następnie do terapii włączono nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów laboratoryjnych. 	-
Nobili V., i wsp. 2010 [71]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z dziedziczną tyrozyinemią typu I. Dziedziczna tyrozyinemii typu I została zdiagnozowana na podstawie między innymi: niewydolności wątroby, trombocytopenii, koagulopatii, zaburzeń funkcjonowania kanalików nerkowych, hipoglikemii, oraz wyników testów laboratoryjnych.	<u>Okres leczenia:</u> 15 lat <u>Okres obserwacji:</u> 15 lat	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów laboratoryjnych 	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień. Terapie dodatkowe: dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p>				
El-Karakasy H., i wsp. 2010 [72]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I, N= 4</p> <p>Schemat podania: Pacjent I: 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 Pacjent II: 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 Pacjent III: nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej 0,5 mg/kg/dzień (5 mg/dzień), następnie: nityzynon podawany 3 razy dziennie w dawce 0,65 mg/kg/dzień (7,5 mg/dzień), ostatecznie: 0,55-0,65 mg/kg/dzień. Pacjent IV: nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 0,625 mg/kg/dzień, następnie: nityzynon w dawce 0,43 mg/kg/dzień i 0,56 mg/kg/dzień,</p>	<p>Okres leczenia: Pacjent I: 22 miesiące, Pacjent II: 12 miesięcy, Pacjent III: 19 miesięcy, Pacjent IV: 27 miesięcy.</p> <p>Okres obserwacji: Pacjent I: 22 miesiące, Pacjent II: 12 miesięcy, Pacjent III: 19 miesięcy, Pacjent IV: 27 miesięcy.</p>		<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, odpowiedź na leczenie nityzynonem, wyniki testów laboratoryjnych 	

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		ostatecznie: 0,55 mg/kg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> Pacjent II: suplementacja oparta na witaminie D oraz roztworze fosforanu. Pacjent III: suplementacja oparta na witaminie D, związana z deformacją kończyny dolnej oraz krzywicą.				
Schlump J.-U., i wsp. 2008 [73]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> 37 dni (po powtórny włączeniu leczenia nityzynonem). <u>Okres obserwacji:</u> 7 tygodni i 37 dni (po przerwaniu terapii nityzynonem).	-	<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, <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów laboratoryjnych 	-
Andrè N., i wsp. 2005 [74]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I oraz rozsiałym zasinianiem, obrzękiem i szmerem podczas skurczu serca. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 2 mg/kg masy ciała <u>Terapie dodatkowe:</u> beta-blokery.	<u>Okres leczenia:</u> 4 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 4 miesiące od rozpoczęcia terapii nityzynonem.	-	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów laboratoryjnych. 	-
Crone J., i wsp. 2003 [75]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> 22 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 22 miesiące po rozpoczęciu terapii nityzynonem.	-	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie i ocena zmian patologicznych w obrazie wątroby, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów laboratoryjnych. 	-
Ahmad S., i wsp. 2002 [76]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] .	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania:	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u>	-	Profil bezpieczeństwa (oczne zdarzenia niepożądane).	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych.	nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie protein.	do 7 roku życia pacjentki.			
Vander Eijnden S., i wsp. 2000 [77]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z dziedziczną tyrozyნიemią typu I, u którego w trakcie fototerapii (przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem) wystąpiły rumieniowate zmiany skóry oraz ciemnoczerwone zabarwienie moczu Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> 8 dni <u>Okres obserwacji:</u> 12 dni	-	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, wyniki testów laboratoryjnych. 	-
Sass J. i wsp. 2000 [78]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci, u których zdiagnozowano tyrozyნიemię typu I N= 2 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Pacjent I: 50 mg/kg/dzień kwasu ursodeoksycholowego, zmniejszone do 8 mg/kg/dzień.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> stężenie kwasów żółciowych, poziom kwasu glikolowego, ogólny stan kliniczny pacjentów. 	-
Ros J., i wsp. 1999 [79]	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, u którego rozpoznano dziedziczną tyrozyნიemię typu I, w wieku 17 lat Schemat podania: terapia oparta na zwiększonej podaży wapnia oraz witaminy D do organizmu, następnie: nityzynon podawany doustnie w	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie nityzynonem, będącym terapią paliatywną, ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, ocena jakości życia pacjenta. 	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		początkowej dawce 0,6 mg/kg/dzień zwiększonej do 1 mg/kg/dzień.				
Depetris-Boldini C, i wsp. 1999 [80]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, wyniki wskaźników biochemicznych (głównie wyniki dotyczące poziomu koproporfiryny w moczu) 	-
Pronicka E., i wsp. 1996 [81]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: grant z The Swedish Cancer Foundation, The Children Cancer Foundation w Szwecji, Swedish Medical Research Council.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=2 Schemat podania: 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: początkowo terapia oparta 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. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny, ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, wyniki wskaźników biochemicznych. 	-
Bird S. I wsp. 1995 [82]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I Schemat podania:	<u>Okres leczenia:</u> 2,3 – 24 miesiąca życia <u>Okres obserwacji:</u>	-	<ul style="list-style-type: none"> poziom antyoksydantów oraz bilirubiny w osoczu, wyniki wskaźników 	-

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	danych.	nityzynon w dawce 0,6 mg/kg/dzień od podawany od 2,3 miesiąca życia <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta rozpoczęta w wieku 1,7 miesiąca.	1,5 – 22 miesiąca życia		biochemicznych, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby.	
Gibbs T.C., i wsp. 1993 [83]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: dotacja z Institute of Child Health zebrana przez rodziców dzieci chorych na tyrozinemię, dotacja z Imperial Chemical Industries; grant z Swedish Cancer Society (numer projektu 3301).	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I Schemat podania: 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.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	• odpowiedź na leczenie nityzynonem, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych.	-
Pichkur N.O., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [84]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	• odpowiedź na leczenie nityzynonem, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych, • profil bezpieczeństwa.	-
Sameera S., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [85]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N=6. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	• odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • profil bezpieczeństwa.	-
Derks T.G.J., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak	Pacjent płci żeńskiej ze zdiagnozowaną tyrozinemią typu I na podstawie badań skryningowych wykonanych po urodzeniu.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u>	-	• odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny,	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
konferencyjne] [86]	danych.	Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	brak danych		<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, profil bezpieczeństwa. 	
Bruel A., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [87]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych	<u>Okres leczenia:</u> 2 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 2 miesiące po rozpoczęciu terapii nityzynonem.	-	<ul style="list-style-type: none"> ocena zmian patologicznych w obrazie wątroby, ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta. 	-
Alobaidy H.A., i wsp. 2011 [88]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, N= 3 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień, N= 2 <u>Terapie dodatkowe:</u> restrykcyjna dieta, N= 3	<u>Okres leczenia:</u> pacjent I: 4 miesiące (+ 2 miesiące terapii opartej jedynie na diecie), pacjent II: 5 miesięcy, pacjent III: 2 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 2001 -2009 rok	-	<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). 	-
Shteyer E., i wsp. 2011 [89]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I. Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> restrykcyjna dieta uboga w proteiny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 3 lata od zmiany diety na bogatą w proteiny.	-	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie przy użyciu nityzynonu oraz restrykcyjnej diety, ogólna ocena stanu klinicznego pacjentki, wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	-
van Spronsen F.J., i wsp. 2004 [90]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	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. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 1,5 roku po wykonaniu skutecznego przeszczepu wątroby.	-	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie przy użyciu nityzynonu oraz diety, ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta przed jak i po przeszczepie wątroby, jakość życia pacjenta, wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	-
Mowszet K, i wsp.	Opis przypadku	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> zmiany patologiczne w obrazie wątroby, 	-

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
2004 [91]	Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres obserwacji:</u> brak danych		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	
Crone J., et al 2000 [92]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I, N=3 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok po rozpoczęciu terapii nityzynonem (pacjent I i II) lub 5 miesięcy (pacjent III).	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie przy użyciu nityzynonu oraz diety, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	-
Schauwvlieghe P.P., i wsp. 2012 [93]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	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.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 5 miesięcy po zmianie dawki nityzynonu.	-	Profil bezpieczeństwa (oczne zdarzenia niepożądane).	-
Souza F.M., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [94]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I, N=4 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowych danych	-	<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. 	-
Bay L., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [95]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I, N=2 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie	<u>Okres leczenia:</u> 5 lat <u>Okres obserwacji:</u> 5 lat od rozpoczęcia terapii nityzynonem	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników 	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<u>Terapie dodatkowe:</u> restrykcyjna dieta.			biochemicznych (badań laboratoryjnych), • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów.	
Vairo F., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [96]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, N=4 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowych danych	-	• 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.	-
Płonka J., i wsp. 2006 [97]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Schemat podania: Nityzynon podawany doustnie w dawce 20 g/dobę <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny i środki moczopędne.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	• odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • ocena poziomu inteligencji pacjenta, • ocena rozwoju psychomotorycznego, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).	-
Cassiman D., i wsp. 2009 [98]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozynemią 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	-	• odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych).	-

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Nobili V., i wsp. 2006 [99]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I. Schemat podania: Pacjentowi podano witaminę K, a po zdiagnozowaniu dziedzicznej tyrozyndnii typu I został poddany terapii opartej na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny oraz nityzynie. Terapie dodatkowe: amoksycyklina i paracetamol.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynie oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	-
Šebová C., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [100]	Opis przypadku, ośrodek kliniczny we Słowacji. Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent ze zdiagnozowaną tyrozyndnią typu I. Schemat podania: nityzynie 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 nityzynie.	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynie oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • zmiany patologiczne w obrazie wątroby, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	-
Barkaoui E., i wsp. 1999 [101]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyndnią typu I. Schemat podania: pacjent I i II. nityzynie podawany doustnie w dawce 2 mg/kg masy ciała Pacjent III. nityzynie 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	-	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta, • wyniki wskaźników biochemicznych, • częstość występowania zmian charakterystycznych dla marskości wątroby. 	-
McKiernan P., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [102]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z zaburzeniami funkcji wątroby w dziedzicznej tyrozyndnii typu I. Schemat podania: nityzynie podawany doustnie. Terapie dodatkowe: dieta (brak szczegółowego zdefiniowania diety).	<u>Okres leczenia:</u> 21 miesięcy -13 lat <u>Okres obserwacji:</u> 21 miesięcy -13 lat	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynie oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych, w tym retrospektywna ocena poziomu alfa-fetoproteiny L3). 	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Del Toro M., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [103]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=6 Schemat podania: nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 – 1,2 mg/kg masy ciała <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych <u>Okres obserwacji:</u> 8 (2 – 9) miesięcy	-	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, • wyniki wskaźników biochemicznych (badań laboratoryjnych). 	-
Sweeney i wsp. 2014 [opisanu w oparciu o doniesienie konferencyjne] [104]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjentka w wieku 4 miesięcy z tyrozynemią typu I, u której nie stwierdzono obecności bursztynioloacetonu w moczu. Schemat podania: Nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych	-	<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. 	-
Kagnici i wsp. 2013 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [105]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	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.	-	<ul style="list-style-type: none"> • poziom alfafetoproteiny, • obecność bursztynioloacetonu w moczu, • występowanie raka wątrobowo-komórkowego. 	-
Sadequ i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [106]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci z potwierdzoną tyrozynemią typu I. N=6 Schemat podania: Nityzynon podawany dwa razy w ciągu dnia w dawce 1 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> Pacjentom karmionym piersią dodatkowo podawano mleko nie zawierające fenyloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • funkcji wątroby oraz nerek, • poziom aminokwasów we krwi, • obecność bursztynioloacetonu w moczu. 	-
Mohamed i wsp. 2013 [107]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: College of Medicine Research Center, Deanship of Scientific Research, King Saud University,	Pacjenci (rodzeństwo) ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I. N=2 Schemat podania: Nityzynon podawany dwa razy dziennie w dawce 1 mg/kg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u>	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-	Występowanie kardiomiopatii przerostowej.	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Arabia Saudyjska.	Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.				
Walker i wsp. 2015 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [108]	Opis przypadku, ośrodek w Wielkiej Brytanii. Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Dorośli pacjenci z tyrozinemią typu I, N=3. Schemat podania: Nie podano. Dwóch pacjentów leczonych nityzynonem od 6 tygodnia życia, jeden od 9 roku życia. <u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-	Ocena funkcji poznawczych.	-
Vanclooster i wsp. 2011 [109]	Opis przypadku, ośrodek kliniczny w Belgii. Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: 3 autorów badania finansowanych przez FWO-Vlaanderen.	Pacjentka w wieku 19 lat z tyrozinemią typu I, w ciąży, N=1. Schemat podania: Nityzynon podawany od 4 roku życia w dawce 0,5 mg/kg masy ciała/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie feniloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Przez 9 miesięcy ciąży. <u>Okres obserwacji:</u> Rok od urodzenia dziecka.	-	Ocena stanu zdrowia i rozwoju psychomotorycznego dziecka.	-
Brunkhorst i wsp. 2015 [110]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjentka w wieku 2 lat z tyrozinemią typu I. N=1. Schemat podania: Nityzynon podawany w dawce 10 mg/dobę. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i feniloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.	-	<ul style="list-style-type: none"> • poziom bursztyniloacetonu, • funkcjonowanie układu krzepnięcia, • funkcjonowanie nerek i wątroby. 	-
Stange M., i wsp. 2015 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [111]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci z tyrozinemią typu I, N=5. Schemat podania: Nityzynon, brak szczegółowych informacji na temat dawkowania. <u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-	Funkcje poznawcze.	-
Kassel R i wsp. 2015 [112]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak	Pacjentka w wieku 16 lat z tyrozinemią typu I, w ciąży, N=1. Schemat podania:	<u>Okres leczenia:</u> Przez 9 miesięcy ciąży. <u>Okres obserwacji:</u> Rok od urodzenia	-	Ocena stanu zdrowia i rozwoju dziecka.	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	danych.	Nityzynon podawany od 14 miesiąca życia w dawce 1 mg/kg masy ciała/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	dziecka.			
Ginkel W., i wsp. 2015 [113]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak zewnętrznego finansowania.	Pacjentka w wieku 14 miesięcy z tyrozynemią typu I, N=1. Schemat podania: Nityzynon podawany w dawce 1,2 mg/kg. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Około 5 lat. <u>Okres obserwacji:</u> Około 13 lat.	-	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu zdrowia, poziom alfa-fetoproteiny, bursztynyloacetonu, obrazowanie wątroby. 	-
Strehlow V., i wsp. 2014 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [114]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjentka w wieku 6 miesięcy z tyrozynemią typu I, N=1. Schemat podania: Nityzynon (brak szczegółowych informacji odnośnie dawkowania). <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	-	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu zdrowia, ocena funkcjonowania wątroby i nerek. 	-
Kostovski A., i wsp. 2014 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [115]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjentka w wieku 3,5 lat z tyrozynemią typu I, N=1. Schemat podania: Nityzynon (brak szczegółowych informacji odnośnie dawkowania i zastosowania diety). <u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.	<u>Okres leczenia:</u> Ponad 3 lata. <u>Okres obserwacji:</u> Ponad 3 lata.	-	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena efektów klinicznych leczenia, analiza genotypu dziecka 	-
Oneni M.N., i wsp. 2016 [116]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I, zdiagnozowany w 5 dniu życia, N=1. Schemat podania: Nityzynon 1 mg/kg/dzień (w trakcie hospitalizacji pacjenta okazało się, że przez 30 dni nie otrzymywał nityzynonu). <u>Terapie dodatkowe:</u>	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych (ostatni pomiar parametrów laboratoryjnych raportowano po 127 dniach terapii nityzynonem). <u>Okres obserwacji:</u> Do zgonu pacjenta w	-	<ul style="list-style-type: none"> skutki przerwania terapii nityzynonem. 	-

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	wieku 14 miesięcy. .			
Madgam N., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [117]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjentka z dziedziczną tyrozinemią typu I, w wieku 5 lat i 9 miesięcy, N=1. Schemat podania: Nityzynon 1 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak informacji.	<u>Okres leczenia:</u> 4 lata. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	-	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie tyrozyny w osoczu i bursztyniloacetonu w moczu. 	-
Mannion M.A., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [118]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci u których zdiagnozowano tyrozinemię typu I, N=3 Schemat podania: Nityzynon (brak informacji o zastosowanej dawce). <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	-	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena efektów klinicznych leczenia, • analiza genotypu dziecka 	-
Pagliardini V., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [119]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjent, u którego zdiagnozowano tyrozinemię typu I, N=1. Schemat podania: Nityzynon w dawce 2 mg/kg/dzień <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak informacji.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	-	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena efektów klinicznych leczenia, • konieczność przeprowadzenia transplantacji wątroby. 	-
Sevim D.G., i wsp. 2017 [120]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak finansowania.	Pacjentka w wieku 10 lat z tyrozinemią typu I, N=1. Schemat podania: Nityzynon w dawce 60 mg/dzień podawany w 3 podzielonych dawkach. <u>Terapie dodatkowe:</u> Kalcytriol, dieta niskobiałkowa.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.	-	<ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów laboratoryjnych, • ocena okulistyczna. 	-
Shah I., i wsp. 2016 [121]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I, N=4. Schemat podania: Pacjent 1: Nityzynon w dawce 1mg/kg/dzień +dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę Pacjent 2: nityzynon (brak informacji o dawce) + dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę + suplementacja dwuwęglanami.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Pacjent 1 – brak danych, Pacjent 2 – 3 lata, Pacjent 3 – 2,5 roku (po rozpoczęciu NTBC), Pacjent 4 – 3 lata (po	-	<ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów laboratoryjnych, • ocena rozwoju pacjentów. 	-

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Pacjent 3: nityzynon (brak informacji o dawce), brak informacji o diecie. Pacjent 4: nityzynon (brak informacji o dawce) + dieta uboga w tyrozynę i fenyloalaninę.	rozpoczęciu NTBC).			
Stange M., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [122]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku 3-19 lat z dziedziczną tyrozynemią typu I, N=5. Schemat podania: Nityzynon (średnia dawka 0,53 mg/kg/dzień, zakres: 0,13-1 mg/kg/dzień)	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> ocena rozwoju funkcji poznawczych i inteligencji. 	-
Ucar H.H., i wsp. 2016 [123]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak finansowania.	Pacjentka w wieku 6 lat z tyrozynemią typu I. Schemat podania: Nityzynon rozpoczęto podawać w chwili zdiagnozowania w wieku 2 lat, na 6 miesięcy przed przyjęciem do szpitala, rodzice/opiekunowie przestali podawać nityzynon. Terapię ponownie rozpoczęto w dawce 1 mg/kg/dzień wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych (ostatni pomiar parametrów laboratoryjnych raportowano po 13 dniach hospitalizacji i terapii pacjenta). <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych	-	<ul style="list-style-type: none"> ocena parametrów laboratoryjnych, ogólna ocena efektów leczenia. 	-
Alvarez F., i wsp. 2017 [124]	Opis przypadku Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci z tyrozynemią typu I; N=5, którzy przeszli przeszczep wątroby (uwzględniono jedynie pacjentów leczonych nityzynonem). Schemat podania: Brak informacji o dawce nityzynonu.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano (dane zbierano od 1996 roku)	-	<ul style="list-style-type: none"> konieczność wykonania przeszczepu wątroby 	-
Hazazi A., i wsp. 2016 [125] [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]	Opis przypadku, Ośrodki: 1 ośrodek – oddział pediatryczny. Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci z tyrozynemią typu I N=8. Schemat podania: nityzynon w dawce 0,6-1,2 mg/kg/dzień.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano (dane zbierano od pacjentów leczonych w ośrodku w przeciągu 10 lat)	-	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, funkcje wątroby, • nawrót, • zgon. 	-
Honar N., i wsp. 2017 [126]	Opis przypadku, Ośrodki: 1 ośrodek – szpital w Iranie.	Pacjenci z tyrozynemią typu I, którzy przerwali leczenie nityzynonem,	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u>	-	<ul style="list-style-type: none"> parametry laboratoryjne, funkcje wątroby, konieczność przeszczepu 	-

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak danych.	N=3. Schemat podania: nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dzień.	Nie podano		wątroby, • zmiany w obrazie wątroby.	
Maiorana AM., i wsp. 2014 [127]-[128]	Opis przypadku, Ośrodki: Szpital dziecięcy w Rzymie (<i>the Metabolic Unit of Bambino Gesù Children's Hospital in Rome</i>). Podtyp badania: IVD [^] . Sponsor: brak finansowania.	Pacjenci z tyrozyndemii typu I N=5 (ostra postać tyrozyndemii N=1, podostra postać tyrozyndemii N=1, przewlekła postać tyrozyndemii N=3) Schemat podania: 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. Podawana dawka była dostosowana do poziomu nityzynonu w osoczu, które utrzymywano w zakresie 30-50 µmol/l. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i feniloalaniny.	<u>Okres leczenia:</u> Nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-	• ocena parametrów biochemicznych, • ocena dysfunkcji kanalików nerkowych	-

[^] Modyfikacja AOTMI^T na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w porównaniu do nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych u zdrowych ochotników – badanie o akronimie Sobi.NTBC-001 [1]-[3].

Parametr		Grupa badana N= 12
Wiek, n	≤18 lat	0
	18-65 lat	12
	≥65 lat	0
Wiek, (średnia±SD); [lata]		35±12
Wiek, mediana (zakres); [lata]		31 (19-53)
Masa ciała, (średnia±SD); [kg]		80,7±12,1
Masa ciała, mediana (zakres); [kg]		82,3 (60,3-99,0)
Wzrost, (średnia±SD); [cm]		182±10
Wzrost, mediana (zakres); [cm]		181 (169-198)
BMI, (średnia±SD); [kg/m²]		24,3±2,8

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



BMI, mediana (zakres); [kg/m ²]		23,6 (20,4-27,8)
Płeć, n (%)	kobiety	0
	mężczyźni	12 (100%)
Rasa, n (%)	azjatycka	1 (8%)
	biała	11 (92%)
Pochodzenie, Holandia		12 (100%)

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I – badanie o akronimie Sobi.NTBC-002 [3], [4]-[6].

Parametr		Grupa badana, wiek pacjentów		
		< 5 lat, N=6	5-18 lat, N=12	Ogółem, N=18
Wiek, lata	średnia±SD	1,22±0,35	11,44±3,24	8,03±5,60
	mediana (zakres)	1,29 (0,7-1,6)	11,46 (6,2- 15,7)	9,25 (0,7- 15,7)
Płeć, n (%)	męska	3 (50)	6 (50)	9 (50)
	żeńską	3 (50)	6 (50)	9 (50)
Rasa, n (%)	azjatycka	0	4 (33,3)	4 (22,2)
	kaukaska	6 (100)	8 (66,7)	14 (77,8)
Wzrost, cm	średnia±SD	75,2±4,9	143,3±19,0	120,6±36,5
	mediana (zakres)	76,0 (67- 80)	143,5 (113- 178)	134,0 (67- 178)
Masa ciała, kg	średnia±SD	10,3±1,5	42,8±18,9	31,9±21,9
	mediana (zakres)	11,0 (8-12)	40,0 (22-80)	26,5 (8-80)
Wskaźnik BMI, kg/m ²	średnia±SD	18,23±1,94	19,85±4,38	19,31±3,76
	mediana (zakres)	18,60 (15,0- 20,0)	18,30 (12,8- 25,6)	18,30 (12,8- 25,6)
Wiek diagnozy HT-1, lata	średnia±SD	0,10±0,24	0,25±0,46	0,20±0,40
	mediana (zakres)	0,00 (0,0-0,6)	0,04 (0,0-1,3)	0,00 (0,0-1,3)
Wiek rozpoczęcia leczenia nityzynonem, lata	średnia±SD	0,10±0,24	0,26±0,46	0,20±0,40
	mediana (zakres)	0,00 (0,0-0,6)	0,04 (0,0-1,3)	0,00 (0,0-1,3)
Czas od postawienia diagnozy, miesiące	średnia±SD	13,8±3,9	134,4±36,3	94,2±65,4
	mediana (zakres)	13,5 (8-18)	137,0 (72-185)	110,5 (8-185)
Długość trwania leczenia nityzynonem, miesiące	średnia±SD	13,7±3,9	134,3±36,2	94,1±65,4
	mediana (zakres)	13,0 (8-18)	136,5 (72-185)	110,5 (8-185)
Dawka dotychczas stosowanego nityzynonu w postaci kapsułek, mg	średnia±SD	8,3±3,1	35,9±15,3	26,7±18,3
	mediana (zakres)	8,5 (4-12)	33,0 (20-70)	21,5 (4-70)
Dawka dotychczas stosowanego nityzynonu w postaci kapsułek, mg/kg	średnia±SD	0,84±0,40	0,87±0,19	0,86±0,27
	mediana (zakres)	0,84 (0,4-1,5)	0,95 (0,5-1,2)	0,92 (0,4-1,5)
Dotychczasowy schemat podawania, n (%)	Raz na dobę	2 (33,3)	4 (33,3)	6 (33,3)
	Dwa razy na dobę	4 (66,7)	8 (66,7)	12 (66,7)
Dotychczasowy sposób przyjmowania nityzynonu w postaci	Przyjmowane w całości	1 (16,7)	9 (75,0)	10 (55,6)
	Mieszane z posiłkiem	1 (16,7)	1 (8,3)	2 (11,1)

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Parametr		Grupa badana, wiek pacjentów		
		< 5 lat, N=6	5-18 lat, N=12	Ogółem, N=18
kapsułek, n (%)	Inny*	4 (66,7)	2 (16,7)	6 (33,3)

* Inny sposób podania oznacza zmieszanie zawartości kapsułki z płynem.

Tabela 39. 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 *NTBC Study*; faza główna [8]-[12] (opracowano na podstawie referencji [8]).

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 40. 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 *NTBC Study*; faza główna [8]-[12] (opracowano na podstawie referencji [8]). 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, syndrom Falkoniego, 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%)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Tabela 41. 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 tyrozyinemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*; faza uzupełniająca [13]-[15] (opracowano na podstawie referencji [13]). 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 42. 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 tyrozyinemii typu I – Badanie o akronimie *NTBC Study*; faza uzupełniająca [13]-[15] (opracowano na podstawie referencji [13]). 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 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu (1 raz dziennie vs 2 razy dziennie) wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyinemii typu I [67].

Parametr	Pacenci stosujący nityzynon 1 raz dziennie (N=13)		Pacjenci stosujący nityzynon 2 razy dziennie
	W czasie śniadania N=6	W czasie kolacji N=7	
Średni wiek ±SD [lata]	8,5 ±4,1	8,8 ±3,9	9,9 ±7,4

Parametr	Pacenci stosujący nityzynon 1 raz dziennie (N=13)		Pacjenci stosujący nityzynon 2 razy dziennie
	W czasie śniadania N=6	W czasie kolacji N=7	
Płeć (kobiety/mężczyźni)	4 : 2	4 : 3	4 : 1
Dawka nityzynonu (mg/kg/dzień)	1,14 ± 0,50	0,99 ± 0,30	1,15 ± 0,24
Całkowite spożycie białka(g/kg/dzień)	2,59 ± 0,83	2,49 ± 0,55	1,72 ± 0,76
Spożycie naturalnych białek (g/kg/dzień)	0,79 ± 0,32	0,73 ± 0,36	0,43 ± 0,06
Średni poziom tyrozyny (μmol/L)	356 ± 47,5	423 ± 98,6	312 ± 115
Średni poziom feniloalaniny (μmol/L)	40,5 ± 9,4	43,0 ± 10,5	39,0 ± 11,3

Tabela 44. 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 [20].

Parametr	Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem			
	< 6. miesiąca życia	6-24. miesiąca życia	> 24. miesiąca życia	Ogółem
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 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [21]-[22] (na podstawie referencji [21]).

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

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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	Wiek	Płeć	Pochodzenie	Pierwsze prezentowane objawy choroby
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 46. 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 [21]-[22] (na podstawie referencji [21]).

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 47. 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 [23].

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
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 48. 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 [24].

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	5	4	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 49. 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 [27].

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)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Diagnoza postawiona na podstawie:		Grupa badana N= 34		
	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-hydroksofenylopirogronowego w moczu, mmol. Mol kreatyniny	średnia (SD)	15	niewykrywalny	10 102 (23 342)
	mediana (zakres)			2 524 (69-92 695)
Poziom bursztynyloacetonu w moczu, mmo/ mol kreatyniny	średnia (SD)	27	<1	697 (1 350)
	mediana (zakres)			203 (5-6 818)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 50. 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 [30].

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 51. 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 [31], [32].

Parametr		Pacjenci leczeni w latach 1989–1992 (przed wprowadzeniem nityzynonu) N=7	Pacjenci leczeni w latach 1992–2009 (po wprowadzeniu nityzynonu) 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 52. 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 [33].

Parametr	Grupa badana N= 36	
Płeć, n (%)	kobiety	18 (50,0%*)
	mężczyźni	18 (50,0%*)
Wiek zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I, średnia (zakres), miesiąc	4 (1-12)	
Pokrewieństwo	12 (33,3%*)	
Pacjenci, których krewni chorowali na dziedziczną tyrozynemii 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 bursztynioloacetonu 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 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [34].

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.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [35].

Parametr		Grupa badana N= 25
Płeć, n (%)	kobiety	14 (56%)
	mężczyźni	11 (44%)
Wiek, średnia		3,8 roku

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [36].

Parametr	Grupa badana N=6
Wiek zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I i rozpoczęcia terapii nityzynonem	1,3 lata
Zdiagnozowana dziedziczna tyrozynemia 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 56. 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 [38].

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 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [39].

Pacjenci	Płeć	Rozpoczęcie terapii nityzynonem (w dniach od urodzenia)	Wynik w momencie diagnozy	
			Czas protrombinowy (s) Wartości prawidłowe: 12-14 s	Poziom alfa-fetoproteiny (kU/l) Wartości prawidłowe: <1000
1	męska	5	11	1 637
2	męska	4	51	83 000
3	żeńską	3	17	165

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

4	męska	3	41	107 092
5	męska	2	14	18 806
6	męska	3	60	163 991
7	żeńską	2	12	75 000
8	żeńską	38	15	20 392
9	męska	18	22	420 333
10	żeńską	52	11	456
11	żeńską	19	24	48 200
12	męska	20	nie oceniano	nie oceniano
Starsze rodzeństwo analizowanych chorych z dziedziczną tyrozinemią typu I				
Pacjenci	Płeć	Objawy kliniczne w momencie rozpoznania	Czas protrombinowy (s) Wartości prawidłowe: 12-14 s	Poziom alfa-fetoproteiny (kU/l)
A	żeńską	Ostra niewydolność wątroby w wieku 4 miesięcy	64	150 000
B	męska	Ostra niewydolność wątroby w wieku 3 miesięcy	39	59 805
C	męska	Przewlekła niewydolność wątroby w wieku 17 miesięcy	16	4 242
D	męska	Ostra niewydolność wątroby w wieku 6 tygodni	60	nie oceniano
E	żeńską	Poród w 25 tygodniu ciąży, niewydolność wątroby w wieku 4 miesięcy	45	241 000

Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [41].

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 59. 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 [42].

Parametr		Grupa badana N= 12
Płeć, n (%)	kobiety	8 (66,7%)*
	mężczyźni	4 (33,3%)*

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr		Grupa badana N= 12
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%)*
	neuropatia obwodowa	1 (8,3%)*
	ostra niewydolność wątroby	1 (8,3%)*
Objawy podczas diagnozy, n % (dodatkowy podział na podstawie tekstu referencji [32a])	Hepatoesplenomegalia	7 (8,3%)*
	Niewydolność wątroby	5 (41,7%)*
	Postępujące zapalenie wątroby	3 (25,0%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z Indii i Pakistanu z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [43].

Parametr		Grupa badania N=31
Płeć	Kobiety	11 (35,5%)*
	Mężczyźni	20 (64,5%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [44].

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%)*

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Parametr		Grupa badana N= 168
	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 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [45].

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.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [46].

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 hypoechoiczne guzki na powierzchni wątroby (n, %)		19 (50%)
Liczne hiperechoiczne guzki na powierzchni wątroby (n, %)		20 (53%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozyneimii typu I [48].

Pacjent	Wiek	Płeć	Wiek w momencie diagnozy [miesiące]	Wiek w chwili rozpoczęcia terapii nityzynonem [miesiące]	Rodzaj edukacji	Poziomy nityzynonu w osoczu [$\mu\text{mol/L}$]	Średnie stężenie tyrozyny* [$\mu\text{mol/L}$]	Średnie stężenie fenyloalaniny* [$\mu\text{mol/L}$]	Istotne informacje dodatkowe	Zdolności psychomotoryczne i funkcje poznawcze	Objawy w chwili diagnozy
1	19 lat 7 miesięcy	kobieta	2	3	Normalna	39 ± 20	587 ± 220	75 ± 21		graniczna wartość ilorazu inteligencji	ostra niewydolność wątroby
2	17 lat 4 miesiące	kobieta	36	42	Normalna	48 ± 19	656 ± 71	80 ± 20		graniczna wartość ilorazu inteligencji	hepatosplenomegalia spowodowana riketsjami
3	14 lat 2 miesiące	mężczyzna	2	4	Specjalna	38 ± 10	267 ± 128	65 ± 28	dziecko zaniedbywane	niepełnosprawność intelektualna.	hepatosplenomegalia, nefrokalcynozą spowodowana riketsjami
4	12 lat 5 miesięcy	mężczyzna	11	11	Normalna	38 ± 11	381 ± 163	80 ± 31		normany iloraz inteligencji.	hepatosplenomegalia spowodowana riketsjami
5	12 lat 5 miesięcy	mężczyzna	9	10	Normalna	42 ± 18	428 ± 247	67 ± 28		normany iloraz inteligencji.	ostra niewydolność wątroby
6	12 lat 7 miesięcy	kobieta	8	9	Normalna	38 ± 12	533 ± 245	85 ± 32		normany iloraz inteligencji.	ostra niewydolność wątroby, infekcja riketsjami
7	10 lat 9 miesięcy	kobieta	3	4	Normalna	37 ± 13	583 ± 303	93 ± 26		graniczna wartość ilorazu inteligencji	ostra niewydolność wątroby, koagulopatia
8	9 lat 9 miesięcy	mężczyzna	1	1	Normalna	30 ± 8	444 ± 155	88 ± 26	zespół deficytu uwagi.	niepełnosprawność intelektualna.	ostra niewydolność wątroby
9	7 lat 6 miesięcy	kobieta	6	8	Normalna	41 ± 14	381 ± 159	107 ± 14	padaczka, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	graniczna wartość ilorazu inteligencji	hepatomegalia
10	5 lat 5 miesięcy	kobieta	4	6	Normalna	22,6 ± 5	236 ± 122	95 ± 56	wcześnieństwo.	normany iloraz inteligencji.	hepatomegalia, ostra niewydolność wątroby
11	3 lata 8 miesięcy	mężczyzna	11	12	-	40 ± 14	187 ± 100	93 ± 31		prawidłowy rozwój motoryczny i psychiczny.	hepatosplenomegalia spowodowana riketsjami
12	1 rok 8 miesięcy	mężczyzna	10	10	-	**	**	**	zamartwica noworodkowa.	opóźnienie rozwoju.	ostra niewydolność wątroby, hepatosplenomegalia, hipoglikemia.

*Średnia dla okresu od momentu zdiagnozowania do przeprowadzonej ostatniej oceny stężenia danego aminokwasu; **dane nie zostały uwzględnione ze względu na ograniczoną ilość próbek osocza z powodu wieku pacjenta.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawieszina doustna) 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 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [49].

Cecha	Grupa badana N=7
Płeć – kobiety/mężczyźni (n/n)	4/3
Wiek (zakres)	1,5-10,6 lat
Mediana wieku w momencie wystąpienia objawów tyrozynemii typu I (zakres) [miesiące]	11,2 (3-28)
Mediana wieku w momencie diagnozy tyrozynemii typu I (zakres) [miesiące]	22 (6-58)
Pacjenci spokrewnieni - n	4
Rodzeństwo cierpiące na tyrozynemię typu I - n	2
Historia niewyjaśnionej śmierci u rodzeństwa - n	1
Marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy w rodzinie - n	0
Duża waga urodzeniowa (≥ 4000 g) - n	3
Mała waga urodzeniowa (≤ 2500 g) - n	0

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [50].

Cecha	Grupa badana N=16	
Pokrewieństwo – n(%)	13 (81,2)	
Historia niezdiagnozowanych, podobnych chorób w rodzinie – n(%)	9 (56,2)	
Pochodzenie – n(%)	Zachodnia Libia	10 (62,5)
	Wschodnia Libia	6 (37,5)
Płeć – n(%)	Męska	8 (50,0)
	Żeńska	8 (50,0)
Wiek w momencie zachorowania (miesiące) – n(%)	2	3 (18,7)
	2-6	5 (31,2)
	6	8 (50,0)
Pacjenci otrzymujący nityzynon – n(%)	15 (93,7)	
Zgon – n(%)	3 (18,7) [2 pacjentów stosujących nityzynon, 1 pacjent stosujący jedynie dietę]	
Wiek w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	4,5 (1 - 8)	
Wiek w momencie przyjęcia do jednostki (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	7 (1 - 38)	
Wiek w momencie diagnozy (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	8 (1 - 40)	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia – dla 16 pacjentów (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	9,5 (1 - 43)	
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii nityzynonem – dla 15 pacjentów (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	9 (1 - 43)	
Okres czasu od wystąpienia pierwszych objawów do diagnozy (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	3 (0 - 32)	
Okres czasu od zdiagnozowania do wdrożenia leczenia (miesiące) [zakres: tydzień – miesiąc]	0,5 (0 - 11)	

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Cecha		Grupa badana N=16
Obraz kliniczny – n(%)	Hepatomegalia i żółtaczką	14 (87,5)
	Skłonność do krwawień (smołowate stolce, krwawienia z nosa, krwawienie)	3 (18,7)
	Wodobrzusze, obrzęk, zmiany guzkowate w wątrobie	3 (18,7)
	Riketsje	14 (87,5)

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w retrospektywnym badaniu opisowym dotyczącym leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą tyrozynemii typu I [51].

Cecha		Grupa badana N=42
Płeć – n(%)	Męska	26 (61,9*)
	Żeńska	16 (38,1*)
Wiek w momencie diagnozy – średnia (zakres)		18,1 miesiący (15 dni – 100 miesięcy)
Wiek w momencie wystąpienia objawów klinicznych - średnia (zakres)		8,8 miesiący (0–54 miesiący)
Podtyp tyrozynemii – n(%)	Ostra	15 (35,7*)
	Podostra	13 (30,9*)
	Przewlekła	14 (33,3*)
Wystąpienie objawów w ciągu pierwszych 2 miesięcy życia		5 (11,9*)
Obecność bursztynyoacetonu w moczu w momencie diagnozy		41 (97,6*)
Pokrewieństwo – n(%)		25 (59,5)
Wysoka masa urodzeniowa – n(%)		3 (7,1*)
Niska masa urodzeniowa – n(%)		1 (2,4*)

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Tabela 68. 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 tyrozynemii typu I [53].

Pacjent	Wiek postawienia diagnozy (miesiąc)	Hydrolaza fumaryloacetoctanu (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

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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	Wiek postawienia diagnozy (miesiąc)	Hydrolaza fumaryloacetoctanu (nmol/min/mg proteiny) *	DNA	wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	Alfa-fetoproteiny w momencie rozpoczęcia terapii nityzynonem (µg/l)	wiek zdiagnozowania nowotworu wątrobowo-komórkowego (miesiąc)
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 hydrolazy fumaryloacetoctanu mierzony w: wątrobie (pacjent 1, 11), fibroblastach (pacjent 6,10), limfocytach (pacjent 7), leukocytach (pacjent 8).

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym dotyczący zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [54]-[55] (na podstawie referencji [54]).

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 70. 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 [57]-[58] (na podstawie referencji [57]).

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

Parametr		Grupa badana N= 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 71. 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 [59]–[60] (na podstawie referencji [60]).

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.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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 72. 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 [61].

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) $\mu\text{mol/l}$ wysoki poziom bursztynioloacetonu w moczu	4,5 roku
2	11	13	30*	marskość wątroby, syndrom Fanconi'ego, krzywica, pozytywny wywiad rodzinny	poziom tyrozyny w osoczu: 488 $\mu\text{mol/l}$, bardzo wysoki poziom bursztynioloacetonu w moczu	7 miesięcy
3	11	11	12	łagodne powiększenie wątroby oraz śledziony bez objawów marskości, zaburzenia koagulacji, brak syndromu Falconiego, Krzywica biochemiczna, pozytywny wywiad rodzinny, krewny pacjenta 2	poziom tyrozyny w osoczu 584 $\mu\text{mol/l}$, wysoki poziom bursztynioloacetonu w moczu	7 miesięcy
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 bursztynioloacetonu 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 bursztynioloacetonu w moczu w badaniu GCMS	2 miesiące

Tabela 73. 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 [62].

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 74. 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 [64].

Parametr		Grupa badana (nityzynon + dieta) N=19	Grupa kontrolna (zdrowi ochotnicy) N= 19
Płeć - n	kobiety	5	5
	mężczyźni	14	14
Wiek [lata] – średnia \pm SD (zakres)		12,9 \pm 4,8 (7,9 – 23,6)	13,2 \pm 4,6 (8,1–24,8)
Rozpoczęcie terapii nityzynonem od razu po zdiagnozowaniu tyrozynemii typu I - n		18	Nie dotyczy
Rodzeństwo lub krewni pacjentów z tyrozynemią typu I biorących udział w badaniu - n		Nie dotyczy	7

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Parametr	Grupa badana (nityzynon + dieta) N=19	Grupa kontrolna (zdrowi ochotnicy) N=19
Czas trwania terapii nityzynonem [lata] (zakres)	6,7-20,6	Nie dotyczy

Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w prospektywnym badaniu nierandomizowanym dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [68]–[69].

Parametr	N=18	
Wiek – n(%)	28 dni – 23 miesiące	2 (11,1*)
	2 – 11 lat	5 (27,8*)
	12 – 17 lat	5 (27,8*)
	18-64 lata	6 (33,3*)
Płeć – n(%)	męska	9 (50*)
	żeńską	9 (50*)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 76. 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 [70].

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 77. 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	kobieta

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr	Pacjent
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	3 miesiące
Wiek zdiagnozowania choroby	5 miesięcy
Pochodzenie	włoskie
Poziom alfa-fetoproteiny, µg/l	113 000
Poziom bursztynyloacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	157
Poziom bursztynyloacetoctanu w moczu, mmol/mol kreatyniny	164

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [72].

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 bursztynyloacetonu, µmol	13,45	12,2	64,8	63,47

Tabela 79. 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 [73].

Parametr	Pacjent A
Płeć	mężczyzna
Wiek wystąpienia pierwszych objawów i zdiagnozowania choroby	pierwsze dni życia
Pochodzenie	afrykańskie

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [74].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	5 tygodni
Poziom bursztynyloacetonu w moczu, µmo/l	360
Poziom tyrozyny, µmol/l	957

Tabela 81. 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 [75].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	4 tygodnie
Pochodzenie	austriackie
Poziom alfa-fetoproteiny w osoczu, µg/l	218 000
Poziom bursztynyloacetonu 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 82. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie protein w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [76].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek wystąpienia objawów i zdiagnozowania choroby	14 miesięcy

Tabela 83. 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 [77].

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

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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 fenyloalaniny w osoczu, $\mu\text{mol/l}$	-	103
Poziom metioniny w osoczu, $\mu\text{mol/l}$	-	21
Poziom N-acetylotyrozyny w moczu, mmol/mol kreatyniny	30	-
Poziom kwasy p-hydroksyfenylooctowego w moczu, mmol/mol kreatyniny	313	-
Poziom kwasy p-hydroksyfenylopirogronowego, mmol/mol kreatyniny	164	-
Parametr	Wynik okołoporodowy (+ 2 SD)	Wynik w 4 dniu życia
Poziom porfiryny w moczu, $\mu\text{g/g}$ kreatyniny	46 (90)	27
Poziom koproporfiryny całkowitej, $\mu\text{g/g}$ kreatyniny	85 (177)	383

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [79].

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 85. 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	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
4	152	140	12	0,09
5	128	118	11	0,09

Tabela 86. 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 [81].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II
Płeć	mężczyzna	kobieta

Parametr	Pacjent I	Pacjent II
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, $\mu\text{kat/l}$	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 m ² powierzchni ciała	95	61
Poziom alfa-fetoproteiny w surowicy, $\mu\text{g/l}$	-	7

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [82].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Diagnoza	badanie skryningowe noworodków
Waga urodzeniowa	2,82 kg

Tabela 88. 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 [83].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Poziom bursztyniloacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	25
Poziom kwasu δ -aminolewulinowego w moczu, $\mu\text{mol/l}$	447
Poziom alfa-fetoproteiny w surowicy/ kU/l	269
Poziom tyrozyny w osoczu, $\mu\text{mol/l}$	192

Tabela 89. 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 [84].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek	16 miesięcy
Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem	18 miesięcy
Poziom tyrozyny w osoczu, mcmol/l	568

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr	Pacjent
Poziom fenyloalaniny, mcmol/l	205
Poziom bursztynioacetonu w moczu, mmol/mol kreatyniny	542
Poziom alfa-fetoproteiny, ng/ml	1 750

Tabela 90. 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 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 91. 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 [86].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek rozpoznania choroby	7 dzień
Diagnoza	badanie skryningowe noworodków
Bursztynioaceton w badaniu skryningowym, µmol/l	4,7

Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [87].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek rozpoznania choroby	17 miesięcy

Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [88].

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

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III
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 wieloogniskowe w obrazie wątroby	powiększenie wątroby oraz śledziony wraz z uszkodzeniem wątroby

Tabela 94. 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 [89].

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 95. 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 [90].

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 96. 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 [91].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek wystąpienia pierwszych objawów	4,5 miesiąca

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr	Pacjent
Masa urodzeniowa, g	3 700
Liczba punktów w skali Apgar	9

Tabela 97. 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 [92].

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 98. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [93].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	16 lat
Wiek rozpoznania choroby	4 miesiące

Tabela 99. 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 [94].

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 wyników badania skryningowego noworodków)	21 miesięcy	zaraz po urodzeniu (na podstawie informacji o krewnych cierpiących na dziedziczną tyrozynemię typu I.)
Wiek rozpoczęcia terapii	-	1 miesiąc życia	terapia rozpoczęta w momencie zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I	8. dzień życia

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [95].

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 101. 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 [96].

Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III	Pacjent IV	Pacjent V
Płeć	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna
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 tyrozynemią typu I.
Wiek rozpoczęcia terapii	-	1 miesiąc życia	-	-	8. dzień życia

Tabela 102. 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 [97].

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

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr	Pacjent
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 103. 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 [98].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
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
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 104. 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 [99].

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

15.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach

Parametr	Pacjent
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 105. 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 [100].

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-fenylpirogrońskiego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	916
Poziom kwasu 4-OH-fenyloctowego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	245
Poziom kwasu fenylmlekowego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	100
Poziom bursztyniloacetonu w moczu, μ mol/mol kreatyniny	294
Poziom kwasu δ - aminolewulinowego w moczu, μ mol/mol kreatyniny	128
Poziom alfa-fetoproteiny w surowicy, kU/l	35 000

Tabela 106. 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 [101].

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	Krwimocz
Objawy na podstawie, których zdiagnozowano dziedziczną tyrozinemii typu I	Hepatomegalia, wodobrzusze	Hepatomegalia, wodobrzusze	Hepatomegalia
Bilirubina całkowita, μ M	49	39	54
Fosfataza alkaliczna, IU/l	2 394	1 353	751
Transaminaza glutamino-szczawioowoocetowa/ transaminaza glutamino-pirogrodowa	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

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent II
Zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych	Brak	Obecne	Brak
Tyrozyna w osoczu ($\mu\text{M/l}$)	433	872	279
Metionina w osoczu ($\mu\text{M/l}$)	726	1 379	414
Brusztynyloaceton/kwas δ -aminolewulinowy w moczu, $\mu\text{M/l}$ / $\mu\text{M/l}$	190/76	361/196	920/180

Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącym zastosowania nityzynonu wraz z dietą w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [102].

Parametr	Pacjent
Płeć	mężczyzna
Wiek	21 miesięcy
Poziom alfa-fetoproteiny, kU/l	8 400

Tabela 108. 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 [103].

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 109. 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 [107].

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 ($\mu\text{mol/l}$)	135	Brak danych
Poziom bilirubiny bezpośredniej ($\mu\text{mol/l}$)	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 bursztynyloacetonu w moczu (mmol/l)	15,9	Brak danych

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2
Typ mutacji genu FAH	c.1 A > G	c.1 A > G

Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w trakcie ciąży, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [109].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek	19 lat
Poziom tyrozyny w osoczu (μmol/l) w trakcie ciąży	500-693
Poziom fenyloalaniny w osoczu (μmol/l) w trakcie ciąży	8-39

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [110].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek	2 lata
Poziom aminotransferazy alaninowej (U/l)	36
Poziom aminotransferazy asparaginianowej (U/l)	18
Poziom dehydrogenazy glutaminianowej (U/l)	3
Poziom kreatyniny (mol/l)	15
Poziom mocznika (mmol/l)	3,5
Poziom leukocytów (/μl)	18900
Poziom albuminy we krwi (g/l)	18

Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w trakcie ciąży, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [112].

Parametr	Pacjent
Płeć	kobieta
Wiek	16 lat
Okres leczenia nityzynonem	od 14 miesiąca życia

Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I [113].

Parametr	Pacjent
Płeć	żeńską
Wiek	14 miesięcy

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Parametr	Pacjent
Poziom tyrozyny w osoczu (μmol/l)	335
Poziom alfa-fetoproteiny w osoczu (μg/l)	528 568
Poziom bursztyniloacetonu w moczu, mg/mmol kreatyniny	148

Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [116].

Parametr	Pacjent
Płeć	męska
Wiek w chwili zdiagnozowania	5 dni
Wiek w momencie przerwania terapii nityzynonem	8 miesięcy
Wiek w chwili ponownego wdrożenia terapii nityzynonem	9 miesięcy
Mutacja będąca przyczyną choroby	c.709C > T (p.Arg237Stop) mutacja genu FAH
Waga w momencie przyjęcia do szpitala	7,6 kg
Wzrost w momencie przyjęcia do szpitala	73 cm
Obwód głowy w momencie przyjęcia do szpitala	44 cm
Ciśnienie krwi w momencie przyjęcia do szpitala	75/40 mm Hg
Gorączka w momencie przyjęcia do szpitala	37,6 °C
Ilość oddechów na minutę w momencie przyjęcia do szpitala	34/min
Puls	148/min

Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [117].

Parametr	Pacjent
Płeć	żeńską
Wiek	5 lat 9 miesięcy

Tabela 116. 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 [118].

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
Płeć	męska	męska	męska
Pochodzenie	Irlandzkie; rodzice niespokrewnieni	Irlandzkie; rodzice niespokrewnieni	Irlandzkie; rodzice niespokrewnieni
Rodzaj mutacji	IVS12+5g oraz mutacje c.1210G>A (p.gly404ser)	c.554-1G>T i c.1069G>T pGlu357	c.1062+5G>A
Poziom glukozy	2,1 mmol/L (3,5-5,5mmol/L)	2,4 mmol/L (3,5-5,5mmol/L)	2,2 mmol/L (3,5-5,5mmol/L)

Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjenta biorącego udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [119].

Parametr	Pacjent
Płeć	męska
Wiek	3 miesiące

Tabela 118. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą niskobiałkową, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [120].

Parametr	Pacjent
Płeć	żeńską
Wiek	10 lat
Nieprawidłowe wartości ostrości wzroku	20/20 w obu oczach

Tabela 119. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [121].

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Płeć	męska	żeńską	męska	żeńską
Wiek w momencie diagnozy	2,5 roku	1 rok i 9 miesięcy	2 lata	3 lata 7 miesięcy (wzrost: 83 cm, waga 9,5 kg)
Kwasica nerkowa w momencie diagnozy	tak	Tak wraz z hepatosplenomegalią	Tak, wraz z hepatosplenomegalią i fosfatią.	Bral danych
Poziom alfa-fetoproteiny (zakres prawidłowy: 0–13,4 jednostek międzynarodowych/mL)	4314 jednostek międzynarodowych/mL	6793 jednostek międzynarodowych /L	Brak danych	634 jednostek międzynarodowych /mL
Poziom bursztynyloacetonu w moczu	Brak danych	0,802 mmol/mmol	1619,16 μ mol/L (5 lat po zdiagnozowaniu, ale przed wprowadzeniem terapii nityzynonem).	37,030 mmol/L

Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [122].

Parametr	Pacjenci N=5
Wiek	3-19 lat
Bursztynyloaceton w moczu lub krwi	Niewykrywalny
Średnie stężenie tyrozyny w osoczu (zakres)	419 μ mol/L (315–636)
Średnia dawka nityzynonu (zakres)	0,53 mg/kg/dzień (0,13–1)
Średni poziom nityzynonu we krwi (zakres)	13,7 μ mol/L (8,5–25,7)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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 121. Charakterystyka wyjściowa pacjentki biorącej udział w opisie przypadku dotyczącego zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [123].

Parametr	Pacjent
Płeć	Żeńska
Wiek	6 lat
Genotyp	IVS6-1G>T mutacja genu <i>FAH</i>
Masa i wzrost w momencie urodzenia	prawidłowe
Wiek w momencie diagnozy	2 lata

Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [125].

Parametr	N=8	
Płeć żeńska – n(%)	3* (42%)	
Płeć męska – n(%)	5* (58%)	
Wiek - zakres	1 miesiąc – 5 lat	
Wystąpienie objawów klinicznych choroby przed ukończeniem 2 miesiąca życia – n(%)	6* (70%)	
Pierwsze objawy kliniczne choroby – n(%)	Nabrzmienie brzucha wraz z wymiotami	3* (42%)
	Obrzęk z wodobrzuszem	3* (40%)
	Zespół krwotoczny	1* (18%)
Główne objawy kliniczne choroby – n(%)	Hepatomegalia	4* (50%)
	Splenomegalia, obrzęk i zespół wodobrzusza	3* (42%)
	Riketsje	1* (28%)
Niewydolność wątroby – n(%)	7* (85%)	
Niewydolność wątroby związana z umiarkowanym zespołem cytolizy – n(%)	5* (57%)	
Niewydolność wątroby związana z hipoalbuminemią – n(%)	3* (40%)	
Podwyższony poziom alfa-fetoproteiny – n(%)	6* (71%)	
Podwyższony poziom tyrozyny i bursztynioacetonu – n(%)	8 (100%)	

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w opisie przypadków dotyczących zastosowania nityzynonu, w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [126].

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
Wiek	2,5 lat	3,5 lat	2 lata
Płeć	męska	męska	męska
Wiek w momencie zdiagnozowania	8 miesięcy	8 miesięcy	6 miesięcy

Tabela 124. 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 [128].

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.

W publikacjach referencyjnych do badań: [25], [26], [28], [29], [37], [41], [47], [52], [56], [63], [65], [66], [78], [104], [105], [106], [108], [111], [114], [115], [124] nie przedstawiono wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do badania.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



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). W żadnym z poniższych badań nie podano informacji o tym, że lek był lub będzie stosowany w postaci zawiesiny doustnej.

Tabela 125. Charakterystyka badań nieopublikowanych [129], [130], [131].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[129]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00004443 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> brak danych <u>Sponsor badania:</u> FDA Office of Orphan Products Development	Badanie interwencyjne Końcowa klasyfikacja: Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo (<i>Safety/Efficacy Study</i>) Cel: leczenie	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek do 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 / wrzesień 2006
[130]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00004333 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> brak danych <u>Sponsor badania:</u> National Center of Research Resources (NCRR)	Badanie interwencyjne, II fazy. Cel: leczenie	Zakończone	<ul style="list-style-type: none"> dzieci, młodzież, dorośli, zdiagnozowana tyrozynemia typu I, brak zdiagnozowanej marskości wątroby, brak zdiagnozowanego nowotworu wątrobowo-komórkowego. 	nieznana (2 pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I oraz inni odnalezieni pacjenci, których stan pozwala na leczenie nityzynonem)	Nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie wraz z posiłkiem.	listopad 1994 /brak danych
[131]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02320084 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Non-interventional Post Authorization 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	Badanie obserwacyjne kohortowe Cel: ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa leku Orfadin®	Trwa rekrutacja uczestników (jedynie przez zaproszenie).	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci (dzieci, młodzież, dorośli) z dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujący Orfadin®. 	400 (szacowana wielkość próby)	Nityzynon podawany zgodnie z zaleceniami na recepcie.	Wrzesień 2013/ wrzesień 2019

15.6. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną ([59]–[60], [67] i [64]) dotyczące zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z tyrozyნიą typu I, dla których analizowano możliwość przeprowadzenia meta-analizy.

Tabela 126. Charakterystyka prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozyნიą typu I [59]–[60], [67] i [64].

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
van Hasselt P.M., i wsp. 2009 [doniesienie konferencyjne], Bendadi i wsp. 2012 [publikacja pełnotekstowa] [59]–[60]	Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IIIB [^] .	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიą typu I poddanych terapii nityzynonem (grupa badana; N=10) vs krewni, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozyნიą typu I (grupa kontrolna; N=8)	Nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycia białka.	<ul style="list-style-type: none"> ocena poziomu inteligencji (IQ) ogólnej, werbalnej oraz praktycznej, związek pomiędzy wynikami poziomu inteligencji a poziomem tyrozyნი i fenyloalaniny. 	Brak danych
Kienstra N.S., i wsp. 2018 [67]	Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w 2 ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Podtyp badania: IIIB [^] .	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიą typu I poddanych terapii nityzynonem stosowanym raz dziennie vs dwa razy dziennie.	Nityzynon podawany doustnie, (średnia dawka 1,08±0,34 mg/kg/dzień). <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyნი i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka i stężenie nityzynonu; poziom bursztynyloacetonu 	<p><u>Okres obserwacji:</u> 3 dni.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 3 dni.</p>
Van Ginkel W.G., i wsp. [64]	Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone ośrodkach klinicznych w Belgii, Wielkiej Brytanii, Holandii. Podtyp badania: IIIB [^] .	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიą typu I (N=19) vs. zdrowi ochotnicy w wieku odpowiadającym chorym biorącym udział w badaniu (grupa kontrolna; N=19).	Nityzynon (brak informacji o dawce). <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyნი i fenyloalaniny (pacjenci otrzymywali suplementy zawierające wszystkie aminokwasy z wyjątkiem tyrozyნი i fenyloalaniny).	<ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji poznawczych i IQ. 	<p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p>Okres leczenia wynosił co najmniej 7 lat.</p>
<p>Podsumowując, ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> metodyki badań (badania jedoośrodkowe [59]–[60] vs. badanie wieloośrodkowe [64], [67]) brak informacji o stosowanej dawce nityzynonu w badaniach [59]–[60] i [64],, różnicach w definicji grupy kontrolnej (zdrowi krewni [59]–[60] vs zdrowi ochotnicy [64] vs pacjenci z tyrozyნიą stosujący nityzynon w innym schemacie podawania [67]), różnice w opisie stosowanej diety (dieta ograniczająca spożycie białka vs dieta ograniczająca spożycie tyrozyნი i fenyloalaniny [64], [67]), brak informacji o okresie trwania obserwacji w badaniach [59]–[60] i [64], brak informacji o okresie leczenia w badaniu [64] <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [59]–[60], [64] i [67].</p>					

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań o niższej wiarygodności zaliczonych do grupy prospektywnych badań opisowych bez grupy kontrolnej opisanych w referencjach [53], [54]–[55], [56], [57]–[58], [61], [62], [63], [65], [66], 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 [221].

Do analizy możliwości przeprowadzenia metaanalizy nie włączono:

- badania [63], ponieważ w badaniu tym tylko 8/63 pacjentów stosowało nityzynon, jednak celem tego badania było określenie możliwych interakcji pomiędzy lekami, dlatego zostało włączone i omówione w niniejszej analizie w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności,
- badania [68]–[69], ponieważ było badaniem prospektywnym, interwencyjnym w układzie naprzemiennym, oceniającym farmakokinetykę i efektywność kliniczną nityzynonu podawanego dwa razy dziennie vs raz dziennie, badanie to omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ jego wyniki opublikowano jedynie na stronach rejestru badań klinicznych.

Tabela 127. 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 [53], [54]–[55], [56], [57]–[58], [61], [62], [65], [66].

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[53] 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 bursztyniyoacetonu lub wzrostem poziomu bursztyniyoacetonu w moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu 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
[54] El-Karakasy H., i wsp. 2011, [55] El-Karakasy H., i wsp. 2011,	Prospektywne badanie 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, • pacjenci, którzy zmarli przed rozpoczęciem terapii, n= 7 	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 terapia nerko-zastępcza oparta na witaminie D i fosforanie, w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano nityzynonu ze względów ekonomicznych.	<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
[56] Pohorecka M., i wsp. 2010	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • opóźnienie rozwoju psychomotorycznego pacjentów i/lub 	5 lat

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	Podtyp badania: IVC.	nityzynonem, N= 8.	dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	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.	
[57] Thimm E., i wsp. 2012, [58] 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 tyrozinemią 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.	• ocena rozwoju psychomotorycznego, • ocena poziomu inteligencji • ocena logopedyczna zdolności mowy, • częstość występowania zdarzeń niepożądanych.	brak danych
[61] Joshi S.N., Venugopalan P. 2004	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią 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.	• ocena wskaźników biochemicznych, • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta,	7 miesięcy – 4,5 lat
[62] Gissen P., i wsp. 2003	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N= 11: • 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.	• ocena poziomu tyrozyny w osoczu, • częstość występowania przeszczepów wątroby, • oczne zdarzenia niepożądane	3 miesiące
[65] Van Reemst HE., i wsp. 2016 [abstrakt konferencyjny]	Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej (brak danych o liczbie ośrodków w których przeprowadzono badanie; na podstawie afiliacji prawdopodobnie 2) Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N= 18.	Schemat podania: Średnia dawka nityzynonu w badaniu wynosiła 1,1 mg/kg/dzień (zakres: 0,66-2,0 mg/kg/dzień) – 13 pacjentów przyjmowało lek w pojedynczej dawce, a w 5 w dawce podzielonej dwa razy w ciągu dnia. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak informacji.	• powstawanie toksycznych metabolitów	brak danych
[66] 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 tyrozinemią typu I, N= 11.	Nityzynon podawany w początkowej dawce 1,5-2 mg/kg w przypadku 6 pacjentów z podostłą postacią tyrozinemii typu I w wieku poniżej 12 miesięcy lub w dawce 0,6-1 mg/kg w przypadku pacjentów z przewlekłą postacią tyrozinemii typu I w wieku powyżej 36 miesięcy. <u>Terapie dodatkowe:</u>	• regresja morfologicznych objawów marskości wątroby	brak danych

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
			Nie podano informacji dotyczących stosowanej diety podczas leczenia.		
Komentarz i podsumowanie metodyki badań prospektywnych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników:					
Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny					
[53], [54]-[55], [56], [57]-[58], [61], [62], [65], [66]	Wszystkie uwzględnione w tabeli badania były prospektywnymi badaniami bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Badania [54]-[55], [57]-[58], [61], [62], [66] przeprowadzone były w pojedynczych ośrodkach, w badaniach [53], [56] i [65] nie podano informacji na temat liczby ośrodków biorących w nich udział.	W wszystkich analizowanych w niniejszej tabeli badaniach populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. W badaniu [53] zdefiniowano szczegółowe objawy na podstawie, których zdiagnozowano jednostkę chorobową. W badaniu [54]-[55] uczestniczący pacjenci zostali zdiagnozowani pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem 2009. Z kolei w badaniu [61] populację badaną zawężono do pacjentów poniżej 13 roku życia.	We wszystkich analizowanych badaniach pacjenci przyjmowali doustnie nityzynon. W badaniach [53] i [56] nie zdefiniowano zastosowanej dawki nityzynonu. W badaniu [54]-[55] dawka nityzynonu wynosiła 0,55-0,70 mg/kg, w badaniu [57]-[58] 0,79-1,66 mg/kg/dzień, w badaniu [61] 0,6-1,0 mg/kg/dzień, w badaniu [62] 1 mg/kg/dzień, w badaniu [65] średnia dawka wynosiła 1,1 mg/kg/dzień, a w badaniu [66] 0,6-1,0 lub 1,5-2,0 mg/kg. W badaniach [53], [56], [57]-[58], [61] pacjenci stosowali dodatkowo dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniu [54]-[55] pacjenci nie mieli obowiązku stosowania diety ubogiej w proteiny oraz mogli dodatkowo przyjmować terapię nerko-zastępczą, w badaniu [62] stosowali dietę ograniczającą spożycie jedynie tyrozyny, a w badaniach [65] i [66] nie podano informacji dotyczących stosowanej diety.	W badaniach [53], [54]-[55] [61] i [62] analizowano podobne punkty końcowe. W badaniach [53], [54]-[55] i [62] analizowano częstość występowania przeszczepów wątroby. W badaniach [53], [54]-[55] i [61] oceniano ogólny stan pacjenta, a w badaniach [53] i [61] wyniki wskaźników biochemicznych. W badaniach [56] i [57]-[58] oceniono wpływ zastosowanej terapii na rozwój psychomotoryczny pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, jednak w badaniach w ocenie poszczególnych punktów końcowych posłużono się różnymi narzędziami badawczymi (skalami pomiarowymi). W badaniu [65] oceniano powstawanie toksycznych metabolitów, a w badaniu [66] wpływ leczenia na regresję objawów morfologicznych marskości wątroby.	W badaniach [53], [57]-[58], [65] i [66] nie podano informacji dotyczących czasu trwania obserwacji pacjentów. W badaniach [54]-[55] i [62] okres obserwacji trwał 3 miesiące. W badaniu [56] pacjenci obserwowani byli przez 5 lat natomiast w badaniu [61] obserwacja trwała do 7 miesięcy do 4,5 roku.
<p style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [53], [54]-[55], [61], [62], [65], [66].</p> <p style="text-align: center;">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, • dawkowania nityzynonu w poszczególnych badaniach, 					

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla badań [56], [57]-[58].					

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 30 retrospektywnych badań opisowych, bez grupy kontrolnej (opisanych w 32 referencjach) [20]-[52], dotyczących zastosowania nityzynonu, dla których rozważano możliwość przeprowadzenia meta-analizy proporcji [221].

Tabela 128. Charakterystyka retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania nityzynonu w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I [20]-[52].

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[20] 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 + 1 pacjent</u> 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
[21] De Laet C., i wsp. 2011, [22] De Laet C., i wsp. 2003	Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Belgii w 8 ośrodkach klinicznych Podtyp badania: IVC.	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.
[23] Arora N., i wsp. 2006	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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 przeszczerpu wątroby, • częstość występowania kardiomiopatii, • ogólna ocena związana z układem sercowo-naczyniowy. 	do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003 roku
[24] Santra S., i wsp. 2008	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 32 <u>Liczba pacjentów włączonych do analizy:</u>	nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 mg/kg/dzień przed rokiem 1995 i 1 mg/kg/dzień po roku	<ul style="list-style-type: none"> • poprawa funkcjonowania nerek, w tym kanalików nerkowych. 	brak danych

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC.	21/32 (65,6%)*	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).		
[25] Azzouz H., i wsp. 2010	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Tunezji. Podtyp badania: IVC.	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. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny*. * jeden pacjent poddany terapii nityzynonem bez diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<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)*
[26] 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.
[27] 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
[28] Bartlett D.C., i wsp. 2012, [29] 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: • 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)*

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
[30] Mohan N., i wsp. 1999	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I, 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%)* 	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)	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania przeszczepu wątroby z różnych przyczyn, częstość występowania zgonów, profil bezpieczeństwa. 	1989 rok – 1997 rok (8 lat)*
[31] Bartlett D.C., i wsp. 2014 [32] Bartlett D.C., i wsp. 2010	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I, N= 38 : <ul style="list-style-type: none"> grupa poddana terapii nityzynie: 31/38 (81,6%)* grupa pacjentów poddana terapii początkowo opartej jedynie na diecie: 7/38 (18,4%)* 	dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie.	<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. 	1989 rok – 2009 rok (20 lat)*
[33] Del Toto M., i wsp. 2010	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Hiszpanii. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I od 1996 roku, N= 36 .	nityzynon podawany doustnie w średniej dawce: 0,87 mg/kg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> 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. 	brak danych
[34] Halac U., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Kanadzie. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I, N= 32 : <ul style="list-style-type: none"> populacja poddana przeszczepowi wątroby: 30/32 (93,7%)*, populacja podana przeszczepowi wątroby/nerek: 2/32 (6,3%)* populacja pacjentów poddanych terapii nityzynie do momentu wykonania transplantacji: 8/32 (25,0%)* 	nityzynon podawany doustnie, następnie przeszczep wątroby, N= 8 . <u>Terapie dodatkowe:</u> brak danych.	<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. 	1985 rok – 2007 rok (22 lata)*
[35] Dehghani M., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I z rozwinętą marskością wątroby lub wielokrotnymi guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynie, 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)*
[36] Gozzini K.S., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią 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
[37] McKiernan P.J., i wsp. 2011	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I. Liczba pacjentów zakwalifikowana do I fazy,	restrykcyjna dieta + przeszczep wątroby lub	<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)

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	przeprowadzone w latach 1989-2001(I faza) oraz 2002-2010 (II faza) Podtyp badania: IVC.	N= 7. Liczba pacjentów zakwalifikowana do II fazy, N= 31	nityzynon + restrykcyjna dieta.		(8 lat)*
[38] 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
[39] McKiernan P.J., i wsp. 2015	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=12 , liczebność grupy obejmującej rodzeństwo analizowanych chorych, N=5.	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena stanu klinicznego pacjentów, ocena rozwoju fizycznego pacjentów, częstość występowania trudności w nauce, profil bezpieczeństwa. 	kilkanaście lat
[40] Herrero M., i wsp. 2010	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 7.	nityzynon podawany doustnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<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. 	mediana: 10 miesięcy (zakres: 1-25 miesięcy)
[41] Mucia F.J., i wsp. 1995	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią 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)
[42] 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 tyrozynemią 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 	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
				ogólnego rozwoju psychomotorycznego oraz stanu odżywiania, • profil bezpieczeństwa.	
[43] Pawaskar M.S., i wsp. 2014	Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიemią typu I, N=31.	Brak danych co do stosowanej dawki nityzyny oraz schematu podawania. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych.	• ocena parametrów biochemicznych, • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego, • częstość występowania przeszczepu wątroby, • częstość występowania marskości wątroby.	Styczeń 2000 – styczeń 2014 (14 lat)*
[44] 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 tyrozyნიemią typu I, N=168.	Nityzynon stosowano w początkowej dawce 1,7 mg/kg masy ciała/dzień. W trakcie leczenia dawka nityzyny 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.	• 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
[45] 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 tyrozyনিemią typu I, N=16.	Leczenie nityzyny 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.	• częstość występowania zgonów, • częstość występowania przeszczepów wątroby, • 3 letni i 6 letni odsetek przeżytych, • czas od zdiagnozowania do zgonu.	Styczeń 1995 – grudzień 2012 (17 lat)*
[46] Aktuglu Zeybek A.C., i wsp. 2014	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyনিemią 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 nityzyny). <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	• stosowanie się do zaleceń lekarza, • częstość występowania zgonów, • ocena wskaźników laboratoryjnych, • częstość występowania przeszczepów wątroby, • częstość występowania raka wątrobowo-komórkowego, • profil bezpieczeństwa.	Grudzień 1993 – styczeń 2014 (17 lat)*
[47] van Ginkel W.G., i wsp. 2015	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyনিemią typu I, N=8.	Nityzynon <u>Terapie dodatkowe:</u> Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	• stężenie tyrozyny i fenyloalaniny w osoczu, • mózgowy napływ tyrozyny i fenyloalaniny.	Brak danych
[48] Garcia M.I., i wsp. 2017	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyনিemią typu I, N=12.	Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień (dawka była dostosowywana do wagi, oraz utrzymania jak najmniejszego stężenia bursztynioacetonu w moczu)	• rozwój psychomotoryczny, • zdolności poznawcze, • stężenie tyrozyny i fenyloalaniny w osoczu, • morfologia,	1996 – 2015 (19 lat)*

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
			Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie feniloalaniny i tyrozyny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena inteligencji. 	
[49] Gokay S., i wsp. 2016	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=7.	Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień podzielonej na dwie części (N=6), jeden pacjent stosował nityzynon w dawce 0,5 mg/kg/dzień. Średnia dawka nityzynonu w badaniu wynosiła 0,9 mg/kg/dzień (zakres: 0,5–1,0 mg/kg/dzień). Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci leczeni nityzynonem stosowali równocześnie dietę ograniczającą spożycie feniloalaniny i tyrozyny.	<ul style="list-style-type: none"> ocena parametrów laboratoryjnych, ocena stanu wątroby w badaniach obrazowych, przeżycie, profil bezpieczeństwa, ocena rozwoju psychicznego 	Zakres lat, z których zbierano wyniki) 2008-2015; brak danych długości okresu obserwacji. okres leczenia: średnia - 38,5 miesiąca (zakres: 8–84 miesięcy).
[50] Alobaidy H., i wsp. 2015	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Libii. Podtyp badania: IVC	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, w wieku do 16 lat, N=16 (z czego 15 pacjentów leczonych było nityzynonem wraz z dietą ograniczającą białko, 1 pacjent stosował tylko dietę).	Nityzynon w dawce 1 mg/kg/dzień podzielonej na dwie dawki, następnie dawka mogła być dostosowywana w zależności od uzyskiwanych efektów leczenia w zakresie od 0,5 – 2 mg/kg/dzień). Terapie dodatkowe: Dieta ograniczająca spożycie białka.	<ul style="list-style-type: none"> hepatomegalia wywoływana riketsjami, choroby wątroby, stężenie tyrozyny, alfa-fetoproteiny w osoczu, ocena parametrów laboratoryjnych; zgon 	Październik 2001 – październik 2010 (9 lat)*
[51] Aktuglu-Zeybek A.C. i wsp. 2017	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Turcji. Podtyp badania: IVC	Pacjenci z tyrozynemią typu I; N=42 (uwzględniono tylko pacjentów leczonych w jednym ośrodku w Turcji, nie uwzględniono doniesień dotyczących pacjentów odnalezionych przez Autorów badania w ramach przeglądu literatury).	Nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dzień (średnia dawka 1,2 mg/kg/dzień); dawka dopasowywana indywidualnie w zależności od stężenia nityzynonu we krwi (40 pacjentów otrzymywało nityzynon). Terapie dodatkowe: Wszyscy pacjenci równocześnie stosowali dietę ograniczającą spożycie feniloalaniny i tyrozyny.	<ul style="list-style-type: none"> funkcje wątroby i nerek, poziom alfa-fetoproteiny, poziom bursztynioloacetonu w moczu i krwi, poziom kwas aminolewulinowego w moczu, poziom tyrozyny w osoczu, parametry wzrostu, przestrzeżenie zaleceń leczenia, profil bezpieczeństwa. 	Grudzień 1993 – maj 2016. Średni okres obserwacji: 70,5 miesięcy (zakres 2–255 miesięcy).
[52] Kostovski A., i wsp. 2012	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Macedonii. Podtyp badania: IVC	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, N=4.	Nityzynon Terapie dodatkowe: Dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i feniloalaniny w przypadku jednego pacjenta.	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonów, zakwalifikowanie do przeszczepu wątroby. 	2009 – 2011 (3 lata)*
Komentarz i podsumowanie metodyki badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników badań:					
Nityzynon wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny					
[20]-[47]	Wszystkie uwzględnione w tabeli badania były retrospektywnymi badaniami bez grupy	W wszystkich analizowanych w niniejszej tabeli badaniach [20]-[52] populację włączoną tworzyli pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. W badaniu [20] uczestniczyli pacjenci ze	Wszyscy pacjenci uczestniczący w poszczególnych badaniach [20]-[52] poddani zostali terapii nityzynonem, z wyjątkiem badań [45] i [46].	W badaniach [20]-[47] analizowano różne punkty końcowe. Punkty końcowe, które wystąpiły w co najmniej 2 badaniach to: <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania trudności w 	W badaniach [20], [24], [27], [33] i [44] nie przedstawiono danych dotyczących czasu trwania

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
	kontrolnej, podtyp IVC. W badaniach [25], [26], [30], [33], [34]-[37], [43], [47], [48], [49], [52] nie podano danych dotyczących liczby ośrodków i/lub ich lokalizacji.	<p>zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyneią typu I urodzeni po 1990 roku, a w badaniu [33] po 1996 roku.</p> <p>W badaniu [35] populacja włączoną tworzyli pacjenci z dziedziczną tyrozyneią typu I, których rozwinęła się marskość wątroby lub guzy wątroby oraz u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem.</p> <p>Z kolei w badaniu [36] populację badaną tworzyli pacjenci z dziedziczną tyrozyneią typu I, u których wykonano przeszczep wątroby z powodu podejrzenia rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego (diagnozę potwierdzono tylko u 1 pacjenta).</p> <p>W badaniu [38] włączono pacjentów, których dziedziczna tyrozyneia typu I została rozpoznana podczas badania przesiewowego noworodków.</p> <p>W badaniu [50] uwzględniono pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I, w wieku do 16 lat.</p> <p>Tylko w badaniach [20], [44] i [51] populacja pacjentów liczyła ponad 40 osób (odpowiednio N= 46 pacjentów, N=168, N=42).</p> <p>W badaniach [21]-[22], [26], [36], [38]-[41], [47], [49] populacja badane liczyła nie więcej niż 10 pacjentów.</p> <p>W badaniach [23], [25], [28]-[29], [30], [42], [45], [48], [50] liczebność populacji włączonej mieściła się w przedziale 10-20 osób, w badaniu [35] w przedziale 20-30 osób, a w badaniach [24], [27], [31]-[32], [33], [34], [37], [43], [46] populacja badana mieściła się w [przedziale 30-40 osób.</p>	<p>W badaniach [20], [24], [27], [30], [33], [42], [44], [45], [46], [48], [49], [50], [51] zdefiniowano zastosowaną dawkę nityzynonu, natomiast brak takich informacji stwierdzono</p> <p>w badaniach: [21]-[22], [23], [25], [26], [28]-[29], [31]-[32], [34]-[41], [43], [47], [52].</p> <p>W badaniach [20], [21]-[22], [23], [25], [27], [30], [40], [42] i [46], [48], [49], [51] pacjenci przyjmowali dodatkowo dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W przypadku badania [45] tylko 5 osób i w przypadku badania [52] tylko 1 osoba z populacji włączonej do badania stosowała dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p> <p>W badaniach [26], [34], [35], [36], [41] i [43] nie podano informacji czy pacjenci zobowiązani byli do stosowania jakiegokolwiek restrykcyjnej diety.</p> <p>W badaniach [33], [37], [38] nie zdefiniowano rodzaju zastosowanej przez pacjentów diety (dieta restrykcyjna/dieta).</p> <p>W badaniach [28]-[29], [31]-[32], [50] dietę zdefiniowano jako nisko proteinową, a w badaniu [24] pacjenci prócz diety mogli przyjmować dodatkowo inne leki. W badaniu [44] 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 [28]-[29], [30], [31]-[32] i [36] część pacjentów przyjmowała nityzynon po wykonaniu przeszczepu wątroby.</p>	<p>uczeniu [20], [38],</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta [20], [38], • częstość występowania zgonów: [23], [25], [28]-[29], [30], [35], [41], [42], [44], [45], [46], [50], [52], • częstość występowania przeszczepów wątroby: [23], [27], [28]-[29], [30], [31]-[32], [34], [36], [37], [41], [42], [43], [44], [45], [46], • częstość występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego: [25], [36], [43], [44], [46], • częstość występowania przeszczepu wątroby z powodu braku skuteczności terapii nityzynonem: [28]-[29], [31]-[32], • częstość występowania kolejnych przeszczepów: [28]-[29], [34], • ocena poziomu inteligencji/rozwoju psychicznego pacjentów [20]-[21], [42], [48], [49], • wyniki wskaźników laboratoryjnych: [36], [37], [42], [46], [49], [50], [51] • profil bezpieczeństwa: [20], [27], [30], [31]-[32], [35], [42], [44], [46], [49], [50], [51] 	<p>obserwacji pacjentów.</p> <p>W badaniu [21]-[22] nie sprecyzowano dokładnie czasu trwania obserwacji pacjentów, podano jedynie informację, iż zamieszczone w nim dane pochodzą z 2004 roku. Podobnie w badaniu [23], gdzie okres obserwacji określono jako czas do wystąpienia zgonu lub do grudnia 2003 roku, z kolei w badaniu [26] okres obserwacji pacjentów uczestniczących trwał do 1990 roku. W badaniu [49] nie podano okres obserwacji, podano jedynie, że średni okres leczenia wynosił 38,5 miesiąca (około 3 lata*).</p> <p>Również w badaniu [42] nie podano dokładnie okresu obserwacji, 1996-2010 (około 14 lat).</p> <p>W badaniach [25], [28]-[29], [31]-[32], [34] okres obserwacji wyniósł co najmniej 20 lat, w badaniu [43] 14 lat, w badaniach [45] i [46] 17 lat, w badaniu [30] 8 lat, w badaniu [48] 19 lat, w badaniu [50] 9 lat. w badaniach [35], [36] i [47] okres</p>

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
					obserwacji wyniósł kolejno 3,5, 7,2 i 3 lata. w badaniu [37] I faza trwała 22 lata, natomiast II 8 lat. W badaniach [40] i [41] mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio: 10 i 36 miesięcy, a w badaniu [51] średni okres obserwacji wynosił 70,5 miesiąca.
<p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacji włączonych oraz ich liczebności, • dawkowaniu nityzynonu (w badaniu [38] brak danych dotyczących dawki leku), • zdefiniowania diety (ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny vs restrykcyjna dieta), • braku informacji dotyczących czasu trwania obserwacji, <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie punktów końcowych: trudności w uczeniu oraz ogólnej oceny stanu klinicznego pacjentów dla badań [20], [38].</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacji włączonej, • dawkowania nityzynonu, • czasu trwania obserwacji pacjentów lub sposobu jego zdefiniowania, • terapii dodatkowej w postaci diety, • schematów leczenia, <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dla punktu końcowego dotyczącego zgonów dla badań [23], [25], [28]-[29], [30], [35], [39], [41], [42] [44], [46], [50], [52].</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacji włączonej, • dawkowania nityzynonu (w części badań brak danych dotyczących zastosowanej dawki leku, w pozostałych nityzynon podawany w różnych dawkach), • czasu trwania obserwacji pacjentów, • terapii dodatkowej (dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny lub brak informacji dotyczącej zastosowania diety) <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie częstości występowania nowotworu wątrobowo-komórkowego dla badań [25], [36], [42], [43], [44], [46].</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanej terapii dodatkowych (dieta nisko-proteinowa vs brak diety), <p>jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie częstości wykonywania kolejnych przeszczepów wątroby dla badań [28]-[29], [34].</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacji włączonej, • dawkowania nityzynonu, • czasu trwania obserwacji pacjentów lub sposobu jego zdefiniowania, • terapii dodatkowej w postaci diety, • schematów leczenia, • analizowanych punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania 					

Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji
nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie częstości występowania przyczepów wątroby dla badań [23], [27], [28]-[29], [30], [31]-[32], [34], [36], [37], [41], [43], [44], [45], [46].					
<p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • definicji punktów końcowych, • dawkowania nityzynonu (brak szczegółowych danych w obu badaniach) <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie częstości wykonywania przeszczepu wątroby z powodu braku skuteczności terapii nityzynonem dla badań [28]-[29], [31]-[32].</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacji włączonej, • czasu trwania obserwacji pacjentów, <ul style="list-style-type: none"> • dawkowania nityzynonu (w części badań brak danych dotyczących zastosowanej dawki leku, w pozostałych nityzynon podawany w różnych dawkach lub różny schemat podawania), • terapii dodatkowej (dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, brak informacji dotyczącej zastosowania diety lub rodzaj stosowanej diety nie został opisany szczegółowo) <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie wskaźników laboratoryjnych dla badań [36], [37], [42], [46], [49], [50], [51]</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacji włączonej, • dawkowania nityzynonu, • czasu trwania obserwacji pacjentów lub sposobu jego zdefiniowania, • terapii dodatkowej w postaci diety, • schematów leczenia, • analizowanych punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa dla badań [20], [27], [30], [31]-[32], [35], [42], [44], [46], [49], [50], [51]</p> <p style="text-align: center;">Ze względu na różnice dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodyki badań (badanie wieloośrodkowe i badania jednoośrodkowe), • braku informacji lub nieprecyzyjne informacje dotyczące czasu trwania obserwacji, • wykorzystywanych skal do oceny analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, <p>nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników w zakresie punktów końcowych: ocena poziomu inteligencji/rozwoju psychicznego pacjentów dla badań [20]-[21], [42], [48], [49].</p>					

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

15.7. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNINY 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) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

W badaniu [16]-[17] 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 [132]. 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® [132] (o ile dawka leku mieści się w zakresie pomiędzy 1 a 2 mg/kg masy ciała). W badaniu [16]-[17] brak jednak szczegółowych informacji dotyczących zastosowania dawki nityzynonu po 1999 roku.

Analizowane w niniejszym rozdziale badanie zostało opisane w dwóch publikacjach [16]-[17]. Referencja [16] jest pełnotekstową publikacją, w której umieszczono szczegółowe informacje niezbędne do przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej nityzynonu, z kolei referencja [17] 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 [16].

Podsumowanie najważniejszych wyników badania przedstawiono w zasadniczej części analizy, rozdz. 5.5.1. Natomiast poniżej szczegółowo omówiono wyniki uzyskane w nierandomizowanym badaniu klinicznym [16]-[17].

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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)



15.7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

W badaniu [16]-[17] 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 [16]-[17] włączono 78 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii 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 [16]-[17] nie podano dokładnego okresu obserwacji (np. w miesiącach).

W badaniu [16]-[17] brak szczegółowej definicji populacji pacjentów włączonych do oceny skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do samej diety. W badaniu [16]-[17] 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.

15.7.1.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA HOSPITALIZACJI

W badaniu [16]-[17] 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 [16].

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



Tabela 129. Hospitalizacje związane z ostrymi komplikacjami dziedzicznej tyrozynemii typu I – iloraz współczynników wystąpienia hospitalizacji [16].

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
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. [16])	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. [16])	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
Liczba (n) innych hospitalizacji związanych z dziedziczną	82+28=110	82	28	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
tyrozynemią typu I (wartości odczytane z wykresu 2 w ref. [16])						
<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 końcowy	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 C (grupa późnego leczenia - okres przed rozpoczęciem terapii)		0 [0; 0,044208]		<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.	
Inne hospitalizacje związane z dziedziczną tyrozynemią typu I	F (pacjenci leczeni nityzynonem**) vs A (pacjenci nieleczeni nityzynonem*)		0 [0; 0,007807]		<0,0001	

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



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
	E (grupa wczesnego leczenia) vs B (grupa nigdy nieleczona nityzynonem)		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 nityzynonem + dane pacjentów z grupy późnego leczenia z okresu przed rozpoczęciem terapii nityzynonem (uwzględniono okres bez stosowania NTBC). ** Pacjenci z grupy wczesnego leczenia + dane pacjentów z grupy późnego leczenia po rozpoczęciu terapii nityzynonem (sumaryczny okres stosowania NTBC). ^ Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^^ wartość podana w referencji [16]. 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. [16]) oraz liczby osobo-miesiący obserwacji (wartości podane w tabeli 1. ref. [16]). 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. [16]) oraz liczby osobo-miesiący obserwacji (wartości podane w tabeli 1. ref. [16]).

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można zaobserwować, że wyniki dotyczące poszczególnych rodzajów hospitalizacji (związanych z dziedziczną tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym; wywołanych kryzysem neurologicznym; innych) w analizowanych w badaniu [16]-[17] grupach były bardzo zbliżone pod względem informacji podanych w tabeli 1. referencji [16] oraz danych odczytanych przez Autorów niniejszej analizy z wykresu 2. w referencji [16]. 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 tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **innych, związanych z dziedziczną tyrozinemią 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 tyrozinemią typu I z uwzględnieniem przypadków hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **wywołanych kryzysem neurologicznym ($p < 0,0001$),**
- **innych, związanych z dziedziczną tyrozinemią 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:**

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



- **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.**

15.7.1.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZGONU

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

Tabela 130. 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 [16].

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 nieleczonych nityzynonem stwierdzono 10 zgonów, z których 8 wystąpiło przed przeszczepem wątroby, a 2 po transplantacji [16]. 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:**

- 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 131. 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 nieleczonych [16].

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 nieleczonych nityzynonem stwierdzono 10 zgonów, z których 8 wystąpiło przed przeszczepem wątroby, a 2 po transplantacji [16]. 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**

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



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 132. 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 [16].

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 ($p > 0,05$).

Tabela 133. 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[16].

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 ($p > 0,05$).

15.7.1.3. RYZYKO PRZEPROWADZENIA PRZESZCZEPU WĄTROBY

W badaniu [16]-[17] analizowano także liczbę i odsetki pacjentów, u których wykonano przeszczep wątroby. Szczegółowe dane przedstawione na podstawie referencji [16] zawierają poniższe tabele.

Tabela 134. 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 [16].

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 nityzynomu 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**

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego (porównanie bezpośrednie)



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 135. 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 [16].

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 136. 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 [16].

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.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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 137. 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 [16].

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.

15.7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) 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) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO (PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE)

Do oceny profilu bezpieczeństwa nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [16]-[17] włączono 78 pacjentów (grupa nieleczona nityzynonem N=28; grupa późnego leczenia N=26; grupa wczesnego leczenia N=24) z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii 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 [16]-[17] nie podano dokładnego okresu obserwacji (np. w miesiącach).

Nie podano szczegółowej definicji populacji włączonej do oceny profilu bezpieczeństwa. Na podstawie zawartych w badaniu [16]-[17] informacji można jedynie wnioskować, iż w analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

15.7. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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)



15.8. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)

15.7.2.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu [16]-[17]. Dane dotyczące analizowanych poniżej zdarzeń niepożądanych podano w referencji [16] ogółem dla wszystkich włączonych do badania pacjentów (N=78).

Tabela 138. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaobserwowane w populacji pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I zakwalifikowanych do badania [16].

Zdarzenie 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 zaostreniu 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 [16].

Dodatkowo w badaniu [16]-[17] 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 zdarzenie niepożądane ustąpiło spontanicznie bez konieczności modyfikowania dawki nityzynonu [16].

15.8. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)

Badanie 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 lutego 1991 – 21 sierpień 1997 roku, wyniki opisane głównie w referencji dostarczonej przez Zamawiającego [8] oraz referencjach [9]-[12],
- fazy uzupełniającej, w której uczestniczył 250 pacjentów w okresie 1 lipiec 1993 – 28 marzec 2000 roku, wyniki opisane przede wszystkim w referencji [13] oraz w referencjach [14]-[15].

W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] 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® [132]. Pacjenci najczęściej przyjmowali nityzynon w postaci kapsułek twardych w dawce 0,8-1,2 mg/kg masy ciała. Zarejestrowana dawka leku na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfadin® [132] wynosi 1-2 mg/kg masy ciała, zatem można wnioskować, iż część pacjentów włączonych do badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] 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 [8]-[15]. Referencje [9]-[12] i [14]-[15] pomimo iż były publikacjami pełnotekstowymi zawierały jedynie cząstkowe wyniki z określonych przedziałów czasowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej i/lub profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci kapsułek twardych 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 [8] odwołującej się do fazy głównej badania oraz publikacji [13] przedstawiające dane pochodzące z fazy uzupełniającej badania o akronimie *NTBC Study*.

Podsumowanie najważniejszych wyników badania przedstawiono w zasadniczej części analizy, rozdz. 5.6.1. Natomiast poniżej szczegółowo omówiono wyniki uzyskane w badaniu rejestracyjnym *NTBC Study* [8]-[12], [13]-[15].

15.8.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NITYZYNONU (ORFADIN®, KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYDEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA 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 [8]-[12] oraz uzupełniającej [13]-[15], w których analizowano skuteczność kliniczną nityzynonu stosowanego w postaci kapsułek twardych 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 [8] 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 tyrozynemią 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* wynosił, 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 wyłączono żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu pomiędzy 23 lutego 1991 a 21 sierpnia 1997 roku.

Faza uzupełniająca [13] 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 w postaci kapsułek twardej:

- 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 w postaci kapsułek twardej przez co najmniej 6 miesięcy podczas pierwszego roku terapii,
- pacjenci, którzy przyjmowali nityzynon w postaci kapsułek twardej 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 w postaci kapsułek twardej 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 w postaci kapsułek twardej przez co najmniej 6 miesięcy podczas pierwszego roku terapii,
- pacjenci, którzy przyjmowali nityzynon w postaci kapsułek twardej 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 w postaci kapsułek twardej przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy wynosiła co najmniej 1,50 mg/kg masy ciała lub więcej.

Grupę rekomendowanej dawki tworzyli pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do subpopulacji niższej i wyższej dawki. Rekomendowana dawka początkowa nityzynonu w postaci kapsułek twardej 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.

15.8.1.1. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

W fazie głównej badania o akronimie *NTBC Study* analizowano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1., 2. i 4. roku terapii nityzynonem [8], natomiast w fazie uzupełniającej po 2., 4., i 6. roku leczenia [13]. 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 [8] lub do 28 marca 2000 roku w fazie uzupełniającej [13].

Tabela 139. 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* [8].

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 [8].

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 140. 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* [13].

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 miesiące 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 [13].

Tabela 141. 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 [13].

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 ($p=0,48$) [13].

15.8.1.2. PRAWDOPODOBIEŃSTWO 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 [8], natomiast w fazie uzupełniającej po 2. 4. i 6. roku leczenia [13]. 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 [8] lub do 28 marca 2000 roku w fazie uzupełniającej [13].

Tabela 142. 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* [8].

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]

15.8. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – analiza wyników nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)



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 nityzynie 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 [8].

Tabela 143. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem 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* [13].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem	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 nityzynomem. Ogółem w trakcie fazy uzupełniającej wykonano 34 przeszczepy wątroby [13].

Tabela 144. Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem 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 [13].

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 wyniosło kolejno: 88%, 88% i 70%. W populacji pacjentów leczonych rekomendowaną dawką analogiczne prawdopodobieństwo było niższe i wyniosło 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 ($p=0,55$) [13].

15.8.1.3. 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 tyrozinemii typu I [8].

Tabela 145. 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) [8].

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]
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 [8].

15.8.1.4. 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 [8], natomiast w fazie uzupełniającej po 2. 4. i 6. latach leczenia [13]. 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 [8] lub do 28 marca 2000 roku w fazie uzupełniającej [13].

Tabela 146. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynomem 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 NTBC Study [8].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem	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 nityzynomem 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 nityzynomem 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 [8].

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

Tabela 147. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynomem 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 NTBC Study [8].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem	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 nityzynomem, a wielkością ryzyka względnego wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby [8].

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4 i 6 latach terapii nityzynomem w populacji pacjentów włączonych do badania w okresie od 1 lipiec 1993 roku do 28 marca 2000 roku [13].

Tabela 148. 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* [13].

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 włączonej 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 [13].

Tabela 149. 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) - subpopulacja pacjentów przyjmujących niską oraz rekomendowaną dawkę nityzynonu [13].

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 ($p=0,46$) [13].

15.8.1.5. PRAWDOPODOBIENSTWO 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 tyrozinemii typu I włączonych do fazy głównej badania o akronimie *NTBC Study* [8].

Tabela 150. Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego oraz wystąpienia zgonu lub przeszczepu wywołanych rozwojem nowotworu wątrobowo-komórkowego po 1, 2 i 4 latach terapii nityzynomem 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 *NTBC Study* [8].

Grupa pacjentów w zależności od wieku rozpoczęcia terapii nityzynomem	Liczba pacjentów, n				Prawdopodobieństwo, % [95% CI]		
	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 [8].

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

Tabela 151. Związek pomiędzy wiekiem rozpoczęcia terapii nityzynomem, a ryzykiem względnym rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I - faza główna badania o akronimie *NTBC Study* [8].

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 [8] 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 [13].

Tabela 152. 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) – faza uzupełniająca badania o akronimie NTBC Study [13].

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	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 [13].

Tabela 153. 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 [13].

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 ($p=0,18$) [13].

15.8.1.6. PRAWDOPODOBIENSTWO WYSTĄPIENIA KRYZYSU PORFIRYCZNEGO

W badaniu o akronimie *NTBC Study* zarówno w fazie głównej [8], jak i uzupełniającej [13] analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia kryzysu porfiryicznego 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 [8].

Tabela 154. 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 *NTBC Study* [13].

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 miesięcy 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 [13].

15.8.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NITYZYNONU (ORFADIN[®], KAPSUŁKI TWARDE) WRAZ Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE TYROZYN I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII TYPU I (HT-1) – ANALIZA WYNIKÓW NIERANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO BEZ GRUPY KONTROLNEJ (BADANIE REJESTRACYJNE)

Oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu dokonano zarówno w fazie głównej [8], jak i uzupełniającej [13] 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 [8] oraz od 1 lipca 1993 roku do 28 marca 2000 roku – faza uzupełniająca [13].

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

W badaniu o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] zarówno w fazie głównej (na podstawie wyników opisanych w referencji [8]), jak i uzupełniającej (na podstawie wyników opisanych w referencji [13]) analizowano częstość występowania rezygnacji z udziału w badaniu (uwzględniano rezygnacje: ogółem oraz z powodów - zgonu, przeszczepu wątroby, czy na życzenie rodziców).

Tabela 155. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu o akronimie *NTBC Study*, faza główna [8] i uzupełniająca [13].

Rezygnacje z badania	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>	
	[8] N= 207 n (%)	[13] 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 [8] 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 [8] zgonów 5 wystąpiło po przeszczepie wątroby, a 1 nastąpił po rezygnacji z badania na życzenie rodziców.

W fazie uzupełniającej [13] 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.

15.8. Efektywność kliniczna nityzynonu (Orfadin®, kapsułki twarde) 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)



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

W trakcie fazy głównej [8], jak i uzupełniającej [13] badania o akronimie *NTBC Study* nie odnotowano żadnego przypadku rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

15.8.2.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA POSZCZEGÓLNYCH ZDARZEŃ/DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek osób, u których raportowano poszczególne zdarzenia/działania niepożądane odnotowane w fazie głównej [8] oraz uzupełniającej [13] badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15].

Tabela 156. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia/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 [8] i faza uzupełniająca [13].

Grupa układowo-narządowa wg WHO Zdarzenie/działanie niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>		
	[8] N= 207 n (%)	[13] 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
Nieżyt żołądka	1 (0,5%)	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Krwotok z przewodu żołądkowo-jelitowego	1 (0,5%)	2 (0,8%)	2
Odbarwienie zębów	1 (0,5%)	1 (0,4%)	1
Ból brzucha	-	1 (0,4%)	1
Zaparcia	-	1 (0,4%)	1
Krew w stolcu	-	1 (0,4%)	1
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

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.

Grupa układowo-narządowa wg WHO Zdarzenie/działanie niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>		
	[8] N= 207 n (%)	[13] N=250	
		liczba pacjentów n (%)	liczba przypadków n
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
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
Krwiomocz	-	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

15.8. Efektywność kliniczna nityzyny (Orfadin®, kapsułki twarde) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) – na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne)



Grupa układowo-narządowa wg WHO Zdarzenie/działanie niepożądane zdefiniowane zgodnie z definicją WHO	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>		
	[8] N= 207 n (%)	[13] N=250	
		liczba pacjentów n (%)	liczba przypadków n
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 [8] badania o akronimie *NTBC Study* 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, 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 zdarzeń niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzyny w terapii dziedzicznej tyrozynemii 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 zdarzeń niepożądanych, co do których nie można wykluczyć związku z terapią nityzynonem [8]. Również zaburzenia skóry odnotowane u 6 pacjentów zostały zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzyny w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) [8]. W fazie głównej [8] badania o akronimie *NTBC Study* odnotowano również 3 przypadki drgawek, które zostały zakwalifikowane do grupy ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak w ocenie autorów badania nie były one związane z zastosowanym leczeniem.

W fazie uzupełniającej [13] 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%).

15.8.2.3. RYZYKO WYSTĄPIENIA CIĘŻKICH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Poniżej przedstawiono liczbę i odsetek osób, u których wystąpiły poszczególne, ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w obu fazach badania o akronimie *NTBC Study* [8]-[15] – w fazie głównej na podstawie danych z referencji [8] oraz w fazie uzupełniającej na podstawie danych z referencji [13].

Tabela 157. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane podczas terapii nityzynonem w populacji pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1), u których równocześnie stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w badaniu o akronimie *NTBC Study* – faza główna [8] i faza uzupełniająca [13].

Ciężkie zdarzenie niepożądane	Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>			
	[8] N= 207		[13] N=250	
	Liczba pacjentów n (%)	Liczba przypadków, n	Liczba pacjentów n (%)	Liczba przypadków, n
Ciężkie zdarzenia 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	-	-	-	1
Gorączka	-	-	-	1
Inne (niezwiązane z leczeniem)	-	8	-	-

Najczęściej odnotowywanym ciężkim zdarzeniem niepożądany zarówno w fazie głównej [8], jak i uzupełniającej [13] badania o akronimie *NTBC Study* była niewydolność wątroby. W fazie głównej [8] odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego. Doszło również do 7 przeszczepów wątroby.

W fazie uzupełniającej [13] 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 zdarzenia niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach.

15.9. DODATKOWE BADANIE OCENIAJĄCE ZASTOSOWANIE DIETY OGRANICZAJĄCEJ SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNĄ TYROZYNEMIĄ TYPU I (HT-1) – PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW

Podsumowanie najważniejszych wyników badania oceniającego zastosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I [18]-[19] przedstawiono w zasadniczej części analizy, w rozdziale 7. Szczegółowe omówienie wyników ww. badania przedstawiono poniżej.

Tabela 158. Charakterystyka badania oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania jedynie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) [18]-[19].

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Opublikowane
[18] van Spronsen F.J., i wsp. [19] van Spronsen F.J., i wsp.	IVC	1994**	125 ośrodków klinicznych w Europie, USA, Kanadzie i Japonii.	Brak danych	tak 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 [18]-[19] przedstawiono wyniki badania kwestionariuszowego przesłanego do 125 ośrodków klinicznych, dotyczącego przeżywalności pacjentów z dziedziczną tyrozinemią 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 tyrozinemią 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 tyrozinemii typu I, u 15 chorych podostrą postać choroby, natomiast przewlekła forma dziedzicznej tyrozinemii 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 tyrozinemii 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 tyrozinemii ($p < 0,001$). Nie

wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w przeżywalności pomiędzy pacjentami z przewlekłą i podostrą postacią choroby.

Dodatkowo wyniki uzyskane w badaniu [18]-[19] przedstawiono również w Charakterystyce Produktu Leczniczego Orfadin® (nityzynon) [132], gdzie przeprowadzono porównanie dotyczące szansy przeżycia pomiędzy pacjentami stosującymi nityzynon oraz ograniczenia dietetyczne a pacjentami stosującymi jedynie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Tabela 159. Szansa przeżycia pacjentów ze wszystkimi fenotypami HT-1 w zależności od zastosowanego leczenia [132].

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 oparciu o badanie [18]-[19].

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) [132].

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 160. Ryzyko względne wystąpienia zgonu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz obecności nowotworu wątrobowo-komórkowego w diagnozie dziedzicznej tyrozynemii typu I [18].

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 [18]-[19] analiza statystyczna wykazała **istotny statystycznie związek** pomiędzy wiekami wystąpienia pierwszych objawów dziedzicznej tyrozinemii typu I a ryzykiem wystąpienia zgonu [18]. Wskazano również, iż ryzyko to było odwrotnie proporcjonalne do wieku wystąpienia objawów choroby [18].

W badaniu [18]-[19] 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 [18].

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

Tabela 161. Ryzyko wystąpienia zgonu w trakcie 1, 2 i 6 miesięcy po wystąpieniu symptomów dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1) w populacji pacjentów poddanych terapii przy użyciu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [18].

Grupa pacjentów w zależności od wieku wystąpienia pierwszych symptomów dziedzicznej tyrozinemii 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 tyrozinemii 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%) [18]. Nie stwierdzono ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie 1 czy 2 miesięcy od rozpoznania choroby w populacji pacjentów zdiagnozowanych po 6 miesiącu życia a analizowane ryzyko w trakcie 6 miesięcy dotyczyło 4% tej populacji [18].

Tabela 162. 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 [18].

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 [18]-[19] 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 porfiryrycznych. W trakcie trwania badania odnotowano również jeden przypadek zgonu wywołany ostrą encefalopatią [18], [19]. 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% [18].

Tabela 163. 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 [18].

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 porfiryryczne	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 [18].

Tabela 164. 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 tyrozinemii typu I [18], [19].

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 [18]-[19] u 26 pacjentów wykonano przeszczep wątroby, z których 3 przypadki zakończyły się zgonem [18], [19].

15.10. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 98 badań o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozinemii typu I (HT-1), które zostały uwzględnione w niniejszym rozdziale (5 badań o niższej wiarygodności omówiono w ramach odrębnych rozdziałów):

- 9 badań prospektywnych, zarówno obserwacyjnych z grupą kontrolną jak i opisowych (opisanych w 14 referencjach) [53]-[66],
- 1 badanie prospektywne, interwencyjne w układzie naprzemiennym, oceniające farmakokinetykę i efektywność kliniczną nityzynonu podawanego dwa razy dziennie vs raz dziennie, badanie to omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ było badaniem bez randomizacji oraz jego wyniki opublikowano jedynie na stronach rejestru badań klinicznych – [68]–[69],
- 1 badanie prospektywne, obserwacyjne, w układzie grup równoległych, oceniające farmakokinetykę i skuteczność kliniczną nityzynonu podawanego dwa razy dziennie vs raz dziennie, badanie to omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło głównie farmakokinetyki - [67];
- 30 retrospektywnych retrospektywnych badań opisowych bez grupy kontrolnej (opisanych w 33 referencjach) [20]-[52],
- 58 opisów przypadków (opisanych w 59 referencjach) [70]-[128], w tym 3 dotyczące populacji polskiej [81], [91] i [97].

Wyniki poszczególnych badań o niższej wiarygodności wraz z opisem metodyki ich przeprowadzenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 165. 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 prospektywne, bez randomizacji) [53]-[69].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[53] Koelink C.J.L., i wsp. 2006			
Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Przeprowadzone w Niderlandach. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Pacjenci z dziedziczną tyrozinemią typu I potwierdzoną wcześniejszą diagnozą u krewnych oraz wzrostem wydzielania bursztynyoacetonu lub wzrostem poziomu bursztynyoacetonu w	Nityzynon oraz dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	I. Pacjenci z potwierdzonym nowotworem wątroby, N= 4: a. pacjentka pochodzenia marokańskiego, u której w wieku 9 miesięcy stwierdzono obecność bursztynyoacetonu 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

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>moczu w kombinacji ze spadkiem aktywności hydrolazy fumaryloacetoctanu i/lub mutacjami DNA, N= 11.</p>		<p>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 bursztyniloacetonu 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 niewykrywalnym poziomie 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 wątrobą 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 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.</p> <p>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 cystynozy oraz wzrostu wydzielania bursztyniloacetonu, które wystąpiły wśród krewnych pacjenta. U chorego nie wystąpiły żadne objawy, natomiast badania ultrasonograficzne wykazało hepatomegalię oraz 2 małe guzki na wątrobie. Wprowadzoną terapię opartą na nityzynonie oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny oraz fenyloalaniny. Po zastosowanej terapii odnotowano spadek poziomu alfa-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 bursztyniloacetonu w osoczu i/lub moczu.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			<p>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. W grupie tej znaleźli się pacjenci, u których stwierdzono wystąpienie objawów związanych z tyrozynemią 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	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 jest nowotworu wątroby.		
[54] El-Karakasy H., i wsp. 2011, [55] El-Karakasy H., i wsp. 2011			
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Egipcie. Podtyp badania: IVC. Badanie niesponsorowane.</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I zdiagnozowaną pomiędzy sierpniem 2006 a lipcem 2009 roku, N= 22. Wiek wystąpienia pierwszych objawów, mediana (miesiące): 4 (zakres: 1-24). 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.</p>	<p>Nityzynon w dawce 0,55-0,7 mg/kg bez wprowadzenia restrykcyjnej diety, matki zostały jedynie pouczone by unikać diety wysoko proteinowej N= 10 oraz terapia nerko-zastępcza oparta na witaminie D i fosforanie, w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano nityzynonu ze względów ekonomicznych N= 5</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>
Wnioski	Autorzy badania [54] 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.		
[56] Podhorecka M., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem w ciągu pierwszych 5 lat terapii, N= 8</p>	<p>Nityzynon podawany doustnie wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ciągu pierwszych 5 lat terapii.</p>	<p>Do oceny poziomu inteligencji użyto następujących narzędzi badawczych: 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%)*.</p>
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.		
[57] Thimm E., i wsp. 2012, [58] Thimm E., i wsp. 2011			

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Düsseldorfie. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I N= 9 Okres leczenia: 1-8 lat i 7 miesięcy (średnia: 4 lata i 8 miesięcy)</p>	<p>Nityzynon w dawce 0,79-1,66 mg/kg/dzień Średnia dawka leku: 1,21 mg/kg/dzień Dodatkowo stosowano dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	<p>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 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 μmol/l doświadczył ocznych zdarzeń 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.</p>
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem bezpiecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[59] van Hasselt P.M., i wsp. 2009 [doniesienie konferencyjne], [60] Bendadi F., i wsp. 2013			
<p>Prospektywne badanie bez randomizacji w dwóch ośrodkach klinicznych Podtyp badania: IIIB Rodzaj badania: brak danych Ocena w skali NOS: niska Sponsor: brak danych</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddani terapii nityzynonem vs krewni, u których nie stwierdzono dziedzicznej tyrozynemii typu I.</p>	<p>Nityzynon podawany doustnie (0,8–2 mg/kg) stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie białka</p>	<p>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.</p>
Wnioski	U pacjentów poddanych terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I może wystąpić łagodne opóźnienie mentalne.		
[61] Joshi S.N., Venugopalan P. 2004			
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w okresie pomiędzy czerwcem 1998 a wrześniem 2003 w jednym ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I, N= 5 Wiek, średnia (miesiące): 6-13 (mediana: 8) okres obserwacji: 7 miesięcy – 4,5 lat.</p>	<p>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.</p>	<p>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 twarzowego. W trakcie badania nie stwierdzono żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią nityzynonem.</p>
Wnioski	W trakcie trwania całego badania nie stwierdzono wystąpienia żadnego zdarzenia 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.		
[62] Gissen P., i wsp. 2003			
<p>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Birmingham. Podtyp badania: IVA.</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. N= 11 Pacjenci zaliczeni do grupy ostrej</p>	<p>Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny</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</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Sponsor: brak danych	tyrozynemii typu I N= 5 Pacjenci zaliczeni do grupy przewlekłej postaci choroby N= 6 Okres obserwacji: 3 miesiące	Mediana czasu trwania leczenia: 6 lat (zakres: 3-9 lat)	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.
Wnioski	W badaniu [62] autorzy wykazali, iż w grupie pacjentów z tyrozynemią typu I poddanych terapii nityzynonem nie stwierdzono żadnego zdarzenia 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 zdarzeniom niepożądanym, które prawdopodobnie mogą być wywołane wysokim poziomem tyrozyny.		
[63] Atkinson S., i wsp. 2008			
Badanie prospektywne, opis serii przypadków Podtyp badania: IVA. Sponsor: <i>Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine.</i>	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: N= 8 Liczba pacjentów włączonych do analizy: 8	Nityzynon podawany doustnie Czas trwania terapii (zakres): 35-84 miesięcy Średnia liczba leków przyjętych przynajmniej raz w trakcie trwania badania, n (SD): 7,8 (3,8)	U pacjentów leczonych nityzynonem nie stwierdzono żadnych interakcji z innymi lekami.
Wnioski	Nityzynon może być zatem przyjmowany z innymi lekami, jednak decyzja dotycząca włączenia do terapii innych leków może być podjęta jedynie przez lekarza prowadzącego.		
[64] Van Ginkel W.G., i wsp. 2016			
Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach w Belgii, Wielkiej Brytanii, Holandii. Podtyp badania IIIB [^] . Sponsor: brak	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczba pacjentów włączonych do analizy: Grupa badana: pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I; N=19 Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy; N=19.	Nityzynon (brak informacji o dawce) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Okres leczenia: co najmniej 7 lat (brak informacji o okresie obserwacji)	Oceny inteligencji pacjentów dokonano przy użyciu testu inteligencji Wechslera, natomiast zdolności poznawczych i poznania społecznego przy zastosowaniu Amsterdam Neuropsychological Tasks. Pacjenci cierpiący na tyrozynemii typu I wykazywali niższy iloraz inteligencji (IQ), gorszy stopień zdolności wykonawczych (pamięć robocza i elastyczność poznawcza) oraz poznania społecznego (ang. <i>social cognition</i>) w porównaniu do zdrowych osób. Niższa wartość IQ u pacjentów z tyrozynemią typu I w większości przypadków nie była związana z poziomem zdolności wykonawczych czy poznania społecznego. Stwierdzono negatywną korelację pomiędzy długością trwania terapii nityzynonem a stopniem IQ.
Wnioski	Wyniki badania wykazały, że przebieg tyrozynemii typu I oddziałuje na stopień IQ, zdolności wykonawcze i poznanie społeczne chorych (należy jednak zaznaczyć, że analizowana grupa chorych nie była homogeniczna). W związku z tym sama kontrola IQ nie jest wystarczającym narzędziem monitorującym zdolności poznawcze pacjentów. Konieczne są badania pozwalające zidentyfikować patofizjologiczne mechanizmy rozwoju zaburzeń poznawczych u chorych na tyrozynemii typu I, aby w konsekwencji możliwe było udoskonalenie stosowanych strategii leczenia.		
[67] Kienstra NS i wsp., 2018			
Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w 2 ośrodkach w	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.	Schemat podania: • grupa badana I: nityzynon podawany 1 raz dziennie (N=13); w	Stężenia nityzynonu różniły się znacznie w czasie dnia, szczególnie gdy lek przyjmowano tylko podczas śniadania (p = 0,026), jakkolwiek nie stwierdzono znaczących różnic w stężeniach nityzynonu pomiędzy różnymi schematami dawkowania (p = 0,289). Chwilowe stężenia nityzynonu były ujemnie

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wielkiej Brytanii, podtyp IIIB [^] . Sponsor: wsparcie finansowe z Tyrosinemia Foundation (Stichting Joris).	Liczebność populacji ogółem N= 18. Grupa badana I; nityzynon 1 raz dziennie N=13; Grupa badana II: nityzynon 2 razy dziennie N=5.	tym w czasie śniadania (N=6) lub w czasie kolacji (N=7); • grupa badana II: nityzynon podawany 2 razy dziennie (N=5). (średnia dawka 1,08±0,34 mg/kg/dzień). Okres leczenia/obserwacji: 3 dni.	skorelowane ze stężeniem bursztynyloacetonu (p <0,001). Bursztynyloaceton w ilościach wykrywalnych ilościowo stwierdzono tylko u osób stosujących nityzynon raz na dobę i związane było to z chwilowymi stężeniami nityzynonu <44,3 μmol/L. U pacjentów stosujących nityzynon dwa razy na dobę nie wykazano ilościowo wykrywalnego bursztynyloacetonu. Stężenie bursztynyloacetonu ≥ 0,6 μmol/L stwierdzono u > 50% badanych (7/13 pacjentów) przyjmujących nityzynon raz dziennie - 3 z nich stosowało lek w czasie śniadania a 4 przy wieczornym posiłku.
Wnioski	Nityzynon może być mniej stabilny niż sądzono do tej pory, a stosowanie go raz dziennie i w niższych stężeniach może być mniej korzystne. Niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia optymalnego dawkowania nityzynonu.		
[65] Van Reemst HE., i wsp. 2016 [abstrakt konferencyjny]			
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczba pacjentów włączonych do analizy: N= 18:	Średnia dawka nityzynonu w badaniu wynosiła 1,1 mg/kg/dzień (zakres: 0,66-2,0 mg/kg/dzień) – 13 pacjentów przyjmowało lek w pojedynczej dawce, a w 5 w dawce podzielonej na dwa razy w ciągu dnia. Brak informacji o okresie leczenia/obserwacji (dostępna jedynie informacja, że próbki do analiz od pacjentów pobierano przez 3 kolejne dni).	W trakcie badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem poziomu nityzynonu w ciągu dnia (p=0,457). Poziom nityzynonu był negatywnie skorelowany ze stężeniem bursztynyloacetonu ≥0,6 μM/pacjenta. U żadnego z pacjentów otrzymujących nityzynon w dwóch podzielonych dawkach w ciągu dnia nie odnotowano stężenia bursztynyloacetonu na poziomie ≥0,6 μM, podczas gdy w grupie pacjentów stosujących nityzynon raz dziennie stężenie bursztynyloacetonu ≥0,6 μM odnotowano u 7 chorych. U pacjentów z wysokim stężeniem bursztynyloacetonu, średni poziom nityzynonu wynosił 26,5 μM (zakres: 19,4–34,0 μM) i był on istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów, u których nie odnotowano stężenia sukcyloacetonu ≥0,6 μM (średni poziom nityzynonu: 35,6 μM; zakres: 16,8–47,3 μM; p=0,027).
Wnioski	Średnie stężenie nityzynonu powinno wynosić co najmniej 35 μM, aby zapobiec formowaniu bursztynyloacetonu. Podawanie nityzynonu w dwóch podzielonych dawkach w ciągu dnia prawdopodobnie bardziej efektywnie zapobiega formowaniu bursztynyloacetonu niż zastosowanie pojedynczej dawki.		
[66] Polyakova S.I., i wsp. 2013 [opisane w oparciu o abstrakt konferencyjny]			
Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Rosji. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I. N=12 (5 kobiet, 7 mężczyzn) Najmłodszy pacjent miał 6 miesięcy, a najstarszy 244 miesiące, średnia wieku pacjentów wynosiła 37 miesięcy.	Nityzynon stosowany w: początkowej dawce 1,5–2 mg/kg/dzień w przypadku 6 pacjentów z podostłą 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 feniloalaniny i tyrozyny.	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-fetoproteiny.
Wnioski	Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że nityzynon wykazuje skuteczność w leczeniu HT-1 i prowadzi do normalizacji poziomu alfa-fetoproteiny.		
NCT02323529 [68]–[69] [wyniki przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych]			
Badanie prospektywne, otwarte, interwencyjne naprzemienne, III fazy, wieloośrodkowe. Podtyp badania: IIC. Sponsor: <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I; N=18	Wszyscy pacjenci otrzymywali najpierw nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dobę podawany dwa razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie otrzymywali nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dobę podawany	Minimalne stężenie nityzynonu w osoczu po 4 tygodniach terapii było wyższe podczas przyjmowania przez pacjentów leku dwa razy dziennie niż gdy lek stosowano raz dziennie. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono poziomu bursztynyloacetonu przekraczającego dolny limit oznaczalności, jak i istotnych zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych, podczas obu analizowanych schematów leczenia. Maksymalne stężenie nityzynonu w osoczu po 4 tygodniach terapii było nieznacznie wyższe w trakcie przyjmowania leku dwa razy dziennie niż raz dziennie. U żadnego z pacjentów w trakcie stosowania

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		raz dziennie przez kolejne 4 tygodnie.	nityzynonu raz dziennie nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, natomiast u jednego pacjenta w trakcie przyjmowania nityzynonu dwa razy dziennie wystąpił ciężki nieżyt żołądka i jelit. Nieciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 13 pacjentów w trakcie przyjmowania nityzynonu dwa razy dziennie i u 11 pacjentów w trakcie przyjmowania nityzynonu raz dziennie.
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że minimalne stężenie nityzynonu w osoczu jest wyższe podczas przyjmowania leku dwa razy dziennie niż raz dziennie. Jednak wydaje się, że stosowanie nityzynonu raz dziennie wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż przyjmowanie leku dwa razy dziennie.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 166. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w terapii potwierdzonej diagnozą tyrozynemii typu I (HT-1) (badania retrospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej) [20]-[52].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[20] 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 mieszanke 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 przeprowadką 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>Zdarzenia 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 zdarzenia 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 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 go grupy związanej z terapią nityzynonem. Na podstawie tych danych można wnioskować, iż oceniana w niniejszym opracowaniu interwencja cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[21] De Leat C., i wsp. 2011, [22] 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 [21]-[22] 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.		
[23] 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 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	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.
Wnioski	Kardiomiopatia jest jednym z najczęstszych zaburzeń związanych z tyrozynemią typu I, dlatego bardzo istotne w trakcie leczenia jest systematyczne wykonywanie badań echokardiograficznych oraz elektrokardiograficznych. Autorzy opracowania [23] wykazali, iż zaburzenie to istotnie rzadziej występuje w grupie pacjentów poddanej terapii nityzynonem (p= 0,02).		
[24] 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 tyrozynemią 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	Nityzynon podawany doustnie w dawce 0,6 mg/kg/dzień przed rokiem 1995 i 1 mg/kg/dzień po roku 1995 + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach w tym witaminą D, N=6 + suplementacja fosforem, N= 4 (we	W trakcie badania wstępnego wszyscy pacjenci mieli proteinurię, która została zredukowana w trakcie pierwszego roku terapii nityzynonem. Spośród 21 pacjentów u 10 (47%) stwierdzono hipofosfatemie 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 przebiegiem zaburzeń 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

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	miesiące: 4/32 (12,5%)*.	wszystkich przypadkach terapia przy użyciu fosforu trwała mniej niż 12 miesięcy).	przypadków nefrokalcynozy podczas terapii nityzynonem.
Wnioski	Wszystkie 3 parametry związane z zaburzeniami funkcjonowania kanalików nerkowych, czyli hipofosfatemii, potas w moczu oraz zaburzenia resorpcji fosforanów w kanalikach nerkowych zostały znormalizowane w trakcie pierwszego roku terapii nityzynonem w połączeniu z dietą.		
[25] Azzouz H., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
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.		
[26] 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	Spółród 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.		
[27] 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 + 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.	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 żylaków 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 wątroby potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i/lub rezonansie magnetycznym: 1/34 (2,9%)*. Przewlekła wapnica nerek potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i/lub rezonansie magnetycznym: 5/34 (14,7%)*. Łagodne, przemijające, oczne zdarzenia niepożądane (swędzenie i czerwone oczy bez objawów zaburzeń funkcjonowania rogówki potwierdzonych w badaniu mikroskopem obuoocznym): 4/34 (11,8%)* - 1 przypadek związany z albinizmem.
Wnioski	W badaniu [27] nie stwierdzono żadnego przypadku rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego bądź poważnego zdarzenia niepożądanego. Tylko jeden pacjent został poddany przeszczepowi wątroby, 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		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
krwawienia z zylaków przełyku.			
[28] Bartlett D.C., i wsp. 2013, [29] 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 tyrozynemią 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 tyrozynemii typu I.		
[30] Mohan N., i wsp. 1999			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w latach 1989-1997. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	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%)*	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>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%)*. <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%)*. <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. <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%)* <u>Późne komplikacje związane z przeszczepem wątroby</u> : przewlekłe epizody odrzucania narządu: 1/8 (12,5%)*, zaburzenia funkcjonowania kanalików nerkowych: 3/8 (37,5%)*, poprzeczypowa choroba limfoproliferacyjna: 1/8 (12,5%)* <u>Zgon</u> : wywołany ostrym epizodem odrzucania przeszczepionej wątroby: 1, wywołany przewlekłym epizodem odrzucania przeszczepionej wątroby: 1
Wnioski	W badaniu [30] przeszczep wątroby w grupie poddanej terapii nityzynonem wykonano w 2 przypadkach jeden spowodowany postępującą dysplazją oraz 1 związany z brakiem odpowiedzi na leczenie. Pozostałe zdarzenia niepożądane związane są jedynie z konsekwencją braku odpowiedzi na leczenie nityzynonem, a nie bezpośrednio z ocenianą w niniejszym opracowaniu interwencją.		
[31] Bartlett D.C., i wsp. 2014, [32] Bartlett D.C., i wsp. 2010			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym w Birmingham w latach 1989-2009.	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I N=38 Grupa poddana terapii nityzynonem:	Dieta ograniczająca spożycie protein +/- nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 1 mg/kg (0,6 mg/kg przed 1995 rokiem), a następnie dawkę	<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

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	31/38 (81,6%)* Grupa pacjentów poddana terapii początkowo opartej jedynie na diecie: 7/38 (18,4%)*	dostosowywano w zależności od pojawiającej się odpowiedzi na leczenie oraz stężenia nityzynonu w osoczu.	wszystkich 6 przypadkach, dodatkowo u 4 pacjentów związane było to również z wzrostem poziomu alfa-proteiny. <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%) <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%)*. <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%)*. <u>Późne komplikacje związane z przeszczepem wątroby</u> : przewlekłe odrzucenie narządu: 3/13 (23,1%)*, nadciśnienie: 3/13 (23,1%)*, poprzyszczepowa 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%)*.
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.		
[33] 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 tyrozyნიą 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 fenyloalaniny jest lekiem cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu dziedzicznej tyrozyნიą typu I.		
[34] 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 tyrozyნიą typu I N=32 Populacja poddana przeszczepowi wątroby: 30/32 (93,7%)*, Populacja podana przeszczepowi wątroby/nerek: 2/32 (6,3%)* Populacja pacjentów poddanych terapii nityzynonem do momentu wykonania transplantacji: 8/32 (25,0%)*	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.
Wnioski	Nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu dziedzicznej tyrozyნიą typu I.		
[35] Dehghani M., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne, badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone	Populacja pacjentów z dziedziczną tyrozyনিą typu I z rozwinętą	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.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynom, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
w latach 2007-2010 w 1 ośrodku klinicznym w Iranie. Podtyp badania: IVC. Sponsor: brak danych.	marskością wątroby lub wielokrotnymi guzami wątroby, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nityzynonem N=25		W trakcie badania stwierdzono wystąpienie 4/25 (16,0%)* przypadków zgonu, 1 związany z rozwojem chłoniaka, natomiast 3 wywołane sepsą bakteryjną.
Wnioski	Wyżej wymienione zdarzenia 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.		
[36] 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	Nityzynom 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	Nityzynom 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.		
[37] 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 tyrozynemią typu I. Liczba pacjentów zakwalifikowana do I fazy, N= 7. Liczba pacjentów zakwalifikowana do II fazy, N= 31	Restrykcyjna dieta + przeszczep wątroby lub nityzynom + 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 nityzynomu do terapii zmniejsza ryzyko wystąpienia potrzeby przeszczepu wątroby. Terapia nityzynonem przed wykonaniem przeszczepu skutkuje poprawą funkcjonowania kanałków nerkowych.		
[38] 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 tyrozynemią typu I podczas badania skryningowego noworodków N= 10	Nityzynom 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	Nityzynom w połączeniu z dietą jest lekiem skutecznym w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[39] McKiernan P.J., i wsp. 2015 [publikacja pełnotekstowa uwzględniająca wyniki przedstawione w doniesieniu konferencyjnym [38]]			
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	Nityzynom podawany doustnie (w dawce 1 mg/kg/dobę, dawkę dostosowywano z uwzględnieniem poziomu leku we krwi) +	Mediana czasu po którym wdrożono leczenie nityzynonem (oceniana w dniach po urodzeniu) wyniosła 3 dni (zakres: 2-5) w grupie chorych z tyrozynemią typu I w wywiadzie rodzinnym, 29 dni (zakres: 18-52) u dzieci u których przeprowadzono badania skryningowego noworodków oraz 20 dni u dziecka urodzonego w kraju (Portugalia) gdzie standardowo

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Sponsor: brak danych.	N= 12, dodatkowo opisano 5 przypadków starszego rodzeństwa analizowanych chorych również ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I, N=5.	dieta ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	<p>przeprowadza się testy noworodków w kierunku HT-1.</p> <p><u>Grupa u których przeprowadzono badania skryningowego noworodków (N=12)</u></p> <p>Wszystkie dzieci dobrze tolerowały zastosowaną terapię nityzynonem, zaburzenia krzepnięcia unormowały się po 4 (zakres: 1-7) dniach. Poziom alfa-fetoproteiny unormował się u 11 pacjentów w okresie roku. U jednego pacjenta poziom alfa-fetoproteiny był podniesiony i unormował się dopiero w wieku 5 lat, przy zachowaniu prawidłowych wyników innych badań. Ostatnia ocena stanu zdrowia chorych przeprowadzona została w momencie kiedy mediana wieku pacjentów wynosiła 8,5 roku (zakres: 3-12,5). Wszyscy chorzy nadal leczeni są nityzynonem w kombinacji z dietą, ich wyniki są prawidłowe i nie wskazują na zaburzenia pracy wątroby. Waga, wzrost, wskaźniki biochemiczne związane z funkcjonowaniem wątroby i nerek, poziom alfa-fetoproteiny i czas krzepnięcia są prawidłowe, podobnie jak wyniki badań ultrasonograficznych i rezonansu magnetycznego narządów jamy brzusznej. Pacjenci w wieku szkolnym (N=9) uczęszczają do normalnych klas, jednak u 4 stwierdzono problemy w nauce. U jednego pacjenta stwierdzono pojedynczy atak epilepsji w wieku 3 lat.</p> <p><u>Starsze rodzeństwo analizowanych chorych ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I (N=5)</u></p> <p>Dzieci z tej grupy zdiagnozowane zostały (większość do 4 miesiąca życia) na podstawie nieprawidłowych wyników badań, wskazujących na poważne uszkodzenie wątroby. Dziecko urodzone przed wprowadzeniem nityzynonu do obrotu zmarło w wieku 3 lat. Drugie, urodzone w 25 tygodniu ciąży, pomimo odpowiedzi na leczenie nityzynonem zmarło w wieku 7 miesięcy z powodu zaburzeń oddychania. Dwoje pacjentów leczonych nityzynonem jest obecnie w wieku 10 i 17 lat, bez objawów klinicznych i z wyrównaną czynnością wątroby. U jednego chorego zdiagnozowanego w wieku 3 miesięcy pomimo zastosowanego leczenia nityzynonem postępująca choroba wątroby doprowadziła do konieczności przeszczepu tego organu w wieku 5 miesięcy, a następnie kolejnej transplantacji w wieku 15 lat. Troje aktualnie leczonych nityzynonem pacjentów z tej grupy ma problemy w nauce.</p>
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że badania skryningowego noworodków połączone z natychmiastowym rozpoczęciem leczenia nityzynonem zapewniają chorym z dziedziczną tyrozinemią typu I bardzo dobre wyniki kliniczne. Żaden z noworodków, u których przeprowadzono badania skryningowego nie wykazywał biochemicznych lub radiologicznych cech choroby nerek lub wątroby. Zdecydowanie gorsze efekty leczenia uzyskano u pacjentów, u których tyrozinemią typu I rozpoznano dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych.		
[40] 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 tyrozinemię 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 tyrozinemii 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 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 tyrozinemii wykazano poprawę kondycji organizmu, w przypadku pacjentów, u których dieta została		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
zastosowana w późniejszym okresie stwierdzono wzrost masy ciała związanej z tkanką tłuszczową.			
[41] 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 tyrozynemię 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.		
[42] 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 tyrozynemią 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.
Wnioski	Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż nityzynon stosowany wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny jest lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za bardzo dobry.		
[43] 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 tyrozynemią 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 tyrozynemii typu I.		
[44] Mayorandan S., i wsp. 2014			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w 21	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I,	Ze wszystkich pacjentów nityzynonem leczonych było 154 pacjentów. Sześciu	Wdrożenie wczesnego leczenia nityzynonem wraz z stosowaniem diety ograniczającej spożycie tyrozyny jest niezbędne dla uniknięcia poważnych powikłań podczas tyrozynemii

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>ośrodkach w Europie, Turcji i Izraelu. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych</p>	<p>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 ogólnodostępnych, natomiast 20 wymagało specjalnego kształcenia.</p>	<p>pacjentów urodziło się przed 1992 rokiem, zanim nityzynon był ogólnie dostępny, a w przypadku 4 pozostałych przyczyną baraku leczenia nityzynonem były niedostępne.</p> <p>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 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>	<p>typu I takich jak niewydolność wątroby, rak wątroby oraz choroby nerek. Ponieważ początkowo tyrozyneemia 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.</p> <p>Występujące podczas stosowania nityzynonu zdarzenia niepożądane mają charakter łagodny i często przemijają.</p> <p>Wskazaniem do przeprowadzenia przeszczepu wątroby jest występowanie raka wątrobowo komórkowego lub brak reakcji na leczenie nityzynonem.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Na podstawie danych dostępnych z 21 ośrodków potwierdzono skuteczność nityzynonu w terapii tyrozyneemii 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 tyrozyneemii typu I.</p>		
<p>[45] Fernandez-Lainez C., i wsp. 2014</p>			
<p>Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej obejmujące pacjentów leczonych w Narodowym Instytucie Pediatrycznym w Meksyku (ang. <i>National Institute of Pediatrics in Mexico City</i>) w okresie od stycznia 1995 roku do</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozyneemią 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 otrzymało 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</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 tyrozyneemii typu I jak np. zapalenie wątroby noworodków, hemochromatozę czy chorobę Wilsona. Śmiertelność w grupie pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozyneemią typu I wynosiła 78%. W przypadku</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
grudnia 2012 roku. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych		pacjent był leczony nityzynonem w dawce 1 mg/kg/dzień stosowanym od 8 miesiąca życia równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny, jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji.	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 feniloalaniny 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.
Wnioski	Na podstawie wyników przeprowadzonego badania można stwierdzić, że z zastosowanych metod leczenia tylko przeszczep wątroby oraz terapia nityzynonem zapewniały pacjentom przeżycie.		
[46] Aktuğlu Zeybek A.C., i wsp. 2014			
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. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią 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%), 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.	Zaraz po zdiagnozowaniu u wszystkich pacjentów wprowadzono dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny (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 utrzymywane było na poziomie 41 $\mu\text{mol/l}$. 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 miesiący życia w przypadku 11 pacjentów (30,5%). 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.	Obydwóch pacjentów, stosujących tylko dietę ograniczającą spożycie feniloalaniny i tyrozyny zmarło z powodu ciężkiej niewydolności wątroby oraz krwotoku odpowiednio w 11 i 23 miesiącu życia. Przestrzeganie zaleceń związanych z leczeniem nityzynonem było dobre u większości pacjentów z wyjątkiem 3 osób z przewlekłą postacią tyrozynemii 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 400–600 $\mu\text{mol/l}$) i zły w przypadku 14 pacjentów (stężenie tyrozyny w osoczu $> 600 \mu\text{mol/l}$). 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 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. 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).
Wnioski	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.		
[47] Van Ginkel WG., i wsp. 2015 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Badanie retrospektywne. Podtyp badania: IVC	Pacjenci ze zdiagnozowaną tyrozynemią typu I, N=8.	Leczenie nityzynonem wraz z dietą ograniczającą spożycie feniloalaniny i	Analiza pobranych próbek krwi wykazała, że średnie stężenie tyrozyny i feniloalaniny w osoczu pacjentów z tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem wynosiło odpowiednio 390

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Sponsor: brak danych		tyrozyny.	μmol/l oraz 31 μmol/l. Z zastosowaniem standaryzacji Z, szacowany napływ tyrozyny i fenyloalaniny do mózgu wynosił odpowiednio 17,8 i -3,6.
Wnioski	Poziom tyrozyny w osoczu i szacowany napływ tego aminokwasu do mózgu był znacząco podniesiony u pacjentów z tyrozyნიemią typu I. W odniesieniu do fenyloalaniny, poziom w osoczu był tylko nieznacznie obniżony, podczas gdy szacowany napływ do mózgu był znacząco zmieniony.		
[48] Garcia MI., i wsp. 2017			
Retrospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVC. Sponsor: <i>Laboratory of Genetics and Metabolic Diseases, INTA, University of Chile</i>	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyნიemią typu I. Liczebność populacji: N=12	Nityzynom w dawce 1 mg/kg/dzień (dawka była dostosowywana do wagi, oraz utrzymania jak najmniejszego stężenia bursztynyoacetonu w moczu) + dieta ograniczająca spożycie fenyloalaniny i tyrozyny. Wyniki zbierano w latach 1996 – 2015.	Opóźnienia w rozwoju umysłowym (oceniane na podstawie wskaźnika rozwoju umysłowego wyznaczonego za pomocą skali Bayley) odnotowano u 29-38% pacjentów, ocenianych w różnym wieku. U dzieci w wieku przedszkolnym, średnie IQ (w pełnej skali) wynosiło 88 ± 16; u 6 na 9 dzieci określone IQ (w pełnej skali) mieściło się w zakresie normy, natomiast u jednego pacjenta stwierdzono upośledzenie intelektualne. U dzieci w wieku szkolnym, średnie IQ (w pełnej skali) wynosiło 79 ± 18; u 3 na 9 dzieci określone IQ (w pełnej skali) mieściło się w zakresie normy, natomiast u dwóch pacjentów stwierdzono upośledzenie intelektualne. Powtarzane oceny IQ wykazały spadek IQ w czasie u 4 z 8 pacjentów, wszyscy z nich wykazywali objawy choroby już w pierwszych miesiącach życia. Pacjenci, u których nie stwierdzono postępującego upośledzenia intelektualnego w momencie diagnozy byli w wieku co najmniej 8 miesięcy, a średnia wieku wynosiła 17 miesięcy. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy stosunkiem fenyloalaniny do tyrozyny a poziomem IQ (w pełnej skali) u dzieci w wieku szkolnym.
Wnioski	Badanie wykazało, że u niektórych pacjentów z tyrozyნიemią typu I leczonych nityzynomem wraz z dietą ograniczającą spożycie białka istnieje ryzyko opóźnienia rozwoju oraz upośledzenia funkcji poznawczych. Pacjenci, u których objawy choroby pojawiły się wcześniej znajdują się w grupie ryzyka dalszego spadku funkcji poznawczych wraz z upływem czasu.		
[49] Gokay S., i wsp. 2016			
Retrospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym (<i>Erciyes University Medical Faculty, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism, Kayseri</i>). Podtyp badania: IVC ^. Sponsor: brak	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyনিemią typu I. Liczebność populacji: N=7	Nityzynom w dawce 1 mg/kg/dzień podzielonej na dwie części (N=6), jeden pacjent stosował nityzynom w dawce 0,5 mg/kg/dzień; wraz z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny. Średnia dawka nityzynomu w badaniu wynosiła 0,9 mg/kg/dzień (zakres: 0,5–1,0 mg/kg/dzień). Okres leczenia: średnia - 38,5 miesiąca (zakres: 8–84 miesiące).	Poziom enzymów wątrobowych oraz parametry koagulologiczne powróciły do normy u wszystkich pacjentów w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia terapii nityzynomem oraz wdrożeniu diety. Poziom alfa-fetoproteiny unormalizował się w ciągu pierwszego roku trwania terapii. Powstawanie guzków hypoechogenicznych obserwowano u 2 pacjentów bez względu na stosowanie nityzynomu. U tych pacjentów nie obserwowano wzrostu poziomu alfa-fetoproteiny ani żadnych zmian dysplastycznych podczas biopsji. Jeden pacjent zmarł na przerzutowego raka wątrobowo-komórkowego z powodu późniejszej diagnozy i nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.
Wnioski	Badanie wykazało, że przestrzeganie zaleceń leczenia jest istotne w terapii tyrozyნიemii typu I. Dodatkowo, należy pamiętać, że powstawanie guzków może wystąpić bez względu na stosowanie nityzynomu przy braku równoczesnego wzrostu poziomu alfa-fetoproteiny. Niezależnie od terapii nityzynomem pacjenci cierpiący na tyrozyনিemią typu I znajdują się w grupie ryzyka zachorowania na raka wątrobowo-komórkowego. Ten typ nowotworu musi zostać wykryty zanim zaczną się przerzuty do innych narządów, w przeciwnym razie pacjent może stracić szansę na przeszczep wątroby.		
[50] Alobaidy H., i wsp. 2015			
Retrospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku w Libii. Podtyp badania: IVC ^. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozyনিemią typu I, w wieku do 16 lat. Liczebność populacji: N=16 (z czego 15 pacjentów leczonych było nityzynomem wraz z dietą	Nityzynom w dawce 1 mg/kg/dzień podzielonej na dwie dawki, następnie dawka mogła być dostosowywana w zależności od uzyskiwanych efektów leczenia w zakresie od 0,5 – 2 mg/kg/dzień). Dodatkowo dieta ograniczająca spożycie białka. Brak danych o okresie leczenia.	U 15 pacjentów leczonych nityzynomem odnotowano normalizację czasu protrombinowego średnio w ciągu 14 dni. Pozostałe parametry biochemiczne określające funkcjonowanie wątroby (poziom: transaminazy, gamma-glutamylotranspeptydazy, alkalicznej fosfatazy, bilirubiny oraz albuminy) uległy normalizacji w ciągu kilku miesięcy. Przeżycie u pacjentów leczonych nityzynomem wynosiło 86,6%. U 90,6% pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu 3 miesięcy (mediana) od wystąpienia objawów, obserwowano szybki spadek alfa-fetoproteiny.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	ograniczającą białko, 1 pacjent stosował tylko dietę).		
Wnioski	W badaniu wykazano, że u pacjentów z tyrozynemią typu I szybki spadek alfa-fetoproteiny stanowi marker dobrego rokowania.		
[51] Aktuglu-Zeybek A.C. i wsp. 2017			
Retrospektywne badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku w Turcji. Podtyp badania: IVC [^] . Sponsor: brak danych.	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I. Liczebność populacji ogółem (grupa badana): N=42 (uwzględniono tylko pacjentów leczonych w jednym ośrodku w Turcji, nie uwzględniono doniesień dotyczących pacjentów odnalezionych przez Autorów badania w ramach przeglądu literatury).	Nityzynon w dawce 1-2 mg/kg/dzień (średnia dawka 1,2 mg/kg/dzień); dawka dopasowywana indywidualnie w zależności od stężenia nityzynonu we krwi (40 pacjentów otrzymywało nityzynon). Wszyscy pacjenci równocześnie stosowali dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny. Brak danych dotyczących okresu leczenia, natomiast okres obserwacji wynosił od grudnia 1993 do maja 2016.	Stosowanie się do zaleceń leczenia było bardzo dobre u wszystkich 42 pacjentów, z wyjątkiem dwóch pacjentów z przewlekłą tyrozynemią typu I. Dobrą kontrolę metaboliczną uzyskano u 35/40 pacjentów. Pomimo przestrzegania zaleceń leczenia, 4 pacjentów nie odpowiedziało na terapię nityzynonem; spośród których 2 pacjentów zmarło a 1 przeszedł z powodzeniem przeszczep wątroby. Normalizację poziomu alfa-fetoproteiny obserwowano u 7 pacjentów w ciągu pierwszego roku leczenia, u 11 pacjentów pomiędzy 12-24 miesiącem leczenia i u 6 pacjentów pomiędzy 25-48 miesiącem terapii. U 6 pacjentów obserwowano utrzymujący się wysoki poziom alfa-fetoproteiny przy prawidłowych wynikach funkcji wątroby pomimo terapii nityzynonem. U wszystkich tych pacjentów stwierdzono raka wątrobowokomórkowego lub gruczolaka wątrobowego. U 8 pacjentów przeprowadzono transplantację wątroby. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego żyją po przeprowadzonym przeszczepie. U 7 pacjentów stwierdzono występowanie raka wątrobowokomórkowego. U wszystkich tych pacjentów stwierdzono brak regularności lub nieprawidłowości w przyjmowaniu nityzynonu. U żadnego pacjenta leczonego nityzynonem nie odnotowano kryzysu neurologicznego przypominającego porfirię. Ogólnie głównymi przyczynami zgonu u pacjentów leczonych nityzynonem były: rak wątrobowokomórkowy, niewydolność wątroby, marskość wątroby i krwawienie z żyłaków, atak przypominający porfirię, odrzucenie narządu po przeszczepie wątroby, posocznica, zachyłkowe zapalenie płuc. Dwóch pacjentów, którzy stosowali tylko dietę ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę zmarło z powodu niewydolności wątroby. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie wymagało przerwania terapii nityzynonem.
Wnioski	Przeprowadzone badanie wykazało, że nityzynon jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu pacjentów z tyrozynemią.		
[52] Kostovski A., i wsp. 2012 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w Macedonii w okresie od 2009 roku do 2011 roku. Podtyp badania: IVC Sponsor: brak danych	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.	Leczenie nityzynonem, w przypadku jednego pacjenta stosowano równocześnie dietę ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	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.
Wnioski	Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że leczenie nityzynonem poprawia rokowania w przypadku pacjentów z tyrozynemią typu I.		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 167. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[70] 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 miesiąca życia Ostatecznie pacjent został poddany przeszczepowi wątroby.	Pacjenta poddano szeregowi badań, które wykazały między innymi obecność bursztynioloacetonu 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 tyrozynemii typu I, jednak ze względu na wysoki koszt terapii długoterminowej opartej na nityzynonie pacjent został poddany skutecznemu przeszczepowi wątroby.		
[71] Nobili V., i wsp. 2010			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent 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 bursztynioloacetonu i bursztynioloacetooctanu 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 oraz cisplatynie. 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.		
[72] El-Karakasy H., i wsp. 2010			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I N= 4	<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	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 żółtaczk, 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 bursztynioloacetonu w moczu. Wprowadzono terapię opartą na nityzynonie, która już w ciągu pierwszego miesiąca poprawiła stan zdrowia pacjentki. Pacjent II: płci żeńskiej w wieku 2 miesięcy z wzdętą jamą brzuszną. W wieku 8

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		<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> suplementacja oparta na witaminie D, związana z deformacją kończyny dolnej oraz krzywicą + nityzynon podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej 0,5 mg/kg/dzień (5 mg/dzień), następnie: nityzynon podawany 3 razy dziennie w dawce 0,65 mg/kg/dzień (7,5 mg/dzień), ostatecznie: 0,55-0,65 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Pacjent IV:</u> nityzynon podawany doustnie w początkowej dawce 0,625 mg/kg/dzień, następnie: nityzynon w dawce 0,43 mg/kg/dzień i 0,56 mg/kg/dzień, ostatecznie: 0,55 mg/kg/dzień.</p> <p>Czas trwania terapii (oraz obserwacji): Pacjent I: 22 miesiące, Pacjent II: 12 miesięcy, Pacjent III: 19 miesięcy, Pacjent IV: 27 miesięcy.</p>	<p>miesiące stwierdzono 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 bursztyniloacetonu, 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.</p> <p>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> <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 na 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>
Wnioski	Autorzy badania [72] 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.		
[73] Schlump J.U., i wsp. 2008			
Opis	Pacjent ze diagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I.	Nityzynon podawany doustnie	U pacjenta przerwano terapię nityzynonem oraz dietę ograniczającą spożycie

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.		+ dieta ograniczająca spożycie tyrozyny. Okres leczenia: 37 dni (po powtórnym włączeniu leczenia nityzynonem). Okres obserwacji: 7 tygodni i 37 dni (po przerwaniu terapii nityzynonem).	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 tyrozinemii 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 tyrozinemii 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 tyrozinemii typu I może prowadzić do ciężkiego kryzysu neurologicznego.		
[74] 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 tyrozinemię 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 tyrozinemią typu I.		
[75] Crone J., i wsp. 2003			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I.	Nityzynon podawany doustnie w dawce początkowej 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Terapia rozpoczęta w 4 tygodniu życia. Czas trwania leczenia i okres obserwacji: 22 miesiące.	Zastosowanie u pacjenta rekomendowanej dawki nityzynonu (1 mg/kg/dzień) spowodowało krótkotrwałą poprawę funkcjonowania wątroby. W momencie wzrostu masy ciała pacjenta nie wykonano korekcyjnej 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. 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.		
[76] Ahmad S., i wsp. 2002			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci żeńskiej w wieku 14 miesięcy, ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią typu I	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie protein. Okres obserwacji: do 7. roku życia	Pacjentka doświadczyła dyskomfortu związanego z narządem widzenia. Badanie mikroskopem obuocznym (lampom szczelinową) wykazało obustronne, podnabłonkowe zmętnienie rogówki.
Wnioski	Oczne zdarzenia 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.		
[77] Vander Eijnden S., i wsp. 2000			
Opis	Pacjent płci męskiej z wcześniem (pierwsze dni po porodzie)	Nityzynon	W piątym dniu życia, bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii u pacjenta

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I, u którego w trakcie fototerapii (przed rozpoczęciem leczenia nityzynonem) wystąpiły rumieniowate zmiany skóry oraz ciemnoczerwone zabarwienie moczu	+ dieta ograniczająca spożycie tyrozyny Czas trwania leczenia: 8 dni Okres obserwacji: 12 dni	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 tyrozynemii 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.		
[78] Sass J. i wsp. 2000			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjenci płci żeńskiej, u których zdiagnozowano tyrozynemię typu I N= 2	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	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 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. Dodatkowo stwierdzono także podwyższony poziom kwasu glikolowego. Terapia kwasem ursodeoksycholowym zahamowała wzrost poziomu kwasu glikolowego, jednak poziom kwasów żółciowych nadal pozostawał wysoki. 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.
Wnioski	Na podstawie danych zawartych w opracowaniu [78] można wnioskować, iż terapia nityzynonem nie wpływa na poziom stężenia kwasów żółciowych, które z kolei mogą odpowiadać za wystąpienie zdarzeń 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.		
[79] 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 anemią, 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.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[80] Depetris-Boldini C, i wsp. 1999			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci żeńskiej w wieku 11 lat ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozinemią 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 erythropoetyczną 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 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.		
[82] 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.		
[83] 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.		
[84] Pichkur N.O., i wsp. 2011 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci żeńskiej w wieku 16 miesięcy z zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego, krzywicą oraz powiększoną wątrobą z guzkami, śledzioną i nerkami. W moczu stwierdzono obecność bursztynyoacetonu. Inne wyniki badań laboratoryjnych również przekraczały granice normy.	Nityzynon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny Terapia rozpoczęta w 18. miesiącu życia	U pacjentki zdiagnozowano dziedziczną tyrozinemią typu I i poddano ją terapii nityzynonem oraz dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. 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 tyrozinemii typu I.		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[85] 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.		
[86] 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 zdarzeń 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.		
[87] 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 wynosił 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 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 śledziony pomimo faktu, iż związane było to z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.
Wnioski	Nityzynon okazał się lekiem skutecznym w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.		
[88] Alobaidy H.A., i wsp. 2011			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Populacja pacjentów ze zdiagnozowaną tyrozynemią 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.		
[89] Shteyer E., i wsp. 2011			
Opis	Pacjent płci żeńskiej w wieku 2 lat ze zdiagnozowaną	Nityzynon podawany doustnie	W okresie 4 tygodni przed wizytą kontrolną pacjentka przestała chodzić, a jej jama

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	tyrozynemią typu I	w dawce 1 mg/kg/dzień + restrykcyjna dieta uboga w proteiny Okres obserwacji: 3 lata od zmiany restrykcyjnej diety na wysoko proteinową.	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 dęcie, 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.
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.		
[90] 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.		
[92] Crone J., et al 2000			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD.	Pacjenci z ostrą formą dziedzicznej tyrozynemii typu I zdiagnozowaną na podstawie zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby z koagulopatią, hipalbuminemią, niskim poziomem	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.	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.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Sponsor: brak danych	cholinoesterazy związanej z zaburzeniami czynności kanalików nerkowych oraz utratą fosforanu w moczu N=2 lub na podstawie wysokiego poziomu galaktozy i fenyloalaniny w badaniu przesiewowym noworodków. N=1	Okres obserwacji: 1 rok po rozpoczęciu terapii nityzynonem (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 tyrozynemii typu I.		
[93] Schauwvlieghe P.P., i wsp. 2012			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią 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 szczylinowa) 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 zbliźnowacenia nabłonka.
Wnioski	U pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, u których stwierdzono niską dopowiedź na zastosowaną dietę ograniczającą spożycie tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku. Należy jednak zaznaczyć, iż często są to krótkotrwałe zmiany ustępujące po chwilowym odstawieniu nityzynonu.		
[94] Souza F.M., i wsp. 2009 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemią 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 wątroby, niewydolności wątroby, krzywicy i zaburzeń funkcjonowania kanalików nerkowych: N= 1, na podstawie historii choroby osób spokrewnionych: N= 1	Nityzynon podawany doustnie + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny	Pacjent I: Dziedziczną tyrozynemią 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 tyrozynemii 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 tyrozynemią typu I zdiagnozowano u pacjenta w wieku 21 miesięcy. 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.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[95] 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 dieta 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.		
[96] 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 żółtaczk: N= 1, na podstawie wyników badań skryningowych noworodków: N= 1, na podstawie guzków wątroby, niewydolności wątroby, krzywicy i zaburzeń funkcjonowania kanałków nerkowych: N= 1, na podstawie trombocytopenii oraz krwawienia z nosa: N= 1 na podstawie historii choroby osób spokrewnionych: N= 1	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 Wiek 12 lat u pacjenta przeprowadzono transplantację wątroby. Pacjent II: Po wprowadzeniu terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny u pacjenta stwierdzono poprawną stanu zdrowia oraz wskaźników biochemicznych. 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. Pacjent V: W 8 dniu życia pacjenta rozpoczęto terapię dziedzicznej tyrozynemii 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.
Wnioski	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.		
[98] 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	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 bursztynioacetonu i bursztyniooctanu charakterystycznych dla tyrozynemii typu I.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Czas trwania terapii uwzględnionej w opracowaniu: 6-12. roku życia pacjenta. Okres obserwacji: do 12. roku życia pacjenta.	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.		
[99] 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 wykazało 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.		
[100] Šebová C., i wsp. 2010 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
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 ogólną 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.		
[101] 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 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-przełykowy. Badania laboratoryjne wykazały wysoki poziom tyrozyny oraz metioniny w osoczu, a badaniach moczu wykazano obecność bursztynioloacetonu oraz kwasu

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		<p>Pacjent III. nityzynon w dawce 1,3 mg/kg masy ciała</p> <p>Pacjenci stosowali również dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny</p>	<p>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 wykazały poprawę stanu zdrowia pacjentki, normalizację poziomu alfa-fetoproteiny, a badanie rentgenowskie nie wykazało zmian charakterystycznych dla marskości wątroby.</p> <p>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 na 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.</p> <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. 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.		
[102] 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.	<p>Nityzynon + dieta (brak szczegółowego zdefiniowania diety)</p> <p>Czas trwania leczenia i obserwacji analizowany w opracowaniu: 21. miesiąca -13. roku życia</p>	<p>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.</p>
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.		
[103] Del Toro M., i wsp. 2005 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I poddani terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny, N= 6.</p> <p>Wiek zdiagnozowania dziedzicznej tyrozynemii typu I, średnia: 3 miesiące (zakres: 15 dni – 3 lata).</p> <p>Wiek rozpoczęcia terapii nityzynonem oraz diety ograniczającej spożycie tyrozyny, zakres: 18 dni – 7 lat.</p> <p>Wiek pacjentów w trakcie badania, zakres 18 miesięcy – 15 lat.</p>	<p>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).</p>	<p>W trakcie okresu obserwacji u wszystkich 6 pacjentów poziom bursztynioloacetonu 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.</p> <p>Zdarzenie niepożądane stwierdzono tylko u 1 pacjenta, u którego doszło do zmętnienia rogowki, jednak w głównej mierze miał to związek z wysokim poziomem</p>

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			tyrozyny, jaki u niego odnotowano.
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.		
[104] 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 rozcięciem 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 tyrozynemii 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.		
[105] 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. Tyrozynemii 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.
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.		
[106] 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.		
[107] Mohamed S., i wsp. 2013			
Opis przypadków Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Saudyjskie rodzeństwo z tyrozynemii 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 moczu wykazała podwyższony poziom bursztyniloacetonu co potwierdzało diagnozę tyrozynemii typu I. Pacjent dobrze zareagował na intensywną 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

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			krwi przeprowadzona 4 dni po narodzinach potwierdziła występowanie tyrozinemii typu I u dziecka. Badanie echokardiograficzne nie wykazało odchyłań od normy. Podawanie nityzynomu 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 tyrozinemii typu I. Uzyskane wyniki potwierdzają, że wczesna diagnoza i wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi kardiomiopatii wynikającej z tyrozinemii typu I.		
[108] Walker H. L. i wsp. 2015 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Dorośli pacjenci z tyrozinemią typu I, N=3.	Nityzynom, brak informacji dotyczących stosowania diety ograniczającej spożycie fenylalaniny i tyrozyny. Dwóch pacjentów leczonych nityzynomem od 6 tygodnia życia, jeden od 9 roku życia.	U wszystkich analizowanych pacjentów wykazano niższe od przewidywanych wyniki badań oceniających funkcje poznawcze. Wyniki badań FDG-PET były prawidłowe u dwóch analizowanych chorych. U trzeciego chorego, który rozpoczął leczenie nityzynomem w 6 tygodniu życia wykazano obustronne zmniejszenie metabolizmu w obszarach skroniowych i środkowo-czołowych, efekt ten korelował z wynikami badań zdolności neuropoznawczych.
Wnioski	Pacjenci z tyrozinemią typu I uzyskują gorsze od przeciętnej wyniki badań oceniających funkcje neuropoznawcze, bez względu na moment rozpoczęcia terapii nityzynomem. Korelację z wynikami techniki obrazowania (PET) obserwowano u jednego tylko pacjenta. Autorzy podkreślają, że wyniki ich badań oparte są na opisie trzech przypadków pacjentów z rzadką chorobą, stąd konieczne są dalsze wielośrodkowe badania o długim okresie obserwacji które pozwolą zrozumieć zależność pomiędzy tyrozinemią typu I, a funkcjonowaniem neuropoznawczym pacjentów leczonych nityzynomem.		
[109] Vanclooster A. i wsp. 2011			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: FWO-Vlaanderen	Pacjentka w wieku 19 lat z tyrozinemią typu I, w ciąży, N=1.	Nityzynom podawany od 4 roku życia w dawce 0,5 mg/kg masy ciała/dzień + dieta ograniczająca spożycie fenylalaniny i tyrozyny.	Pacjentka w 41 tygodniu ciąży urodziła zdrowe dziecko płci żeńskiej. Podczas całej ciąży kontynuowano leczenie nityzynomem, którego stężenie we krwi matki mieściło się w zakresie 68-96 µmol/l. Poziom tyrozyny i fenylalaniny w czasie ciąży wynosił odpowiednio: 500-693 µmol/l oraz 8-39 µmol/l. Poziom nityzynomu we krwi dziecka tuż po urodzeniu był zbliżony do poziomu we krwi matki w okresie ciąży. Okres półtrwania nityzynomu u noworodka wyniósł 90 godzin. Poziom tyrozyny we krwi noworodka obniżył się z wartości 1,157 µmol/l w momencie porodu do prawidłowych wartości w okresie 4 tygodni. Poziom fenylalaniny był prawidłowy u noworodka w momencie urodzenia. Rozwój psychomotoryczny dziecka był prawidłowy podczas pierwszego roku, nie prowadzono dalszej obserwacji.
Wnioski	Opisany przypadek jest pierwszym na świecie zapisem ciąży pacjentki poddanej leczeniu nityzynomem. U dziecka nie zaobserwowano wpływu zastosowanej terapii nityzynomem, jak również wpływu wysokiego poziomu tyrozyny i niskiego poziomu fenylalaniny u matki podczas ciąży na rozwój. Badania na większej grupie pacjentek pozwolą na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania nityzynomu w trakcie ciąży.		
[110] Brunkhorst L., i wsp. 2015			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Dziewczynka w wieku 2 lat z tyrozinemią typu I, N=1.	Nityzynom w dawce 10 mg/dobę + dieta ograniczająca spożycie fenylalaniny i tyrozyny.	W przeciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nityzynomem zaobserwowano poprawę stanu klinicznego pacjentki. Poziom bursztyniloacetonu spadł do wartości niewykrywalnych w badaniach, ustabilizował się układ krzepnięcia, nastąpiła poprawa w funkcjonowaniu nerek, a powiększona przed rozpoczęciem leczenia wątroba wróciła do normalnych rozmiarów.
Wnioski	Autorzy prezentowanego opisu przypadku podkreślają konieczność przeprowadzania testów przesiewowych noworodków, w celu wczesnego rozpoznania tyrozinemii typu I i jak najszybszego rozpoczęcia leczenia nityzynomem, przynoszącego szybką poprawę stanu klinicznego chorych.		
[111] Stange M., i wsp. 2015 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadków Podtyp	Pacjenci z tyrozinemią typu I, N=5.	Nityzynom, brak szczegółowych informacji na temat dawkowania.	U czterech chorych obserwowano znaczące deficyty funkcji poznawczych dotyczących rozumowania percepcyjnego i prędkości przetwarzania. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy wiekiem analizowanych pacjentów a ich poziom

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
badania: IVD. Sponsor: brak danych			inteligencji (IQ) oraz brak zależności pomiędzy wiekiem w którym rozpoczęto leczenie, poziomem nityzynonu, tyrozyny, bursztynyoacetonu, fenyloalaniny i wartością IQ. Obserwowane deficyty poznawcze były wyraźniej zaznaczone u starszych pacjentów.
Wnioski	Wyniki badania nie pozwalają na wyjaśnienie przyczyn postępujących deficytów poznawczych w populacji pacjentów z tyrozynemią typu I. Wykazano jedynie korelację pomiędzy wiekiem pacjenta a nasileniem obserwowanych zaburzeń.		
[112] Kassel R., i wsp. 2015			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjentka w wieku 16 lat z tyrozynemią typu I, w ciąży, N=1.	Nityzynon podawany od 14 miesiąca życia w dawce 1 mg/kg masy ciała/dzień + dieta ograniczająca spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	Pacjentka w 37. tygodniu ciąży urodziła zdrowe dziecko płci żeńskiej, ważące 2,9 kg. Podczas całej ciąży kontynuowano leczenie nityzynonem, którego dawka została zwiększona ze względu na zbyt niski poziom nityzynonu względem zalecanych wartości. Poziom tyrozyny w czasie ciąży u kobiety był podniesiony, podobnie jak u dziecka w momencie urodzenia. Diagnostyka noworodka po urodzeniu wykazała dodatkowo obecność nityzynonu we krwi (25,3 µmol/l) oraz łagodną hiperbilirubinemię, powyższe wyniki unormowały się w przeciągu kilku tygodni. Dalsze badania wykazały prawidłowy poziom transaminaz w osoczu, bilirubiny i prawidłowe wartości czasu protrombinowego. Rozwój dziecka był prawidłowy podczas pierwszego roku, nie prowadzono dalszej obserwacji.
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że kontynuacja terapii nityzynonem pacjentek z tyrozynemią typu I będących w ciąży nie ma negatywnego wpływu na przebieg ciąży i rozwój dziecka w ciągu pierwszego roku życia, przy zachowaniu odpowiedniego dawkowania leku i diety ograniczającej spożywanie fenyloalaniny i tyrozyny.		
[113] Ginkel W., i wsp. 2015			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjentka w wieku 14 miesięcy z tyrozynemią typu I, N=1.	Nityzynon podawany w dawce 1,2 mg/kg + dieta ograniczająca spożycie fenyloalaniny i tyrozyny.	Dziecko zostało przyjęte do szpitala z objawami poważnego opóźnienia rozwoju motorycznego, U dziewczynki wykazano hipotonię, powiększenie brzucha spowodowane zwiększeniem rozmiarów wątroby i śledziona oraz krzywicę. Badania laboratoryjne wykazały podniesiony poziom tyrozyny i alfa-fetoproteiny oraz obecność bursztynyoacetonu. Włączenie do leczenia nityzynonu doprowadziło do unormowania stanu zdrowia dziecka, poziom bursztynyoacetonu był w normie, osiągnięto terapeutyczne stężenie leku we krwi, poziom alfa-fetoproteiny systematycznie się obniżał. Wykonywane 4 razy w roku badania ultrasonograficzne i tomograficzne jamy brzusznej nie wykazywały zmian w tkance wątroby. Po 4 latach terapii wykazano obecność lezji wątrobowych o rozmiarze 8 x 6 mm i charakterze przerostu guzkowego, poziom alfa-fetoproteiny ustabilizował się na poziomie 24 µg/ml. Po kolejnych 10 miesiącach leczenia wykazano obecność 6 zmian ogniskowych o średnicy do 15 mm, znów zdefiniowanych jako przerost guzkowy przy poziomie alfa-fetoproteiny wynoszącym 27,7 µg/ml. Dziecko zostało zakwalifikowane do przeszczepu wątroby z powodu braku możliwości wykluczenia raka wątrobowo-komórkowego i braku spodziewanego spadku poziomu alfa-fetoproteiny. W wieku 6,5 lat pacjentka została poddana transplantacji wątroby, w badaniu histopatologicznym potwierdzono raka wątrobowo-komórkowego. W ciągu kolejnych 8 lat u chorej nie obserwowano przerzutów, a poziom alfa-fetoproteiny utrzymywał się w zakresie referencyjnym.
Wnioski	W przebiegu tyrozynemii typu I, wczesna diagnoza raka wątrobowo-komórkowego oparta jest głównie o wyniki obrazowania wątroby i poziom alfa-fetoproteiny. Przedstawiony przypadek jest pierwszym w literaturze opisem chorego, u którego rozwinął się rak wątrobowo-komórkowy bez wyraźnego podniesienia się poziomu alfa-fetoproteiny podczas leczenia nityzynonem oraz leżami wątrobowymi nie wykazującymi cech nowotworu w badaniu obrazowym.		
[114] Strehlow V., i wsp. 2014 [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	Pacjentka w wieku 6 miesięcy z tyrozinemią typu I, N=1.	Nityzynon (brak szczegółowych informacji odnośnie dawkowania) + dieta ograniczająca spożycie tyrozyny.	Dziecko zostało przyjęte do szpitala z objawami poważnego zapalenia płuc i infekcji wirusem paragrypy oraz grypy typu A (H1N1). Wyniki badań klinicznych wykazały powiększenie wątroby, marskość wątroby, nerkową kwasicę kanalikową i osłabienie układu krzepnięcia. W moczu wykryto podniesiony poziom bursztyniloacetonu. Analiza genu FAH wykazała homozygotyczną mutację c.1062 + 5G > A. Pacjentka odpowiedziała dobrze na zastosowane leczenie nityzynonem, dietą ograniczającą spożycie tyrozyny oraz intensywną terapię przeciwniekcyjną. Zastosowane leczenie wykazało korzystny wpływ na nerkową kwasicę kanalikową i poprawę funkcjonowania wątroby.
Wnioski	Początkowe objawy tyrozinemii typu I u niemowląt przypominają objawy uszkodzenia wątroby lub sepsy. Wczesne wykrycie choroby podczas badań przesiewowych pozwala na wprowadzenie leczenia, które pozwala na długotrwałe przeżycie pacjentów z chorobą, która w przypadku braku terapii bywa zwykle śmiertelna.		
[115] Kostovski A., i wsp. 2014 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjentka w wieku 3,5 lat z tyrozinemią typu I, N=1.	Nityzynon (brak szczegółowych informacji odnośnie dawkowania i zastosowania diety).	Dziewczynka została zdiagnozowana w wieku 3 miesięcy, na podstawie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Dziecko rozpoczęło terapię nityzynonem, która przyniosła dobre efekty kliniczne. Analiza genu FAH wykazała dwie mutacje heterogenetyczne: c.1A>G oraz c.784T>A.
Wnioski	Opisany przypadek jest pierwszym w Macedonii opisem chorego, u którego diagnoza tyrozinemii typu I została potwierdzona badaniami molekularnymi.		
[116] Onenli M.N., i wsp. 2016			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent z dziedziczną tyrozinemią typu I, zdiagnozowany w 5 dniu życia, N=1.	Nityzynon 1 mg/kg/dzień (w trakcie hospitalizacji pacjenta okazało się, że przez 30 dni nie otrzymywał nityzynonu) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny.	Pacjent zdiagnozowany w 5 dniu życia, u którego wdrożono leczenie nityzynonem wraz z dietą. Pacjent stosując terapię rozwijał się prawidłowo. Jego rodzice byli kuzynami pierwszego stopnia. Pacjent został hospitalizowany w wieku 9 miesięcy z powodu nieżytu żołądkowo-jelitowego, odwodnienia, utraty wagi i anoreksji. Podczas badania neurologicznego stwierdzono drażliwość oraz osłabienie. W drugim dniu hospitalizacji lekarze dowiedzieli się o 30-dniowym przerwaniu terapii nityzynonem. W piątym dniu hospitalizacji pomimo ponownego wdrożenia nityzynonu u pacjenta wystąpił kryzys neurologiczny. Zastosowane w szpitalu leczenie pozwoliło na poprawę polineuropatii u dziecka. Mogło się poruszać oraz lekko podnosić ręce i nogi. Po 5 miesiącach na oddziale intensywnej opieki pediatrycznej pacjent zmarł z powodu ciężkiego szpitalnego zapalenia płuc oraz sepsy.
Wnioski	Przedstawiony opis przypadku wskazuje, że przerwanie terapii nityzynonem u pacjentów z tyrozinemią typu I może być przyczyną wystąpienia poważnych komplikacji takich jak kryzys neurologiczny.		
[117] Madgam N., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjentka z dziedziczną tyrozinemią typu I, w wieku 5 lat i 9 miesięcy, N=1.	Nityzynon 1 mg/kg/dzień. Okres leczenia: 4 lata.	Pacjentka leczona nityzynonem przez 4 lata czuła się dobrze. Po 3,5 roku terapii u pacjentki nastąpił wzrost poziomu tyrozyny w osoczu (987 μmol/L). Oszacowane stężenie nityzynonu we krwi wynosiło 50 μmol/L (zakres normy: 30-50). Po zmniejszeniu dawki nityzynonu, również poziom tyrozyny we krwi obniżył się do 708 μmol/L, a stężenie nityzynonu we krwi utrzymało się na prawidłowym poziomie. U pacjenta nie stwierdzono obecności bursztyniloacetonu w moczu.
Wnioski	Przedstawiony opis przypadku, wskazuje, że monitorowanie poziomu nityzynonu we krwi jest istotne dla właściwego dostosowania dawki leku, co może zapobiec występowaniu zdarzeń niepożądanych.		
[118] Mannion M.A., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku	Pacjenci u których zdiagnozowano tyrozinemią typu I, N=3	Nityzynon (brak informacji o zastosowanej dawce) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny.	U pacjentów po zdiagnozowaniu tyrozinemii, stwierdzono podwyższony poziom delta-aminolewulinianu w osoczu. U wszystkich pacjentów rozpoczęto leczenie

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych		Brak informacji i okresie leczenia/obserwacji.	nityzynonem wraz z dietą niskotyrozynową. W chwili opisywania wyników pacjenci byli w wieku: 9 lat, 1 roku, 5 miesięcy w dobrym stanie klinicznym bez żadnych objawów dysfunkcji wątroby lub nerek i z normalnym poziomem alfa-fetoproteiny.
Wnioski	Opis przypadku wskazuje, że wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie leczenia nityzynonem pozytywnie wpływa na przebieg choroby w dzieciństwie.		
[119] Pagliardini V., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjent, u którego zdiagnozowano tyrozynemii typu I, N=1.	Nityzynon w dawce 2 mg/kg/dzień. Brak informacji o okresie leczenia/obserwacji.	U pacjenta stwierdzono tyrozynemii typu I na podstawie wysokiego stężenia bursztyniyoacetonu w moczu. Wdrożono leczenie nityzynonem. Stan pacjenta poprawił się, stężenie bursztyniyoacetonu w moczu i osoczu unormalizowało się, jednak ciężka niewydolność wątroby utrzymywała się przez ponad 1 tydzień. Rozpoczęto konsultacje ewentualnego przeszczepu wątroby, jednakże stan neurologiczny pacjenta stabilny ustabilizował się więc transplantację odroczone. Ostatecznie, po 12 dniach od podania pierwszej dawki praca wątroby zaczęła wracać do normy.
Wnioski	Opis przypadku wskazuje, że po wdrożeniu leczenia nityzynonem możliwe jest uniknięcie przeszczepu wątroby.		
[120] Sevim D.G., i wsp. 2017			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjentka w wieku 10 lat z tyrozynemii typu I, N=1.	Nityzynon w dawce 60 mg/dzień podawany w 3 podzielonych dawkach (dodatkowo: kalcytriol, dieta niskobiałkowa). Okres obserwacji: 4 tygodnie.	Opis przypadku 10-letniej dziewczynki z tyrozynemii typu I leczonej nityzynonem, u której wystąpiła fotofobia oraz dyskomfort w obu oczach. Badanie okulistyczne wykazało obustronne drzewkowate zmiany nabłonka w centralnej części rogówki, słabo barwiące się fluoresceiną. Zastosowane przerywane leczenie miejscowymi preparatami antywirusowymi przeciwko domniemanemu zapaleniu rogówki. Dziecko stosowało krople do oczu przez 9 miesięcy, bez żadnych rezultatów. Jednak po podjęciu ściśle przestrzeganej diety ograniczającej białko nastąpił prawie całkowity zanik zmian w ciągu 4-tygodni obserwacji.
Wnioski	Opis przypadku sugeruje, że zmiany w obrębie rogówki u pacjentów z tyrozynemii typu I mogą wskazywać na nieprzestrzeganie diety ograniczającej spożycie białka. Przywrócenie ścisłej diety może przyczynić się do ustąpienia objawów.		
[121] Shah I., i wsp. 2016			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z dziedziczną tyrozynemii typu I, N=4.	Pacjent 1: Nityzynon w dawce 1mg/kg/dzień, +dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę. Pacjent 2: nityzynon (brak informacji o dawce) + dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę + suplementacja dwuwęglanów. Pacjent 3: nityzynon (brak informacji o dawce), brak informacji o diecie. Pacjent 4: nityzynon (brak informacji o dawce) + dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę. Okres obserwacji: Pacjent 1 – brak danych, Pacjent 2 – 3 lata, Pacjent 3 – 2,5 roku, Pacjent 4 – 3 lata.	Pierwszy pacjent stosował nityzynon przez 3 miesiące kiedy stwierdzono u niego raka wątrobowo-komórkowego i zdecydowano o przeprowadzeniu przeszczepu wątroby. Pacjent czuł się dobrze po przeszczepie i zaprzestano podawanie nityzynonu. Pozostałych 3 pacjentów stosowało nityzynon przez prawie 3 lata. U pacjentów wątroba funkcjonowała prawidłowo, nie stwierdzono bursztyniyoacetonu w moczu ani nadciśnienia wrotnego czy kwasicy nerkowej.
Wnioski	Leczenie nityzynonem u pacjentów z tyrozynemii pozwala unormować metabolizm, poprawia wskaźnik przeżycia i jakość życia pacjentów. Jeśli leczenie wdrożone jest stosunkowo wcześniej może zapobiec rozwojowi raka wątrobowo-komórkowego.		
Stange M., i wsp. 2016 [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne] [122]			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci w wieku 3-19 lat z dziedziczną tyrozyნიą typu I, N=5.	Nityzynom (średnia dawka 0,53 mg/kg/dzień, zakres: 0, 13-1 mg/kg/dzień). Brak danych o okresie leczenia/obserwacji.	U 4 na 5 pacjentów stwierdzono deficyty funkcji poznawczych. U pacjentów w wieku >6 lat zaburzenia dotyczyły zwłaszcza rozumienia bodźców percepcyjnych oraz szybkości myślenia przetwarzania informacji. Wraz z wiekiem funkcje poznawcze ulegały dalszemu pogorszeniu. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy zdolnościami poznawczymi a średnią dawką nityzynomu, poziomem nityzynomu we krwi, wieku w chwili rozpoczęcia terapii lub średniego poziomu tyrozyny w osoczu.
Wnioski	Pomimo przestrzegania diety funkcje poznawcze u niektórych pacjentów z tyrozyნიą typu I mogą ulec pogorszeniu z czasem. Może być to spowodowane przez wzrost poziomu tyrozyny (nie spowodowany leczeniem nityzynomem), niski poziom fenyoalaniny lub toksyczność leku. Deficyty poznawcze mogą być również częścią naturalnego przebiegu tyrozyნიą typu I.		
[123] Ucar H.H., i wsp. 2016			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjentka w wieku 6 lat z tyrozyნიą typu I.	Nityzynom rozpoczęto podawać w chwili zdiagnozowania w wieku 2 lat, na 6 miesięcy przed przyjęciem do szpitala, rodzice/opiekunowie przestali podawać nityzynom. Terapię ponownie rozpoczęto w dawce 1 mg/kg/dzień wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyoalaniny. Brak danych o okresie leczenia/obserwacji (ostatnie wyniki raportowano po 13 dniach hospitalizacji).	Pacjentka w wieku 6 lat cierpiąca na tyrozyნიą typu I, która przerwała terapię nityzynomem na 6 miesięcy przed przyjęciem do szpitala z powodu bólu brzucha, wymiotów, anoreksji, słabości, niepokoju ruchowego sugerujących kryzys neurologiczny. Dalsze badania wykazały u pacjentki zapalenie trzustki związane z tyrozyნიą. Po 13 dniach od wdrożenia leczenia (nityzynom+dieta) stan kliniczny pacjentki, poziom amylazy w surowicy oraz lipazy powróciły do normy.
Wnioski	Opis przypadku wskazuje, że zapalenie trzustki powinno być rozpatrywane jako alternatywna diagnoza u pacjentów z tyrozyნიą, z objawami sugerującymi kryzys neurologiczny.		
[124] Alvarez F., i wsp. 2017			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z tyrozyნიą typu I; N=5, którzy przeszli przeszczep wątroby (uwzględniono jedynie pacjentów leczonych nityzynomem).	Brak informacji o dawce, okresie leczenia i obserwacji (dane zbierane od 1996 roku)	Od 1996 roku tylko 5 pacjentów cierpiących na tyrozyნიą, leczonych nityzynomem wymagało przeszczepu wątroby. U wszystkich tych pacjentów nityzynom wdrożono po 1. miesiącu życia. U 3 osób przeszczep wykonano z powodu marskości wątroby oraz guzków na wątrobie. U jednego pacjenta rozpoznano raka wątrobowokomórkowego w wieku 13 lat. Rak wątrobowokomórkowy wystąpił również u kolejnego pacjenta po blisko 16 latach terapii nityzynomem i stosowania diety.
Wnioski	Opis przypadku wskazuje na stosunkowo niski odsetek pacjentów leczonych nityzynomem, u których jest konieczne wykonanie przeszczepu wątroby.		
Hazazi A., i wsp. 2016 [125] [opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z tyrozyნიą typu I, N=8.	Pacjenci otrzymywali nityzynom w dawce 0,6-1,2 mg/kg/dzień (brak informacji o stosowanej diecie). Brak informacji o okresie leczenia i obserwacji (dane zbierano od pacjentów leczonych w ośrodku w przeciągu 10 lat).	Dobrą odpowiedź na leczenie raportowano w ciągu 6-9 miesięcy terapii przy równoczesnej normalizacji funkcji wątroby, jednak w długim okresie obserwacji, u 50% pacjentów obserwowano marskość wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym oraz u jednego pacjenta wystąpiły dwa nawroty choroby. Jeden pacjent zmarł z powodu raka wątrobowo-komórkowego po przeprowadzonym przeszczepie wątroby.
Wnioski	Opis przypadków wskazuje, że pacjenci uzyskują dobrą odpowiedź na leczenie nityzynomem, jednak w dłuższym okresie obserwacji wciąż mogą być narażeni na wystąpienie komplikacji.		
Honar N., i wsp. 2017 [126]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych	Pacjenci z tyrozyნიą typu I, którzy przerwali leczenie nityzynomem, N=3.	Pacjenci otrzymywali nityzynom w dawce 1-2 mg/kg/dzień. Brak informacji o okresie leczenia i obserwacji.	U wszystkich pacjentów po przerwaniu terapii nityzynomem wystąpił paraliż przeponowy oraz zaburzenia oddechowe. U dwóch z trzech pacjentów, ponowne wdrożenie terapii nityzynomem pozwoliło na uzyskanie poprawy. Jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej. Pełny powrót do stanu sprzed przerwania nityzynomu wystąpił u 1 pacjenta po upływie 2 miesięcy od ponownego rozpoczęcia terapii. U drugiego pacjenta obserwowano jedynie częściową poprawę.
Wnioski	Przerwanie terapii nityzynomem może prowadzić do paraliżu przeponowego oraz zaburzeń oddechowych. W związku z tym ważne jest aby uczyć pacjentów jak ważne jest przestrzeganie zaleceń i nieprzerwanie terapii nityzynomem.		

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[127]–[128] Maiorana A.M. i wsp. 2014 [opisano w oparciu o publikacje pełnotekstową [127] i doniesienie konferencyjne [128]			
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 (pacjenci 1–4) lub raz dziennie (pacjent 5).	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 zwiększony stosunek wapnia do kreatyniny w moczu oraz zwiększone wydalanie sodu. Wprowadzenie leczenia nityzynonem doprowadziło do szybkiej normalizacji stężenia fosforanów w osoczu w 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 tyrozynemii typu I, co umożliwił 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 **opisy przypadków pacjentów z rozpoznąną dziedziczną tyrozynemią typu I pochodzenia polskiego**.

Tabela 168. Opisy przypadków włączone do analizy klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w potwierdzonej diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I – populacja polska [81], [91], [97].

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[81] 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 tyrozynemią 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: Początkowo terapią oparta na diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny + doustna suplementacja fosforem, witaminą D ₃ oraz węglowodanem sodu	Pacjent I: Po rozpoznaniu dziedzicznej tyrozynemii 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 powiększanie 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 tyrozynemią 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)
		+ 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.		
[91] 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-włośniczkowym. 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 podwypustowej 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.		
[97] Płonka J., i wsp. 2006			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Pacjent płci męskiej ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I na podstawie badań laboratoryjnych oraz powiększonego obrazu wątroby i śledziony, żółtostzarego 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 diecie, środkach moczopędnych oraz po wyrównaniu gospodarki elektrolitowej u pacjenta stwierdzono szybką poprawę stanu zdrowia. Badania kontrolne w wieku 6 lat nie wykazały żadnych odchyśleń 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 tyrozynemii typu I, jednak wysoki koszt terapii może ograniczyć do niego dostęp osobą z trudną sytuacją ekonomiczną.		

15.11. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 7 opracowań (badań) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu (głównie w postaci zawiesiny doustnej) wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I:

- przeglądy systematyczne [147], [152], [153],
- raport oceny technologii medycznych (HTA): [148], [149], [150], [151].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 169. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [147]-[153].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[147] Santra S., Baumann U. 2008 Ocena w skali AMSTAR: niska (3 punkty)	<p><u>Cel opracowania:</u> odszukanie literatury z zakresu farmakologii oraz badań klinicznych dotyczących nityzynonu. Ocena wpływu terapii farmakologicznej nityzynonem na leczenie 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> dokonano wyszukiwania angielskojęzycznej literatury w bazach EMBASE oraz PubMed opublikowanej w latach 1990 - 2008, w których poruszono temat stosowania nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.</p> <p><u>Badania włączone:</u> nie przedstawiono szczegółowej listy badań włączonych/wykluczonych do opracowania (badania) wtórnego [147].</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 tyrozynemią typu I. Skuteczność kliniczna nityzynonu w przeciwdziałaniu rozwojowi nowotworu 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</p>	<p>Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu.</p>

15.11. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			kardiomiopatia. Terapia oparta na nityzynie stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny feniloalaniny 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 zdarzeniami 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 feniloalaniny.	
<p>[153] [Autorzy nieznani] 2007</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: niska (3 punkty)</p>	<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> dokonano wyszukiwania w bazach EMBASE/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-2. kwartał 2006 roku), Medline (1966-maj 2006), Reactions (1983-maj 2006), The Cochrane Library (CDSR, DARE, Central, HTA, NHSEED, 20006) oraz przeszukano strony internetowe: CADTH, DERP, NICE, ORPHANET, SIGN do czerwca 2006 roku. Poszukiwano również artykułów opublikowanych w głównych międzynarodowych czasopismach, Current Content-Clinical Medicine i biuletynach International Society of Drug Bulletins w bibliotece Prescrire. Informacji poszukiwano też na stronach EMA i FDA do czerwca 2006 roku. Poszukiwano danych na temat stosowania nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i>.</p>	<p>Autorzy powołują się na wyniki badania klinicznego, w którym wykazano, że prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia dzieci z tyrozynemią typu I, które rozpoczęły leczenie nityzynie przed ukończeniem 6 miesiąca życia wynosi 94%, w porównaniu do 60% prawdopodobieństwa w grupie pacjentów wobec których zastosowano wyłącznie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i feniloalaniny. Jeszcze korzystniejsze wyniki względem grupy stosującej wyłącznie dietę obserwowano w grupie dzieci, u których nityzynon wprowadzono do leczenia przed ukończeniem 2 miesiąca życia. Wczesne rozpoczęcie terapii redukowało też ryzyko przeszczepu wątroby. Pośród działań niepożądanych towarzyszących terapii nityzynie wymienić należy: trombocytopenię, leukopenię, schorzenia skóry, zaburzenia widzenia (większość powyższych działań niepożądanych ustępuje samoistnie). Istnieje też ryzyko wystąpienia drgawek.</p> <p>Podsumowując, nityzynon jest skutecznym lekiem w terapii dziedzicznej tyrozynemii typu I, szczególnie jeśli terapia zostanie wdrożona w pierwszych 6 miesiącach życia. Profil bezpieczeństwa nityzynonu jest akceptowalny.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [153]. Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> włączone do oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leku. Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu.</p>
<p>[152] Geppert J., i wsp. 2017</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: umiarkowana (8 punktów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> analiza czy wdrożenie terapii nityzynie już na etapie wyników badań przesiewowych pozwala uzyskać lepsze długoterminowe efekty leczenia niż wdrożenie terapii nityzynie dopiero po wystąpieniu pierwszych objawów choroby/</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z tyrozynemią typu I.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> nityzynon (wczesne wdrożenie terapii oraz późne wdrożenie terapii).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano bazy <i>Web of Science, Medline, Pre-Medline, Embase</i> w okresie do 23 września 2016 roku, analizowano spisy referencji zidentyfikowanych badań, jak również skontaktowano się ze specjalistami z dziedziny leczenia tyrozynemii. Włączano badania w języku angielskim, dotyczące pacjentów cierpiących na tyrozynemii typu I, u których wcześniej wdrożono terapię nityzynie (po wykonaniu badań przesiewowych) w porównaniu do pacjentów, u których leczenie rozpoczęto z opóźnieniem (po wystąpieniu pierwszych objawów choroby).</p> <p><u>Badania włączone:</u> Bartlett i wsp. 2014; McKiernan i wsp. 2015;</p>	<p>Do przeglądu włączono 7 referencji, dotyczących 4 badań (3 badań kohortowych oraz 1 badania w układzie krzyżowym). Wielkości populacji analizowanych w tych badaniach wahały się od 17 do 148 pacjentów. Zidentyfikowane badania potwierdzają, że nityzynon jest skuteczną terapią stosowaną w tyrozynemii typu I, jak również istnieją przesłanki, że wczesne wdrożenie terapii nityzynie wraz z restrykcyjną dietą (w ciągu 1-2 miesiąca życia) jest związane z redukcją liczby koniecznych transplantacji wątroby, mniejszym ryzykiem dysfunkcji nerek, kryzysu neurologicznego oraz rzadszymi i krótszymi pobytami w szpitalu w porównaniu do późniejszego rozpoczęcia leczenia. Jednakże, należy zaznaczyć, że jakość włączonych do przeglądów badań była słaba lub umiarkowana, istniało duże ryzyko pomyłek, zwłaszcza w kontekście przeprowadzanych badań przesiewowych. Wyniki przeprowadzonej przez Autorów opracowania wtórnego [152] analiza post-hoc sugeruje związek pomiędzy wczesnym wdrożeniem terapii</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [152], z wyjątkiem badania Simoncelli i wsp. 2015, ponieważ dotyczyło efektywności kosztowej nityzynonu. Wnioski są zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		Larochelle i wsp. 2012; Simoncelli i wsp. 2015; Mayorandan i wsp. 2014	nityzynonem a mniejszą liczbą transplantacji wątroby (wczesne wdrożenie terapii – 0% z 10-24 pacjentów vs. późniejsze wdrożenie terapii: 25-50% z 4-15 pacjentów), ale nie stwierdzono związku z częstością kryzysów neurologicznych. Nie stwierdzono również wpływu czasu wdrożenia leczenia nityzynonem na śmiertelność pacjentów.	
Raporty HTA				
<p>[148] National Horizon Scanning Centre 2004</p> <p>Raport HTA nie będący przeglądem systematycznym w związku z tym nie przeprowadzono oceny w skali AMSTAR*.</p>	<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> Badanie o akronimie <i>NTBC Study</i> – faza główna Lindstedt S., i wsp. 1992.</p>	<p>W opracowaniu (badaniu) wtórnym [148] 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 i fenyloalaniny. Autorzy podkreślają również rolę leku w zmniejszeniu liczby wykonywanych przeszczepów wątroby w trakcie trwania choroby. W opracowaniu [148] zawarto również informacje dotyczące występowania trombocytopenii, leukopenii oraz działań niepożądanych związanych z zaburzeniami ocznymi.</p>	<p>Opisano w oparciu wczesną ocenę nowych technologii. Opracowanie (badanie) [148] zawiera dane z ograniczonego okresu czasu.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [148].</p> <p>Wnioski zgodne z przedstawionymi w niniejszym opracowaniu.</p>
<p>[149] Dokument EMA</p> <p>Raport HTA nie będący przeglądem systematycznym w związku z tym nie przeprowadzono oceny w skali AMSTAR*.</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> <u>ocena skuteczności klinicznej:</u> 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 i fenyloalaniny w wieku poniżej 12 miesięcy. Leczenie nityzynonem redukuje również ryzyko wystąpienia kryzysu porfiryicznego. Autorzy opracowania (badania) wtórnego [149] 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.</p> <p>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 zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie oceny technologii medycznych [149].</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>

15.11. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>[150] [Autorzy nieznani] 2011</p> <p>Raport HTA nie będący przeglądem systematycznym w związku z tym nie przeprowadzono oceny w skali AMSTAR*.</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. 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>widzenia (zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, katarakta, ból oka, zapalenie rogówki czy światłowstręt). Autorzy podkreślają jednak, iż w większości zdarzenia te ustępują po modyfikacji diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Ocena profilu bezpieczeństwa zawarta w opracowaniu [149] zdecydowano zamieścić w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa nityzynonu.</p> <p>W opracowaniu (badaniu) wtórnym [150] 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) [150] 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 [150]. 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>
<p>[151] Leonard J.</p> <p>Raport HTA nie będący przeglądem systematycznym w związku z tym nie przeprowadzono oceny w skali AMSTAR*.</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.</p>	<p>Autorzy opracowania (badania) wtórnego [151] wykazali, że nityzynon w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży tyrozyny i fenyloalaniny jest bardzo skuteczny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Lek w znacznym stopniu poprawia 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 analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie oceny technologii medycznych [151]. 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>

*opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi, jednak ze względu na ich wartość merytoryczną zostały omówione w ramach niniejszej analizy klinicznej.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



15.12. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 170. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Sobi.NTBC-001 [1]-[3].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie jest randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja prosta, komputerowo generowane numery
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wystąpienie punktów końcowych
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Z okresu obserwacji nie utracono żadnego pacjenta.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

15.13. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 171. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Santra 2008 [147]	Geppert 2017 [152]	Autorzy nieznani 2007 [153]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiekolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Santra 2008 [147]	Geppert 2017 [152]	Autorzy nieznani 2007 [153]
zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.				
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	0-11 punktów	3 punkty	8 punktów	3 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	NISKA	UMIARKOWANA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

W skali AMSTAR nie oceniono pozostałych badań (opracowań) wtórnych [148], [149], [150], [151], ponieważ stanowiły one raporty HTA nie będące przeglądami systematycznymi, jednak ze względu na ich wartość merytoryczną zostały omówione w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.14. OCENA W SKALI NOS

Tabela 172. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [16]-[17], [59]-[60], [7], [64], [68]–[69], [67].

Pytanie		Badanie						
		[16]-[17]	[59]-[60]	[7]	[64]	[68]–[69]	[67]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji						
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				* (niewielka grupa pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I)	* (niewielka grupa pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I)	* (niewielka grupa pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I)
		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				* (zdrowi ochotnicy)		
		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 tyrozyneią typu I	brak farmakoterapii	brak zdiagnozowanej dziedzicznej tyrozyneii typu I	zdrowi ochotnicy	zdrowi ochotnicy	Pacjenci z dziedziczną tyrozyneią typu I
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki								
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*	*
	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny							

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



Pytanie		Badanie					
		[16]-[17]	[59]-[60]	[7]	[64]	[68]-[69]	[67]
końcowych (skutków ekspozycji)	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego						
	Brak opisu						
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	
	Nie						* (3 dni)
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>. W badaniu [64] nie podano okresu obserwacji, jednak sam okres leczenia był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić.

15.15. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE

Tabela 173. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [4]–[6], [8]–[12], [13]–[15], [18]–[19], [20], [21]–[22].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[4]–[6]	[8]–[12]	[13]–[15]	[18]–[19]	[20]	[21]–[22]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na wiek	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na wiek w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na wiek w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na wiek w chwili wystąpienia objawów choroby, formę kliniczną choroby, obecność raka wątrobowo-komórkowego.	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na wiek w chwili rozpoczęcia badania	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	7 punktów	8 punktów	7 punktów	6 punktów	6 punktów	5 punktów

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Tabela 174. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania [23], [24], [25], [26], [27]–[28], [29].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[23]	[24]	[25]	[26]	[27]	[28]–[29]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)-brak danych o liczbie ośrodków	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy pod względem występowania lub nie kardiomiopatii	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy pod względem prezentacji klinicznej objawów	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy pod względem stosowania lub nie nityzynonu przed transplantacją wątroby.
Ocena maksymalna	0-8 punktów	5 punktów	6 punktów	2 punkty	1 punkt	4 punkty	3 punkty

Tabela 175. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania [30], [31]–[32], [33], [34], [35], [36].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[30]	[31]–[32]	[33]	[34]	[35]	[36]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów) – brak precyzyjnej informacji	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)

15.15. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie z kryterium NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[30]	[31]–[32]	[33]	[34]	[35]	[36]
opisane?							
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy w zależności od stosowania nityzynonu i/lub diety.	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy w zależności od stosowania nityzynonu (dla 1 punktu końcowego)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	3 punkty	5 punktów	2 punkty	4 punkty	3 punkty	2 punkty

Tabela 176. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[37]	[38]	[39]	[40]	[41]	[42]	[43]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[37]	[38]	[39]	[40]	[41]	[42]	[43]
do badania?								
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) wyodrębniono grupy ze względu na czas wdrożenia diety	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	2 punkty	3 punkty	4 punkty	4 punkty	4 punkty	4 punkty	3 punkty

Tabela 177. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [44], [45], [46], [47], [48], [49].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[44]	[45]	[46]	[47]	[48]	[49]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby,	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) - wyodrębniono grupy ze względu na wiek	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) - wyodrębniono grupy pod względem typu tyrozynemii	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) - wyodrębniono grupy zw względu na wiek	NIE (0 punktów)

15.15. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie z kryterium NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[44]	[45]	[46]	[47]	[48]	[49]
nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?							
Ocena maksymalna	0-8 punktów	5 punktów	4 punkty	5 punktów	2 punkty	5 punktów	4 punkty

Tabela 178. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [50], [51], [52], [53], [54]–[55], [56], [57]–[58].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[50]	[51]	[52]	[53]	[54]–[55]	[56]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na podtyp tyrozynemii I (ostra, podostra, przewlekła)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – wyodrębniono grupy ze względu na obraz kliniczny	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	4 punkty	5 punktów	2 punkty	4 punkty	5 punktów	4 punkty

Tabela 179. Ocena jakości badań: będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [208] – badania: [57]–[58], [61], [62], [63], [65], [66].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[57]–[58]	[61]	[62]	[63]	[65]	[66]
--------------------	------------------	-----------	------	------	------	------	------

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	[57]–[58]	[61]	[62]	[63]	[65]	[66]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	5 punktów	5 punktów	5 punktów	5 punktów	4 punkty	4 punkty

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



15.16. TABELE POMOCNICZE

Tabela 180. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty 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 181. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [207].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym

	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 182. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
Brak opisu		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u>
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
	Nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*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>.^{^^}Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 183. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [208].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 184. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*[209], [210].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

Ocena maksymalna	0-11 punktów
-------------------------	---------------------

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 185. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
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 186. 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 187. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: **Ł.K, M.P**

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.17. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



15.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna), podawany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1)
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDAKOWANE]
Tytuł Analizy Klinicznej:	Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDAKOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 12.10.2017 <u>Analiza kliniczna:</u> 13.03.2018 (aktualizacja)

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
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.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
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 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. 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 r. 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.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: październik 2017)</p> <p><u>Analiza kliniczna</u>: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 9 marca 2018)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 35-37 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2, str. 14-36</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 35-37 jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 5 str. 38-40</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, str. 37-41 oraz rozdz. 15.1, str. 153-161.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 27-29. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, str. 27-29 • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 27-29 • metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 27-29.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9, str. 98-100 oraz rozdz. 15. 11., str. 327-331.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 35-37 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2, str. 14 • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 35-37.
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak, rozdz. 5, str. 41-70.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2, str.37-41, rozdz. 15.4, str. 164-241.</p>

15.17. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.1, str. 153-158.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1, str. 153-158, 158-161.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 15.4, str. 164-241. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 15.4, str. 164-241. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 15.4, str. 164-241. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 15.4, str. 164-241. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 15.4, str. 164-241. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 15.4, str. 164-241. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 15.4, str. 164-241. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4, str. 164-241.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5, str. 41-70, rozdz. 15.10. str. 290-327.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8, str. 77-98. Data ostatniego wyszukiwania: 9.03.2018.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5, str. 41-70.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 9, str. 56-60 Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13, str. 130-142.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 9, str. 56-60 Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13, str. 130-142.

Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) 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.



15.18. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	13.03.2018 (aktualizacja)

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 24.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 29-30, rozdz. 15.1.1 i 15.1.2. str 153-161.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 27-29.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 27-29, rozdz. 15.16, str. 345.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2., str. 156-161
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach 	Tak, rozdz. 2.3. str. 26-27 oraz rozdz. 15.1, str. 153-161

<p>dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3. str. 26-27 oraz rozdz. 15.1, str. 153-161.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 158-161.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 158-161.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153-161.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 158-161.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 153
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 158-161; rozdz. 4.2, str. 37-41.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 158-161; rozdz. 15.2, str. 161-163.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.16, str. 342-346.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 100-117.

<i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.12; str. 331-332.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.14, str. 334-336.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.15, str. 336-342.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.13, str. 332-334.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 98-100 oraz rozdz. 15. 11., str. 327-331.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 100-117.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 164-241.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 164-241.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 164-241.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 71-77.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 164-241.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 32-33; rozdz. 15.16, str. 345
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77, rozdz. 15.7 i 15.8 str. 255-272, rozdz. 15.10 str. 290-327.

<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz.4.2 str. 37-41.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77, rozdz. 15.7 i 15.8 str. 255-272, rozdz. 15.10 str. 290-327.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77, rozdz. 15.6 str. 242-255.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77, rozdz. 15.7 i 15.8 str. 255-272, rozdz. 15.10 str. 290-327.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77, rozdz. 15.7 i 15.8 str. 255-272, rozdz. 15.10 str. 290-327.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz</i>	Nie dotyczy

<i>z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 8, str. 77-98.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 8, str. 77-98.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 8, str. 77-98.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 77-98.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 77-98.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 77-98.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 15.10 str. 290-327.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 41-70; rozdz. 6, str. 70-77.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70; rozdz. 6, str. 70-77.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str.41-70.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 117-125.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 117-125.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych</i>	Tak, rozdz. 11, str. 117-125.

<i>metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 117-125.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 100-117.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 100-117.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 100-117.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 100-117.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Nie dotyczy
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 125-130.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 125-130.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 125-130.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 125-130.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 125-130.