Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozynemia typu I i tyrozynemia typu II

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.8.2020

Data ukończenia: 30 lipca 2020 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
FAH	hydrolaza fumaryloacetooctanu
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
HT1	tyrozynemia typu I *(ang. Tyrosinemia type I, Hereditary Tyrosinemia type I)*
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assesment*)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTBC	Nityzynon
PHE	Fenyloalanina
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. *randomized clinical trial)*
RE	ekwiwalent retinolu *(ang. Retinol equivalent)*
RP	Rada Przejrzystości
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SOID	Systemu Obsługi Importu Docelowego SOID
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia *(ang. World Health Organization)*
α-TE	ekwiwalent α-tokoferolu

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

***Zakres wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Spis treści

Wykaz skrótów ... **2**
Spis treści ... **4**
1. Podstawowe informacje o zleceniu ... **5**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **6**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 6
2.2. Problem zdrowotny ... 6
3.2 Liczebność populacji ... 7
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne ... **9**
3.1. Technologia oceniana ... 9
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą ... 10
3.3. Alternatywne technologie medyczne ... 10
4. Opinie ekspertów klinicznych ... **12**
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych ... **13**
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej ... 13
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ... 15
6. Wskazanie dowodów naukowych ... **16**
6.1. Opis metodyki ... 16
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu ... 17
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu ... 17
6.4. Wyniki ... 17
6.4.1. Analiza skuteczności ... 17
6.4.2. Analiza bezpieczeństwa ... 24
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa ... 25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych **26**
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 26
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce ... 27
8. Kluczowe informacje i wnioski ... **29**
9. Źródła ... **32**
10. Załączniki ... **34**
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji ... 34
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów TYR Anamix/dieta z ograniczoną zawartością tyrozyny w analizowanych wskazaniach ... 37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	22.05.2020
i znak pism zlecających	PLD.45341.560.2020.KW

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- TYR Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g
- TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml
- TYR Anamix Infant, puszka 400 g

sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2019 r. poz. 1252, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357).

X *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowana technologia medyczna:

- TYR Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g;
- TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml;
- TYR Anamix Infant, puszka 400 g

Do finansowania we wskazaniach:

- tyrozynemia typu I
- tyrozynemia typu II

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.05.2020 r., znak PLD.45341.560.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 22.05.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego[1]:

- TYR Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g;
- TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml;
- TYR Anamix Infant, puszka 400 g;

we wskazaniach: tyrozynemia typu I, tyrozynemia typu II.

Produkty TYR Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g, TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml oraz TYR Anamix Infant, puszka 400 g w ocenianym wskazaniu nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej Polskiej. Wskazane produkty są sprowadzane w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2019 r. poz. 1252, z późn. zm.).

2.2. Problem zdrowotny

TYROZYNEMIA TYPU 1

Definicja

Tyrozynemia typu I (ang. *Tyrosinemia type I, Hereditary Tyrosinemia type I (HT1), Hepatorenal tyrosinemia (HT-1)*, niedobór FAH, tyrozynemia wątrobowo-nerkowa, defekt fumaryloacetoacetazy), ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny), wrodzona wada katabolizmu tyrozyny, wynikająca z nieprawidłowej aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu (FAH). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów: maleiloacetooctanu (MAA), furmaryloacetooctanu (FAA) i ich pochodnych bursztynyloacetonu i bursztynyloacetooctanu – powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. Bursztynyloaceton, będący inhibitorem dehydratazy kwasu aminolewulinowego, prowadzi do zaburzeń w metabolizmie porfiryn. Blokując przemiany kwasu 5-aminolewulinowego w porfobilinogen, może być odpowiedzialny za obserwowaną w tym schorzeniu polineuropatię przypominającą ostry napad porfirii.

Tyrozynemia typu I może występować w postaci ostrej lub przewlekłej (ew. ostrej, podostrej i przewlekłej). W ostrej postaci objawy występują już w pierwszych miesiącach życia w postaci szybko postępującego, powodującego zgon uszkodzenia czynności wątroby, z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia, żółtaczką, wodobrzuszem i hepatomegalią, często z hipoglikemią oraz objawami uszkodzenia kanalików nerkowych (zespół Fanconiego-DeToniego+Debrego: białkomocz, hiperfosfaturia, glukozuria, aminoacyduria).

W postaci przewlekłej na czoło wysuwają objawy tubulopatii z ciężką krzywicą witamino-D-oporną.

źródło: King 2017, https://www.orpha.net/ (data dostępu: 09.07.2020), AOTMiT-OT-4351-34/2015

[1] w zleceniu MZ stosowana jest nieaktualna nomenklatura – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego w zleceniu posłużono się nieaktualnym: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające uchylające dyrektywę Rady 92/52/EWG, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009 (Dz. Urz. UE L 181 z 29.6.2013, str. 35, z późn. zm.). Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. (Dz. Urz. UE L 124 z 20.5.2009, str. 21). Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują.

Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego" oraz „żywność dietetyczna".

Źródło: https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/sytuacja-prawna-zywnosci-dla-okreslonych-grup/ [dostęp: 22.07.2020 r.]

Epidemiologia

Tyrozynemia typu I jest chorobą ultrarzadką. Szacuje się, że tyrozynemia typu I występuje z częstotliwością 1:100 000-1:120 000 urodzeń (w Polsce: <1:460 000). W 2012 r. w Polsce żyło 15 pacjentów z tym rozpoznaniem.

źródło: Iwańczak 2008, AOTMiT-OT-4351-34/2015

Rokowanie

Pierwsze objawy zwykle występują we wczesnym dzieciństwie. Nieleczona tyrozynemia typu I może prowadzić do uszkodzeń nerek i wątroby (pogorszenie ostre lub przewlekłe), osłabienia kości (opóźniony wzrost, krzywica), napadowych zaburzeń układu nerwowego oraz podwyższonego ryzyka raka wątrobowokomórkowego (ok. 37% u osób nieleczonych), a w konsekwencji do zgonu przed 10. rokiem życia.

Wystąpienie powikłań nowotworowych stanowi wskazanie do przeszczepu wątroby, które jest leczeniem substytucyjnym (przeszczepiona wątroba zawiera deficytowy enzym). Po przeszczepie nie ma konieczności stosowania diety.

Dieta niskotyrozynowa jest mało skuteczna w leczeniu, poprawia funkcjonowanie uszkodzonej wątroby, ale nie zapobiega rozwojowi nowotworu. Postępowanie z wyboru stanowi farmakologiczna inhibicja reakcji poprzedzającej powstanie szkodliwych metabolitów, która poprawia funkcje uszkodzonej wątroby i nerek, zapobiega epizodom ostrej neuropatii i zmniejsza ryzyko nowotworu.

źródło: King 2017, CADTH 2018, https://www.orpha.net/ (data dostępu: 09.07.2020), AOTMiT-OT-4351-34/2015, https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2658/tyrosinemia-type-1 (data dostępu: 09.07.2020)

TYROZYNEMIA TYPU 2

Definicja

Tyrozynemia typu 2 (ang. *Tyrosinemia type II; Richner Hanhart syndrome; TAT deficiency; Tyrosine transaminase deficiency; Keratosis palmoplantaris with corneal dystrophy; Oregon type tyrosinemia; Tyrosinosis oculocutaneous type; Tyrosine aminotransferase deficiency; Oculocutaneous tyrosinemia*), ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny) wada metabolizmu tyrozyny. Podwyższony poziom tego aminokwasu w osoczu wiąże się z występowaniem objawów tj.: obustronnym, rzekomym zapaleniem rogówki, objawiającym się łzawieniem, światłowstrętem i kurczem powiek oraz bolesnymi zmianami hiperkeratotycznymi na dłoniach i podeszwach stóp. Zajęcie centralnego układu nerwowego przyjmuje różne formy i może obejmować: upośledzenie umysłowe, oczopląs, ataksię, drgawki. Objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. U 80% pacjentów występują zmiany hiperkertatotyczne dłoni i stóp, u 75% pacjentów pojawiają się zmiany oczne, natomiast upośledzenie umysłowe dotyka 60% pacjentów.

źródło: Locatelli 2017, https://www.orpha.net/ (dostęp online 09.07.2020), https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3105/tyrosinemia-type-2 (dostęp online 09.07.2020), Macsai 2001

Epidemiologia

Tyrozynemia typu II jest chorobą ultrarzadką. Częstość występowania nie jest znana, w literaturze opisano mniej niż 150 przypadków. Szacuje się, że występuje rzadziej niż 1:250 000 urodzeń. Choroba jest bardziej rozpowszechniona w populacji arabskiej i śródziemnomorskiej. Według opinii prof. Jolanty Sykut -Cegielskiej obecnie w Polsce żyje 1 pacjent z tym rozpoznaniem.

źródło: Macsai 2001, https://www.orpha.net/ (dostęp online 09.07.2020)

Rokowanie

Stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozynę oraz leczenie nityzynonem umożliwia całkowite ustąpienie zmian skórnych i ocznych. W niektórych przypadkach na zmiany skórne pomaga stosowanie doustnych retinoidów.

źródło: https://www.orpha.net/ (dostęp online 09.07.2020), https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3105/tyrosinemia-type-2 (dostęp online 09.07.2020), Janakiraman 2006

3.2 Liczebność populacji

W toku prac Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą do 4 ekspertów o oszacowanie populacji docelowej dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskano opinię od 2 ekspertów.

Według opinii dr. n. med. Dariusza Rokickiego, zastępcy Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych: populacja docelowa z tyrozynemią typu I, w której oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją wynosi ok. 13 pacjentów (niemowlęta i dzieci). W przypadku tyrozynemii typu II ekspert nie określił obecnej liczby chorych w Polsce. Jednocześnie dodał, iż u wszystkich chorych z tyrozynemią typu II do wieku późniodziecięcego oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Ekspert dodał również, iż tyrozynemia typu II jest bardzo rzadka – na świecie opisano około 150 przypadków.

W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowa w dziedzinie pedriatrii metabolicznej, obecna liczba pacjentów z tyrozynemią typu I w Polsce wynosi ok. 15. Populacja docelowa z tyrozynemią typu I, w której oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu ich refundacją wynosi ok. 15 pacjentów w przypadku preparatu TYR Anamix Junior (wszyscy pacjenci >1 r.ż.) oraz ok. 8 pacjentów w przypadku preparatu TYR Anamix Junior LQ (wszyscy w wieku 1-10 lat). W przypadku tyrozynemii typu II ekspert określiła, iż w Polsce obecnie choruje jedna osoba (w Szczecinie).

Wg informacji przekazanej przez MZ w 2018 r. produkty TYR Anamix zostały sprowadzone dla 7 pacjentów z rozpoznaniem tyrozynemia typu I, w tym produkt TYR Anamix Junior dla 3 pacjentów, produkt TYR Anamix Junior LQ dl 3 pacjentów, i TYR Anamix Infant dla 1 pacjenta. We wskazaniu tyrozynemia typu II dla 1 pacjenta został sprowadzony jedynie produkt TYR Anamix Junior.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant nie znajdują się w obrocie na terytorium Rzeczpospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2020 produkty te były sprowadzane w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant.

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianych technologii

Nazwa produktu	TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant
Skład jakościowy i ilościowy	**TYR Anamix Junior**, 30 saszetek po 36 g, 100 g zawiera: • 32 g węglowodanów (w tym 3,3 g cukru) • 28 g białka • 12,5 g tłuszczu (w tym 2 g tłuszczów nasyconych, 8,2 g tłuszczów jednonasyconych, 1,8 g tłuszczów wielonasyconych) • 11,2 g błonn ka • składniki mineralne i in: 308 mg sodu, 490 mg potasu, 448 mg chlorków, 1078 mg wapnia, 708 mg fosforu, 123 mg magnezu, 10,9 mg żelaza, 5,3 mg cynku, 620 µg miedzi, 1 mg manganu, 28 µg mol bdenu, 30,8 µg selenu, 11,2 µg chromu, 139 µg jodu, 224 mg choliny, 56 mg mio-inozytolu; • witaminy: 420 µg RE witaminy A, 21 µg witaminy D, 8,4 mg α-TE witaminy E, 14 µg witaminy K, 0,73 mg witaminy B1, 0,73 mg witaminy B2, 2 mg witaminy B3, 4,2 mg witaminy B5, 210 mg witaminy B6, 210 µg kwasu foliowego, 1,3 µg witaminy B12, 11,2 µg biotyny, 42 mg witaminy C • aminokwasy: 4,71 g L-alaniny, 1,67 g L-argininy, 0,41 g kwasu L-asparaginowego, 2,71 g L-cysteiny, 3,94 g glicyny, 3,36 g L-glutaminy, 0,79 g L–histydyny, 1,66 g L-izoleucyny, 2,52 g L-leucyny, 2,24 g L-lizyny, 0,56 g L-metioniny, 2,71 g L-proliny, 1,59 g L-seryny, 2,94 g L-treoniny, 0,56 g L-tryptofanu, 1,96 g L-waliny, 0,02 g L- karnityny, 0,05 g tauryny Wartość energetyczna 100 g: 15 725 kJ (385 kcal) **TYR Anamix Junior LQ**, 36 butelek po 125 ml, 100 ml zawiera: • 7 g węglowodanów (w tym 5,5 g cukru) • 8 g białka • 3,8 g tłuszczu (w tym 0,61 g tłuszczów nasyconych, 2,4 g tłuszczów jednonasyconych, 0,45 g tłuszczów wielonasyconych) • 0,25 g błonn ka • składniki mineralne i in: 187 mg sodu, 270 mg potasu, 145 mg chlorków, 261 mg wapnia, 132 mg fosforu, 45,5 mg magnezu, 3,9 mg żelaza, 2,8 mg cynku, 290 µg miedzi, 0,22 mg manganu, 11,9 µg mol bdenu, 15,4 µg selenu, 7,7 µg chromu, 27,6 µg jodu, 22,1 mg choliny, 9,7 mg mio-inozytolu; • witaminy: 157 µg RE witaminy A, 3,9 µg witaminy D, 1,7 mg α-TE witaminy E, 6,9 µg witaminy K, 0,26 mg witaminy B1, 0,3 mg witaminy B2, 4,1 mg witaminy B3, 1,1 mg witaminy B5, 0,35 mg witaminy B6, 27,6 µg kwasu foliowego, 0,36 µg witaminy B12, 9,7 µg biotyny,15,2 mg witaminy C • aminokwasy: 0,45 g L-alaniny, 0,67 g L-argininy, 0,65 g kwasu L-asparaginowego, 0,33 g L-cysteiny, 0,65 g glicyny, 3,3 g L-glutaminy, 0,38 g L–histydyny, 1,62 g L-izoleucyny, 1 g L-leucyny, 0,7 g L-lizyny, 0,16 g L-metioniny, 0,81 g L-proliny, 0,52 g L-seryny, 0,5 g L-treoniny, 0,2 g L-tryptofanu, 0,66 g L-waliny, 0,01 g L- karnityny, 0,05 g tauryny Wartość energetyczna 100 ml: 398 kJ (95 kcal) **TYR Anamix Infant**, puszka 400 g, 100 g zawiera: • 49,8 g węglowodanów (w tym 7,3 g cukru, 1,6 g laktozy) • 13,1 g białka • 23 g tłuszczu (w tym 7,5 g tłuszczów nasyconych, 9,4 g tłuszczów jednonasyconych, 5 g tłuszczów wielonasyconych) • 3,7 g błonnika • składniki mineralne i in: 191 mg sodu, 501 mg potasu, 355 mg chlorków, 410 mg wapnia, 300 mg fosforu, 58 mg magnezu, 8,1 mg żelaza, 5,7 mg cynku, 430 µg miedzi, 0,43 mg manganu, 12 µg mol bdenu, 15,5 µg selenu, 13,8 µg chromu, 83 µg jodu, 91 mg choliny, 98 mg mio-inozytolu;

	• witaminy: 392 µg RE witaminy A, 8,7 µg witaminy D, 4,6 mg α-TE witaminy E, 37,2 µg witaminy K, 0,5 mg witaminy B1, 0,5 mg witaminy B2, 2,2 mg witaminy B3, 2,8 mg witaminy B5, 0,5 mg witaminy B6, 55 µg kwasu foliowego, 1,2 µg witaminy B12, 18,2 µg biotyny, 49 mg witaminy C • aminokwasy: 0,68 g L-alaniny, 1,19 g L-argininy, 1 g kwasu L-asparaginowego, 0,45 g L-cysteiny, 1,07 g glicyny, 0,11 g L-glutaminy, 0,68 g L–histydyny, 1,07 g L-izoleucyny, 1,83 g L-leucyny, 1,24 g L-lizyny, 0,29 g L-metioniny, 1,3 g L-proliny, 0,8 g L-seryny, 0,89 g L-treoniny, 0,36 g L-tryptofanu, 1,17 g L-waliny, 0,01 g L- karnityny, 0,03 g tauryny Wartość energetyczna 100 g: 1950 kJ (466 kcal)
Postać farmaceutyczna	TYR Anamix Junior – proszek TYR Anamix Junior LQ – płyn TYR Anamix Infant – proszek
Wskazania	**TYR Anamix Junior** – do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku od pierwszego roku życia do dziesiątego z potwierdzoną tyrozynemią. **TYR Anamix Junior LQ** – do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku od pierwszego roku życia z potwierdzoną tyrozynemią. **TYR Anamix Infant** – do postępowania dietetycznego w przypadku potwierdzonej tyrozynemii w osoczu oraz metioniny w normie, u niemowląt od urodzenia do 12 miesięcy oraz jako produkt uzupełniający dietę u dzieci do trzeciego roku życia. Musi być stosowany pod nadzorem lekarza. Produktów TYR Anamix Junior oraz TYR Anamix Junior LQ nie należy stosować pozajelitowo.
Dawkowanie	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie. Produkty TYR Anamix Junior oraz TYR Anamix Junior LQ nie mogą być stosowane jako jedyne źródło pożywienia oraz jako jedyne źródło białka, musi być podawany w połączeniu z innymi źródłami białka, aby zapewnić pacjentowi fenyloalaninę i tyrozynę, płyny i ogólne zapotrzebowanie żywieniowe pacjenta, w ilościach przepisanych przez lekarza lub dietetyka
Przygotowanie preparatu	**TYR Anamix Junior:** odmierz wymaganą ilość wody, przelej do pojemn ka lub shakera i dodaj przepisaną ilość preparatu. Przykryj i wstrząsaj, aż proszek się rozpuści. Zalecane rozcieńczenie to 100 ml wody plus jedna saszetka (36 g) TYR Anamix Junior. Najlepiej smakuje schłodzony. **TYR Anamix Junior LQ:** najlepiej podawać schłodzony i natychmiast spożyć. Dobrze wstrząsnąć przed spożyciem. **TYR Anamix Infant:** zalecane stężenie produktu to 15% w/v (15 g produktu uzupełnione wodą do objętości końcowej 100 ml). Używaj tylko dołączonej miarki. Każda miarka (5g) Anamix Infant wymaga 30ml wody (ok. 1 uncji), aby uzyskać zalecane stężenie produktu (15% w/v).
Środki ostrożności	Należy stosować pod nadzorem lekarza. Przeznaczone wyłącznie do stosowania przez pacjentów z tyrozynemią.

Źródło: https://nutriciamedical.com.au/product-category/metabolic-nutrition/tyrosinaemia/ [dostęp: 22.07.2020 r.]

Skróty: RE (ang. Retinol equivalent) – ekwiwalent retinolu; α-TE – ekwiwalent α-tokoferolu

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2020 we wskazaniu tyrozynemia typu I produkt TYR Anamix Junior był sprowadzany dla 7 pacjentów, produkt TYR Anamix Junior LQ dla 6 pacjentów oraz produkt TYR Anamix Infant dla 2 pacjentów. We wskazaniu tyrozynemia typu II w latach 2016-2020 produkt TYR Anamix Junior był sprowadzany dla 1 pacjenta ora produkt TYR Anamix Infant dla 2 pacjentów.

Produkt TYR Anamix nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, danych MZ oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku.

Tyrozynemia typu I

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu tyrozynemia typu I dr n. med. Dariusz Rokicki wymienił nityzynon, a także dietę z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny. Prof. Jolanta Sykut -Cegielska wymieniła inne formulacje o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny: TYR Lophlex LQ, TYR Gel, TYR Express, TYR Cooler, Milupa TYR 2 prima, Milupa TYR 2 secunda, Milupa TYR 3 advanta.

Wg danych MZ we wskazaniu tyrozynemia typu I sprowadzane są również: TYR Lophlex LQ, TYR Lophlex LQ 20, TYR Cooler 20, TYR Cooler 10 Red, TYR Cooler 20 Red, TYR Cooler 15 Red, TYR Gel, TYR Express 20, TYR Sphere 20, Milupa TYR 3 – Advanta, Milupa TYR 2 – Secunda, Xphen TYR Maxamum.

Należy zauważyć, iż produkt TYR Anamix Junior przeznaczony jest dla dzieci od 1. do 10 r.ż., TYR Anamix Junior LQ dla dzieci od 1 r.ż., a produkt TYR Anamix Infant dla niemowląt od urodzenia do 1. r.ż. oraz jako produkt uzupełniający dietę dla dzieci do 3 r.ż.

Inne produkty sprowadzane w ramach importu docelowego są przeznaczone dla starszych dzieci i dorosłych:

- produkty TYR Lophlex – dla dzieci powyżej 4 r.ż. i osób dorosłych, w tym kobiet w ciąży
- produkty TYR Sphere – dla osób od 4 r.ż.
- produkty TYR Cooler – dla dzieci od 3 r.ż.
- produkty TYR Express – dla dzieci od 3 r.ż. i osób dorosłych
- produkt Xphen TYR Maxamum – dla dzieci powyżej 8 r.ż., dorosłych i kobiet w ciąży
- produkt Milupa TYR 2 Secunda – dla dzieci powyżej 9. r.ż.
- produkt Milupa TYR 3 Advanta – dla dzieci powyżej 15. r.ż.

Produkt TYR Gel jest wprawdzie przeznaczony dla dzieci od 1 r.ż., jednakże w odróżnieniu od analizowanych produktów nie zawiera tłuszczów.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty związane z przedziałem wiekowym, w jakim mogą być stosowane poszczególne preparaty oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż inne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z tyrozynemią typu I nie stanowią technologii alternatywnych dla preparatów TYR Anamix. Tym samym za komparator przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

Tyrozynemia typu II

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu tyrozynemia typu II dr n. med. Dariusz Rokicki wskazał konieczność stosowania diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, bez wskazania konkretnych preparatów. Prof. Jolanta Sykut-Cegielska nie wymieniła technologii stosowanych w tym wskazaniu.

Zgodnie z danymi MZ za lata 2016-2020 dotyczącymi importu docelowego produktów stosowanych we wskazaniu tyrozynemia typu II dla polskich pacjentów sprowadzane były jedynie produkty TYR Anamix Junior i TYR Anamix Infant dla pacjentów do 3 r.ż. W związku z powyższym dla analizowanych produktów we wskazaniu tyrozynemia typu II jako alternatywę przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Dr n. med. Dariusz Rokicki wskazał, iż „leczenie dietetyczne jest niezbędne w procesie leczenia – warunek prawidłowego rozwoju i uniknięcia powikłań oraz konieczności przeszczepiania wątroby (marskość wątroby)". Jako potencjalny problem w związku ze stosowaniem ocenianej technologii ekspert wskazał możliwość zbyt późnego wprowadzenia leczenia nityzynonem, co zwiększa ryzyko hepatoblastomy. Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspert wskazał natomiast, iż leczenie to dostępne jest w ramach importu docelowego i programu lekowego.

W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej „udział preparatu specjalistycznego w leczeniu pacjentów z tyrozynemią typu I jest niezbędny i wpływa bezpośrednio na efekty leczenia". Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia chorób objętych zleceniem MZ ekspertka wskazała „nietolerancję smaku preparatu (wymioty), zbyt dużą objętość preparatu w zalecanej dziennej dawce, uciążliwość w przygotowaniu preparatu, konieczność odmierzania proszku i przygotowania roztworu, błędy w realizacji zalecanej dawki".

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 23.07.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (http://www.g-i-n.net/);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com/);
- National Institute for Health and Care Excellence (http://guidance.nice.org.uk/CG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (https://kce.fgov.be/);
- National Health and Medical Research Council (https://nhmrc.gov.au/);
- New Zealand Guidelines Group (https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/newzealand-guidelines-group);
- National Organization for Rare Disorders (https://rarediseases.org/rare-diseases/tyrosinemia-type-1/);
- Orphanet Journal of Rare Diseases (https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-8);
- National Center for Advancing Translation Science, Genetic and Rare Diseases Information Center (https://rarediseases.info.nih.gov/diseases)
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
    - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (https://ptd.org.pl/)
    - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci, PTDK (http://www.ptzkd.org/new/)
    - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, http://www.espghan.org/ - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
    - ESPEN (https://www.espen.org/guidelineshome/espen-guidelines)
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
    - Mitochondrial Medicine Society (MMS), http://www.mitosoc.org/
    - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp
    - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), https://gmdi.org/Members/Clinical-PracticeTools/Nutrition-Guidelines

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych: Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów z Europy i Kanady (De Laeta 2013), Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów z Europy i Kanady (Chinsky 2017), Narodowej Organizacjii ds. Chorób Rzadkich NORD oraz Narodowego Instytutu Zdrowia w USA (NIH/GARD 2017).

Odnalezione wytyczne rekomendują natychmiastowe wprowadzenie diety z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny oraz leczenie nityzynonem po potwierdzeniu tyrozynemi typu I. W przypadku słabej odpowiedzi na leczenie należy modyfikować dawki nityzynonu. W przypadku późnej diagnozy lub następującego z czasem pogorszenia stanu wątroby należy wykonać przeszczep wątroby. Wytyczne europejskiej i kanadyjskiej grupy specjalistów (de Laet 2013) zalecają również stosowanie suplementów aminokwasowych wolnych od fenyloalaniny i tyrozyny w diecie pacjentów z podwyższonym stężeniem tyrozyny w osoczu.

Jedynie rekomendacje Narodowego Instytutu Zdrowia w USA (NIH/GARD 2017) odnoszą się do leczenia tyrozynemii typu II i jako podstawową terapię wymieniają ograniczenie fenyloalaniny i tyrozyny w diecie. Dieta ta zazwyczaj prowadzi do obniżenia poziomu tyrozyny we krwi, powodując szybkie ustąpienie objawów skórnych i ocznych. Jednak jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (rozwój umysłowy) pozostaje niejasny. W niektórych przypadkach zmiany skórne można leczyć doustnymi retinoidami.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
De Laeta 2013 **(Europa, Kanada)**	**Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów z Europy i Kanady w zakresie zaleceń dotyczących postępowania w tyrozynemii typu I** Po zdiagnozowaniu tyrozynemii typu I oraz u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną chorobą wątroby należy **natychmiast wprowadzić dietę eliminacyjną oraz leczenie nityzynonem** (należy zrobić to szybko, aby zapobiec dalszemu uszkodzeniu wątroby i nerek oraz uniknąć potencjalnie poważnych pow kłań, takich jak krwotok; zmniejsza się także ryzyko powikłań odległych). W przypadku podwyższonego stężenia tyrozyny w osoczu **należy zastosować dietę wysokoenergetyczną z suplementacją mieszanką aminokwasów bez fenyloalaniny i tyrozyny** (0,5-1,0 g/kg/dobę). Naturalne źródła białka należy wprowadzić wcześnie, a na pewno w momencie obniżenia stężenia tyrozyny w osoczu. Jeśli początkowo stężenie tyrozyny w osoczu jest prawidłowe lub tylko nieznacznie podwyższone, należy stosować naturalne źródła białka. Do czasu wykluczenia galaktozemii i fruktozemii należy wykluczyć fruktozę i galaktozę. Dieta o niskiej zawartości tyrozyny i niskiej zawartości fenyloalaniny musi być kontynuowana przez cały czas i powinna być dokładnie nadzorowana przez lekarza.
	Siła rekomendacji: brak *Konflikt interesów: nie podano informacji* *Źródło finansowania: Swedish Orphan Biovitrum*
Chinsky 2017 **(Stany Zjednoczone, Kanada)**	**Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów z Europy i Kanady w zakresie zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia tyrozynemii typu I** **Terapię nityzynonem (NTBC) wraz z dietą eliminacyjną należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu tyrozynemii typu I.** [B] Pacjent powinien rozpocząć leczenie nityzynonem w dawce 1 mg/kg/dobę. [D] Pacjent powinien ograniczyć spożycie tyrozyny w diecie, aby utrzymać jej stężenie w osoczu na poziomie 200–600 µmol / l. [C] Należy dostosować spożycie fenyloalaniny tak, aby utrzymać jej stężenie w osoczu w normie. W razie potrzeby należy zastosować suplementację w postaci nienaruszonego białka lub fenyloalaniny. [D] Zalecana jest odpowiednia dla wieku dzienna ilość witamin i składn ków mineralnych, aby wspierać rozwój dzieci i utrzymać zdrowie dorosłych. [C]
	Siła rekomendacji i jakość dowodów: jakość dowodów w oparciu o kryteria jakości dowodów zaproponowane przez Amerykańską Akademię Pediatrii: A – dobrze zaprojektowane RCT lub badania diagnostyczne na odpowiednich populacjach, B – RCT lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami i spójne dowody z badań obserwacyjnych, C – badania obserwacyjne (kliniczno-kontrolne i kohortowe), D – opinia eksperta, opisy przypadków *Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów* *Źródło finansowania: Health Resources and Services Administration (HRSA), grant H46MC24090 oraz grant edukacyjny uzyskany od SERGG (Southeastern Regional Genetics Group) oraz grant od Swedish Orphan Biovitrum*
Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich NORD (dostęp 23.07.2020) (USA)	U dzieci ze zdiagnozowaną **tyrozynemią typu I należy jak najszybciej zastosować dietę z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny oraz terapię nityzynonem**. Zachowanie ścisłej diety i stosowanie specjalnej żywności medycznej zalecane jest do końca życia. Dieta niskobiałkowa z ograniczoną ilością fenyloalaniny i tyrozyny zastosowana u niektórych niemowląt z tyrozynemią typu I pozwolila uzyskać zadawalające efekty terapeutyczne. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie zalecanej diety nie wyklucza progresji choroby prowadzącej do marskości i niewydolności wątroby oraz wystąpienia nowotworu wątroby. W przypadku niemowląt z tyrozynemią typu I, u których rozwinęła się schyłkowa niewydolność wątroby w momencie postawienia diagnozy, u których stwierdzono nowotwór wątroby lub nie reagują na leczenie nityzynonem, może być konieczne przeszczepienie wątroby. U niektórych dzieci przeszczep wątroby wpływa na poprawę czynności nerek.
	Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak *Konflikt interesów: nie podano informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
NIH/GARD 2017 (USA)	**Zalecenia terapeutyczne w tyrozynemii typu I:** Osoby z rozpoznaną tyrozynemią typu I muszą stosować dietę eliminującą tyrozynę i fenyloalaninę przez całe życie. Należy również rozpocząć terapię nityzynonem natychmiast po zdiagnozowaniu tyrozynemi typu I. U osób z zaawansowaną chorobą wątroby przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać przeszczep. **Zalecenia terapeutyczne w tyrozynemii typu II:** Postępowanie terapeutyczne w przypadku tyrozynemii typu 2 polega na ograniczeniu fenyloalaniny i tyrozyny w diecie. Dieta ta zazwyczaj obniża poziom tyrozyny we krwi, powodując szybkie ustąpienie objawów skórnych i ocznych. Jednak jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (rozwój umysłowy) pozostaje niejasny. W niektórych przypadkach zmiany skórne można leczyć doustnymi retinoidami.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak *Konflikt interesów: nie podano informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach: tyrozynemia typu I oraz tyrozynemia typu II przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

• Wielka Brytania - http://www.nice.org.uk/
• Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
• Walia – http://www.awmsg.org/
• Irlandia – http://www.ncpe.ie/
• Kanada – http://www.cadth.ca/
• Francja – http://www.has-sante.fr/
• Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
• Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
• Australia – http://www.health.gov.au
• Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „TYR Anamix", „TYR Anamix Junior", „TYR Anamix Junior LQ", TYR Anamix Infant", „tyrosine free formula".

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację PHARMAC 2013 dotyczącą stosowania preparatów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant we wskazaniach: homocystynuria, choroba syropu klonowego, fenyloketonuria, acyduria glutarowa, kwasica izowalerianowa, kwasica propionowa, kwasica metylomalonowa, tyrozynemia, zaburzenia cyklu mocznikowego, adrenoleukodystrofia, a także u pacjentów z rozpoznaną padaczką jako uzupełnienie diety ketogenicznej.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 17.07.2020 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni cierpiący na: • tyrozynemię typu I • tyrozynemię typu II	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	• Tyrozynemia typu I: produkty TYR Anamix Junior, TYR Anamix LQ, TYR Anamix Infant w połączeniu z nityzynonem • Tyrozynemia typu II: produkty TYR Anamix Junior, TYR Anamix LQ, TYR Anamix Infant W przypadku braku odnalezienia dowodów na skuteczność powyższych produktów zdecydowano o włączeniu badań, w których stosowano inne formulacje z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny, lub dietę z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	• Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań klinicznych kontrolowanych, nierandomizowanych oraz badań obserwacyjnych. W przypadku odnalezienia badań z wyższego poziomu dowodów naukowych, do analizy nie włączano dowodów niższej jakości.	Publikacje poglądowe, przeglądy niesystematyczne oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	Listy, abstrakty oraz postery konferencyjne.

Należy zauważyć, iż od 1992 r. standard w terapii tyrozynemii typu I stanowi nityzynon (NTBC), który jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2)" od 2015 r. Nityzynon (NTBC) stanowi silny inhibitor dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogronianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetooctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny, przez co zapobiega tworzeniu się toksycznych metabolitów: bursztynyloacetonu i bursztynyloacetooctanu, a tym samym w znacznym stopniu poprawia rokowanie pacjentów. Niemniej konsekwencją hamowania 4HPPD jest wzrost stężenia tyrozyny, co wpływa na konieczność stosowania przez pacjentów diety ubogiej w tyrozynę i fenyloalaninę. Biorąc pod uwagę powyższe wyszukiwanie dowodów dotyczących terapii tyrozynemii typu I ograniczono do badań, w których dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny była stosowana w połączeniu z nityzynonem.

W związku z faktem, iż w 2015 r. ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Orfadin (nityzynon), stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny, w ramach niniejszego raportu w sposób skrótowy przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski płynące z opracowania AOTMiT-OT-4351-34/2015. Natomiast wyszukiwanie dowodów naukowych prowadzono od daty odcięcia w 2015 r. Założono włączanie dowodów o jakości nie niższej niż dowody z wyższych poziomów dowodów naukowych włączonych do analizy z 2015 r.

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktów TYR Anamix we wskazaniu tyrozynemia typu I, natomiast w przypadku tyrozynemi typu II odnaleziono jedynie 1 opis przypadku. Tym samym zdecydowano o włączaniu do analizy badań, w których stosowano dietę o ograniczonej zawartości fenyloalaniny i tyrozyny lub inne mieszanki o ograniczonej zawartości powyższych aminokwasów.

W przypadku tyrozynemii typu I zaprezentowano w sposób skrótowy wyniki analizy przeprowadzonej w 2015 r. Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla daty odcięcia od 2015 r. nie odnaleziono badań ze zbliżonych poziomów dowodów naukowych do głównych badań włączonych do analizy z 2015 r., w ramach niniejszej analizy odstąpiono od prezentacji odnalezionych badań.

Skrótową charakterystykę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa diety bądź formulacji o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny we wskazaniu tyrozynemia typu II zaprezentowano w rozdziale 6.4.

6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- odnaleziono tylko jeden opis przypadku, w którym pacjent z rozpoznaniem tyrozynemii typu II otrzymywał produkt TYR Anamix, w pozostałych badaniach u pacjentów stosowano dietę z ograniczoną zawartości tyrozyny i fenyloalaniny lub inne niż TYR Anamix mieszanki
- analiza skuteczności diety eliminacyjnej z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny w tyrozynemii typu II oparta jest jedynie na opisach i seriach przypadków, co może być wynikiem rzadkości schorzenia
- w opisach i seriach przypadków dotyczących wskazania tyrozynemia typu II nie przedstawiono informacji w zakresie bezpieczeństwa stosowanych interwencji
- w przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania z 2015 r. dla tyrozynemii typu I nie odnaleziono badań z podobnego lub wyższego poziomu wiarygodności do badań włączonych do AWA z 2015 r.

Ocena jakości badań dotyczących leczenia tyrozynemii typu I opublikowanych przed 2015 r. przytoczonych w niniejszej analizie przeprowadzono w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4351-34/2015.

6.4. Wyniki

6.4.1. Analiza skuteczności

TYROZYNEMIA TYPU I

Wyniki przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku Orfadin (nityzynon) AOTMiT-OT-4351-34/2015

Do przeglądu systematycznego włączono 1 nierandomizowane badanie Larochelle 2012, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny oraz jednoramienne badanie NTBC, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Ponadto do analizy włączono 8 nierandomizowanych, retrospektywnych badań obserwacyjnych, 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oraz 40 opisów przypadków.

Dowody o wyższym poziomie wiarygodności

W badaniu **Larochelle 2012** pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I urodzeni pomiędzy lutym 1984 r. a lutym 1994 r. byli obserwowani do momentu wykonania przeszczepu wątroby bądź zgonu lub do 1 sierpnia 2009 r. Populacja obejmowała 78 pacjentów, spośród których 24 pacjentów rozpoczęło leczenie wcześnie, 26, którzy rozpoczęli leczenie po 30. r.ż. i 28 pacjentów, którzy nigdy nie byli leczeni (historyczna grupa kontrolna).

Na podstawie wyników analizy przeprowadzonej w badaniu wykazano, 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.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą 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, wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego i późnego leczenia łącznie z nigdy nieleczoną nityzynonem.

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,001$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przeszczepu wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, wczesnego leczenia z grupą późnego leczenia nityzynonem.

Badanie o akronimie **NBTC** prowadzone było w dwóch fazach: głównej i uzupełniającej. Do fazy głównej badania włączono 207 pacjentów < 6 mies. życia, których obserwowano od 0,1 mies. do 78 mies. (mediana 22,2 mies.), natomiast do fazy uzupełniającej włączono 250 pacjentów <6 mies. życia. W fazie uzupełniającej podzielono pacjentów na grupy w zależności od stosowanej dawki nityzynonu.

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania NTBC wykazała, że:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po:
  - 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC wyniosło ogółem: 96%, 96%, 93%
  - 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC wyniosło ogółem: 94%, 94%, 94%
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po:
  - 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 88%, 84%, 78%
  - 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 84%, 79%, 75%
- prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgon po przerwaniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 96%, 93%, 90%
- prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 9%, 9%, 9%
- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 94%, 94%, 92%
- prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem – faza główna badania NTBC ogółem: 3%, 5%, 11%
- prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 98%, 94%, 91%
- prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfirycznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem – faza uzupełniająca badania NTBC ogółem: 100%, 99%, 95%.

Do przeglądu w 2015 r. włączono również 5 opracowań wtórnych (1 przegląd systematyczny i 4 raporty oceny technologii medycznych) dotyczących efektywności klinicznej nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1).

We wszystkich 5 opracowaniach wykazano, iż terapia oparta na nityzynonie stosowanym wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny zwiększa:

- prawdopodobieństwa przeżycia po 2, 4 i 6 latach leczenia
- prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczność wykonania przeszczepu wątroby po 2, 4 i 6 latach leczenia

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

Wszystkie opracowania oparte były na badaniu o akronimie NTBC.

Badania prospektywne

W badaniach prospektywnych o niższej wiarygodności oceniano m.in. wpływ poziomu tyrozyny na rozwój psychomotoryczny, w tym rozwój mentalny pacjentów. W badaniu Pohorecka 2010 wykazano, iż zaburzenia uwagi jakie 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 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. W badaniu Thimm 2011 wykazano, iż w grupie 7 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią 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 Bendadi 2009 wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnienia mentalnego w populacji pacjentów podanych terapii nityzynonem w porównaniu do osób zdrowych.

Badania retrospektywne

Na podstawie danych zawartych w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych 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, kardiomiopatii, kryzysu porfirycznego. Nityzynon nie eliminuje w 100% tych zdarzeń, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się w momencie rozwoju ostrej niewydolności lub marskości wątroby. Również w odnalezionych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych analizowano kwestie rozwoju psychomotorycznego pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemię typu I poddanych terapii nityzynonem oraz diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. W badaniach stwierdzano niższy poziom inteligencji u części pacjentów i problemy w uczeniu się. Niemniej należy wskazać na niską liczebność populacji włączanych do badań (10-23 osoby).

Opisy przypadków

Odnalezione opisy przypadków potwierdziły wyniki skuteczności klinicznej nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny przedstawione w analizie głównej analizy klinicznej z 2015 r. oraz odnalezionych prospektywnych i retrospektywnych badaniach obserwacyjnych.

TYROZYNEMIA TYPU II

Do przeglądu systematycznego włączono 37 publikacji – opisy/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów do 18 r.ż. diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny (monoterapia), w tym specjalnych preparatów dietetycznych. Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 65 pacjentów. Niezależnie od wieku, u wszystkich pacjentów, u których występowały zmiany skórne i objawy oczne tyrozynemii typu II, raportowano ich ustąpienie lub znaczącą poprawę po wdrożeniu leczenia dietetycznego. Rozwój psychomotoryczny pacjentów był zróżnicowany, niemniej w badaniach wskazywano na korelację wczesnej diagnostyki i rozpoczęcia leczenia na uzyskiwane wyniki.

Dane dotyczące zastosowania produktów TYR Anamix raportowano u jednego pacjenta w doniesieniu Quintana 2017. Po zdiagnozowaniu (wiek 18 dni) zastosowano produkt TYR Anamix Infant (Nutricia). Natomiast w wieku 3 lat pacjent stosował już dietę niskobiałkową w połączeniu z produktem TYR Anamix Junior. Obserwowano prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.

Tabela 4. Tyrozynemia typu II - wyniki analizy klinicznej na podstawie włączonych opisów/ serii przypadków

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
1.	Goldsmith 1973	1	1,5 roku	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny w połączeniu ze specjalnym preparatem dietetycznym - Mead Johnson 3200 AB diet	bd	Ustąpienie objawów ocznych oraz objawów skórnych po 2 - 3 tygodniach od rozpoczęcia stosowania diety.
2.	Zaleski 1973	1	13 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	ok. 2 lata	Ustąpienie zmian skórnych. W skutek nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych następował nawrót objawów.
3.	Bienfang 1976	1	15 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	2 lata	Ustąpienie objawów ocznych oraz objawów skórnych. Nie obserwowano nawrotu objawów w ciągu 2 lat obserwacji.
4.	Goldsmith 1976	1	1 rok	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny (preparat Mead Johnson 3200 AB diet)	ok. 7 mies.	Ustąpienie zmian skórnych oraz złagodzenie objawów ocznych 6 tyg. po rozpoczęciu leczenia. Prawidłowy rozwój psychiczny i fizyczny oraz brak objawów tyrozynemii raportowano po upływie 6,5 mies.
5.	Charlton 1981	3	8, 11 mies., 9 lat	Dieta z zastosowaniem środka dietetycznego bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (Mead Johnson 3200 AB).	ok. 1-2 lata	Ustąpienie zmian w rogówce oraz fotofobii. Nie raportowano objawów upośledzenia umysłowego.
6.	Rehak 1981	3[#]	19, 15, 10 lat[$]	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	1,5 roku	Ustąpienie zmian skórnych oraz brak nawrotu ciągu 1,5 roku obserwacji. Po 12. mies. od rozpoczęcia leczenia raportowano normalny poziom tyrozyny u wszystkich pacjentów.
7.	Machino 1983	1	2 lata 8 mies.	Dieta niskobiałkowa (jedzenia naturalne) w połączeniu ze specjalnym preparatem dietetycznym (mlekiem) bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Snow Brand Lp-14)	3 lata	Ustąpienie zmian skórnych po rozpoczęciu leczenia. W ciągu 3 - letniego okresu obserwacji raportowano kontrolę objawów choroby oraz prawidłowy rozwój (fizyczny i psychiczny).
8.	Andersson 1984	1	1 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	5 lat	Obniżenie poziomu tyrozyny 3-4 dni po rozpoczęciu leczenia. W skutek nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych objawy nawracały. Normalizacja następowała po ponownym wdrożeniu diety. W wieku pięciu lat pacjent osiągnął rozwój dziecka 4-letniego, wykazując zrównoważony profil. Nie obserwowano zmian skórnych i ocznych.
9.	Driscoll 1988	1	1 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny: preparaty dietetyczne - Tyr I (Milupa, Darien, Conn) i MJ80056 (Mead Johnson). Dodatkowo podano płyn glukozowo-elektrolitowy.	6 mies.	Obniżenie poziomu tyrozyny 24 godziny po rozpoczęciu leczenia. Całkowite ustąpienie zmian w rogówce odnotowano po 6 dniach. W 7. mies. życia dziecka, raportowano prawidłowy rozwój oraz normalny poziom tyrozyny.
10.	Danks 1988	1	9 lat	Dieta niskobiałkowa w połączeniu ze specjalnym preparatem dietetycznym bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny - Albumaid XPT.	12 lat	Ustąpienie objawów ocznych po tygodniu od rozpoczęcia diety. Całkowity zan k zmian skórnych raportowano w okresie 5 mies. od wdrożenia diety. W kolejnych latach obserwacji raportowano prawidłowy rozwój (normalne postępy w nauce, zdolność do podjęcia pracy zawodowej). Zalecana dieta była stosowana przez okres 11 lat. W wieku 21 lat zalecenia ograniczono do diety niskobiałkowej, bez stosowania dodatkowych środków dietetycznych.

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
11.	Heidemann 1981	1	9 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	bd	Ustąpienie objawów ocznych po rozpoczęciu leczenia. Brak zaburzeń rozwoju.
12.	Fois 1986	9	40 dni, 4, 12, 9, 4 mies., 2, 4, 9, 6, lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	bd	Uzyskanie kontroli objawów choroby w przypadku stosowania diety. U większości pacjentów chorobę zdiagnozowano dość późno, w związku z tym brak jest możliwości oceny wpływu stosowania diety na rozwój neuromotoryczny..
13.	Rabinowitz 1995	1	2,5 roku	Dieta oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Maxamaid)	ok. 3,5 roku	Ustąpienie objawów ocznych, zmian skórnych oraz poprawa w jakości mówienia. W wieku 6 lat, po ok. 3,5 roku stosowania diety nie obserwowano zaburzeń mowy oraz nawrotów zmian skórnych i ocznych.
14.	Javadi 1996	2	8, 9 lat	Dieta niskobiałkowa (jedzenia naturalne) w połączeniu ze specjalnym preparatem dietetycznym (mlekiem) bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (Loflanac)	2 lata	Ustąpienie fotofobii, następnie redukcja zmian hiperkeratotycznych po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W skutek nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych następowało zaostrzenie objawów.
15.	Essa 1999, 1998	1[#]	7 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	1,5 mies.	Poprawa stanu klinicznego oraz ustąpienie zmian skórnych.
16.	Madan 2005	1	5 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	bd	Znacząca redukcja zmian w rogówce oraz zmian skórnych. Niemniej w ocenie zmian behawioralnych oraz trudności w nauce poprawa była niewielka.
17.	Rashed 2007	1	9 mies.	Dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200 AB)	bd	Ustąpienie objawów ocznych oraz normalizacja poziomu tyrozyny w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia.
18.	Mascai 2001	9	2 mies.- 8 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	6,5 lat (2-8)	Ustąpienie zmian w rogówce u wszystkich pacjentów (9/9) po rozpoczęciu leczenia. U 1/9 wystąpił nawrót objawów ocznych po zaprzestaniu stosowania diety. Zanik zmian skórnych raportowano u 5/5 pacjentów (wszyscy pacjenci, u których zmiany występowały w momencie diagnozy). Normalizację poziomu tyrozyny osiągnięto u 2/ 9 (22%) pacjentów. W okresie obserwacji u 7/9 pacjentów raportowano brak objawów choroby oraz prawidłowy rozwój. U pojedynczych pacjentów z brakiem kontroli diety obserwowano wystąpienie hiperkeratozy dłoniowo-podeszwowej oraz problemy z nauką.
19.	Aydin 2002	2	6 i 3,5 roku	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	1 mies.	Spadek poziomy tyrozyny. Po miesiącu od wprowadzenia diety raportowano również redukcję zmian skórnych oraz ustąpienie zapalenia spojówek.
20.	Val khani 2006	1	8 lat	Dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200 AB)	1 rok	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych. Pacjent bez objawów choroby po roku obserwacji.
21.	Tsai 2006	1	2 lata	Dieta oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*	ok. 1 mies.	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych.

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
22.	Janakiraman 2006	1	19 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	4 mies.	Całkowite ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych po 4 mies. okresu obserwacji.
23.	Viglizzo 2006	1	2 lata	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	1 mies.	Spadek poziomy tyrozyny, ustąpienie objawów ocznych oraz zmian skórnych w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia.
24.	Charfeddine 2006	4[#]	9, 8, 6 lat, 15 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	1-5 lat	Pacjent 1,2,3: Spadek poziomy tyrozyny, ustąpienie objawów ocznych po zastosowaniu leczenia. W skutek braku przestrzegania zaleceń dietetycznych nastąpił nawrót objawów. Pacjent 4: W wieku 2,5 lat raportowano poprawę w zakresie zmian ocznych oraz brak zmian skórnych. Obserwowano łagodne opóźnienie rozwoju.
25.	Gokhale 2007	1	5 mies.	Specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*	bd	Spadek poziomy tyrozyny oraz ustąpienie objawów ocznych.
26.	Meissner 2008	1	1 tydzień	Specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (Tyr-1-Mix)	3 lata	Spadek poziomu tyrozyny po wdrożeniu diety. Brak objawów w ciągu trzyletniego okresu obserwacji.
27.	Iskeleli 2011	1	15 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	1,5 mies.	Spadek poziomu tyrozyny po rozpoczęciu leczenia. Po okresie 1,5 miesiąca od wprowadzenia diety raportowano redukcję zmian skórnych oraz ustąpienie zmian w rogówce.
28.	Legarda 2011	1	14 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	ok. 2 lata	Spadek poziomy tyrozyny oraz ustąpienie objawów ocznych po rozpoczęciu leczenia. W wieku 3 lat i 9 mies. raportowano prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.
29.	Culic 2011	1	8 lat	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny.	ok. 10 lat	Normalizacja wyników EEG. Powolna redukcja objawów neurologicznych w okresie 2-4 tygodni. W wieku 19 lat podczas próby palec-nos pacjentka wykazuje niewielką asymetrię, ma lekkie objawy hipotoniczne a zdolności motoryczne są słabo rozwinięte jak na swój wiek. Niemniej pacjentka pozostaje w dobrym stanie klinicznym i uczęszcza do szkoły średniej o normalnym programie nauczania.
30.	Tekin 2011	1	11 lat	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	1,5 roku	Niemal całkowita redukcja zmian hiperkeratotycznych po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po 1,5 roku obserwacji nie obserwowano objawów choroby, z wyjątkiem krótkich okresów łagodnych zaostrzeń gdy nie przestrzegano zaleceń.
31.	Maji 2013	1	11 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	bd	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia.
32.	Bouyacoub 2013	2	2 lata, 9 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	bd	Ustąpienie objawów ocznych oraz zmian skórnych po rozpoczęciu leczenia dietetycznego.
33.	Gokey 2016	2	4 lata, 3 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny*	2 lata	Trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia obserwowano spadek poziomu tyrozyny oraz poprawę z zakresie zachowania. W ciągu drugiego roku obserwacji zalecenia dietetyczne nie zostały zachowane. Nastąpił wzrost poziomu tyrozyny. Nie obserwowano zmian skórnych i ocznych, niemniej rozwój intelektualny był opóźniony.

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
						U 3-mies. siostry raportowano spadek poziomu tyrozyny po 3 mies. od rozpoczęcia leczenia. Po dwóch latach obserwacji odnotowano brak zmian ocznych oraz prawidłowy rozwój intelektualny.
34.	Quintana 2017	3[#]	32 mies., 14 mies., 18 dni	Pacjent nr 1: Po zdiagnozowaniu: dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200 AB). W wieku 18 lat: dieta niskobiałkowa (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYROS 2 (Mead Johnson) i TYR Cooler 15 (Vitaflo International) Pacjent nr 2: Po zdiagnozowaniu: dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200 AB). W wieku 18 lat: dieta niskobiałkowa (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYROS 2 (Mead Johnson) Pacjent nr 3: Po zdiagnozowaniu: TYR Anamix Infant (Nutricia); w wieku 3 lat: dieta niskobiałkowa + TYR Anamix Jr	3-22 lata	Pacjent nr 1: Ustąpienie objawów skórnych i ocznych po rozpoczęciu leczenia. W wieku 11 lat raportowano problemy w zakresie zachowania i trudności w nauce, w zakresie których nastąpiła poprawa po zastosowaniu leczenia (metylofenidat). W wieku 18 lat brak jest objawów choroby. Pacjent 2: Po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych, brak objawów ocznych oraz prawidłowy rozwój psychomotoryczny. W wieku 23 lat odnotowano prawidłowy rozwój oraz brak nawrotów zmian skórnych. Pacjent 3: prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.
35.	Soares 2017	1	2 lata	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny.	16 mies.	Znacząca redukcja zmian hiperkeratotycznych po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po 16 mies. obserwacji nie raportowano objawów choroby.
36.	Martin 2020	1	2 lata	Dieta niskobiałkowa w połączeniu z preparatem dietetycznym bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*	bd	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych po wdrożeniu interwencji dietetycznych.

** podano wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia

^nie podano szczegółowego opisu interwencji dietetycznej

*nie podano nazwy zastosowanego produktu

[#]przedstawiono wyn ki dla pacjentów do 18 r.ż., dla których podano informacje o zastosowanym leczeniu

[$]w publikacji źródłowej wyniki przedstawiono w formie opisowej, łącznie dla wszystkich analizowanych pacjentów

Skróty: bd – brak danych

6.4.2. Analiza bezpieczeństwa

TYROZYNEMIA TYPU I

Wyniki przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku Orfadin (nityzynon) AOTMiT-OT-4351-34/2015

Badania z wyższego poziomu wiarygodności

W badaniu **Larochelle 2012** przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii ogółem dla całej populacji biorącej udział w badaniu. Odnotowano następujące działania niepożądane: 1 przypadek światłowstrętu oraz krystalizacji rogówki, 1 przypadek rozwoju bezobjawowej hipoglikemii ketotycznej i 12 przypadków bezobjawowego wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej ≥ 60 IU/l (średnia: 89 IU/l; zakres: 60-580 IU/l).

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wyników badania NTBC wykazała, że:

- z fazy głównej badania zrezygnowało ogółem 38 pacjentów, z których 22 poddało się przeszczepowi wątroby, natomiast 16 – zmarło
- w fazie uzupełniającej badania odnotowano ogółem 50 rezygnacji z badania, w tym 31 przeszczepów wątroby oraz 19 zgonów

W zakresie wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w fazie głównej badania jedynymi spodziewanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem nityzynonem były zaburzenia widzenia takie jak: zapalenia spojówek, rogówki, 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), zaburzenia skóry (6 pacjentów). W fazie uzupełniającej badania 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%).

Najczęściej raportowanym ciężkim działaniem niepożądanym była niewydolność wątroby. Ponadto w fazie głównej odnotowano 10 przypadków potwierdzonego diagnozą oraz 6 niepotwierdzonego badaniami rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego; doszło również do 7 przeszczepów wątroby. W fazie uzupełniającej stwierdzono 11 przypadków złośliwego nowotworu wątroby, 10 przeszczepów wątroby, 8 przypadków nowotworów wątroby oraz 4 przypadki marskości wątroby.

Nie wskazano, aby zdarzenia niepożądane były związane ze stosowaniem diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny.

Badania prospektywne

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny dokonanej na podstawie danych pochodzących z prospektywnych badań obserwacyjnych nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia ocznych oraz skórnych działań niepożądanych.

Badania retropsektywne

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych retrospektywnych badań obserwacyjnych wykazała występowanie takich działań niepożądanych jak: zgony związane z rozwojem ostrej niewydolności wątroby, nowotworu wątrobowo-komórkowego, wynikające z powikłań po wykonaniu przeszczepu wątroby; przeszczepy wątroby spowodowane zaburzeniami funkcjonowania wątroby; niewydolność wątroby; nowotwory wątrobowo-komórkowe; marskość wątroby; wtórne zaburzenia wyników testów laboratoryjnych; przemijające leukoneuropatie, trombocytopenie, czy przemijające oczne, bądź skórne działania niepożądane.

Opisy przypadków

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykonanej na podstawie odnalezionych opisów przypadków oprócz wniosków zgodnych z tymi uzyskanymi w badaniach o wyższej wiarygodności, stwierdzono, że oczne działania niepożądane związane są ze słabą odpowiedzią organizmu na zastosowaną dietę mającą na celu obniżenie poziomu tyrozyny w trakcie terapii nityzynonem w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

TYROZYNEMIA TYPU II

We włączonych opisach/seriach przypadków nie raportowano informacji o występowaniu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem dietetycznym.

6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Przy piśmie znak PLD.45340.560.2020.2.KW otrzymano informację od Ministerstwa Zdrowia, iż w latach 2016-2020 wydano łącznie 54 zgody na sprowadzenie produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant w ocenianych wskazaniach, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzając łącznie 756 opakowań (642 opakowania we wskazaniu tyrozynemia typu I oraz 114 opakowań we wskazaniu tyrozynemia typu II), na łączną kwotę netto (cena uwzględnia marżę hurtową) 1 377 457,25 PLN (dane pochodzą z Systemu Obsługi Importu Docelowego (SOID)).

W tym samym czasie we wskazaniu tyrozynemia typu I sprowadzono 172 opakowania produktów TYR Lophlex LQ, TYR Lophlex LQ 20, 419 opakowań produktów TYR Cooler 20, TYR Cooler 10 Red, TYR Cooler 20 Red, TYR Cooler 15 Red, 48 opakowań produktu TYR Express 20, 12 opakowań produktu TYR Sphere 20, 174 opakowania produktów Milupa TYR 3-Advanta, Milupa TYR 2-Secunda oraz 60 opakowań produktu Xphen TYR Maxamum na łączną kwotę netto 3 015 956,57 PLN.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLD.45340.1758.2020.KW w 2018 r. zrefundowano odpowiednio 45, 51 oraz 32 opakowania produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant w ocenianych wskazaniach na łączną kwotę 303 533,89 PLN.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym żywności specjalnego przeznaczenia medycznego we wskazaniach tyrozynemia typu I i II w latach 2016-2020

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]^	Średnia cena opakowania*
Tyrozynemia typu I					
TYR Anamix Junior proszek, 30 saszetek á 36 g	16	7	185	385 804,55	2 085,43
TYR Anamix Junior LQ płyn, 36 butelek á 125 m	20	6	181	364 896,00	2 016,00
TYR Anamix Infant proszek, puszka á 400 g	14	2	276	425 020,68	1 539,93
TYR Lophlex LQ płyn, 30 saszetek á 125 ml	3	3	15	50 400,00	3 360,00
TYR Lophlex LQ 20 płyn, 30 saszetek á 125 ml	12	6	156	634 233,60	4 065,6
TYR Cooler 20 płyn, 30 saszetek á 174 ml	11	4	126	536 634,00	4 259,00
TYR Cooler 10 Red płyn, 30 saszetek á 87 ml	9	4	87	125 378,31	1 441,13
TYR Cooler 20 Red płyn, 30 saszetek á 174 ml	17	8	159	933 966,00	5 874,00
TYR Cooler 15 Red płyn, 30 saszetek á 130 ml	4	4	47	86 522,30	1 840,9
TYR Gel żel, 30 saszetek á 24 g	2	1	12	6 582,12	548,51
TYR Express 20 proszek, 30 saszetek á 34 g	4	1	48	110 508,96	2 302,27
TYR Sphere 20	2	2	12	44 625,48	3 718,79

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]^	Średnia cena opakowania*
proszek, 30 saszetek á 35 g					
Milupa TYR 3-Advanta proszek, puszka á 500 g	4	2	80	157 600	1 970,00
Milupa TYR 2-Secunda proszek, puszka á 500 g	7	3	94	185 180	1 970,00
Xphen TYR Maxamum proszek, puszka á 500 g	3	1	60	144 325,80	2 405,43
Tyrozynemia typu II					
TYR Anamix Junior proszek, saszetki á 36 g	2	1	48	100 100,64	2 085,43
TYR Anamix Infant proszek, puszka á 400 g	2	2	66	101 635,38	1 539,93

^wg informacji uzyskanej z MZ kwota netto stanowi kwotę powiększoną o marżę hurtową
*dane z Systemu Obsługi Importu Docelowego (SOID), cena z uwzględnianiem marży hurtowej

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji ssspż, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W celu oszacowania rocznego kosztu dla płatnika publicznego w związku z refundacją produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozynemia typu I i II przyjęto następujące założenia:

- liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii 2 ekspertów oraz danych MZ za 2018 rok.
    - Tyrozynemia typu I
        - Wariant prawdopodobny – przyjęto liczebność populacji na podstawie danych MZ z 2018 r. Zgodnie z powyższymi danymi liczebność populacji pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy produktów TYR Anamix w analizowanych wskazaniach wyniosła 7 pacjentów (3 pacjentów uzyskało zgodę na refundację produktu TYR Anamix Junior, 3 pacjentów uzyskało zgodę na refundację produktu TYR Anamix Junior LQ i 1 pacjent na refundację produktu TYR Anamix Infant).
        - Wariant maksymalny – 15 pacjentów – według opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej. (opinie ekspertów w zakresie liczebności populacji pediatrycznej, kwalifikującej się do terapii była zbliżona, gdyż wg opinii dr n. med. Dariusza Rokickiego populacja docelowa wyniosłaby ok. 13 pacjentów (niemowlęta i dzieci)).
    - Tyrozynemia typu II – 1 pacjent zgodnie z opinią prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej i danymi MZ za 2018 r.
- udziały poszczególnych produktów stosowanych w tyrozynemii typu I przyjęto na podstawie danych MZ za 2018 r. (dla TYR Anamix Junior – 43% (został sprowadzony dla 3 pacjentów), dla TYR Anamix Junior LQ – 43% (sprowadzony dla 3 pacjentów), dla TYR Anamix Infant – 14% (sprowadzony dla 1 pacjenta).

  Prof. Jolanta Sykut-Cegielska określiła udziały produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant odpowiednio na 100%, 50% i 0%. Jednakże ze względu na dostępność rzeczywistych danych dotyczących udziału poszczególnych produktów udostępnionych przez MZ, nie przeprowadzono oszacowań z wykorzystaniem szacunków ekspertki.
- zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w obliczeniach uwzględniono cenę netto opakowania produktu TYR Anamix Junior wynoszącą 2 085,43 PLN, produktu TYR Anamix Junior LQ wynoszącą 2 016,00

PLN oraz produktu TYR Anamix Infant wynoszącą 1 539,93 PLN. Przyjęto, że ceny netto uwzględniają urzędową marża hurtową dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wydawanych w trybie, o którym mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji równą 10%, zgodnie z informacjami uzyskanymi z Ministerstwa Zdrowia.

W celu dokonania oszacowań kosztów dla płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianych produktów przyjęto, iż do ceny netto opakowań doliczono marżę detaliczną wskazaną dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji. Cena ta została pomniejszona o opłatę ryczałtową ponoszoną przez pacjenta w wysokości 3,20 PLN za opakowanie. Obliczone w ten sposób ceny detaliczne 1 opakowania produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant wynoszą odpowiednio 2 136,80 PLN, 2 066,50 PLN oraz 1 584,48 PLN.

Oszacowane na podstawie powyższych założeń średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z tyrozynemią typu I preparatami TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant wynoszą odpowiednio 32 051,97 PLN, 35 130,50 PLN, 50 703,33 PLN. Średni roczny koszt 51 283,15 PLN we wskazaniu tyrozynemia typu II (produktu TYR Anamix Junior).

Przy uwzględnieniu liczebności populacji i udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie danych MZ (7 pacjentów) refundacja analizowanych produktów we wskazaniu tyrozynemia typu I będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 252 250,74 PLN.

Przy uwzględnieniu wariantu maksymalnego liczebności populacji – 15 pacjentów (po zaokrągleniu liczebności pacjentów do wartości całkowitych liczebność populacji wynosi 16 osób) wydatki płatnika publicznego będą wyższe i wyniosą ok. 571 683,90 PLN.

Należy podkreślić, iż ze względu na stosowanie preparatów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant jako uzupełnienia diety dzieci w różnym wieku we wskazaniach tyrozynemia typu I i II, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie, przedstawione oszacowania mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami.

Tabela 6. Roczny koszt stosowania produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant z uwzględnieniem udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie opinii eksperta oraz danych MZ za 2018 r.

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta [PLN]*	Udział w rynku na podstawie danych MZ z 2018 r.	Średni roczny koszt terapii populacji docelowej [PLN]	
			Wariant prawdopodobny – 7 pacjentów	Wariant maksymalny – 15 pacjentów^
Tyrozynemia typu I				
TYR Anamix Junior proszek, 30 saszetek á 36 g	32 051,97	43%	96 155,90	224 363,80
TYR Anamix Junior LQ płyn, 30 saszetek á 125 ml	35 130,50	43%	105 391,50	245 913,50
TYR Anamix Infant proszek, puszka á 400 g	50 703,33	14%	50 703,33	101 406,70
Suma			**252 250,74**	**571 683,90**
Tyrozynemia typu II				
TYR Anamix Junior proszek, 30 saszetek á 36 g	51 283,15	100%	**51 283,15 (1 pacjent)**	

*cena z doliczoną marżą detaliczną wskazaną dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji, pomniejszona o opłatę ryczałtową ponoszoną przez pacjenta za opakowanie w wysokości 3,20 PLN.

^ze względu na konieczność zaokrąglenia liczby pacjentów do wartości całkowitych oszacowano koszt dla 16 pacjentów

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 22.05.2020 r., znak PLD.45341.560.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 22.05.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego:

- TYR Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g;
- TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml;
- TYR Anamix Infant, puszka 400 g;

we wskazaniach: tyrozynemia typu I, tyrozynemia typu II.

Produkty TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej Polskiej. Wskazane produkty są sprowadzane w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2019 r. poz. 1252, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Tyrozynemia typu I, ICD-10 E70.2, to dziedziczna, wrodzona wada katabolizmu tyrozyny, wynikająca z nieprawidłowej aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu (FAH). Charakteryzuje się postępującą chorobą wątroby, dysfunkcją kanalików nerkowych, przełomami podobnymi do porfirii. Szacuje się, że tyrozynemia typu I występuje z częstotliwością 1:100 000-1:120 000 urodzeń (w Polsce: <1:460 000). W Polsce do roku 2008 rozpoznano 20 przypadków. Nieleczona tyrozynemia typu I może prowadzić do uszkodzeń nerek i wątroby (pogorszenie ostre lub przewlekłe), osłabienia kości (opóźniony wzrost, krzywica), napadowych zaburzeń układu nerwowego oraz podwyższonego ryzyka raka wątrobowokomórkowego (ok. 37% u osób nieleczonych), a w konsekwencji do zgonu przed 10 rokiem życia.

Tyrozynemia typu 2, ICD-10 E70.2, to dziedziczna, wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się hipertyrozynemią z objawami oczno-skórnymi oraz w niektórych przypadkach niepełnosprawnością intelektualną. Objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Częstość występowania nie jest znana – w literaturze opisano mniej niż 150 przypadków. Szacuje się, że występuje rzadziej niż 1:250 000 urodzeń. Choroba jest bardziej rozpowszechniona w populacji arabskiej i śródziemnomorskiej.

Rekomendacje kliniczne

Odnalezione wytyczne europejskiej i kanadyjskiej grupy ekspertów (de Laet 2013), amerykańskich i kanadyjskich ekspertów (Chinsky 2017), Narodowej Organizacji ds. Chorób Rzadkich (NORD) oraz Narodowego Instytutu Zdrowia w USA (NIH/GARD 2017) rekomendują natychmiastowe wprowadzenie diety z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny oraz leczenie nityzynonem po potwierdzeniu tyrozynemi typu I. W przypadku słabej odpowiedzi na leczenie należy modyfikować dawki nityzynonu. W przypadku późnej diagnozy lub następującego z czasem pogorszenia stanu wątroby należy wykonać przeszczep wątroby. Wytyczne europejskiej i kanadyjskiej grupy specjalistów (de Laet 2013) u pacjentów z podwyższonym stężeniem tyrozyny w osoczu zalecają stosowanie suplementów aminokwasowych wolnych od fenyloalaniny i tyrozyny.

Jedynie rekomendacje Narodowego Instytutu Zdrowia w USA (NIH/GARD 2017) odnoszą się do leczenia tyrozynemii typu II i jako podstawową terapię wymieniają ograniczenie fenyloalaniny i tyrozyny w diecie. Dieta ta zazwyczaj prowadzi do obniżenia poziomu tyrozyny we krwi, powodując szybkie ustąpienie objawów skórnych i ocznych. Jednak jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (rozwój umysłowy) pozostaje niejasny. W niektórych przypadkach zmiany skórne można leczyć doustnymi retinoidami.

Alternatywne technologie medyczne

<u>Tyrozynemia typu I</u>

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu tyrozynemia typu I dr n. med. Dariusz Rokicki wymienił nityzynon, a także dietę z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny. Prof. Jolanta Sykut -Cegielska wymieniła inne formulacje o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny: TYR Lophlex LQ, TYR Gel, TYR Express, TYR Cooler, Milupa TYR 2 prima, Milupa TYR 2 secunda, Milupa TYR 3 advanta.

Wg danych MZ we wskazaniu tyrozynemia typu I sprowadzane są również: TYR Lophlex LQ, TYR Lophlex LQ 20, TYR Cooler 20, TYR Cooler 10 Red, TYR Cooler 20 Red, TYR Cooler 15 Red, TYR Gel, TYR Express 20, TYR Sphere 20, Milupa TYR 3 – Advanta, Milupa TYR 2 – Secunda, Xphen TYR Maxamum.

Należy zauważyć, iż produkt TYR Anamix Junior przeznaczony jest dla dzieci od 1. do 10 r.ż., TYR Anamix Junior LQ dla dzieci od 1 r.ż., a produkt TYR Anamix Infant dla niemowląt od urodzenia do 1. r.ż. oraz jako produkt uzupełniający dietę dla dzieci do 3 r.ż.

Inne produkty sprowadzane w ramach importu docelowego są przeznaczone dla starszych dzieci i dorosłych: Natomiast produkt TYR Gel jest wprawdzie przeznaczony dla dzieci od 1 r.ż., jednakże w odróżnieniu od analizowanych produktów nie zawiera tłuszczów.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty związane z przedziałem wiekowym, w jakim mogą być stosowane poszczególne preparaty oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż inne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z tyrozynemią typu I nie stanowią technologii alternatywnych dla preparatów TYR Anamix. Tym samym za komparator przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

Tyrozynemia typu II

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu tyrozynemia typu II dr n. med. Dariusz Rokicki wskazał konieczność stosowania diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, bez wskazania konkretnych preparatów. Prof. Jolanta Sykut-Cegielska nie wymieniła technologii stosowanych w tym wskazaniu.

Zgodnie z danymi MZ za lata 2016-2020 dotyczącymi importu docelowego produktów stosowanych we wskazaniu tyrozynemia typu II dla polskich pacjentów sprowadzane były jedynie produkty TYR Anamix Junior i TYR Anamix Infant dla pacjentów do 3 r.ż. W związku z powyższym dla analizowanych produktów we wskazaniu tyrozynemia typu II jako alternatywę przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktów TYR Anamix we wskazaniu tyrozynemia typu I, natomiast w przypadku tyrozynemi typu II odnaleziono jedynie 1 opis przypadku. Tym samym zdecydowano o włączaniu do analizy badań, w których stosowano dietę o ograniczonej zawartości fenyloalaniny i tyrozyny lub inne mieszanki o ograniczonej zawartości powyższych aminokwasów.

W przypadku tyrozynemii typu I zaprezentowano w sposób skrótowy wyniki analizy przeprowadzonej w 2015 r. Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla daty odcięcia od 2015 r. nie odnaleziono badań ze zbliżonych poziomów dowodów naukowych do głównych badań włączonych do analizy z 2015 r., w ramach niniejszej analizy odstąpiono od prezentacji odnalezionych badań.

Tyrozynemia typu I

Do przeglądu systematycznego włączono 1 nierandomizowane badanie Larochelle 2012, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego jako dieta zmniejszająca podaż tyrozyny i fenyloalaniny oraz jednoramienne badanie NTBC, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Ponadto do analizy włączono 8 nierandomizowanych, retrospektywnych badań obserwacyjnych, 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oraz 40 opisów przypadków.

Dane na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pochodzą z badań stosunkowo nisko ocenionych z punktu widzenia metodologii ich przeprowadzenia. Wyniki badań włączonych do analizy z 2015 r. wskazują na skuteczność nityzononu podawanego z dietą ubogą w tyrozynę i fenyloalaninę w zakresie wydłużenia przeżycia, zmniejszenia ilości powikłań, w tym nowotworu wątroby.

Działania niepożądane odnotowane podczas leczenia należały głównie do zaburzeń związanych z zaburzeniami krwi (trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, leukocytoza) oraz zaburzeń oka (zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka, zapalenie powiek). Większość tych działań niepożądanych może mieć związek z wysokim poziomem tyrozyny wynikającym ze złego odżywiania pacjenta.

Tyrozynemia typu II

Do przeglądu systematycznego włączono 37 publikacji – opisy/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów do 18 r.ż. diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny (monoterapia), w tym specjalnych preparatów dietetycznych. Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 65 pacjentów. Niezależnie

od wieku, u wszystkich pacjentów, u których występowały zmiany skórne i objawy oczne tyrozynemii typu II, raportowano ich ustąpienie lub znaczącą poprawę po wdrożeniu leczenia dietetycznego. Rozwój psychomotoryczny pacjentów był zróżnicowany, niemniej w badaniach wskazywano na korelację wczesnej diagnostyki i rozpoczęcia leczenia na uzyskiwane wyniki.

We włączonych opisach/seriach przypadków nie raportowano informacji o występowaniu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem dietetycznym.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację PHARMAC 2013 dotyczącą stosowania preparatów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant w różnych wskazaniach, w tym w tyrozynemii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W latach 2016-2020 wydano łącznie 54 zgody na sprowadzenie produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant w ocenianych wskazaniach, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzając łącznie 756 opakowań (642 opakowania we wskazaniu tyrozynemia typu I oraz 114 opakowań we wskazaniu tyrozynemia typu II), na łączną kwotę netto 1 377 457,25 PLN.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ średnia cena netto 1 opakowania preparatu TYR Anamix Junior sprowadzanego w latach 2016-2020 wynosiła 2085,43 PLN, tożsama cena preparatu TYR Anamix Junior LQ wynosiła 2016 PLN, a preparatu TYR Anamix Infant 1 539,93 PLN.

Oszacowane na podstawie powyższych założeń średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z tyrozynemią typu I preparatami TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant wynoszą odpowiednio 32 051,97 PLN, 35 130,50 PLN, 50 703,33 PLN. Średni roczny koszt 51 283,15 PLN we wskazaniu tyrozynemia typu II (produktu TYR Anamix Junior).

Przy uwzględnieniu liczebności populacji i udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie danych MZ (7 pacjentów) refundacja analizowanych produktów we wskazaniu tyrozynemia typu I będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 252 250,74 PLN.

Przy uwzględnieniu wariantu maksymalnego liczebności populacji – 15 pacjentów (po zaokrągleniu liczebności pacjentów do wartości całkowitych liczebność populacji wynosi 16 osób) wydatki płatnika publicznego będą wyższe i wyniosą ok. 571 683,90 PLN.

9. Źródła

Badania pierwotne	
Andersson 1984	Andersson, S., Nemeth, A., Ohisalo, J. et al. Persistent Tyrosinemia Associated with Low Activity of Tyrosine Aminotransferase. Pediatr Res 18, 675–678 (1984).
Aydin 2003	Aydin OF, Zorlu P, Kunak B, Tezic T, Eken A: Two siblings with tyrosinaemia type 2. Eur J Pediatr 2003; 162(2):81-83.
Bouyacoub 2013	Bouyacoub Y, Zr bi H, Azzouz H, et al. Novel and recurrent mutations in the TAT gene in Tunisian families affected with Richner-Hanhart syndrome. Gene. 2013;529(1):45-49.
Charfeddine 2006	Charfeddine C, Monastiri K, Mokni M, et al. Clinical and mutational investigations of tyrosinemia type II in Northern Tunisia: identification and structural characterization of two novel TAT mutations. Mol Genet Metab. 2006;88:184-191.
Charlton 1981	Charlton KH: Pseudodendritic keratitis and systemic tyrosinemia. Ophthalmology 1981; 88(4):355-360.
Culic 2011	Culic V, Betz RC, Refke M, Fumic K, Pavelic J. Tyrosinemia type II (Richner-Hanhart syndrome): a new mutation in the TAT gene. Eur J Med Genet. 2011;54(3):205-208
Danks 1988	Danks DM, Callan NJ. Palmoplantar keratoderma with normal intelligence in tyrosinaemia II. Australas J Dermatol. 1988;29(2):107-109.
Driscoll 1988	Driscoll DJ, Jabs EW, Alcorn D, Maumenee IH, Brusilow SW, Valle D. Corneal tyrosine crystals in transient neonatal tyrosinemia. J Pediatr. 1988;113(1 Pt 1):91-93
Essa 1998	Al-Essa M, Rashed M, Ozand PT. Tyrosinemia type II: Report of the first four cases in Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 1998;18(5):466-468
Essa 1999	al-Essa MA, Rashed MS, Ozand PT: Tyrosinaemia type II: an easily diagnosed metabolic disorder with a rewarding therapeutic response. East Mediterr Health J 1999; 5(6):1204-1207.
Fois 1986	Fois A, Borgogni P, Cioni M, Molinelli M, Frezzotti R, et al (1986) Presentation of the data of the Italian registry of oculocutaneous tyrosinemia. J Inherit Metab Dis 9:262
Gokay 2016	Gokay S, Kendirci M, Ustkoyuncu PS, Kardas F, Bayram AK, Per H, PoyrazoÄźlu HG: Tyrosinemia type II: Novel mutations in TAT in a boy with unusual presentation. Pediatr Int 2016; 58(10):1069-1072.
Gokhale 2007	Gokhale Nikhil S, Dherai Alpa J, Desai Haresh, Ashavaid T F, Unusual dendritic keratitis, Indian Journal of Ophthalmology 55(1):57-9 · March 2007
Goldsmith 1973	Goldsmith LA, Kang E, Bienfang DC, Jimbow K, Gerald P, Baden HP. Tyrosinemia with plantar and palmar keratosis and keratitis. J Pediatr. 1973;83(5):798-805.
Goldsmith 1979	Goldsmith LA: Hepatic enzymes of tyrosine metabolism in tyrosinemia II. Journal of Investigative Dermatology 1979; 73(6):530-532.
Heidemann 1981	Heidemann DG, Dunn SP, Bawle EV, Shepherd DM. Early diagnosis of tyrosinemia type II. Am J Ophthalmol. 1989;107(5):559-560.
Hühn 1998	Hühn R, Stoermer H, Klingele B, et al. Novel and recurrent tyrosine aminotransferase gene mutations in tyrosinemia type II. Hum Genet. 1998;102:305-313
Iskeleli 2011	Iskeleli G, Bilgeç MD, Arici C, Atalay E, Oğreden T, Aydin A. Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II): a case report of delayed diagnosis with pseudodendritic corneal lesion. Turk J Pediatr. 2011;53(6):692-694.
Janakiraman 2006	Janakiraman L, Sathiyasekaran M, Deenadayalan M, Ganesh R, Mahesh U. Richner Hanhart syndrome. Indian Journal of Pediatrics. 2006 Feb; 73(2): 161-2
Javadi 1996	Javadi MA: Two cases of tyrosinemia type II, and its rare occurrence in two brothers. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran 1996; 10(2):169-173.
Legarda 2011	Legarda M, Wlodarczyk K, Lage S, et al. A large TAT deletion in a tyrosinaemia type II patient. Mol Genet Metab. 2011;104(3):407-409.
Macsai 2001	Macsai MS: Tyrosinemia type II: Nine cases of ocular signs and symptoms. American Journal of Ophthalmology 2001; 132(4):522-527.
Madan 2005	Madan V, Gupta U. Tyrosinaemia type II with diffuse plantar keratoderma and self-mutilation. Clin Exp Dermatol. 2006;31(1):54-56.
Maji 2013	Maji, B., Dhar, S., Ghosh, A. and Basu, S., 2013. Richner-Hanhart Syndrome: A case report of an 11 month old female. Sri Lanka Journal of Child Health, 42(4), pp.224–225
Martin 2020	Martin GC, de Lonlay P, Chapron T, Cochereau I, Caputo G, Gabison E. Bilateral dendriform ulcer leading to an early diagnosis of tyrosinemia type 2. J AAPOS. 2020;24(2):120-122
Meissner 2008	Meissner T, Betz RC, Pasternack SM, et al. Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. Pediatr Dermatol. 2008;25(3):378-380.

Quintana 2017	Peña-Quintana L, Scherer G, Curbelo-Estévez ML, et al. Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation. Clin Genet. 2017;92(3):306-317.
Rabinowitz 1995	Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE, Mazur A, Kaplan P. Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. J Pediatr. 1995;126(2):266-269.
Rashed 2007	Al-Rashed WA, Kalantan HA, Al-Ahmadi AS. Bilateral pseudodendritic keratitis: A presentation of tyrosinemia type II. Middle East Afr J Ophthalmol, 2007;14:73-5.
Rehak 1981	Rehak A: Richner-Hanhart syndrome (tyrosinaemia-II) (report of four cases without ocular involvement). British Journal of Dermatology 1981; 104(4):469-475.
Soares 2017	Soares DC, Stroparo MN, Lian YC, et al. Herpetiform keratitis and palmoplantar hyperkeratosis: warning signs for Richner-Hanhart syndrome. J Inherit Metab Dis. 2017;40(3):461-462.
Tekin 2011	Tekin B, Yucelten D, Zeybek CA, et al. Oculocutaneous tyrosinemia: A case report with delayed diagnosis and excellent response to dietary modification. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015;81(3):303-305
Tsai 2006	Tsai CP, Lin PY, Lee NC, Niu DM, Lee SM, Hsu WM. Corneal lesion as the initial manifestation of tyrosinemia type II. J Chin Med Assoc. 2006;69(6):286-288.
Valikhani 2006	Val khani M, Akhyani M, Jafari AK, Barzegari M, Toosi S. Oculocutaneous tyrosinaemia or tyrosinaemia type 2: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(5):591-594.
Viglizzo 2006	Viglizzo GM, Occella C, Bleidl D, Rongioletti F: Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia II): early diagnosis of an incomplete presentation with unusual findings. Pediatr Dermatol 2006; 23(3):259-261.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Chinsky 2017	Chinsky J. M. et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations, August 2017. doi:10.1038/gim.2017.101
De Laet 2013	De Laet C. et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1, 2013, Orphanet Journal of Rare Diseases, doi: 10.1186/1750-1172-8-8
NIH/GARD 2017	National Center for Advancing Translation Science, Genetic and Rare Diseases Information Center, Tyrosinemia type 1, Tyrosinemia type 2, https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3105/tyrosinemia-type-2, https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2658/tyrosinemia-type-1
NORD	Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich – NORD, Tyrosinemia Type 1, https://rarediseases.org/rare-diseases/tyrosinemia-type-1/ (dostęp 23.07.2020)
PHARMAC 2013	Pharmaceutical Management Agency, Funding decisions relating to hospital pharmaceuticals, 05.2013, https://www.pharmac.govt.nz/assets/notification-2013-05-16-hospital-a-z-list.pdf
Pozostałe publikacje	
Iwańczak 2008	Iwańczak F., Śmigiel R. Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. Gastroenterologia Polska. 2004, 11(4): 375-383, Pronicka 2008
King 2017	King L. S., et al. Tyrosinemia Type I, 2017, , University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattl
Locatelli 2017	Locatelli F. et al. Richner-Hanhart Syndrome (Tyrosinemia Type II), Cutis, 2017
Macsai 2001	Macsai M. et al. Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms, Elsevier Science, 2001
Ulotka inf. TYR Anamix Infant / Junior / Junior LQ	https://nutriciamedical.com.au/product-category/metabolic-nutrition/tyrosinaemia/ [dostęp: 22.07.2020 r.]
AOTMiT-OT-4351-34/2015	Analiza weryf kacyjna dla leku Orfadin (nityzynon) o numerze: AOTMiT-OT-4351-34/2015

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktów TYR Anamix/ dieta z ograniczoną zawartością tyrozyny w tyrozynemii typu I i tyrozynemii typu II w bazie Medline (data wyszukiwania: 17.07.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Tyrosinemias[Mesh]	434
2	Tyrosinemia*[Title/Abstract] OR Tyrosinaemia*[Title/Abstract] OR Hypertyrosinemia[Title/Abstract] OR Hereditary Tyrosinemias[Title/Abstract] OR Tyrosinemias, Hereditary[Title/Abstract] OR Hereditary Tyrosinemia[Title/Abstract] OR Tyrosinemia, Hereditary[Title/Abstract] OR Tyrosinemia[Title/Abstract]	1258
3	Tyrosinemia, Type I[Title/Abstract] OR Type I Tyrosinemia[Title/Abstract] OR Type I Tyrosinemias[Title/Abstract] OR Tyrosinemias, Type I[Title/Abstract] OR Fumarylacetoacetase Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Fumarylacetoacetase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies, Fumarylacetoacetase[Title/Abstract] OR Deficiency, Fumarylacetoacetase[Title/Abstract] OR Fumarylacetoacetase Deficiencies[Title/Abstract] OR Hypertyrosinemia, Type I[Title/Abstract] OR Hypertyrosinemias, Type I[Title/Abstract] OR Type I Hypertyrosinemia[Title/Abstract] OR Type I Hypertyrosinemias[Title/Abstract] OR Tyrosinemia Type 1[Title/Abstract] OR Tyrosinemia Type 1s[Title/Abstract] OR Hepatorenal Tyrosinemia[Title/Abstract] OR Hepatorenal Tyrosinemias[Title/Abstract] OR Tyrosinemia, Hepatorenal[Title/Abstract] OR Tyrosinemias, Hepatorenal[Title/Abstract] OR Hereditary Tyrosinemia, Type I[Title/Abstract] OR Deficiency Disease, Fumarylacetoacetase[Title/Abstract] OR Deficiency Diseases, Fumarylacetoacetase[Title/Abstract] OR Disease, Fumarylacetoacetase Deficiency[Title/Abstract] OR Diseases, Fumarylacetoacetase Deficiency[Title/Abstract] OR Fumarylacetoacetase Deficiency Diseases[Title/Abstract] OR FAH deficiency[Title/Abstract]	540
4	1 or 2 or 3	1326
5	Tyrosinemia, Type II[Title/Abstract] OR Type II Tyrosinemia[Title/Abstract] OR Type II Tyrosinemias[Title/Abstract] OR Tyrosinemias, Type II[Title/Abstract] OR Deficiency Disease, Tyrosine Transaminase[Title/Abstract] OR Hereditary Tyrosinemia, Type II[Title/Abstract] OR Richner-Hanhart Syndrome[Title/Abstract] OR Richner Hanhart Syndrome[Title/Abstract] OR Richner-Hanhart Syndromes[Title/Abstract] OR Syndrome, Richner-Hanhart[Title/Abstract] OR Syndromes, Richner-Hanhart[Title/Abstract] OR Tat Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies, Tat[Title/Abstract] OR Deficiency, Tat[Title/Abstract] OR Tat Deficiencies[Title/Abstract] OR Tyrosinemia, Type 2[Title/Abstract] OR 2 Tyrosinemias, Type[Title/Abstract] OR Type 2 Tyrosinemia[Title/Abstract] OR Type 2 Tyrosinemias[Title/Abstract] OR Tyrosinemias, Type 2[Title/Abstract] OR Tyrosine Transaminase Deficiency[Title/Abstract] OR Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy[Title/Abstract] OR Oregon Type Tyrosinemia[Title/Abstract] OR Richner-Hanhart Syndrome, Tyrosinosis, Oculocutaneous Type[Title/Abstract] OR Tyrosine Aminotransferase Deficiency[Title/Abstract] OR Tyrosine Transaminase Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Tyrosinosis, Oculocutaneous Type[Title/Abstract] OR Oculocutaneous Type Tyrosinoses[Title/Abstract] OR Oculocutaneous Type Tyrosinosis[Title/Abstract] OR Type Tyrosinoses, Oculocutaneous[Title/Abstract] OR Type Tyrosinosis, Oculocutaneous[Title/Abstract] OR Tyrosinoses, Oculocutaneous Type[Title/Abstract]	1168
6	1 or 2 or 5	2310
7	anamix[All Fields]	5
8	tyrosine free diet[Title/Abstract] OR tyrosine-free diet[Title/Abstract] OR tyrosine free[Title/Abstract] OR phenylalanine free[Title/Abstract] OR low tyrosine diet[Title/Abstract] OR low-phenylalanine diet[Title/Abstract] OR tyrosine restricted[Title/Abstract] OR phenylalanine restricted[Title/Abstract] OR tyrosine/phenylalanine free[Title/Abstract] OR low-tyrosine diet[Title/Abstract] OR tyrosine-free[Title/Abstract] OR phenylalanine-tyrosine restricted[Title/Abstract] OR dietary restriction of tyrosine[Title/Abstract] OR low in tyrosine diet[Title/Abstract] OR diet restricted in the amino acids tyrosine[Title/Abstract] OR low in phenylalanine diet[Title/Abstract] OR diet low in tyrosine[Title/Abstract] OR diet low in phenylalanine[Title/Abstract] OR low protein diet[Title/Abstract] OR free of tyrosine[Title/Abstract] OR tyrosine restriction[Title/Abstract]	18563
9	7 or 8	18566
10	4 and 9	150

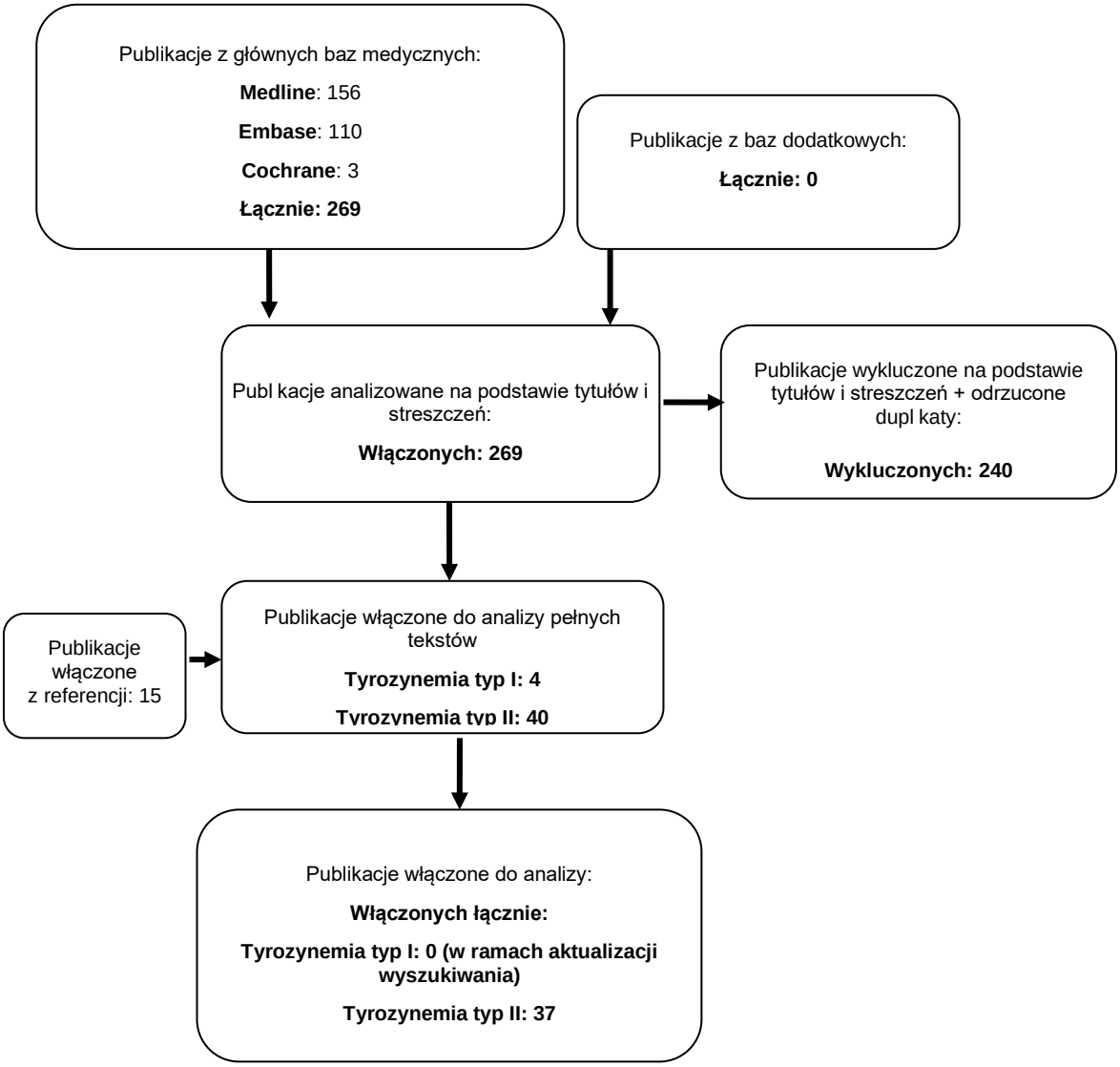
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	6 and 9	156
12	#10 or #11	156

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktów TYR Anamix/ dieta z ograniczoną zawartością tyrozyny w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.07.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tyrosinemia/	(2073)
2	(Tyrosinemia* or Tyrosinaemia* or Hypertyrosinemia or Hereditary Tyrosinemias or Tyrosinemias, Hereditary or Hereditary Tyrosinemia or Tyrosinemia, Hereditary or Tyrosinemia).ab,kw,ti.	(1803)
3	(Tyrosinemia type I or Tyrosinemia, Type I or Type I Tyrosinemia or Type I Tyrosinemias or Tyrosinemias, Type I or Fumarylacetoacetase Deficiency Disease or Fumarylacetoacetase Deficiency or Deficiencies, Fumarylacetoacetase or Deficiency, Fumarylacetoacetase or Fumarylacetoacetase Deficiencies or Hypertyrosinemia, Type I or Hypertyrosinemias, Type I or Type I Hypertyrosinemia or Type I Hypertyrosinemias or Tyrosinemia Type 1 or Tyrosinemia Type 1s or Hepatorenal Tyrosinemia or Hepatorenal Tyrosinemias or Tyrosinemia, Hepatorenal or Tyrosinemias, Hepatorenal or Hereditary Tyrosinemia, Type I or Deficiency Disease, Fumarylacetoacetase or Deficiency Diseases, Fumarylacetoacetase or Disease, Fumarylacetoacetase Deficiency or Diseases, Fumarylacetoacetase Deficiency or Fumarylacetoacetase Deficiency Diseases or FAH deficiency).ab,kw,ti.	(765)
4	(Tyrosinemia type 2 or Tyrosinemia type II or Tyrosinemia, Type II or Type II Tyrosinemia or Type II Tyrosinemias or Tyrosinemias, Type II or Deficiency Disease, Tyrosine Transaminase or Hereditary Tyrosinemia, Type II or Richner-Hanhart Syndrome or Richner Hanhart Syndrome or Richner-Hanhart Syndromes or Syndrome, Richner-Hanhart or Syndromes, Richner-Hanhart or Tat Deficiency or Deficiencies, Tat or Deficiency, Tat or Tat Deficiencies or Tyrosinemia, Type 2 or 2 Tyrosinemias, Type or Type 2 Tyrosinemia or Type 2 Tyrosinemias or Tyrosinemias, Type 2 or Tyrosine Transaminase Deficiency or Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy or Oregon Type Tyrosinemia or Richner-Hanhart Syndrome, Tyrosinosis, Oculocutaneous Type or Tyrosine Aminotransferase Deficiency or Tyrosine Transaminase Deficiency Disease or Tyrosinosis, Oculocutaneous Type or Oculocutaneous Type Tyrosinoses or Oculocutaneous Type Tyrosinosis or Type Tyrosinoses, Oculocutaneous or Type Tyrosinosis, Oculocutaneous or Tyrosinoses, Oculocutaneous Type).ab,kw,ti.	(156)
5	1 or 2 or 3 or 4	(2427)
6	anamix.af,ab,kw,ti.	(16)
7	(tyrosine free diet or tyrosine-free diet or tyrosine free or phenylalanine free or low tyrosine diet or low-phenylalanine diet or tyrosine restricted or phenylalanine restricted or low-tyrosine diet or tyrosine-free or phenylalanine-tyrosine restricted or dietary restriction of tyrosine or low in tyrosine diet or diet restricted in the amino acids tyrosine or low in phenylalanine diet or diet low in tyrosine or diet low in phenylalanine or low protein diet or free of tyrosine or tyrosine restriction).ab,kw,ti.	(5161)
8	6 or 7	(5175)
9	5 and 8	(110)

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktów TYR Anamix/ dieta z ograniczoną zawartością tyrozyny w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 17.07.2020 r.)

Nr Wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tyrosinemias] explode all trees	4
#2	(Tyrosinemia* OR Tyrosinaemia* OR Hypertyrosinemia OR Hereditary Tyrosinemias OR Tyrosinemias, Hereditary OR Hereditary Tyrosinemia OR Tyrosinemia, Hereditary OR Tyrosinemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#3	(Tyrosinemia type I OR Tyrosinemia, Type I OR Type I Tyrosinemia OR Type I Tyrosinemias OR Tyrosinemias, Type I OR Fumarylacetoacetase Deficiency Disease OR Fumarylacetoacetase Deficiency OR Deficiencies, Fumarylacetoacetase OR Deficiency, Fumarylacetoacetase OR Fumarylacetoacetase Deficiencies OR Hypertyrosinemia, Type I OR Hypertyrosinemias, Type I OR Type I Hypertyrosinemia OR Type I Hypertyrosinemias OR Tyrosinemia Type 1 OR Tyrosinemia	7

Nr Wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Type 1s OR Hepatorenal Tyrosinemia OR Hepatorenal Tyrosinemias OR Tyrosinemia, Hepatorenal OR Tyrosinemias, Hepatorenal OR Hereditary Tyrosinemia, Type I OR Deficiency Disease, Fumarylacetoacetase OR Deficiency Diseases, Fumarylacetoacetase OR Disease, Fumarylacetoacetase Deficiency OR Diseases, Fumarylacetoacetase Deficiency OR Fumarylacetoacetase Deficiency Diseases OR FAH deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
#4	(Tyrosinemia type 2 OR Tyrosinemia type II or Tyrosinemia, Type II OR Type II Tyrosinemia OR Type II Tyrosinemias OR Tyrosinemias, Type II OR Deficiency Disease, Tyrosine Transaminase OR Hereditary Tyrosinemia, Type II OR Richner-Hanhart Syndrome OR Richner Hanhart Syndrome OR Richner-Hanhart Syndromes OR Syndrome, Richner-Hanhart OR Syndromes, Richner-Hanhart OR Tat Deficiency OR Deficiencies, Tat OR Deficiency, Tat OR Tat Deficiencies OR Tyrosinemia, Type 2 OR 2 Tyrosinemias, Type OR Type 2 Tyrosinemia OR Type 2 Tyrosinemias OR Tyrosinemias, Type 2 OR Tyrosine Transaminase Deficiency OR Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy OR Oregon Type Tyrosinemia OR Richner-Hanhart Syndrome, Tyrosinosis, Oculocutaneous Type OR Tyrosine Aminotransferase Deficiency OR Tyrosine Transaminase Deficiency Disease OR Tyrosinosis, Oculocutaneous Type OR Oculocutaneous Type Tyrosinoses OR Oculocutaneous Type Tyrosinosis OR Type Tyrosinoses, Oculocutaneous OR Type Tyrosinosis, Oculocutaneous OR Tyrosinoses, Oculocutaneous Type):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#5	#1 or #2 or #3 or #4	30
#6	(tyrosine free diet OR tyrosine-free diet OR tyrosine free OR phenylalanine free OR low tyrosine diet OR low-phenylalanine diet OR tyrosine restricted OR phenylalanine restricted OR low-tyrosine diet OR tyrosine-free OR phenylalanine-tyrosine restricted OR dietary restriction of tyrosine OR low in tyrosine diet OR diet restricted in the amino acids tyrosine OR low in phenylalanine diet OR diet low in tyrosine OR diet low in phenylalanine OR low protein diet OR free of tyrosine OR tyrosine restriction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6993
#7	(anamix) (Word variations have been searched)	1
#8	#6 or #7	6993
#9	#5 and #8	3

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów TYR Anamix/dieta z ograniczoną zawartością tyrozyny w analizowanych wskazaniach