



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ,  
TYR Anamix Infant, TYR Lophlex LQ,  
TYR Sphere, TYR Gel, TYR Cooler  
we wskazaniu:  
tyrozynemia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.29.2023

Data ukończenia: 13 grudnia 2023 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>GMP</b>	Glikomakropeptyd
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Technologia</b>	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
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup>.

**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 (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

## 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
3. Problem zdrowotny .....	8
3.1. Problem zdrowotny .....	8
3.2. Liczebność populacji .....	9
4. Interwencja oceniana .....	10
4.1. Technologia oceniana .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
5. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych .....	19
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej .....	19
6.2. Alternatywne technologie medyczne .....	21
6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	21
7. Wskazanie dowodów naukowych .....	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	24
7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	25
7.3.1. Skuteczność .....	25
7.3.2. Bezpieczeństwo .....	33
7.4. Dodatkowe informacje na temat skuteczności .....	34
7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	35
7.6. Komentarz do analizy klinicznej .....	36
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 38	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	38
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce .....	39
9. Kluczowe informacje i wnioski .....	42
10. Źródła .....	46
11. Załączniki .....	49
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	49
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	55

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pisma zlecającego	10.11.2023 PLD.45341.1167.2023.2.KSz
---	---

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- TYR Anamix Junior, proszek;
- TYR Anamix Junior LQ, płyn;
- TYR Anamix Infant, proszek;
- TYR Lophlex LQ, płyn;
- TYR Sphere, proszek;
- TYR Gel, proszek  
u pacjentów pediatrycznych oraz
- TYR Cooler, płyn  
u pacjentów pediatrycznych i młodzieży we wskazaniu tyrozyolemia,

sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)

---

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.).

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

---

Analizowane technologie medyczne:

- TYR Anamix Junior, proszek
- TYR Anamix Junior LQ, płyn
- TYR Anamix Infant, proszek
- TYR Lophlex LQ, płyn
- TYR Sphere, proszek
- TYR Gel, proszek
- TYR Cooler, płyn

---

Do finansowania we wskazaniu:

- Tyrozyolemia
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.11.2023 r., znak PLD.45341.1167.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 10.11.2023 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. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- TYR Anamix Junior, proszek;
- TYR Anamix Junior LQ, płyn;
- TYR Anamix Infant, proszek;
- TYR Lophlex LQ, płyn;
- TYR Sphere, proszek;
- TYR Gel, proszek  
u pacjentów pediatrycznych oraz
- TYR Cooler, płyn  
u pacjentów pediatrycznych i młodzieży

we wskazaniu tyrozynemia.

Produkty TYR Anamix Junior (proszek), TYR Anamix Junior LQ (płyn), TYR Anamix Infant (proszek), TYR Lophlex LQ (płyn), TYR Sphere (proszek), TYR Gel (proszek) i TYR Cooler (płyn) sprowadzane są z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

Do zlecenia załączono informacje o refundacji wnioskowanych środków w ramach importu docelowego w okresie od stycznia 2023 r. do 10.11.2023 r.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących refundacji wnioskowanych śsspż w ramach importu docelowego we wskazaniu tyrozynemia w okresie styczeń 2023 r. – 10.11.2023 r.**

ŚSSPŻ	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu
TYR Anamix Junior	A=5 B=7	120	269 024,18	Fruiti Vits
TYR Anamix Junior LQ	A=3 B=5	90	242 120,97	
TYR Anamix Infant	A=2 B=2	65	17 163,30	
TYR Lophlex LQ Juicy Berries	A=3 B=5	84	373 782,42	
TYR Cooler 20 – Red	A=3 B=5	126	540 813,87	
TYR Gel	A=1 B=2	6	8 855,29	

W ramach prac uzyskano również informację z MZ, że na potrzeby zlecenia MZ za granicę wieku dla młodzieży przyjęto wiek do 26-28 r.ż. Jest to spowodowane faktem, iż jeden z pacjentów, którego dotyczy wniosek w zakresie kontynuacji terapii TYR Cooler, ukończył 20 lat.

Ponadto, Agencja zwróciła się z prośbą do MZ o przekazanie dodatkowych informacji w zakresie liczby pacjentów, liczby zrefundowanych opakowań produktów w 2022 r., a także w zakresie liczby pacjentów poniżej 3. r.ż., dla których wydano pozytywną decyzję o refundacji analizowanych śsspż. W dniu 28 listopada 2023 r. otrzymano pismo od MZ z informacją, iż wnioskowano o refundację produktów TYR Cooler 10 – Red oraz TYR Lophlex LQ dla jednego pacjenta poniżej 3. r.ż. Dane w zakresie liczby pacjentów, a także liczby zrefundowanych opakowań wnioskowanych produktów zawarto w rozdz. 8 niniejszego raportu.

Do pisma zlecającego MZ dołączono opinie Konsultantów w dziedzinie pediatrii metabolicznej: dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej oraz dr n. med. Joanny Taybert.

W swojej opinii dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała, że celem leczenia tyrozydemii typu 1 jest *zredukowanie stężenia toksycznych metabolitów. Dlatego podstawę postępowania terapeutycznego stanowi poza stosowaniem nityzyny, specjalna dieta realizowana w oparciu o środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które są pozbawione tyrozyny, a także fenyloalaniny (jako prekursora tyrozyny w szlaku metabolicznym)*. Natomiast celem leczenia tyrozydemii typu 2 jest *zredukowanie stężenia tyrozyny w organizmie pacjenta w oparciu o środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które są pozbawione tyrozyny, a także fenyloalaniny (jako prekursora tyrozyny w szlaku metabolicznym)*.

Pani Profesor wskazała, że zgodnie z jej wiedzą *nie ma obecnie w Polsce dostępnych alternatywnych technologii, którymi w całości można by zastąpić podane powyżej środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zdaniem prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej zastosowanie preparatów zawierających białko ekwiwalent są konieczne do prawidłowego zbilansowania dziennego zapotrzebowania na białko. Dobór preparatu oraz dzienna dawka jest określana indywidualnie przez lekarza/dietetyka w zależności od przebiegu choroby i stanu klinicznego pacjenta.*

Dr n. med. Joanna Taybert wskazała, że *obecnie brak jest leczenia w pełni odwracającego przebieg tych chorób, leczeniem z wyboru jest w tyrozydemii typu I stosowanie nityzyny wraz z leczeniem dietetycznym i ew. suplementacją w przypadku utrzymywania się tubulopatii, a w tyrozydemii typu II – leczenie dietetyczne. (...) Konsultant Wojewódzka zwraca uwagę, że leczenie dietetyczne ustalane jest indywidualnie dla każdego pacjenta pod opieką wyspecjalizowanego dietetyka i kontrolą badań specjalistycznych. (...) U pacjentów przyjmujących diety eliminacyjne niezbędne jest także monitorowanie podaży i uzupełnienie witamin, minerałów i mikroelementów.*

Zdaniem Pani Doktor wnioskowane produkty *stanowią istotny element leczenia tych trudnych chorób, gdyż polski rynek farmaceutyczny nie oferuje środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego umożliwiających zmniejszenie podaży tyrozyny w diecie. Dr n. med. Joanna Taybert zwraca uwagę, że preparaty te nie są takie same: różnią się składem i postacią przez co dostosowane są do potrzeb kolejnych etapów rozwoju rosnącego organizmu. Ich wybór umożliwia dostosowanie preparatu do indywidualnej tolerancji każdego pacjenta oraz do indywidualnej preferencji – co jest szczególnie istotne u pacjentów w wieku szkolnym, np. w okresie dojrzewania.*

Zarówno Pani Profesor J. Sykut-Cegielska, jak również Pani Doktor J. Taybert podkreśliły, że biorąc pod uwagę powyższe, zastosowanie oraz refundacja wnioskowanych produktów w analizowanej populacji pacjentów jest zasadna.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### TYROZYNEMIA TYPU 1

##### Definicja

Tyrozynemia typu 1 (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 fumaryloacetoocetanu (FAH). Charakteryzuje się postępującą chorobą wątroby, dysfunkcją kanalików nerkowych, przełomami podobnymi do porfirii i radykalną poprawą po wdrożeniu leczenia nityzynonem. Niskobiałkowa dieta i leczenie nityzynonem prowadzi do ponad 90% przeżycia w dobrej kondycji.

##### Epidemiologia

Szacuje się, że tyrozynemia typu I występuje z częstotliwością 1:100000-1:120000 (w Polsce: <1:460000). W Polsce do roku 2008 rozpoznano 20 przypadków.

##### 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), napadów 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

##### 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*; Tyrozynemia typu II; Tyrozynemia spowodowana niedoborem aminotransferazy tyrozyny (TAT); Tyrozynemia oczno-skórna; Zespół Richnera i Hanharta; Rogowiec dłoniowo-podeszwowy - dystrofia rogówki), ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny) wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się hipertyrozynemią z objawami oczno-skórnymi oraz w niektórych przypadkach niepełnosprawnością intelektualną. Objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie.

##### Epidemiologia

Częstość występowania nie jest znana, w literaturze opisano mniej niż 150 przypadków. Szacuje się, że występuje rzadziej niż 1:250 000 przypadków. Choroba jest bardziej rozpowszechniona w populacji arabskiej i śródziemnomorskiej.

##### Rokowanie

Stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz leczenie nityzynonem pomaga ograniczać objawy. W niektórych przypadkach na zmiany skórne pomaga stosowanie doustnych retinoidów.

**Źródło:** Raport OT.4311.8.2020

#### TYROZYNEMIA TYPU 3

##### Definicja

Tyrozynemia typu 3 to wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się łagodną hipertyrozynemią oraz podwyższonym poziomem 4-hydroksyfenylopirogonianu, 4-hydroksyfenylomleczanu i 4-hydroksyfenylooctanu.

##### Epidemiologia

Tyrozynemia typu 3 spowodowana jest mutacjami genu HPD (12q14-qter), który koduje dioksygenazę 4-hydroksyfenylopirogonianu.



## Rokowanie

Jeśli leczenie zostanie wprowadzone odpowiednio wcześniej tj. dieta z eliminacją białka oraz podawanie leków zmniejszających poziom aminokwasów we krwi, znacznie spada ryzyko wystąpienia opóźnienia umysłowego. Ponadto objawy mogą ustąpić (lub w ogóle się nie pojawić).

**Źródło:** [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=PL&Expert=69723](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=69723), <https://badamydzieci.pl/czym-jest-test-nova/opis-badanych-chorob/tyrozynergemia-typu-iii/> (data dostępu 08.12.2023 r.)

## 3.2 Liczebność populacji

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ za lata 2014-2023, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10:

- E70.2 – Zaburzenia przemian tyrozyny (alkaptonuria, hipertyrozynergemia, ochronoza, tyrozynergemia, tyrozyngoza),

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 2. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E70.2 wg danych NFZ**

Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10:		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
<b>E70.2</b>	Ogółem niezależnie od wieku	67	76	82	89	80	97	61	71	90	54
	18-28 lat	3	1	6	4	4	7	4	5	8	7
	od 0 do <18 lat	25	27	25	24	29	33	27	24	32	22
	od 0 do ≤12 lat	19	18	19	17	21	22	19	19	24	15
	od 0 do ≤3 lat	7	6	9	8	9	8	3	7	10	5

Tyrozynergemia jest chorobą rzadką, a kod ICD-10 E70.2 zawiera również inne jednostki chorobowe, co utrudnia oszacowanie rzeczywistej liczby osób chorych na tyrozynergię.

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu, puszka 400 g
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Syrup glukozowy, oleje roślinne (wysokooleinowy olej słonecznikowy, olej kokosowy, olej rzepakowy, olej słonecznikowy), galaktooligosacharydy (z mleka krowiego), L-lizyno-L-glutaminian, L-leucyna, L-prolina, L-arginina, L-walina, L-izoleucyna, glicyna, emulgator (estry kwasu cytrynowego mono- i diglicerydów kwasów tłuszczowych), kwas L-asparaginowy, fosforan wapnia, L-treonina, L-seryna, L-alanina, L-histydyna, potas cytryniany, fruktooligosacharydy, chlorek potasu, L-cystyna, dwuwiniol cholinowy, L-tryptofan, octan magnezu, glicerofosforan wapnia, wodorofosforan sodu, L-metionina, olej z <i>Cryptocodium cohnii</i>, olej z <i>Mortierella alpina</i>, chlorek sodu, L-glutamina, inozytol, kwas L-glutaminowy, kwas L-askorbinowy, przeciwutleniacze (lecycyna słonecznikowa, palmitynian askorbylu), tauryna, siarczan żelazawy, siarczan cynku, L-karnityna, octan DL-<math>\alpha</math>-tokoferylu, D-pantoteny wapnia, nikotynamid, siarczan miedzi, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, octan retinylny, jodek potasu, siarczan manganu, kwas pteroilomonoglutaminowy, chlorek chromu, fitomenadion, selenin sodu, molibdenian sodu, D-biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> <p><b>TYR Anamix Infant, 100 g zawiera:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50,1 g węglowodanów (w tym 7,5 g cukru, 1,7 g laktozy)</li> <li>• 13,1 g białka</li> <li>• 23 g tłuszczu (w tym 7,7 g tłuszczów nasyconych, 11,3 g tłuszczów jednonasyconych, 4 g tłuszczów wielonasyconych, 120 mg DHA)</li> <li>• 3,7 g błonnika</li> <li>• składniki mineralne i in: 191 mg sodu, 505 mg potasu, 355 mg chlorków, 410 mg wapnia, 300 mg fosforu, 58,3 mg magnezu, 7,92 mg żelaza, 5,59 mg cynku, 0,42 mg miedzi, 0,029 mg manganu, 12,1 <math>\mu</math>g molbdeny, 17,7 <math>\mu</math>g selenu, 14 <math>\mu</math>g chromu, 97,9 <math>\mu</math>g jodu, 146 mg choliny, 98 mg inozytolu;</li> <li>• witaminy: 408 <math>\mu</math>g witaminy A, 11,2 <math>\mu</math>g witaminy D, 9,23 mg <math>\alpha</math>-TE witaminy E, 37,3 <math>\mu</math>g witaminy K, 0,51 mg tiaminy, 0,51 mg ryboflawiny, 2,33 mg niacyny, 2,8 mg kwasu pantotenowego, 0,51 mg witaminy B6, 55 <math>\mu</math>g kwasu foliowego, 91,7 <math>\mu</math>g folianów, 1,2 <math>\mu</math>g witaminy B12, 18,2 <math>\mu</math>g biotyny, 48,9 mg witaminy C,</li> <li>• 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, 10,1 mg L-karnityny, 30 mg tauryny</li> </ul> <p>Wartość energetyczna 100 g: 1950 kJ (466 kcal)</p>
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	Postępowanie dietetyczne w przypadku potwierdzonej tyrozyinemii, przy prawidłowym stężeniu metioniny w osoczu, u niemowląt od urodzenia do 12 mies. oraz jako uzupełnienie diety do 3 r.ż.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Przygotowanie preparatu</b>	Zalecane stężenie środka wynosi 15% w/v (15 g produktu dopełnionego wodą do końcowej objętości 100 ml). Do odmierzenia należy używać wyłącznie załączonej miarki. Każda płaska miarka (5 g) Anamix Infant wymaga 30 ml wody, aby uzyskać zalecane stężenie 15% w/v.
<b>Środki ostrożności</b>	Należy stosować pod ścisłym nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Do stosowania u niemowląt oraz jako uzupełnienie diety u małych dzieci. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Produktu nie należy stosować jako jedynego źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem białka, np. mąką, mlekiem matki lub specjalnym preparatem dla niemowląt w celu zaspokojenia zapotrzebowania na fenylalaninę, tyrozynę, płyny i inne składniki odżywcze w ilościach określonych przez lekarza lub dietetyka.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia Ltd, Newmarket Avenue, White Horse Business Park, Trowbridge, Wiltshire, UK, BA14 0XQ

Źródło: ulotka TYR Anamix Infant

Tabela 4. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Anamix Junior Neutral, proszek do sporządzania roztworu, saszetki 36g
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Suszony syrop glukozowy, błonnik pokarmowy (oligofruktoza, inulina, skrobia oporna, celuloza, guma arabska, polisacharydy sojowe), rafinowane oleje roślinne (słonecznik wysokoleinowy, rzepak, trójglicerydy średniołańcuchowe (z ziaren palmowych i/lub olej kokosowy), słonecznik), L-alanina, glicyna, L-glutamina, octan L-lizyny, L-treonina, L-cystyna, L-prolina, dwuzasadowy fosforan wapnia, L-leucyna, aromat, L-walina, L-arginina, L-izoleucyna, L-seryna, cytrynian tripotasowy, cytrynian trisodowy, chlorek wapnia, L-histydyna, maltodekstryna,

	<p>dwuwinian choliny, wodorofosforan magnezu, L-metionina, L-tryptofan, emulgatory (E472c, lecytyna słonecznikowa), L-asparaginian magnezu, olej o wysokiej zawartości kwasu dokozaheksaenowego z Cryptocodium cohnii, cytrynian triwapniowy, kwas L-askorbinowy, M-inozytol, tauryna, siarczan żelazawy, L-karnityna, siarczan cynku, DL-<math>\alpha</math> octan tokoferylu, D-pantotenian wapnia, siarczan manganu, nikotynamid, siarczan miedzi, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, octan witaminy A, przeciwutleniacze (E304(i), E306, E307), kwas foliowy, jodek potasu, molibdenian sodu, selenian sodu, chlorek chromu, witamina D3, witamina K1, D- biotylna, cyjanokobalamina.</p> <p><b>TYR Anamix Junior, 100 g zawiera:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 g węglowodanów (w tym 3,3 g cukru)</li> <li>• 28 g białka</li> <li>• 12,5 g tłuszczu (w tym 2 g tłuszczów nasyconych, 8,2 g tłuszczów jednonasyconych, 1,8 g tłuszczów wielonasyconych, 180 mg DHA)</li> <li>• 11,2 g błonnika</li> <li>• 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, 0,62 mg miedzi, 1 mg manganu, 28 <math>\mu</math>g molibdenu, 30,8 <math>\mu</math>g selenu, 11,2 <math>\mu</math>g chromu, 139 <math>\mu</math>g jodu, 224 mg choliny, 56 mg inozytolu;</li> <li>• witaminy: 420 <math>\mu</math>g witaminy A, 21 <math>\mu</math>g witaminy D, 8,4 mg <math>\alpha</math>-TE witaminy E, 14 <math>\mu</math>g witaminy K, 0,73 mg tiaminy, 0,73 mg ryboflawiny, 2 mg niacyny, 4,2 mg kwasu pantotenowego, 0,73 mg witaminy B6, 210 <math>\mu</math>g kwasu foliowego, 1,3 <math>\mu</math>g witaminy B12, 11,2 <math>\mu</math>g biotyny, 42 mg witaminy C</li> <li>• 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</li> </ul> <p>Wartość energetyczna 100 g: 1572 kJ (375 kcal)</p>
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w tyrozyinemii (TYR) u dzieci w wieku 1–10 lat.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Przygotowanie preparatu</b>	Do naczynia wlać wymaganą ilość zimnej wody. Dodać przepisaną ilość TYR Anamix Junior i wstrząsać, aż proszek się rozpuści. Zalecane rozcieńczenie to jedna saszетка (36 g) TYR Anamix Junior zmieszana ze 100 ml wody do końcowej objętości około 126 ml. Wodę lub dozwolone napoje należy podawać lub pić w tym samym czasie co TYR Anamix Junior, aby zapewnić odpowiednią podaż płynów. Najlepiej podawać schłodzone.
<b>Środki ostrożności</b>	Należy stosować pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Nie należy stosować jako jedyne źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem białka w celu zaspokojenia zapotrzebowania na feniloalaninę, tyrozynę, płyny i inne składniki pokarmowe pacjenta w ilościach zalecanych przez lekarza lub dietetyka.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia Ltd, Newmarket Avenue, White Horse Business Park, Trowbridge, Wiltshire, UK, BA14 OXQ

Źródło: ulotka TYR Anamix Junior

**Tabela 5. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Anamix Junior LQ Orange butelka 125 ml
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Woda, cukier, rafinowany olej roślinny (wysokooleinowy słonecznik, rzepak, olej z orzechów włoskich), aromat, L-leucyna, suszony syrop glukozowy, octan L-lizyny, glicerofosforan wapnia, L-prolina, cytrynian trisodu, cytrynian tripotasu, L-arginina, L-walina, kwas L-asparaginowy, glicyna, L-izoleucyna, wzmacniacz smaku (E330), L-seryna, L-treonina, L-alanina, L-histydyna, emulgatory (E471, E472e, lecytyna sojowa), L-cystyna, chlorek wapnia, stabilizatory (E460(i), E412, E415), octan magnezu, N-acetylo L-metionina, L-tryptofan, kwas L-askorbinowy, olej o wysokiej zawartości kwasu dokozaheksaenowego z Cryptocodium cohnii, dwuwinian choliny, cytrynian triwapniowy, tauryna, siarczan żelazawy, siarczan cynku, M-inozytol, sztuczna substancja słodząca (sukraloza), nikotynamid, L-karnityna, octan DL-<math>\alpha</math>-tokoferylu, D-pantotenian wapnia, siarczan miedzi, siarczan manganu, chlorowodorek pirydoksyny, przeciwutleniacze (E304, E307), chlorowodorek tiaminy, ryboflawina, octan witaminy A, selenin sodu, jodek potasu, chlorek chromu, kwas foliowy, molibdenian sodu, D-biotyna, witamina K1, witamina D3, cyjanokobalamina.</p> <p><b>TYR Anamix Junior LQ, 100 ml zawiera:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 g węglowodanów (w tym 5,5 g cukru)</li> <li>• 8 g białka</li> <li>• 3,8 g tłuszczu (w tym 0,61 g tłuszczów nasyconych, 2,4 g tłuszczów jednonasyconych, 0,45 g tłuszczów wielonasyconych, 48 mg DHA)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25 g błonnika</li> <li>• 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, 0,29 mg miedzi, 0,22 mg manganu, 11,9 µg molibdenu, 15,4 µg seleniu, 7,7 µg chromu, 27,6 µg jodu, 22,1 mg choliny, 9,7 mg inozytolu;</li> <li>• witaminy: 157 µg witaminy A, 3,9 µg witaminy D, 1,7 mg α-TE witaminy E, 6,9 µg witaminy K, 0,26 mg tiaminy, 0,3 mg ryboflawiny, 4,1 mg niacyny, 1,1 mg kwasu pantotenowego, 0,35 mg witaminy B6, 27,6 µg kwasu foliowego, 0,36 µg witaminy B12, 9,7 µg biotyny, 15,2 mg witaminy C</li> <li>• 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, 0,38 g L-histydyny, 0,62 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</li> </ul> <p>Wartość energetyczna 100 ml: 398 kJ (95 kcal)</p>
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w przypadku potwierdzonej tyrozynemii u dzieci w wieku od pierwszego roku życia.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Przygotowanie preparatu</b>	Najlepiej smakuje schłodzony i spożywany od razu. Dobrze wstrząśnij przed spożyciem.
<b>Środki ostrożności</b>	Należy stosować pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Nie należy stosować jako jedyne źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem białka w celu zaspokojenia zapotrzebowania na fenyloalaniny, tyrozyny, płynów i ogólnych potrzeb żywieniowych pacjenta w ilościach zalecanych przez lekarza lub dietetyka.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia Ltd, Newmarket Avenue, White Horse Business Park, Trowbridge, Wiltshire, UK, BA14 OXQ

Źródło: ulotka TYR Anamix Junior LQ

**Tabela 6. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Lophlex LQ10 JuicyBerries, woreczek 62,5 ml TYR Lophlex LQ20 JuicyBerries, woreczek 125 ml
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Woda, sok jabłkowy z koncentratu (34,1%), sok winogronowy z koncentratu (6,9%), sok z czarnej porzeczki z koncentratu (2,5%), L-leucyna, octan L-lizyny, wzmacniacz smaku (E330), L-prolina, L-arginina, L-walina, kwas L-asparaginowy, glicyna, L-izoleucyna, L-seryna, L-treonina, suszony syrop glukozowy, fosforan dwuwapniowy, L-alanina, L-histydyna, L-cystyna, sok z czarnego bzu z koncentratu (0,6%), maltodekstryna, octan magnezu, cukier, N-acetylo-L-metionina, L-tryptofan, dwuwinian choliny, stabilizatory (E460(i), E412, E415, E466), olej o wysokiej zawartości kwasu dokozahexaenowego z Crypthecodinium cohnii, naturalny aromat, tauryna, kwas L-askorbinowy, koncentraty (jabłko, czarna porzeczka, rzodkiewka), emulgator (E322), sztuczne słodziki (sukraloza, acesulfam K), substancje konserwujące (E202, E211), M-inozytol, mleczan żelazawy, L-karnityna, siarczan cynku, nikotynamid, octan DLalfa-tokoferylu, D-pantotenian wapnia, siarczan manganu, siarczan miedzi, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, palmitynian witaminy A, ryboflawina, przeciwutleniacze (E304, E306), kwas foliowy, jodek potasu, molibdenian sodu, D-biotyna, selenian sodu, chlorek chromu, witamina K1, witamina D3, cyjanokobalamina.</p> <p>*TYR Lophlex LQ Juicy Berries może zawierać śladowe ilości tyrozyny na poziomie &lt;2,5mg/100ml i fenyloalaniny na poziomie &lt;5mg/100ml z soku owocowego (z koncentratu).</p> <p><b>TYR Lophlex LQ, 100 ml zawiera:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 g węglowodanów (w tym 7 g cukru)</li> <li>• 16 g białka</li> <li>• 0,35 g tłuszczu (w tym 0,08 g tłuszczów nasyconych, 0,1 g tłuszczów jednonasyconych, 0,17 g tłuszczów wielonasyconych, 120 mg DHA)</li> <li>• 0,4 g błonnika</li> <li>• składniki mineralne i in: &lt;20 mg sodu, 80 mg potasu, &lt;20 mg chlorków, 285 mg wapnia, 221 mg fosforu, 85,6 mg magnezu, 4,2 mg żelaza, 3,1 mg cynku, 0,42 mg miedzi, 0,42 mg manganu, 0 mg fluorów, 20 µg molibdenu, 21,4 µg seleniu, 8,5 µg chromu, 46,7 µg jodu, 122 mg choliny, 32,5 mg inozytolu;</li> <li>• witaminy: 228 µg witaminy A, 6,4 µg witaminy D, 2,5 mg α-TE witaminy E, 19,9 µg witaminy K, 0,34 mg tiaminy, 0,4 mg ryboflawiny, 5,7 mg niacyny, 1,4 mg kwasu pantotenowego, 0,46 mg witaminy B6, 96 µg kwasu foliowego, 1,4 µg witaminy B12, 42,7 µg biotyny, 14,2 mg witaminy C</li> <li>• aminokwasy: 0,9 g L-alaniny, 1,34 g L-argininy, 1,3 g kwasu L-asparaginowego, 0,66 g L-cysteiny, 1,3 g glicyny, 0 g L-glutaminy, 0,76 g L-histydyny, 1,24 g L-izoleucyny, 2 g L-leucyny, 1,4 g L-lizyny, 0,32 g L-metioniny, 1,62 g L-proliny, 1,04 g L-seryny, 1 g L-treoniny, 0,4 g L-tryptofanu, 1,32 g L-waliny, 0 g L-fenyloalaniny, 0 g L-tyrozyny, 0,01 g L-karnityny, 0,1 g tauryny</li> </ul> <p>Wartość energetyczna 100 g: 407 kJ (96 kcal)</p>

<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	TYR Lophlex LQ to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego przeznaczony do stosowania w postępowaniu dietetycznym w potwierdzonej tyrozinemii u dzieci od czwartego roku życia i dorosłych, w tym kobiet w ciąży (w połączeniu ze standardową suplementacją kwasu foliowego) i należy go stosować pod nadzorem lekarza.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. TYR Lophlex LQ10 JuicyBerries 62,5 ml = 10 g PE TYR Lophlex LQ20 JuicyBerries 125 ml = 20 g PE Dawkę dzienną należy rozłożyć na cały dzień.
<b>Przygotowanie preparatu</b>	Wodę lub rozcieńczone napoje należy podawać lub pić w tym samym czasie co TYR Lophlex LQ. Najlepiej podawać schłodzone. Dobrze wstrząśnij przed użyciem.
<b>Środki ostrożności</b>	Nadaje się do stosowania w diecie wegetariańskiej. TYR Lophlex LQ jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia medycznego i należy go stosować pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Tego produktu nie należy stosować jako jedynej źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem naturalnego białka, płynów i innych składników odżywczych w ilościach przepisanych przez lekarza, aby zapewnić pokrycie zapotrzebowania na fenyloalaninę, tyrozinę, płyny i ogólne zapotrzebowanie pacjenta na substancje odżywcze. Zawiera jedynie śladowe ilości sodu, potasu i chlorku.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia Ltd, Newmarket Avenue, White Horse Business Park, Trowbridge, Wiltshire, UK, BA14 0XQ

Zródło: ulotka TYR Lophlex LQ 10, ulotka TYR Lophlex LQ 20

**Tabela 7. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Sphere, saszetki 35 g, 30 sztuk
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>TYR Sphere to sproszkowany substytut białka o niskiej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny, zawierający zbilansowaną mieszankę izolatu glikomakropeptydu kazeiny (cGMP), egzo- i endogennych aminokwasów, węglowodanów, tłuszczu, witamin, minerałów i kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Zawiera cukier i słodzik.</p> <p><u>Smak czerwonych jagód:</u></p> <p>Izolat makropeptydu kazeiny (mleko), L-leucyna, aromaty, glicyna, substancja zagęszczająca (E1422), L-arginina, sacharoza, emulgator (lecytyna sojowa), mleczan wapnia, wodorofosforan magnezu, fosforan trójwapniowy, syrop glukozowy, L-histydyna, dwuwiniol cholicy, rafinowany olej z tuńczyka (ryba), L-tryptofan, barwnik (E162), L-lizyna, L-asparaginian, L-cystyna, askorbinian sodu, glukonian cynku, maltodekstryna, sztuczna substancja słodząca (sukraloza), siarczan żelazawy, L-Metionina, octan DL-alfa tokoferylu, jodek potasu, chlorek chromu, selenian sodu, molibdenian sodu, glukonian miedzi, niacynamid, glukonian manganu, octan retinyli, pantotenian D-wapnia, witamina D3 (cholekalcyferol), witamina B12 (cyjanokobalamina), D-Biotyna, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, witamina K (filochinon).</p> <p><b>TYR Sphere, smak czerwonych jagód, 100 g zawiera:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 g węglowodanów (w tym 4,0 g cukru)</li> <li>• 56 g białka</li> <li>• 4,7 g tłuszczu (w tym 1,0 g tłuszczów nasyconych, 314 mg DHA)</li> <li>• składniki mineralne i in: 810 mg sodu, 670 mg potasu, 20 mg chlorków, 1140 mg wapnia, 1180 mg fosforu, 330 mg magnezu, 21 mg żelaza, 21 mg cynku, 1,7 mg miedzi, 1,1 mg manganu, 57 µg molibdenu, 86 µg selenu, 34 µg chromu, 240 µg jodu, 570 mg cholicy;</li> <li>• witaminy: 740 µg RE witaminy A, 14 µg witaminy D, 15 mg α-TE witaminy E, 67 µg witaminy K, 1,7 mg tiamina, 1,7 mg ryboflawina, 9,1 mg niacyna, 5,7 mg kwas pantotenowy, 1,7 mg witaminy B6, 290 µg kwasu foliowego, 4,6 µg witaminy B12, 36 µg biotyny, 74 mg witaminy C</li> <li>• aminokwasy: 2,36 g L-alaniny, 4,87 g L-argininy, 3,73 g kwasu L-asparaginowego, 0,69 g L-cysteiny, 7,09 g glicyny, 7,72 g L-glutaminy, 2,00 g L-histydyny, 4,06 g L-izoleucyny, 8,57 g L-leucyny, 2,72 g L-lizyny, 0,80 g L-metioniny, 4,58 g L-proliny, 2,88 g L-seryny, 6,55 g L-treoniny, 1,14 g L-tryptofanu, 3,27 g L-waliny, 0,104 g L-fenyloalaniny</li> </ul> <p>Wartość energetyczna 100 g: 1432 kJ (338 kcal)</p> <p><u>Smak waniliowy:</u></p> <p>Izolat makropeptydu kazeiny (mleko), L-leucyna, glicyna, aromaty, sacharoza, L-arginina, substancja zagęszczająca (E1422), emulgator (lecytyna sojowa), mleczan wapnia, wodorofosforan magnezu, fosforan trójwapniowy, L-histydyna, dwuwiniol cholicy, rafinowany olej z tuńczyka (ryba), L-tryptofan, L-lizyna, L-asparaginian, L-cystyna, askorbinian sodu, glukonian cynku, substancja słodząca (sukraloza), siarczan żelazawy, L-metionina, octan DL-alfa tokoferylu, jodek potasu, Selenin sodu, glukonian miedzi, niacynamid, glukonian manganu, octan retinyli, molibdenian sodu, D-pantotenian wapnia, witamina D3 (cholekalcyferol), chlorek chromu, witamina B12 (cyjanokobalamina), D-biotyna, kwas foliowy, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, witamina K1 (filochinon).</p> <p><b>TYR Sphere, smak waniliowy, 100 g zawiera:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 g węglowodanów (w tym 6,6 g cukru)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 56 g białka</li> <li>• 4,7 g tłuszczu (w tym 1,0 g tłuszczów nasyconych, 314 mg DHA)</li> <li>• składniki mineralne i in: 810 mg sodu, 670 mg potasu, 20 mg chlorków, 1140 mg wapnia, 1180 mg fosforu, 330 mg magnezu, 21 mg żelaza, 21 mg cynku, 1,7 mg miedzi, 1,1 mg manganu, 57 µg molibdenu, 86 µg seleniu, 34 µg chromu, 240 µg jodu, 570 mg choliny;</li> <li>• witaminy: 740 µg RE witaminy A, 14 µg witaminy D, 15 mg α-TE witaminy E, 67 µg witaminy K, 1,7 mg tiamina, 1,7 mg ryboflawina, 9,1 mg niacyna, 5,7 mg kwas pantotenowy, 1,7 mg witaminy B6, 290 µg kwasu foliowego, 4,6 µg witaminy B12, 36 µg biotyny, 90 mg witaminy C</li> <li>• aminokwasy: 2,36 g L-alaniny, 4,87 g L-argininy, 3,73 g kwasu L-asparaginowego, 0,69 g L-cysteiny, 7,09 g glicyny, 7,72 g L-glutaminy, 2,00 g L-histydyny, 4,06 g L-izoleucyny, 8,57 g L-leucyny, 2,72 g L-lizyny, 0,80 g L-metioniny, 4,58 g L-proliny, 2,88 g L-seryny, 6,55 g L-treoniny, 1,14 g L-tryptofanu, 3,27 g L-waliny, 0,104 g L-feniloalaniny</li> </ul> <p>Wartość energetyczna 100 g: 1415 kJ (335 kcal)</p>
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	Do stosowania w tyrozynemii u pacjentów od 3. r.ż.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. TYR Sphere20 (35g saszетка) = 20g PE 1 saszетка = 36mg fenyloalaniny i <11mg tyrozyny*
<b>Przygotowanie preparatu</b>	Wytyczne dotyczące przygotowania: 1. Do kubka z pokrywką odmierz 120 ml zimnej wody. 2. Dodaj 1 saszetakę TYR Sphere20. 3. Zabezpiecz pokrywkę i potrząsaj, aż proszek całkowicie się rozpuści. 4. TYR Sphere20 jest teraz gotowy do użycia. Produkt należy przygotować na świeżo i natychmiast spożyć; jeśli nie jest to możliwe, cały przygotowany produkt należy szczelnie zamknąć i spożyć w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej, lub w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce. Jeśli nastąpi rozdzielenie, ponownie wstrząśnij przed użyciem.
<b>Środki ostrożności</b>	TYR Sphere nie nadaje się do stosowania w diecie wegetariańskiej i wegańskiej. Saszetki są przeznaczone do jednorazowego użycia. Jeżeli dietetyk/klinika zalecił mniej niż jedną pełną saszetakę dziennie, niewykorzystany proszek w saszetce należy szczelnie zamknąć i zużyć w ciągu 24 godzin. * Bez dodatku tyrozyny: Tyrozyna może występować w śladowych ilościach z izolatu cGMP (<30mg/100g proszku, <11mg/porcję)
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflo International Ltd Suite 1.11, South Harrington Building 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ UNITED KINGDOM

Źródło: ulotka TYR Sphere

**Tabela 8. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Gel, proszek do sporządzania żelu lub roztworu, 30 saszetek 24 g
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	TYR Gel to neutralny w smaku, sproszkowany substytut białka, wolny od tyrozyny i fenyloalaniny, zawierający niezbędne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. <b>TYR Gel, 100 g zawiera:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42,9 g węglowodanów (w tym 27,1 g cukru)</li> <li>• 41,7 g odpowiednika białka</li> <li>• 0,05 g tłuszczu (w tym 0 g tłuszczów nasyconych)</li> <li>• składniki mineralne i in: 379 mg sodu, 938 mg potasu, 583 mg chlorków, 1083 mg wapnia, 825 mg fosforu, 167 mg magnezu, 14 mg żelaza, 11 mg cynku, 0,8 mg miedzi, 1,7 mg manganu, 50 µg molibdenu, 35 µg seleniu, 71 µg chromu, 138 µg jodu, 279 mg choliny;</li> <li>• witaminy: 600 µg RE witaminy A, 14,6 µg witaminy D, 9,0 mg α-TE witaminy E, 41 µg witaminy K, 1,0 mg tiamina, 1,2 mg ryboflawina, 14 mg niacyna, 5,0 mg kwas pantotenowy, 1,1 mg witaminy B6, 208 µg kwasu foliowego, 2,0 µg witaminy B12, 25 µg biotyny, 63 mg witaminy C</li> <li>• aminokwasy: 3,12 g L-alaniny, 3,83 g L-argininy, 5,92 g kwasu L-asparaginowego, 1,43 g L-cysteiny, 3,12 g glicyny, 3,79 g L-glutaminy, 2,09 g L-histydyny, 3,48 g L-izoleucyny, 5,57 g L-leucyny, 3,97 g L-lizyny, 0,89 g</li> </ul>

	L-metioniny, 3,21 g L-proliny, 2,45 g L-seryny, 2,67 g L-treoniny, 1,11 g L-tryptofanu, 3,79 g L-waliny, 46 mg L-karnityny, 92 mg tauryny Wartość energetyczna 100 g: 1440 kJ (339 kcal)
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	Do stosowania w tyrozynieii u pacjentów od 6 miesięcy do 10 lat.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. TYR gel (24g) = 10g PE Produkt można stosować pojedynczo lub zamiennie, w celu zaspokojenia indywidualnego zapotrzebowania na białko.
<b>Przygotowanie preparatu</b>	TYR Gel można przyjmować w postaci żelu lub napoju o małej objętości. Żel: 1. Opróżnić zawartość saszetki do naczynia. 2. Dodać około 30 ml zimnej wody. Zabezpieczyć pokrywką i dobrze potrząsać przez 10 sekund. 3. Pozostawić na 2 minuty, aż powstanie gładki żel. Spożywać łyżką. Napój o małej objętości: 1. Opróżnić zawartość saszetki do naczynia. 2. Dodać około 80 ml zimnej wody. Zabezpieczyć pokrywką i dobrze potrząsać przez 10 sekund. 3. Wypić natychmiast. Woda lub inne dozwolone napoje powinny być spożywane po przyjęciu TYR Gel.
<b>Środki ostrożności</b>	Dietę należy uzupełniać naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach, aby zapewnić pokrycie zapotrzebowania na fenyloalaninę, tyrozyne, płyny i ogólne zapotrzebowanie pacjenta na składniki odżywcze. Saszetki są przeznaczone do jednorazowego użytku i należy je zużyć natychmiast po otwarciu. Niezużyty proszek znajdujący się w otwartej saszetce należy przechowywać w szczelnym pojemniku lub zabezpieczyć i zużyć w ciągu 24 godzin. Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia. Nie należy stosować pozajelitowo.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor International Ltd Suite 1.11, South Harrington Building 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ UNITED KINGDOM

Źródło: ulotka TYR Gel

**Tabela 9. Informacje dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	TYR Cooler, woreczki 87 ml, 130 ml, 174 ml, 30 sztuk
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	TYR Cooler to gotowy do spożycia, wolny od fenyloalaniny i tyrozyny* substytut białka, zawierający niezbędne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe i kwas dokozaheksaenowy (DHA). Zawiera cukry i słodzik. Dostępny w szerokiej gamie smaków. <b>TYR Cooler, 100 ml zawiera:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,1 g węglowodanów (w tym 3,4 g cukru)</li> <li>• 11,5 g odpowiednika białka</li> <li>• 0,9 g tłuszczu (w tym 0,2 g tłuszczów nasyconych, 77 mg DHA)</li> <li>• 11,2 g błonnika</li> <li>• składniki mineralne i in: 60 mg sodu, 140 mg potasu, 80 mg chlorków, 230 mg wapnia, 205 mg fosforu, 63 mg magnezu, 4,2 mg żelaza, 3,2 mg cynku, 0,42 mg miedzi, 0,29 mg manganu, 13 µg molibdenu, 15 µg seleniu, 8,0 µg chromu, 49 µg jodu, 115 mg choliny;</li> <li>• witaminy: 150 µg RE witaminy A, 5,8 µg witaminy D, 3,0 mg α-TE witaminy E, 14 µg witaminy K, 0,4 mg tiaminy, 0,44 mg ryboflawiny, 2 mg niacyny, 1,1 mg kwas pantotenowy, 0,50 mg witaminy B6, 58 µg kwasu foliowego, 0,90 µg witaminy B12, 7,5 µg biotyny, 21 mg witaminy C;</li> <li>• aminokwasy: 0,93 g L-alaniny, 1,14 g L-argininy, 1,76 g kwasu L-asparaginowego, 0,42 g L-cysteiny, 0,93 g glicyny, 0,00 g L-glutaminy, 0,62 g L-histydyny, 1,03 g L-izoleucyny, 1,66 g L-leucyny, 1,18 g L-lizyny, 0,27 g L-metioniny, 0,95 g L-proliny, 0,73 g L-seryny, 0,80 g L-treoniny, 0,33 g L-tryptofanu, 1,13 g L-waliny, 13 mg L-karnityny, 25 mg tauryny</li> </ul> Wartość energetyczna 100 ml: 316 kJ (75 kcal)

<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Wskazania</b>	Do stosowania w tyrozynemii u pacjentów od 3. r.ż.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. TYR Cooler10 (87ml) = 10g PE TYR Cooler15 (130ml) = 15g PE TYR Cooler20 (174ml) = 20g PE
<b>Przygotowanie preparatu</b>	Po otwarciu wypić natychmiast lub zamknąć, przechowywać w lodówce i zużyć w ciągu 24 godzin. TYR Cooler najlepiej smakuje schłodzony.
<b>Środki ostrożności</b>	Woda lub inne dozwolone napoje powinny być spożywane po przyjęciu TYR Cooler. * Bez dodatku fenyloalaniny i tyrozyny. Fenyloalanina i tyrozyna mogą występować w śladowych ilościach z innymi składnikami (<3mg/100ml).
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflo International Ltd Suite 1.11, South Harrington Building 182 Sefton Street Brunswick Business Park Liverpool L3 4BQ UNITED KINGDOM

Źródło: ulotka TYR Cooler

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ i TYR Anamix Infant były przedmiotem oceny Agencji w roku 2020 – uzyskały pozytywne stanowisko RP i rekomendację Prezesa AOTMiT.

Tabela 10. Rekomendacje i Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 50/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku	Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TYR Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g,</li> <li>• TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml,</li> <li>• TYR Anamix Infant, puszka 400 g,</li> </ul> we wskazaniach: tyrozynemia typu I, tyrozynemia typu II. <u>Uzasadnienie</u> <u>Główne argumenty decyzji</u> Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ oraz TYR Anamix Infant nie znajdują się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2020 produkty te były sprowadzane w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego.
Rekomendacja nr 50/2020 z dnia 7 września 2020 r. Prezesa AOTMiT	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozynemia typu I i tyrozynemia typu II. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozynemia typu I i tyrozynemia typu II. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktów TYR Anamix we wskazaniu tyrozynemia typu I, natomiast w przypadku tyrozynemii typu II odnaleziono jedynie 1 opis przypadku. Tym samym zdecydowano o włączeniu do analizy badań, w których stosowano dietę o ograniczonej zawartości fenyloalaniny i tyrozyny lub inne mieszanki o ograniczonej zawartości ww. 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 zbliżonego poziomu dowodów naukowych do głównych badań włączonych do analizy z 2015 r., w analizie klinicznej opracowanej na potrzeby niniejszej oceny, odstąpiono



	<p>od włączenia odnalezionych badań z niższego poziomu wiarygodności. 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 z najlepszym leczeniem wspomagającym rozumianym 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 tyrozynezią typu I. Wyniki tych badań wskazują na skuteczność nityzynonu podawanego z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę w zakresie wydłużenia przeżycia, zmniejszenia liczby powikłań, w tym nowotworu wątroby.</p> <p>W odniesieniu do tyrozynezi 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 pediatrycznych. Niezależnie od wieku, u wszystkich pacjentów, u których występowały zmiany skórne i objawy oczne tyrozynezi 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 z uzyskiwanymi wynikami.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują natychmiastowe wprowadzenie diety z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny oraz leczenie nityzynonem po potwierdzeniu tyrozynezi typu I. Podobnie w przypadku leczenia tyrozynezi typu II jako podstawową terapię wytyczne wymieniają ograniczenie fenyloalaniny i tyrozyny w diecie.</p>
--	---

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego TYR Lophlex LQ, TYR Sphere, TYR Gel, TYR Cooler nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych dotyczących stosowania wnioskowanych preparatów w analizowanym wskazaniu.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

### 6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 6.12.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w tyrozydemii.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką i gastroenterologią:
  - 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/guidelines-home/espen-guidelines>
  - North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN), <https://naspghan.org/>
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- inne:
  - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
  - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/>);
  - Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
  - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: wytyczne, leczenie, zalecenia, rekomendacje, konsensus, stanowisko, guideline, treatment, management, recommendation, consensus, statement, practice, tyrozydemia, tyrosinemia, tyrosinaemia.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono innych wytycznych poza odnalezionymi podczas prac nad raportem dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant (raport OT.4311.8.2020). Poniżej przedstawiono opracowanie wytycznych z tego raportu.

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 Organizacji 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 tyrozydemii 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 tyrozydemii 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.

Nie odnaleziono opracowań odnoszących się do praktyki klinicznej w tyrozinemii typu III.

**Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>De Laeta 2013</b> (Europa, Kanada)</p>	<p><b>Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów z Europy i Kanady w zakresie zaleceń dotyczących postępowania w tyrozinemii typu I</b></p> <p>Po zdiagnozowaniu tyrozinemii typu I oraz u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną chorobą wątroby należy <b>natychmiast wprowadzić dietę eliminacyjną oraz leczenie nityzynonem</b> (należy zrobić to szybko, aby zapobiec dalszemu uszkodzeniu wątroby i nerek oraz uniknąć potencjalnie poważnych powikłań, takich jak krwotok; zmniejsza się także ryzyko powikłań odległych).</p> <p>W przypadku podwyższonego stężenia tyrozyny w osoczu <b>należy zastosować dietę wysokoenergetyczną z suplementacją mieszkanką aminokwasów bez fenyloalaniny i tyrozyny</b> (0,5-1,0 g/kg/dobę). Naturalne źródła białka należy wprowadzić wcześniej, 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.</p> <p>Do czasu wykluczenia galaktozemii i fruktozemii należy wykluczyć fruktozę i galaktozę.</p> <p>Dieta o niskiej zawartości tyrozyny i niskiej zawartości fenyloalaniny musi być kontynuowana przez cały czas i powinna być dokładnie nadzorowana przez lekarza.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Swedish Orphan Biovitrum</i></p>
<p><b>Chinsky 2017</b> (Stany Zjednoczone, Kanada)</p>	<p><b>Konsensus wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów z Europy i Kanady w zakresie zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia tyrozinemii typu I</b></p> <p><b>Terapię nityzynonem (NTBC) wraz z dietą eliminacyjną należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu tyrozinemii typu I. [B]</b></p> <p>Pacjent powinien rozpocząć leczenie nityzynonem w dawce 1 mg/kg/dobę. [D]</p> <p>Pacjent powinien ograniczyć spożycie tyrozyny w diecie, aby utrzymać jej stężenie w osoczu na poziomie 200–600 μmol / l. [C]</p> <p>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]</p> <p>Zalecana jest odpowiednia dla wieku dzienna ilość witamin i składników mineralnych, aby wspierać rozwój dzieci i utrzymać zdrowie dorosłych. [C]</p> <p><i>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</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p> <p><i>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</i></p>
<p><b>Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich NORD</b> (dostęp 23.07.2020) (USA)</p>	<p>U dzieci ze zdiagnozowaną <b>tyrozinemią typu I należy jak najszybciej zastosować dietę z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny oraz terapię nityzynonem</b>. Zachowanie ścisłej diety i stosowanie specjalnej żywności medycznej zalecane jest do końca życia.</p> <p>Dieta niskobiałkowa z ograniczoną ilością fenyloalaniny i tyrozyny zastosowana u niektórych niemowląt z tyrozinemią typu I pozwoliła 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.</p> <p>W przypadku niemowląt z tyrozinemią 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.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>NIH/GARD 2017</b> (USA)</p>	<p><b>Zalecenia terapeutyczne w tyrozinemii typu I:</b></p> <p>Osoby z rozpoznaną tyrozinemią typu I muszą stosować dietę eliminującą tyrozynę i fenyloalaninę przez całe życie. Należy również rozpocząć terapię nityzynonem natychmiast po zdiagnozowaniu tyrozinemii typu I. U osób z zaawansowaną chorobą wątroby przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać przeszczep.</p> <p><b>Zalecenia terapeutyczne w tyrozinemii typu II:</b></p> <p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku tyrozinemii typu 2 polega na ograniczeniu fenyloalaniny i tyrozyny w diecie. Dieta ta zazwyczaj obniża poziom tyrozyny we krwi, powodując szybkie ustąpienie objawów skórnych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>i ocznych. Jednak jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (rozwój umysłowy) pozostaje niejasny. W niektórych przypadkach zmiany skórne można leczyć doustnymi retinoidami.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

## 6.2. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, danych MZ oraz Obwieszczenia MZ z dnia 20.10.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ brak jest obecnie refundowanych śsspż we wskazaniu tyrozynergia.

Zgodnie z danymi MZ oprócz produktów objętych zleceniem we wnioskowanym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzono również preparat Fruiti Vits. Preparat FruitiVits stanowi niskowęglowodanową, sprosowaną mieszankę witamin, minerałów i pierwiastków śladowych i zgodnie z ulotką, wskazany jest w postępowaniu dietetycznym w stanach wymagających restrykcyjnej diety terapeutycznej, od 3. roku życia. Natomiast produkty objęte zleceniem dedykowane są do postępowania dietetycznego u pacjentów z potwierdzoną tyrozynergią i stanowią element specjalnej diety pozbawionej tyrozyny, a także fenyloalaniny (jako prekursora tyrozyny w szlaku metabolicznym). W związku z powyższym produkt FruitiVits nie stanowi technologii alternatywnej dla ocenianych środków spożywczych.

Ponadto należy zauważyć, iż zgodnie z informacjami podanymi w ulotkach, produkt TYR Anamix Junior (proszek) przeznaczony jest dla dzieci od 1. do 10 r.ż., TYR Anamix Junior LQ (płyn) oraz TYR GEL 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. Pozostałe produkty są przeznaczone dla starszych dzieci i dorosłych:

- TYR Lophlex – dla dzieci powyżej 4 r.ż. i osób dorosłych, w tym kobiet w ciąży
- TYR Sphere (proszek) – dla osób od 3 r.ż.
- TYR Cooler (płyn) – dla osób od 3 r.ż.

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

W opinii dr n. med. Joanna Taybert przekazanej wraz ze zleceniem, wskazano: (...) *Tak więc u pacjentów w wrodzoną tyrozynergią typu I i tyrozynergią typu II preparaty te (TYR Anamix Infant, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Junior, TYR Cooler, TYR Lophlex LQ, TYR Express, TYR Sphere i TYR Gel) stanowią istotny element leczenia tych trudnych chorób. Preparaty te nie są takie same: różnią się składem i postacią przez co dostosowane są do potrzeb kolejnych etapów rozwoju rosnącego organizmu. Ich wybór umożliwia dostosowanie preparatu do indywidualnej tolerancji każdego pacjenta oraz do indywidualnej preferencji – co jest szczególnie istotne u pacjentów w wieku szkolnym, np. okresie dojrzewania.*

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty związane z przedziałem wiekowym, w jakim mogą być stosowane poszczególne preparaty, zróżnicowaną formułą analizowanych preparatów oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż powyższe preparaty nie stanowią technologii alternatywnych. Należy podkreślić, iż bazując na opiniach ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych, ze względu na indywidualny dobór składników odżywczych w zależności np. od stanu pacjenta, wieku, masy ciała lub potrzeby uzupełnienia niedoborów, istotne z punktu widzenia klinicznego mogą okazać się różnice ilościowe w składach preparatów. Tym samym za komparator przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

## 6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant, TYR Lophlex LQ, TYR Sphere, TYR Gel i TYR Cooler we

wnioskowanym wskazaniu tyrozynergii, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 4.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant, TYR Lophlex LQ, TYR Sphere, TYR Gel i TYR Cooler. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty australijskiej agencji PBAC dot. środków: TYR Anamix Junior (2015), TYR Anamix Infant (2020), TYR Lophlex (2020), TYR Sphere 20 (2019), TYR Cooler (2018) oraz informacje na stronie nowozelandzkiej agencji PHARMAC o dostępności w szpitalach środków: TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Junior, TYR Anamix Infant oraz o trwających procesach dla środków: TYR Cooler, TYR Lophlex, TYR Sphere 20, jednak nie odnaleziono treści rekomendacji.

W rekomendacjach PBAC nie przedstawiono dowodów naukowych, a jedynie opinie Grupy Roboczej ds. Produktów Odżywczych (ang. Nutritional Products Working Party, NPWP).

TYR Anamix Junior (2015) – proszek do sporządzania roztworu (30 saszetek po 36 g)

Wydano pozytywną rekomendację. Ze względu na zmiany w składzie względem formułacji zgłoszonej do oceny w roku 2014 (witaminy D i składzie aminokwasów) zalecono dodanie notatki administracyjnej na sugerowany okres od 6 do 12 miesięcy.

TYR Anamix Infant (2020) – proszek do sporządzania roztworu (puszka 400 g)

Wydano pozytywną rekomendację. Wskazano, że poziom manganu w tym preparacie jest niższy niż zalecany w australijskich normach. Uznano jednak, że właściwy poziom manganu można osiągnąć poprzez spożycie wody pitnej, warzyw i zbóż.

TYR Lophlex (2020) – proszek do sporządzania roztworu (30 saszetek po 28 g)

Wydano pozytywną rekomendację. Nie wskazano konieczności ustalenia ograniczeń wiekowych, ponieważ środek jest przepisywany przez specjalistów, więc ryzyko przepisania młodszym pacjentom jest niskie.

TYR Sphere 20 (2019) – proszek do sporządzania roztworu (30 saszetek po 35 g)

Wydano pozytywną rekomendację. Uznano, że korzystne byłoby posiadanie dodatkowych opcji formuły GMP (glikomakropeptyd) w leczeniu tyrozynergii, a dla niektórych pacjentów użyteczna może być niskokaloryczna alternatywa. Zauważono również, że formuła nie zawierała kwasu arachidonowego.

TYR Cooler (2018) – napój, TYR Cooler 10, 87 ml; TYR Cooler 15, 130 ml; TYR Cooler 20, 174 ml

Wydano pozytywną rekomendację. Ze względu na obniżony poziom kwasu foliowego i manganu produkt może nie spełniać wymagań żywieniowych pacjentów. Równocześnie zaznaczono, że pacjenci prawdopodobnie otrzymują te mikroelementy z innych źródeł.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

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 27.11.2023 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1. 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. Wyszukiwanie oraz analizę streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Ze względu na fakt, iż produkty TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant prowadzone w ramach importu docelowego we wskazaniach tyrozyinemii typu 1 oraz tyrozyinemii typu 2 były już przedmiotem oceny Agencji w 2020 r. (raport nr OT.4311.8.2020<sup>3</sup>) dla powyższych wskazań przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rozszerzając przegląd o dodatkowe produkty objęte zleceniem.

Ponadto, należy zauważyć, iż od 1992 r. standard w terapii tyrozyinemii typu I stanowi nityzynon (NTBC), który jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozyinemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2)” od 2015 r. Nityzynon (NTBC) stanowi silny inhibitor dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogronianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoocyanu w szlaku katabolicznym tyrozyny, przez co zapobiega tworzeniu się toksycznych metabolitów: bursztynioacetonu i bursztynioacetoocyanu, 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 tyrozyinemii 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 leczeniu tyrozyinemii typu 1 (AWA AOTMiT-OT-4351-34/2015), którego wyniki przedstawiono w ramach raportu dotyczącego produktów TYR Anamix z 2020 r., wyszukiwanie dowodów naukowych prowadzono od daty odcięcia 2020 r. (aktualizacja opracowania z 2020 r.). Założono włączenie dowodów o jakości nie niższej niż dowody z wyższych poziomów dowodów naukowych włączonych do analizy z 2015 r<sup>4</sup>.

Dla wskazania tyrozyinemii typu 3 wyszukiwanie przeprowadzono bez ograniczenia czasowego.

Kryteria włączenia do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tyrozynemią<sup>#</sup></li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
<b>Interwencja</b>	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>TYR Anamix Junior (proszek)*,</li> <li>TYR Anamix Junior LQ (płyn)*,</li> <li>TYR Anamix Infant (proszek)*,</li> <li>TYR Lophlex LQ (płyn),</li> <li>TYR Sphere (proszek),</li> </ul>	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6769-121-2020-zlc>

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4119-105-2015-zlc>

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>TYR Gel (proszek);</li> <li>TYR Cooler (płyn).</li> </ul> <p>W przypadku braku odnalezienia dowodów na skuteczność powyższych produktów zdecydowano o włączeniu badań, w których stosowano inne formułacje z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny, lub dietę z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny.</p>	
<b>Komparatory</b>	Brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> <p>W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji</li> </ul>
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

<sup>#</sup>przełogdem objęto tyrozynemię, w tym tyrozynemię typu 1, typu 2 i typu 3

\* w zakresie tyrozynemii typu 1 i 2 aktualizacja przeglądu z opracowania nr OT.4311.8.2020

## 7.2. Opis badań włączonych do analizy

### Tyrozynemia typu I

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących tyrozynemii typu I, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem.

W związku z powyższym, ze względu na brak odnalezienia dodatkowych badań o zbliżonym poziomie (badania prospektywne z grupą kontrolną) do głównych badań włączonych do oceny Agencji z 2015 r. dla produktu Orfadin (nityzynon) stosowanego wraz dietą z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w niniejszym opracowaniu w sposób skrótowy zaprezentowano najważniejsze wyniki i wnioski analizy klinicznej z powyższego opracowania.

Szczegółowy opis oraz ocenę 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.

### Tyrozynemia typu II

W wyniku przeglądu odnaleziono jeden opis serii przypadków Quintana 2017, w którym zawarto informację, iż 1 pacjent stosował produkt TYR Anamix Infant w wieku do 3. roku życia oraz Tyr Anamix Jr w wieku od 3. r.ż. U kolejnych dwóch pacjentów w terapii zastosowano odpowiednio dietę niskobiałkową w połączeniu z preparatami TYR Cooler 15 i TYROS 2<sup>5</sup> (wiek 18 lat) oraz dietę niskobiałkową z produktem TYR Cooler 15 (wiek 19 lat).

Ponadto, ze względu na brak szczegółowych opisów śsspż stosowanych w ramach interwencji dietetycznych w większości odnalezionych doniesień naukowych, zdecydowano o włączaniu do analizy badań, w których stosowano dietę o ograniczonej zawartości fenyloalaniny i tyrozyny lub inne formułacje o ograniczonej zawartości powyższych aminokwasów.

Ogółem do przeglądu włączono 38 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w tym specjalnych preparatów dietetycznych: 1 publikacja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji wyszukiwania oraz 37 w ramach przeglądu Agencji przeprowadzonego w 2020 r. dla oceny produktów TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant sprowadzane w ramach importu docelowego we wskazaniach tyrozynemii typu 1 oraz tyrozynemii typu 2 (raport nr OT.4311.8.2020<sup>6</sup>).

<sup>5</sup> Produkt TYROS 2 nie jest objęty zakresem przedmiotowego zlecenia

<sup>6</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6769-121-2020-zlc>



### Tyrozynemia typu III

W przypadku tyrozynemii typu III nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem.

W związku z powyższym do przeglądu włączono opisy przypadków, w których wskazano na zastosowanie diety z ograniczoną zawartością fenyloalaniny i tyrozyny i innych formułacji o ograniczonej zawartości powyższych aminokwasów.

Dodatkowo w ramach analizy skuteczności przedstawiono dwie publikacje, Thodi 2016 oraz El Khatib 2019, w których podano informację o zastosowaniu produktu Tyr Anamix Infant u 3 pacjentów z hawkinsinurią, Hawkinsinuria należy do grupy wrodzonych zaburzeń metabolizmu tyrozyny. Podobnie jak tyrozynemia typu 3 spowodowana jest mutacją genu HPD i niedoborem dioksygenazy kwasu 4-hydroksyfenylpirogronowego. Charakteryzuje się m.in. podwyższonym poziomem tyrozyny<sup>7</sup>.

Skrótowną charakterystykę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa diety bądź formułacji o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny we wskazaniu tyrozynemii typu II i III zaprezentowano w rozdziale 7.3.

## 7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

### 7.3.1. Skuteczność

#### TYROZYDEMIA TYPU I

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

Do przeglądu systematycznego włączono 1 nierandomizowane badanie Laroche 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 **Laroche 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 wcześniej, 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 ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania grup: późnego leczenia z nigdy nieleczoną nityzynonem, 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.),

<sup>7</sup> Źródło: Thodi 2016, Tomoeda 2000

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

Wszystkie opracowania oparte były na badaniu o akronimie NTBC.

#### Badania prospektywne

Ważnym aspektem poruszonym w grupie badań prospektywnych o niższej wiarygodności był 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 porfiryicznego. 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 tyrozinemię 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**

Ogółem do przeglądu włączono 38 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny (monoterapia), w tym specjalnych preparatów dietetycznych. Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 72 pacjentów. Niezależnie od wieku, u wszystkich pacjentów, u których występowały zmiany skórne i objawy oczne tyrozinemii typu 2, 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 zastosowanie produktów Tyr Anamix Infant oraz Tyr Anamix Jr raportowano u jednego pacjenta w doniesieniu Quintana 2017. Po zdiagnozowaniu tyrozinemii (wiek 18 dni) zastosowano produkt Tyr Anamix Infant. Natomiast w wieku 3 lat pacjent stosował już dietę niskobiałkową w połączeniu z produktem Tyr Anamix Junior. Obserwowano prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.

Informację o zastosowaniu preparatu TYR Cooler 15 wskazano w opisie 2 kolejnych pacjentów przedstawionych w ramach powyższej serii przypadków (wiek 18 lat i 19 lat w momencie zdiagnozowania tyrozinemii). W terapii pierwszego zastosowano dietę niskobiałkową (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYR Cooler 15 oraz TYROS 2. Po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych, niemniej wskutek braku przestrzegania restrykcji dietetycznych nastąpił wzrost poziomu tyrozyny i nawrót zmian skórnych.

U drugiego pacjenta (wiek 19 lat) po rozpoczęciu diety niskobiałkowej stosowanej z preparatem TYR Cooler 15, w miesiąc po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych. Brak zmian skórnych obserwowano również w wieku 31 lat (aktualny wiek pacjenta w momencie trwania badania), pomimo braku pełnego przestrzegania restrykcji dietetycznych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Tyrozynergemia typu II - wyniki analizy klinicznej na podstawie włączonych opisów przypadków/serii przypadków

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
<b>Wyniki aktualizacji wyszukiwania (data odcięcia 2020 r.)</b>						
1.	Gliaglias 2022	1	15 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	1 mies.	Ustąpienie zmian ocznych oraz objawów skórnych po wdrożeniu diety.
<b>Wyniki na podstawie raportu OT.4311.8.2020</b>						
2.	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 zmian dietetycznych.
3.	Soares 2017	1	2 lata	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	16 mies.	Znacząca redukcja zmian hiperkeratocyticznych po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po 16 mies. obserwacji nie raportowano objawów choroby.
4.	<b>Quintana 2017</b>	5	32 mies.; 21 lat; 14 mies.; 19 lat; 18 dni	<p>Pacjent nr 1: Po zdiagnozowaniu: dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200AB). W wieku 18 lat: dieta niskobiałkowa (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYROS 2 (Mead Johnson) i <b>TYR Cooler 15</b> (Vitaflo International)</p> <p>Pacjent nr 2: Po zdiagnozowaniu w wieku 21 lat: dieta niskobiałkowa + Tyr Express</p> <p>Pacjent nr 3: Po zdiagnozowaniu: dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200AB). W wieku 18 lat: dieta niskobiałkowa (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYROS 2 (Mead Johnson)</p> <p>Pacjent nr 4: Po zdiagnozowaniu w wieku 19 lat: dieta niskobiałkowa + <b>Tyr Cooler 15</b></p> <p>Pacjent nr 5: Po zdiagnozowaniu: Tyr Anamix Infant (Nutricia); w wieku 3 lat: dieta niskobiałkowa + Tyr Anamix Jr</p>	3-22 lata	<p>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.</p> <p>Pacjent 2: Po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych, niemniej wskutek braku przestrzegania restrykcji dietetycznych wystąpił wzrost poziomu tyrozyny i nawrót zmian skórnych</p> <p>Pacjent 3: 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.</p> <p>Pacjent 4: W miesiąc po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych oraz objawów ocznych. Brak zmian skórnych obserwowano w wieku 31 lat (aktualny wiek pacjenta w momencie trwania badania), pomimo braku pełnego przestrzegania restrykcji dietetycznych</p> <p>Pacjent 5: Prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.</p>
5.	Gokey 2016	2	4 lata, 3 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny^	2 lata	<p>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.</p> <p>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.</p>

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
6.	Maji 2013	1	11 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	bd	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia.
7.	Bouyacoub 2013	2	2 lata. 9 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	bd	Ustąpienie objawów w ocznych oraz zmian skórnych po rozpoczęciu leczenia dietetycznego.
8.	Tekin 2011	1	11 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	1,5 roku	Niemal całkowita redukcja zmian hiperkeratocyticznych 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.
9.	Iskeleli 2011	1	15 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>*</sup>	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.
10.	Legarda 2011	1	14 mies.	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	Ok 2 lata	Spadek poziomu tyrozyny oraz ustąpienie objawów ocznych po rozpoczęciu leczenia. W wieku 3 lat i 9 mies. raportowano prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.
11.	Culic 2011	1	8 lat	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	Ok. 10 lat	Normalizacja wyników EEG. Powolne redukcja objawów neurologicznych w okresie 2-4 tygodni. W wieku 19 lat podczas próby palec-nos pacjent 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.
12.	Meissner 2008	1	1 tyg.	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.
13.	Rashed 2007	1	9 mies.	Dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200AB)	bd	Ustąpienie objawów ocznych oraz normalizacja poziomu tyrozyny w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia.
14.	Gokhale 2007	1	5 mies.	Specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny <sup>*</sup>	bd	Spadek poziomu tyrozyny oraz ustąpienie objawów ocznych.
15.	Valikhani 2006	1	8 lat	Dieta niskobiałkowa oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (produkt Mead-Johnson 3200AB).	1 rok	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych. Pacjent bez objawów choroby po roku obserwacji.
16.	Tsai 2006	1	2 lata	Dieta oraz specjalny preparat dietetyczny bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny <sup>*</sup>	ok. 1 mies.	Ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych.
17.	Janakiraman 2006	1	19 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	4 mies.	Całkowite ustąpienie zmian w rogówce oraz objawów skórnych po 4 mies. okresu obserwacji.
18.	Viglizzo 2006	1	2 lata	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	1 mies.	Spadek poziomu tyrozyny, ustąpienie objawów ocznych oraz zmian skórnych w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
19.	Charfeddine 2006	4 <sup>#</sup>	9, 8, 6 lat, 15 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	1-5 lat	Pacjent 1,2,3: Spadek poziomy tyrozyny, ustąpienie objawów ocznych po zastosowaniu leczenia. Wskutek 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.
20.	Madan 2005	1	5 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	bd	Znacząca redukcja zmian w rogówce oraz zmian skórnych. Niemniej jednak w ocenie zmian behawioralnych oraz trudności w nauce poprawa była niewielka.
21.	Aydin 2002	2	6 i 3,5 roku	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	1 mies.	Spadek poziomy tyrozyny. Po miesiącu od wprowadzenia diety raportowano również redukcję zmian skórnych oraz ustąpienie zapalenia spojówek.
22.	Mascai 2001	9	2 mies. - 8 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	6,5 lat (2-8)	Ustąpienie zmian w rogówce u wszystkich pacjentów (9/9) po rozpoczęciu leczenia. Jednocześnie 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 badania, u 7/9 pacjentów raportowano brak objawów choroby oraz prawidłowy rozwój. U pojedynczych pacjentów z brakiem kontroli diety obserwowano wystąpienie hiperkeratozy dłoniowo-podeszwowej oraz problemu z nauką.
23.	Essa 1999, 1998	4	7 lat; 25-30 lat (3 pacjentów) <sup>^^</sup>	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	1,5 mies.	Poprawa stanu klinicznego oraz ustąpienie zmian skórnych.
24.	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 hiperkeratocytynych. Po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Wskutek nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych następowało zaostrzenie objawów.
25.	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.
26.	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.
27.	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 zanik zmian skórnych raportowano w okresie 5 miesięcy 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
28.	Fois 1996	9	40 dni, 4, 12, 9, 4 mies., 2, 4, 9, 6 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	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.
29.	Andersson 1984	1	1 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	5 lat	Obniżenie poziomu tyrozyny 3-4 dni po rozpoczęciu leczenia. Wskutek 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.
30.	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 objawów skórnych po rozpoczęciu leczenia. W ciągu 3-letniego okresu obserwacji raportowano kontrolę objawów choroby oraz prawidłowy rozwój (fizyczny i psychiczny).
31.	Charlton 1981	3	8, 11 mies., 9 lat	Dieta z zastosowaniem środka dietetycznego bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny (Meade Johnson 3200AB).	Ok. 1-2 lata	Ustąpienie zmian w rogówce oraz fotofobii. Nie raportowano objawów upośledzenia umysłowego.
32.	Rehak 1981	4	22, 19, 15, 10 lat <sup>§</sup>	Dieta niskobiałkowa z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	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.
33.	Heidemann 1981	1	9 mies.	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	bd	Ustąpienie objawów ocznych po rozpoczęciu leczenia. Brak zaburzeń rozwoju.
34.	Bienfang 1976	1	15 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	2 lata	Ustąpienie objawów ocznych oraz objawów skórnych. Nie obserwowano nawrotu objawów w ciągu 2 lat obserwacji.
35.	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 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Prawidłowy rozwój psychiczny i fizyczny oraz brak objawów tyrozynemii raportowano po upływie 6,5 miesiąca.
36.	Goldsmith 1973	1	1,5 roku	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny 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.
37.	Zaleski 1973	1	13 lat	Dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny <sup>^</sup>	Ok. 2 lata	Ustąpienie zmian skórnych. Wskutek nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych następował nawrót objawów.

\*Nie podano nazwy zastosowanego produktu

\*\*Podano wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem diety eliminacyjnej z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny

<sup>^</sup>Nie podano szczegółowego opisu interwencji stosowanych w ramach diety

<sup>#</sup>Przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów, dla których podano informację o zastosowaniu diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny

<sup>§</sup>w publikacji Źródłowej wyniki przedstawiono w formie opisowej, łącznie dla czterech pacjentów

Skróty: bd – brak danych

**Tyrozynemia typu III**

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących tyrozynemii typu III, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem przedstawiono również 13 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w tym specjalnych preparatów dietetycznych.

Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 15 pacjentów, u których zastosowano terapię dietetyczną.

Odnalezione doniesienia raportują zróżnicowane wyniki w zakresie skuteczności diety u pacjentów z tyrozynemią typu III. Przy czym u większości pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano w wieku noworodkowym obserwowano lepszą kontrolę choroby i prawidłowy rozwój psychomotoryczny.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Tyrozynemia typu III - wyniki analizy klinicznej na podstawie włączonych opisów przypadków/serii przypadków**

Lp.	Publikacja	Liczba pacj.	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
1.	Barosso 2022	2	1 mies.; 8 lat	Pacjent 1: dieta niskobiałkowa z suplementacją formułą bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*  Pacjent 2: dieta niskobiałkowa z suplementacją formułą bez zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*	Do 7 r.ż. Do 15 r.ż.	Pacjent 1: Wczesny rozwój (do 3. r.ż.) przebiegał prawidłowo. Od 3. roku obserwowano spadek tempa rozwoju mowy i nadpobudliwość. W wieku 5 lat zdiagnozowano ADHD.  W wieku 7 lat pacjent wykazuje niewielką poprawę w zakresie zachowania i koncentracji uwagi. Nadal uczęszcza na terapię logopedyczną.  Pacjent 2: W wieku 15 lat, brak poprawy zachowania oraz brak ustąpienia trudności w nauce.
2.	Najafi 2017	1	2 lata	Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę z preparatem dietetycznym anamix*	bd	Poprawa tempa wzrostu i poprawa z zakresie obserwowanych objawów padaczkowych. W czasie prac nad publikacją obserwowano lekkie opóźnienie w zakresie rozwoju psychicznego.
3.	Heylen 2012	1	4 mies.	Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę kontrolowana specjalnym preparatem dietetycznym o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*	30 mies.	Prawidłowy rozwój do 30 mies. życia.
4.	D'Eufemia 2008/Giardini 1983	1	17 mies.	Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę do 3. r.ż., po 3. r.ż. normalna dieta <sup>^</sup>	31 lat.	Normalny wzrost i prawidłowy rozwój psychomotoryczny.  Przebyte autoimmunologiczne zapalenie tarczycy w wieku 9 lat.
5.	Tahiroglu 2008	1	2 lata	Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę kontrolowana specjalnym preparatem dietetycznym o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny*	6 mies.	6 mies. po rozpoczęciu diety poprawa objawów związanych z występującym autyzmem oraz poprawa w zakresie mowy.  W wieku 9 lat: brak objawów autyzmu, utrzymująca się nadpobudliwość.
6.	Elleway 2001	4	1 mies.; 1 mies.; 14 lat; 18 mies.	Pacjent 1, 2: Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę z zastosowaniem specjalnego preparatu dietetycznego*  Pacjent 3, 4: Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę <sup>^</sup>	bd	Pacjent 1: Prawidłowy rozwój w wieku 13 mies. Pacjent 2: Prawidłowy rozwój w wieku 5 mies. Pacjent 3: Brak wpływu zastosowania diety na stan kliniczny. Niepełnosprawność umysłowa w wieku 18 lat. Pacjent 4: Łagodne opóźnienie w rozwoju (wiek 6 lat).
7.	Tomoedoa 2000	1	7 tyg.	Dieta uboga w tyrozinę i fenyloalaninę <sup>^</sup> do 17. r.ż. Następnie dieta niskobiałkowa	Do 19 lat.	Pacjent 1. Nastąpiła poprawa po rozpoczęciu diety i prawidłowy rozwój przez okres 2 lat. Wskutek braku przestrzegania diety obserwowano nawrót tyrozynemii. W wieku 19 lat umiarkowane upośledzenie umysłowe.



Lp.	Publikacja	Liczba pacj.	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
8.	Preece 1996	1	8 mies.	Dieta uboga w tyrozynę i fenyloalaninę <sup>^</sup>	7 lat	Trudności w nauce w wieku 7 lat. Łagodna postać zespołu Crouzona.
9.	Standing 1998/Ruetschi 2000	1	1 mies.	Dieta uboga w tyrozynę i fenyloalaninę <sup>^</sup>	5 lat	Opóźniony rozwój psychomotoryczny w wieku 5 lat
10.	Cerone 1997	1	3,5 roku	Dieta uboga w tyrozynę i fenyloalaninę do 12. roku życia. Początkowo stosowano preparat TYR2 Milupa.	Ok. 10 lat	Po zastosowaniu diety, raportowano mniejszą drażliwość. Zachowanie samookaleczające ustały. Poprawiła się wydajność motoryczna, w tym koordynacja w zakresie precyzyjnych i złożonych ruchów. Nastąpiła stabilizacja chodu. Przy czym poważne upośledzenie umysłowe utrzymało się na stałym poziomie (wiek 12 i 14 lat)
11.	Endo 1983	1	Ok. 2 mies.	Preparat mlekozastępczy ubogi w tyrozynę i fenyloalaninę*	105 dni	Nagły zgon w wyniku uduszenia (105 doba życia).

\*Nie podano nazwy zastosowanego produktu;

<sup>^</sup>Nie podano szczegółowego opisu interwencji stosowanych w ramach diety

\*\*Podano wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem diety eliminacyjnej;

<sup>^</sup>Brak szczegółowych danych dotyczących wieku poszczególnych pacjentów w publikacji źródłowej.

Skróty: bd – brak danych

## 7.3.2. Bezpieczeństwo

### TYROZYDEMIA 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  $\geq 60$  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, rogówek, brzegów powiek, ból, światłowstręt czy zmętnienie rogówki, które ogółem wystąpiły u 14 pacjentów; trombocytopenia (3 pacjentów), trombocytopenia wraz z leukopenią (2 pacjentów), trombocytopenia z neutropenią (1 pacjent), leukopenia (2 pacjentów), neutropenia (1 pacjent), jak również zaburzenia skóry (6 pacjentów). Zostały one przez autorów badania zakwalifikowane do grupy działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowaniem nityzynonu w terapii dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1). 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: złuszczone zapalenie skóry (1%), świąd (1%), wysypka rumieniowa (<1%), sucha skóra (<1%), zaburzenia związane z płytkami oraz białymi ciałkami krwi: trombocytopenia (2%), leukopenia (1%) i granulocytopenia (1%).

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 retrospektywne

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, czy wynikające z powikłań po wykonaniu przeszczepu wątroby; przeszczepy wątroby spowodowane zaburzeniami funkcjonowania wątroby; niewydolność wątroby; nowotwory wątrobowo-komórkowe; marskość wątroby; wtórne zaburzenia wyników testów laboratoryjnych; przemijające leukoneuropatie, trombocytopenie, czy przemijające oczne, bądź skórne działania niepożądane.

#### 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 tyrozydemii typu I.

#### **TYROZYDEMIA TYPU II**

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

#### **TYROZYDEMIA TYPU III**

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

## **7.4. Dodatkowe informacje na temat skuteczności**

Dodatkowo w ramach analizy skuteczności przedstawiono dwie publikacje Thodi 2016 oraz El Khatib 2019, w których podano informację o zastosowaniu produktu Tyr Anamix Infant u 3 pacjentów z hawkinsinurią, Hawkinsinuria należy do grupy wrodzonych zaburzeń metabolizmu tyrozyny. Podobnie jak tyrozydemia typu 3 spowodowana jest mutacją genu HPD i niedoborem dioksygenazy kwasu 4-hydroksyfenylpirogronowego. Charakteryzuje się m.in. podwyższonym poziomem tyrozyny<sup>8</sup>.

Produkt Tyr Anamix Infant zastosowano w wieku noworodkowym. Obserwowano spadek poziomu tyrozyny i poprawę stanu pacjentów. U 2 pacjentów opisanych w Thodi 2016, raportowano prawidłowy rozwój psychomotoryczny w wieku 12 mies. przy przestrzeganiu zaleceń dietetycznych.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 15. Hawkinsinuria - wyniki analizy klinicznej na podstawie włączonych opisów przypadków/serii przypadków**

Lp.	Publikacja	Liczba pacjentów	Wiek**	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki leczenia
<b>Hawkinsinuria</b>						
1.	El Khatib 2019	1	2.mies,	Dieta z zastosowaniem produktu Tyr Anamix Infant.	30 dni	30 dni po rozpoczęciu leczenia dietetycznego – spadek poziomu bilirubiny, wzrost masy ciała.
2.	Thodi 2016	2	1 mies.	Pacjent 1. Dieta niskobiałkowa wraz produktem Tyr Anamix Infant. Pacjent 2. Dieta niskobiałkowa z produktem Tyr Anamix Infant.	Do 12 mies.	Pacjent 1. Spadek poziomu tyrozyny. Prawidłowy rozwój psychomotoryczny w wieku 12 mies. Pacjent 2. Spadek poziomu tyrozyny. Prawidłowy rozwój psychomotoryczny w wieku 12 mies. przy przestrzeganiu zaleceń dietetycznych.

<sup>8</sup> Źródło: Thodi 2016, Tomoeda 2000

## 7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Anamix Infant

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony do stosowania u niemowląt i małych dzieci jako uzupełnienie diety;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- produktu nie należy stosować jako jedyne źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem białka, np. mąką, mlekiem matki lub specjalnym preparatem dla niemowląt w celu zaspokojenia zapotrzebowania na fenyloalaninę, tyrozynę, płyny i ogólnych potrzeb żywieniowych pacjenta w ilościach określonych przez lekarza lub dietetyka;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Anamix Junior

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony do stosowania u dzieci z tyrozyneią w wieku 1-10 lat;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- produktu nie należy stosować jako jedyne źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem białka w celu zaspokojenia zapotrzebowania na fenyloalaninę, tyrozynę, płyny i ogólnych potrzeb żywieniowych pacjenta w ilościach określonych przez lekarza lub dietetyka;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Anamix Junior LQ

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony do stosowania u dzieci z potwierdzoną tyrozyneią od 1 r.ż.;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- produktu nie należy stosować jako jedyne źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem białka w celu zaspokojenia zapotrzebowania pacjenta na fenyloalaninę, tyrozynę, płyny i ogólne zapotrzebowanie potrzeb żywieniowych pacjenta w ilościach określonych przez lekarza lub dietetyka;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Lophlex LQ

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony w postępowaniu dietetycznym w potwierdzonej tyrozyneii u dzieci od czwartego roku życia i dorosłych, w tym kobiet w ciąży (w połączeniu ze standardową suplementacją kwasu foliowego);
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- produktu nie należy stosować jako jedyne źródła białka, ale należy go podawać w połączeniu ze źródłem naturalnego białka, płynów i innych składników odżywczych w ilościach przepisanych przez lekarza lub dietetyka, aby pokryć zapotrzebowanie pacjenta na fenyloalaninę, tyrozynę, płyny i ogólne zapotrzebowanie pacjenta na odżywienie;
- zawiera śladowe ilości sodu, potasu i chlorku;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Sphere**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony do stosowania u pacjentów z potwierdzoną tyrozyneią od 3. roku życia;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- dieta powinna być uzupełniana naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach w celu zaspokojenia zapotrzebowania na tyrozyne, fenyloalaninę, płyny i ogólnych potrzeb żywieniowych;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Gel**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony w postępowaniu dietetycznym w tyrozyneii u pacjentów od 6 miesięcy do 10 lat;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- dietę należy uzupełniać naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach, aby pokryć zapotrzebowanie pacjenta na fenyloalaninę, tyrozyne, płyny i ogólnego zapotrzebowania pacjenta na składniki odżywcze;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki TYR Cooler**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- do stosowania w tyrozyneii u pacjentów od 3. r.ż.;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- dietę należy uzupełniać naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach, aby pokryć zapotrzebowanie pacjenta na fenyloalaninę, tyrozyne, płyny i ogólnego zapotrzebowanie pacjenta na składniki odżywcze;
- nie należy stosować pozajelitowo.

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO**

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych produktów stosowanych w tyrozyneii, dnia 11.12.2023 r. przeprowadzono przeszukanie na stronach internetowych następujących organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

## **7.6. Komentarz do analizy klinicznej**

### Tyrozyneia typu I

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących tyrozyneii typu I, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem.

W związku z powyższym, ze względu na brak odnalezienia dodatkowych badań o zbliżonym poziomie dowodów naukowych (badania prospektywne z grupą kontrolną) do głównych badań włączonych do oceny Agencji z 2015 r. dla produktu Orfadin (nityzynon) stosowanego wraz z dietą z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w niniejszym opracowaniu w sposób skrótowy zaprezentowano najważniejsze wyniki i wnioski analizy klinicznej z powyższego opracowania.

Ogółem, do przeglądu systematycznego włączono 1 nierandomizowane badanie Laroche 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 tyrozinę 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

Ogółem do przeglądu włączono 38 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny (monoterapia), w tym specjalnych preparatów dietetycznych. Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 72 pacjentów. Niezależnie od wieku, u wszystkich pacjentów, u których występowały zmiany skórne i objawy oczne tyrozynemii typu 2, 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 Infant oraz Tyr Anamix Jr raportowano u jednego pacjenta w doniesieniu Quintana 2017. Po zdiagnozowaniu tyrozynemii (wiek 18 dni) zastosowano produkt Tyr Anamix Infant. Natomiast w wieku 3 lat pacjent stosował już dietę niskobiałkową w połączeniu z produktem Tyr Anamix Junior. Obserwowano prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.

Informację o zastosowaniu preparatu TYR Cooler 15 wskazano w opisie 2 kolejnych pacjentów przedstawionych w ramach powyższej serii przypadków (wiek 18 lat i 19 lat w momencie zdiagnozowania tyrozynemii). W terapii pierwszego zastosowano dietę niskobiałkową (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYR Cooler 15 oraz TYROS 2. Po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych, niemniej wskutek braku przestrzegania restrykcji dietetycznych nastąpił wzrost poziomu tyrozyny i nawrót zmian skórnych.

U drugiego pacjenta (wiek 19 lat) po rozpoczęciu diety niskobiałkowej stosowanej z preparatem TYR Cooler 15, w miesiąc po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych. Brak zmian skórnych obserwowano również w wieku 31 lat (aktualny wiek pacjenta w momencie trwania badania), pomimo braku pełnego przestrzegania restrykcji dietetycznych.

### Tyrozynemia typu III

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących tyrozynemii typu III, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem przedstawiono 13 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w tym specjalnych preparatów dietetycznych.

Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 15 pacjentów, u których zastosowano terapię dietetyczną.

Odnalezione doniesienia raportują zróżnicowane wyniki w zakresie skuteczności diety u pacjentów z tyrozynemią typu III. Przy czym u większości pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano w wieku noworodkowym obserwowano lepszą kontrolę choroby i/lub prawidłowy rozwój psychomotoryczny.

### Główne ograniczenia

Jako ograniczenia analizy należy wskazać, iż nie odnaleziono badań dotyczących tyrozynemii typu I i III, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem. Natomiast w odniesieniu do tyrozynemii typu II, dane dotyczące bezpośrednio produktów TYR Anamix i TYR Cooler dotyczą pojedynczych pacjentów. Należy zaznaczyć, iż w większości odnalezionych badań podano jedynie informacje o zastosowaniu diety z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny i/lub zastosowaniu odpowiedniego preparatu dietetycznego, bez wskazania nazwy handlowej formacji.

Ponadto analizę skuteczności diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny w tyrozynemii typu II i III oparto na opisach i seriach przypadków, niemniej w tym przypadku wydaje się to wynikać z rzadkiego występowania tych chorób. W przedmiotowych opisach i seriach przypadków nie przedstawiono informacji w zakresie bezpieczeństwa stosowanych interwencji.

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ze zleceniem z dnia 10.11.2023 r. (PLD.45341.1167.2023.2.KSz), w okresie od stycznia 2023 roku do listopada 2023 r. w ramach importu docelowego sprowadzono: 120 opakowań TYR Anamix Junior, 90 opakowań TYR Anamix Junior LQ, 65 opakowań TYR Anamix Infant, 84 opakowań TYR Lophlex LQ, 126 opakowań TYR Cooler 20 Red oraz 6 opakowań TYR Gel. W 2023 roku nie sprowadzono żadnego opakowania leku śsspż TYR Sphere 20.

Ponadto na dodatkową prośbę Agencji MZ przekazało dane dot. śsspż za rok 2022. Zgodnie z otrzymanymi danymi w roku 2022 w ramach importu docelowego sprowadzono: 150 opakowań TYR Anamix Junior, 46 opakowań TYR Anamix Junior LQ, 61 opakowań TYR Anamix Infant, 66 opakowań Tyr Lophlex LQ, 12 opakowań TYR Sphere 20, 6 opakowań TYR Anamix Cool 10 Red oraz 66 opakowań TYR Anamix Cool 20 Red. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Dane dot. śsspż przekazane przez MZ

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Liczba wniosków pozytywnie rozpatrzonych	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto] <sup>^</sup>	Średnia cena opakowania*
<b>Dane za okres styczeń – listopad 2023 r.</b>					
<b>TYR Anamix Junior</b> proszek, 30 saszetek á 36 g	7	5	120	269 024,18	2 241,89
<b>TYR Anamix Junior LQ</b> płyn, 36 butelek á 125 m	5	3	90	242 120,97	2 690,23
<b>TYR Anamix Infant</b> proszek, puszka á 400 g	2	2	65	17 163,30	264,06
<b>TYR Lophlex LQ</b> płyn, 30 saszetek á 125 ml	5	3	84	373 782,42	4 449,79
<b>TYR Sphere 20</b> proszek, 30 saszetek á 35 g	b/d				
<b>TYR Cooler 10 Red</b> płyn, 30 saszetek á 87 ml	b/d				
<b>TYR Cooler 20 Red</b> płyn, 30 saszetek á 174 ml	5	3	126	540 813,87	4 292,17
<b>TYR Gel</b> żel, 30 saszetek á 24 g	2	1	6	8 855,29	1 475,88
<b>Dane za rok 2022</b>					
<b>TYR Anamix Junior</b> proszek, 30 saszetek á 36 g	10	5	150	330 954,00	2 206,36
<b>TYR Anamix Junior LQ</b> płyn, 36 butelek á 125 m	4	3	46	121 790,52	2 647,62
<b>TYR Anamix Infant</b> proszek, puszka á 400 g	2	1	61	15 852,00	259,87
<b>TYR Lophlex LQ</b> płyn, 30 saszetek á 125 ml	4	3	66	289 035,05	4 379,32

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Liczba wniosków pozytywnie rozpatrzonych	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]^	Średnia cena opakowania*
<b>TYR Sphere 20</b> proszek, 30 saszetek á 35 g	1	1	12	48 508,42	4 042,37
<b>TYR Cooler 10 Red</b> płyn, 30 saszetek á 87 ml	1	1	6	12 351,30	2 058,55
<b>TYR Cooler 20 Red</b> płyn, 30 saszetek á 174 ml	3	2	66	278 797,07	4 224,20
<b>TYR Gel</b> żel, 30 saszetek á 24 g	b/d				

^ cena nie uwzględnia marż

\* oszacowania analityków Agencji z wykorzystaniem danych od MZ

Skróty: b/d – brak danych

Dodatkowo w załączeniu do zlecenia MZ przekazało szacunkowe ceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie cen z zagranicznych aptek. Szczegółowe ceny za opakowanie poszczególnych preparatów w przeliczeniu na PLN zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Dane w zakresie cen poszczególnych śsspz TYR Anamix przekazane przez MZ**

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Cena śsspz [€]	Cena śsspz w przeliczeniu na PLN*	Źródło
<b>TYR Anamix Junior</b> proszek, 30 saszetek á 36 g	507,21	2 191,15	<a href="https://www.pharmamarket.be/be_nl/nutricia-tyranamix-junior-30-x-36-g.html">https://www.pharmamarket.be/be_nl/nutricia-tyranamix-junior-30-x-36-g.html</a>
<b>TYR Anamix Junior LQ</b> płyn, 36 butelek á 125 ml	608,65	2 629,37	<a href="https://www.pharmamarket.be/be_nl/tyr-anamix-lqsinaasappel-36-x-125-ml.html">https://www.pharmamarket.be/be_nl/tyr-anamix-lqsinaasappel-36-x-125-ml.html</a>
<b>TYR Anamix Infant</b> proszek, puszká 400 g	59,74	258,08	<a href="https://www.pharmamarket.be/be_nl/tyr-anamixinfant-poeder-400-g.html">https://www.pharmamarket.be/be_nl/tyr-anamixinfant-poeder-400-g.html</a>
<b>TYR Lophlex LQ</b> płyn, 30 saszetek á 125 ml	1 006,74	4 349,12	<a href="https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyrlophlex-lq-20-juicy-berry-30x125-ml-danonedeukschland-gmbh-pzn-9466533.html">https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyrlophlex-lq-20-juicy-berry-30x125-ml-danonedeukschland-gmbh-pzn-9466533.html</a>
<b>TYR Sphere 20</b> proszek, 30 saszetek á 35 g	929,28	4 014,49	<a href="https://www.bavaria-apotheke-berlin.de/tyr-sphere-20-vanille-pulver-30x35g-pulver-18362620">https://www.bavaria-apotheke-berlin.de/tyr-sphere-20-vanille-pulver-30x35g-pulver-18362620</a>
<b>TYR Cooler 10 Red**</b> płyn, 30 saszetek á 87 ml	473,18	2044,14	<a href="https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyr-cooler-10-red-30x87-ml-vitafllo-deutschland-gmbh-pzn-4710187.html">https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyr-cooler-10-red-30x87-ml-vitafllo-deutschland-gmbh-pzn-4710187.html</a>
<b>TYR Cooler 20 Red</b> płyn, 30 saszetek á 174 ml	971,08	4 195,07	<a href="https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyrcooler-20-red-30x174-ml-vitafllo-deutschland-gmbhpzn-4710230.html">https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyrcooler-20-red-30x174-ml-vitafllo-deutschland-gmbhpzn-4710230.html</a>
<b>TYR Gel</b> żel, 30 saszetek á 24 g	333,91	1 442,49	<a href="https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyr-gel-30x24-g-vitafllo-deutschland-gmbh-pzn-9267101.html">https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/tyr-gel-30x24-g-vitafllo-deutschland-gmbh-pzn-9267101.html</a>

\* cenę w PLN oszacowano na podstawie średniego kursu NBP na dzień 5 grudnia 2023 r. [1€= 4,32 PLN]

\*\* nie otrzymano od MZ ceny za produkt Cooler 10 Red, z tego względu posłużono się ceną z tej samej strony internetowej, które stanowi źródło ceny produktu TYR Anamic Cooler 20

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

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji śsspz, 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 ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu tyrozynemia przyjęto następujące założenia:

- liczebność populacji oszacowano na podstawie otrzymanych danych NFZ oraz danych MZ za lata 2022-2023.
  - Wariant prawdopodobny – przyjęto liczebność populacji na podstawie danych MZ z 2022 r. i 2023 r. Zgodnie z powyższymi danymi liczebność populacji pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy produktów TYR Anamix w analizowanym wskazaniu wyniosła ok. 17 pacjentów.
  - Wariant maksymalny – 40 pacjentów – według danych NFZ za rok 2022 obejmujących liczbę pacjentów poniżej 28 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 E70.2.
- udziały poszczególnych produktów stosowanych w tyrozynemii przyjęto na podstawie danych MZ na poziomie średnich udziałów za lata 2022-2023 r. (szczegółowe odsetki zestawiono w poniższej tabeli).
- zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w obliczeniach uwzględniono ceny netto opakowań ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego pochodzących z zagranicznych aptek (szczegółowe ceny zawarto w poniższej tabeli). Przyjęto, że ceny netto nie uwzględniają marży hurtowej 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 hurtową, VAT oraz 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 ocenianych śsspz zestawiono w poniższej tabeli.

Oszacowane na podstawie powyższych założeń średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z tyrozynemią ocenianymi śsspz z uwzględnieniem udziałów w rynku wynoszą 91 529,94 PLN.

Przy uwzględnieniu liczebności populacji i udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie danych MZ w zakresie liczby pacjentów (17 pacjentów) refundacja analizowanych produktów we wskazaniu tyrozynemia będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 1,5 mln PLN w horyzoncie rocznym.

Przy uwzględnieniu wariantu maksymalnego liczebności populacji – 40 pacjentów wydatki płatnika publicznego będą wyższe i wyniosą ok. 3,7 mln PLN. Należy jednak zwrócić uwagę, iż liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E70.2 zawiera również inne jednostki chorobowe z tego względu stanowi wariant maksymalny i mało prawdopodobny oszacowań.

Należy podkreślić, iż ze względu na stosowanie ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako elementu diety dzieci w różnym wieku we wskazaniu tyrozynemia, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie, przedstawione oszacowania mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami.

**Tabela 18. Roczny koszt stosowania produktów TYR Anamix, TYR Lophlex, TYR Sphere, TYR Cooler, TYR Gel z uwzględnieniem udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie danych MZ za lata 2022-2023**

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Cenna netto opakowania leku [PLN]	Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta dla NFZ [PLN]	Średni udział w rynku na podstawie danych MZ za lata 2022-2023 r.	Średni roczny koszt terapii populacji docelowej [PLN]	
				Wariant prawdopodobny – 17 pacjentów	Wariant maksymalny – 40 pacjentów
TYR Anamix Junior proszek, 30 saszetek á 36 g	2 191,15	71 844,88	30%	359 224,39	870 847,01
TYR Anamix Junior LQ płyn, 36 butelek á 125 ml	2 629,37	72 262,13	18%	216 786,40	525 542,79
TYR Anamix Infant proszek, puszcza á 400 g	258,08	15 126,44	9%	22 689,65	55 005,22
TYR Lophlex LQ	4 349,12	131 415,88	18%	394 247,64	955 751,84



Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Cenna netto opakowania leku [PLN]	Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta dla NFZ [PLN]	Średni udział w rynku na podstawie danych MZ za lata 2022- 2023 r.	Średni roczny koszt terapii populacji docelowej [PLN]	
				Wariant prawdopodobny – 17 pacjentów	Wariant maksymalny – 40 pacjentów
płyn, 30 saszetek á 125 ml					
<b>TYR Sphere 20</b> proszek, 30 saszetek á 35 g	4 014,49	58 249,55	3%	29 124,77	70 605,51
<b>TYR Cooler 10 Red**</b> płyn, 30 saszetek á 87 ml	2044,14	14 904,55	3%	7 452,27	18 066,12
<b>TYR Cooler 20 Red</b> płyn, 30 saszetek á 174 ml	4 195,07	190 175,05	15%	475 437,62	1 152 576,06
<b>TYR Gel</b> żel, 30 saszetek á 24 g	1 442,49	10 562,40	3%	5 281,20	12 802,91
<b>Suma:</b>				1 510 243,95	3 661 197,46

Skróty: MZ – Ministerstwo Zdrowia, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 10.11.2023 r., znak PLD.45341.1167.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 10.11.2023 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. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- TYR Anamix Junior, proszek;
  - TYR Anamix Junior LQ, płyn;
  - TYR Anamix Infant, proszek;
  - TYR Lophlex LQ, płyn;
  - TYR Sphere, proszek;
  - TYR Gel, proszek
- u pacjentów pediatrycznych oraz
- TYR Cooler, płyn
- u pacjentów pediatrycznych i młodzieży

we wskazaniu tyrozydemia.

Produkty TYR Anamix Junior (proszek), TYR Anamix Junior LQ (płyn), TYR Anamix Infant (proszek), TYR Lophlex LQ (płyn), TYR Sphere (proszek), TYR Gel (proszek) i TYR Cooler (płyn) sprowadzane są z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

Do zlecenia załączono informacje o refundacji wnioskowanych środków w ramach importu docelowego w okresie od stycznia 2023 r. do 10.11.2023 r.

Ponadto, Agencja zwróciła się z prośbą do MZ o przekazanie dodatkowych informacji w zakresie liczby pacjentów, a także liczby zrefundowanych opakowań w 2022 r., a także w zakresie liczby pacjentów poniżej 3. r.ż., dla których wydano pozytywną decyzję o refundacji analizowanych śsspż.

Uzyskano również wyjaśnienie jakie zakresy wieku pacjentów przyjęto dla rozróżnienia populacji pediatrycznej oraz młodzieży. Wskazano, że na potrzeby zlecenia MZ za granicę wieku dla młodzieży przyjęto wiek do 26-28 r.ż. Jest to spowodowane faktem, iż jeden z pacjentów, którego dotyczy wniosek, a jednocześnie kontynuuje terapię TYR Cooler, ukończył 20 lat.

Do pisma zlecającego MZ dołączono opinie Konsultantów w dziedzinie pediatrii metabolicznej: dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej oraz dr n. med. Joanny Taybert.

Zarówno Pani Profesor J. Sykut-Cegielska, jak również Pani Doktor Taybert podkreśliły, że zastosowanie oraz refundacja wnioskowanych produktów w analizowanej populacji pacjentów jest zasadna.

### Problem zdrowotny

Tyrozydemia typu 1, ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny), wrodzona wada katabolizmu tyrozyny, wynikająca z nieprawidłowej aktywności hydrolazy fumaryloacetoocyanu (FAH). Charakteryzuje się postępującą chorobą wątroby, dysfunkcją kanalików nerkowych, przełomami podobnymi do porfirii i radykalną poprawą po wdrożeniu leczenia nityzynonem. Niskobiałkowa dieta i leczenie nityzynonem prowadzi do ponad 90% przeżycia w dobrej kondycji.

Szacuje się, że tyrozydemia typu I występuje z częstotliwością 1:100000-1:120000 (w Polsce: <1:460000). W Polsce do roku 2008 rozpoznano 20 przypadków.

Pierwsze objawy zwykle występują we wczesnym dzieciństwie. Nieleczona tyrozydemia typu I może prowadzić do uszkodzeń nerek i wątroby (pogorszenie ostre lub przewlekłe), osłabienia kości (opóźniony wzrost, krzywica), napadów 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 (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny) wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się hipertyrozinemią 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 przypadków. Choroba jest bardziej rozpowszechniona w populacji arabskiej i śródziemnomorskiej.

Stosowanie diety ubogiej w fenyloalaninę i tyrozinę oraz leczenie nityzynonem pomaga ograniczać objawy. W niektórych przypadkach na zmiany skórne pomaga stosowanie doustnych retinoidów.

Tyrozynemia typu 3 to wrodzona wada metabolizmu tyrozyny charakteryzująca się łagodną hipertyrozinemią oraz podwyższonym poziomem 4-hydroksyfenylopirogonianu, 4-hydroksyfenylomleczanu i 4-hydroksyfenylooctanu.

Tyrozynemia typu 3 spowodowana jest mutacjami genu HPD (12q14-qter), który koduje dioksygenazę 4-hydroksyfenylopirogonianu.

Jeśli leczenie zostanie wprowadzone odpowiednio wcześniej tj. dieta z eliminacją białka oraz podawanie leków zmniejszających poziom aminokwasów we krwi, znacznie spada ryzyko wystąpienia opóźnienia umysłowego. Ponadto objawy mogą ustąpić (lub nawet w ogóle się nie pojawić).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, danych MZ oraz Obwieszczenia MZ z dnia 20.10.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ brak jest obecnie refundowanych środków we wskazaniu tyrozynemia.

Zgodnie z danymi MZ oprócz produktów objętych zleceniem we wnioskowanym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzono również preparat Fruiti Vits. Preparat FruitiVits stanowi niskowęglowodanową, sproszkowaną mieszankę witamin, minerałów i pierwiastków śladowych i zgodnie z ulotką, wskazany jest w postępowaniu dietetycznym w stanach wymagających restrykcyjnej diety terapeutycznej, od 3. roku życia. Natomiast produkty objęte zleceniem dedykowane są do postępowania dietetycznego u pacjentów z potwierdzoną tyrozynemią i stanowią element specjalnej diety pozbawionej tyrozyny, a także fenyloalaniny (jako prekursora tyrozyny w szlaku metabolicznym). W związku z powyższym produkt, FruitiVits nie stanowi technologii alternatywnej dla ocenianych środków spożywczych.

Biorąc pod uwagę aspekty związane z przedziałem wiekowym, w jakim mogą być stosowane poszczególne preparaty, ich zróżnicowane formułacje oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż wnioskowane preparaty nie stanowią technologii alternatywnych dla siebie nawzajem. Należy podkreślić, iż bazując na opiniach ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych, ze względu na indywidualny dobór składników odżywczych w zależności np. od stanu pacjenta, wieku, masy ciała lub potrzeby uzupełnienia niedoborów, istotne z punktu widzenia klinicznego mogą okazać się różnice ilościowe w składach preparatów. Tym samym za komparator przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

### **Rekomendacje kliniczne**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono innych wytycznych poza odnalezionymi podczas prac nad raportem dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant (raport OT.4311.8.2020). Poniżej przedstawiono opracowanie wytycznych z tego raportu.

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 Organizacji 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 tyrozynemią 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.

Nie odnaleziono opracowań wytycznych klinicznych w zakresie tyrozynemii typu III.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty australijskiej agencji PBAC dot. środków: TYR Anamix Junior (2015), TYR Anamix Infant (2020), TYR Lophlex (2020), TYR Sphere 20 (2019), TYR Cooler (2018) oraz informacje na stronie nowozelandzkiej agencji PHARMAC o dostępności w szpitalach środków: TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Junior, TYR Anamix Infant oraz o trwających procesach dla środków: TYR Cooler, TYR Lophlex, TYR Sphere 20, jednak nie odnaleziono treści rekomendacji.

W rekomendacjach PBAC nie przedstawiono dowodów naukowych, a jedynie opinie Grupy Roboczej ds. Produktów Odżywczych (ang. Nutritional Products Working Party, NPWP). Dla wskazanych wyżej produktów wydano pozytywne rekomendacje.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

#### Tyrozynemia typu I

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących tyrozynemii typu I, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem.

W związku z powyższym, ze względu na brak odnalezienia dodatkowych badań o zbliżonym poziomie dowodów naukowych (badania prospektywne z grupą kontrolną) do głównych badań włączonych do oceny Agencji z 2015 r. dla produktu Orfadin (nityzynon) stosowanego wraz z dietą z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w niniejszym opracowaniu w sposób skrótowy zaprezentowano najważniejsze wyniki i wnioski analizy klinicznej z powyższego opracowania.

Ogółem, do przeglądu systematycznego włączono 1 nierandomizowane badanie Laroche 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 tyrozinę 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

Ogółem do przeglądu włączono 38 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu diety u pacjentów z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny (monoterapia), w tym specjalnych preparatów dietetycznych. Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 72 pacjentów. Niezależnie od wieku, u wszystkich pacjentów, u których występowały zmiany skórne i objawy oczne tyrozynemii typu 2, 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 zastosowanie produktów Tyr Anamix Infant oraz Tyr Anamix Jr raportowano u jednego pacjenta w doniesieniu Quintana 2017. Po zdiagnozowaniu tyrozynemii (wiek 18 dni) zastosowano produkt Tyr Anamix Infant. Natomiast w wieku 3 lat pacjent stosował już dietę niskobiałkową w połączeniu z produktem Tyr Anamix Junior. Obserwowano prawidłowy rozwój oraz brak objawów choroby.

Informację o zastosowaniu preparatu TYR Cooler 15 wskazano w opisie 2 kolejnych pacjentów przedstawionych w ramach powyższej serii przypadków (wiek 18 lat i 19 lat w momencie zdiagnozowania tyrozynemii). W terapii pierwszego zastosowano dietę niskobiałkową (pokarm naturalny) w połączeniu z preparatami TYR Cooler 15 oraz TYROS 2. Po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych, niemniej wskutek braku przestrzegania restrykcji dietetycznych nastąpił wzrost poziomu tyrozyny i nawrót zmian skórnych.

U drugiego pacjenta (wiek 19 lat) po rozpoczęciu diety niskobiałkowej stosowanej z preparatem TYR Cooler 15, w miesiąc po rozpoczęciu leczenia raportowano ustąpienie zmian skórnych. Brak zmian skórnych obserwowano również w wieku 31 lat (aktualny wiek pacjenta w momencie trwania badania), pomimo braku pełnego przestrzegania restrykcji dietetycznych.

### Tyrozynemia typu III

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących tyrozynemii typu III, w których bezpośrednio wskazano na zastosowanie produktów objętych zleceniem przedstawiono również 13 publikacji – opisy przypadków/serie przypadków, w których podano informacje o zastosowaniu u pacjentów diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, w tym specjalnych preparatów dietetycznych.

Ogółem odnaleziono informacje dotyczące 15 pacjentów, u których zastosowano terapię dietetyczną.

Odnalezione doniesienia raportują zróżnicowane wyniki w zakresie skuteczności diety u pacjentów z tyrozynią typu III. Przy czym u większości pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano w wieku noworodkowym obserwowano lepszą kontrolę choroby i/lub prawidłowy rozwój psychomotoryczny.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W okresie od stycznia 2023 roku do listopada 2023 r. wydano zgody dla 17 pacjentów na sprowadzenie łącznie 491 opakowań analizowanych śsspż w ocenianym wskazaniu, w ramach procedury importu docelowego na łączną kwotę ok. 1,5 mln PLN.

Uwzględniając średnią cenę za opakowanie śsspż przekazaną przez MZ, średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z tyrozynią ocenianymi śsspż z uwzględnieniem udziałów w rynku wynoszą 91 529,94 PLN.

Przy uwzględnieniu liczebności populacji i udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie danych MZ w zakresie liczby pacjentów (17 pacjentów), refundacja analizowanych produktów we wskazaniu tyrozynemia będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 1,5 mln PLN w horyzoncie rocznym.

Przy uwzględnieniu wariantu maksymalnego liczebności populacji – 40 pacjentów wydatki płatnika publicznego będą wyższe i wyniosą ok. 3,7 mln PLN. Należy jednak zwrócić uwagę, iż liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 E70.2 zawiera również inne jednostki chorobowe i z tego względu powyższy scenariusz stanowi mało prawdopodobny wariant maksymalny oszacowań.

Należy podkreślić, iż ze względu na stosowanie ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako elementu diety dzieci w różnym wieku we wskazaniu tyrozynemia, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie, przedstawione oszacowania mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- 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.
- Barroso 2020** Barroso F, Correia J, Bandeira A, Carmona C, Vilarinho L, Almeida M, Rocha JC, Martins E. TYROSINEMIA TYPE III: A CASE REPORT OF SIBLINGS AND LITERATURE REVIEW. *Rev Paul Pediatr*. 2020 Jun 5;38:e2018158.
- Bouyacoub 2013** Bouyacoub Y, Zribi 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.
- Cerone 1997** Cerone R, Holme E, Schiaffino MC, Caruso U, Maritano L, Romano C. Tyrosinemia type III: diagnosis and ten-year follow-up. *Acta Paediatr*. 1997 Sep;86(9):1013-5.
- 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.
- Crovato 1985** Crovato F, Desirello G, Gatti R, Babbini N, Rebora A. Richner-Hanhart syndrome spares a plantar autograft. *Arch Dermatol*. 1985;121(4):539-540.
- 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
- Ellaway 2001** Ellaway CJ, Holme E, Standing S, Preece MA, Green A, Ploechl E, Ugarte M, Trefz FK, Leonard JV. Outcome of tyrosinaemia type III. *J Inherit Metab Dis*. 2001 Dec;24(8):824-32.
- Endo 1983** Endo F, Kitano A, Uehara I, Nagata N, Matsuda I, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto I. Four-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase deficiency with normal fumarylacetoacetase: a new variant form of hereditary hypertyrosinemia. *Pediatr Res*. 1983 Feb;17(2):92-6.
- 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
- Garibaldi 1977** Garibaldi LR, Siliato F, de Martini I, Scarsi MR, Romano C. Oculocutaneous tyrosinosis. Report of two cases in the same family. *Helv Paediatr Acta*. 1977;32(2):173-180.
- Giardini 1983** Giardini, O., Cantani, A., Kennaway, N. et al. Chronic Tyrosinemia Associated with 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Deficiency with Acute Intermittent Ataxia and without Visceral and Bone Involvement. *Pediatr Res* 17, 25–29 (1983)
- Gokay 2016** Gokay S, Kendirci M, Ustkoyuncu PS, Kardas F, Bayram AK, Per H, Poyrazoğlu 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 Hareesh, 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.
- Heylen 2012** Heylen E, Scherer G, Vincent MF, Marie S, Fischer J, Nassogne MC. Tyrosinemia Type III detected via neonatal screening: management and outcome. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):605-7.
- 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.
- Item 2007** Item CB, Mihalek I, Lichtarge O, Jalan A, Vodopituz J, Muhl A, Bodamer OA. Manifestation of hawkinsinuria in a patient compound heterozygous for hawkinsinuria and tyrosinemia III. *Mol Genet Metab*. 2007 Aug;91(4):379-83
- 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.
- Macasai 2001** Macasai 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.
- Najafi 2017** Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour M. A Case of Tyrosinemia Type III with Status Epilepticus and Mental Retardation. *Adv Biomed Res.* 2018 Jan 22;7:7.
- Preece 1996** Preece MA, Rylance GW, MacDonald A, Green A, Gray RGF. A new case of tyrosinemia type I11 detected by neonatal screening. *J Inher Metab Dis* 1996;19 Suppl 1:32
- 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.
- Rüetschi 2000** Rüetschi U, Cerone R, Pérez-Cerda C, Schiaffino MC, Standing S, Ugarte M, Holme E. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III. *Hum Genet.* 2000 Jun;106(6):654-62
- Soares 2017** Soares DC, Stroparo MN, Lian YC, et al. Herpetiform keratitis and palmoplantar hyperkeratosis: warning signs for Richner-Hanhart syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(3):461-462
- Tekin 2015** 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
- Tomoeda 2000** Tomoeda K, Awata H, Matsuura T, Matsuda I, Ploechl E, Milovac T, Boneh A, Scott CR, Danks DM, Endo F. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase gene are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria. *Mol Genet Metab.* 2000 Nov;71(3):506-10
- Thimm 2011** Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inher Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- Larochelle 2012** Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melan on S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022. Epub 2012 Jul 13.
- De Laet 2013** De Laet C., Terrones Munoz V., Jaeken J., i wsp. Neuropsychological outcome of NTBC-treated patients with tyrosinaemia type 1. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 962-964.
- NCBT** Badanie 2001 010 95 (protok ł badania udotepniony przez firm  Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
- 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** Valikhani 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 JM, Singh R, Ficocioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017 Dec;19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28771246; PMCID: PMC5729346.
- de Laet 2013** de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jan 11;8:8. doi: 10.1186/1750-1172-8-8. PMID: 23311542; PMCID: PMC3558375.
- NORD** Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich – NORD, Tyrosinemia Type 1, <https://rarediseases.org/rare-diseases/tyrosinemia-type-1/> (dost p 23.07.2020)
- 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>
- PHARMAC** <https://pharmac.govt.nz/>
- PBAC 2019** <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/glycomacropeptide-and-essential-amino-acids-with-vitamins> (data dost pu: 5.12.2023 r.)
- PBAC 2020a** <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/amino-acid-formula-with-vitamins-minerals-and-long-chain> (data dost pu: 5.12.2023 r.)
- PBAC 2020b** <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/amino-acid-formula-with-vitamins-and-minerals-without> (data dost pu: 5.12.2023 r.)
- PBAC 2015** <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/anamix-junior-msud-pku-tyr-psd-03-2015> (data dost pu: 5.12.2023 r.)

**PBAC 2018** <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/amino-acid-formula-psd-march-2018> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

#### Pozostałe publikacje

**Raport OT.4311.8.2020** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozyńcemia typu I i tyrozyńcemia typu II (BIP 121/2020) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6769-121-2020-zlc>

**AWA AOTMiT-OT-4351-34/2015** Analiza weryfikacyjna dla leku Orfadin (nityzynon) o numerze: AOTMiT-OT-4351-34/2015; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4119-105-2015-zlc>

**Ulotka TYR Anamix Junior** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/tyr-anamix-junior.html> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

**Ulotka TYR Anamix Junior LQ** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/tyr-anamix-junior-lq.html> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

**Ulotka TYR Anamix Infant** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/tyr-anamix-infant.html> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

**Ulotka TYR Lophlex LQ** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/tyr-lophlex-lq-10.html>  
<https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/tyr-lophlex-lq-20.html> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

**Ulotka TYR Sphere** <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflor/conditions/protein-metabolism/tyr/tyr-sphere> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

**Ulotka TYR Gel** <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflor/conditions/protein-metabolism/tyr/tyr-gel-hcp> (data dostępu: 5.12.2023 r.)

**Ulotka TYR Cooler** <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflor/conditions/protein-metabolism/tyr/tyr-cooler-hcp> (data dostępu: 5.12.2023 r.)



## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 27.11.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((((tyrosinemia[MeSH Terms]) OR (hepatorenal tyrosinemia[MeSH Terms])) OR (hereditary tyrosinemia[MeSH Terms])) OR (hereditary tyrosinemia, type i[MeSH Terms])) OR (hereditary tyrosinemia, type ii[MeSH Terms])) OR (Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Tyrosinaemia*[Title/Abstract])) OR (Hypertyrosinemia[Title/Abstract])) OR (Hereditary Tyrosinemia*[Title/Abstract]))	1 478
2	(((((((((((Tyrosinemia type I[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia type 1[Title/Abstract])) OR (Tyrosinemia, Type I[Title/Abstract])) OR (Type I Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Fumarylacetoacetase Deficient* Disease*[Title/Abstract])) OR (Fumarylacetoacetase Deficient*[Title/Abstract])) OR (Type I Hypertyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Tyrosinemia* Type 1s[Title/Abstract])) OR ("tyrosinemia"[All Fields] AND "type 1s"[Title/Abstract])) OR (Tyrosinemia* Type 1[Title/Abstract])) OR (Hepatorenal Tyrosinemia*)) OR (Hereditary Tyrosinemia* Type I[Title/Abstract])) OR (FAH deficient*[Title/Abstract]))	611
3	(((((((((((((((Tyrosinemia* type 2[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia* type II[Title/Abstract])) OR (Hereditary Tyrosinemia* Type II[Title/Abstract])) OR (Richner-Hanhart Syndrome[Title/Abstract])) OR (Richner Hanhart Syndrome[Title/Abstract])) OR (Tat Deficient*[Title/Abstract])) OR (Tyrosine Transaminase Deficient*[Title/Abstract])) OR (Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy[Title/Abstract])) OR (((("keratose"[All Fields] OR "keratotic"[All Fields] OR "keratosis"[MeSH Terms] OR "keratosis"[All Fields] OR "keratoses"[All Fields]) AND "Palmoplantaris"[All Fields]) AND "with corneal dystrophy"[Title/Abstract])) OR (Oregon Type Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Oculocutaneous Type Tyrosinosis[Title/Abstract])) OR (Tyrosine Aminotransferase Deficient*[Title/Abstract])) OR (Tyrosine Transaminase Deficient* Disease*[Title/Abstract])) OR (Oculocutaneous Type Tyrosinemia*[Title/Abstract]))	174
4	(((((((((((((((tyrosinemia[MeSH Terms]) OR (hepatorenal tyrosinemia[MeSH Terms])) OR (hereditary tyrosinemia[MeSH Terms])) OR (hereditary tyrosinemia, type i[MeSH Terms])) OR (hereditary tyrosinemia, type ii[MeSH Terms])) OR (Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Tyrosinaemia*[Title/Abstract])) OR (Hypertyrosinemia[Title/Abstract])) OR (Hereditary Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR ((((((((((((((Tyrosinemia type I[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia type 1[Title/Abstract])) OR (Tyrosinemia, Type I[Title/Abstract])) OR (Type I Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Fumarylacetoacetase Deficient* Disease*[Title/Abstract])) OR (Fumarylacetoacetase Deficient*[Title/Abstract])) OR (Type I Hypertyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Tyrosinemia* Type 1s[Title/Abstract])) OR ("tyrosinemia"[All Fields] AND "type 1s"[Title/Abstract])) OR (Tyrosinemia* Type 1[Title/Abstract])) OR (Hepatorenal Tyrosinemia*)) OR (Hereditary Tyrosinemia* Type I[Title/Abstract])) OR (FAH deficient*[Title/Abstract])) OR ((((((((((((((Tyrosinemia* type 2[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia* type II[Title/Abstract])) OR (Hereditary Tyrosinemia* Type II[Title/Abstract])) OR (Richner-Hanhart Syndrome[Title/Abstract])) OR (Richner Hanhart Syndrome[Title/Abstract])) OR (Tat Deficient*[Title/Abstract])) OR (Tyrosine Transaminase Deficient*[Title/Abstract])) OR (Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy[Title/Abstract])) OR (((("keratose"[All Fields] OR "keratotic"[All Fields] OR "keratosis"[MeSH Terms] OR "keratosis"[All Fields] OR "keratoses"[All Fields]) AND "Palmoplantaris"[All Fields]) AND "with corneal dystrophy"[Title/Abstract])) OR (Oregon Type Tyrosinemia*[Title/Abstract])) OR (Oculocutaneous Type Tyrosinosis[Title/Abstract])) OR (Tyrosine Aminotransferase Deficient*[Title/Abstract])) OR (Tyrosine Transaminase Deficient* Disease*[Title/Abstract])) OR (Oculocutaneous Type Tyrosinemia*[Title/Abstract]))	1 538
5	(((((((((((((((((((((((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 (low-tyrosine diet*[Title/Abstract])) OR (tyrosine-free[Title/Abstract])) OR (phenylalanine-tyrosine restricted[Title/Abstract])) OR (dietary restriction* of tyrosine[Title/Abstract])) OR (((("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields] OR "dietaries"[All Fields]) AND "restriction**"[All Fields]) AND "of tyrosine"[Title/Abstract])) OR (low in tyrosine diet*[Title/Abstract])) OR (diet* restricted in the amino acids tyrosine[Title/Abstract])) OR ((("diet**"[All Fields] AND ("restrict"[All Fields] OR "restricted"[All Fields] OR "restricting"[All Fields] OR "restriction"[All Fields] OR "restrictions"[All Fields] OR "restrictive"[All Fields] OR "restrictiveness"[All Fields] OR "restricts"[All Fields])) AND "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 ((("diet**"[All Fields] AND "low"[All Fields]) AND "in phenylalanine"[Title/Abstract])) OR (low protein diet*[Title/Abstract])) OR (free of tyrosine[Title/Abstract])) OR (tyrosine restriction*[Title/Abstract]))	6 131
6	(((((((((((((((TYR Anamix Junior[Title/Abstract]) OR ((("TYR"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields]) AND "Junior"[Title/Abstract])) OR (TYR Anamix Junior LQ[Title/Abstract])) OR ((("TYR"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND ("junior"[All Fields] OR "juniors"[All Fields])) AND "LQ"[Title/Abstract])) OR (TYR Anamix Infant[Title/Abstract])) OR ((("TYR"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract])) OR	1 233

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(TYR Lophlex LQ[Title/Abstract]) OR (TYR Sphere[Title/Abstract]) OR (TYR Gel[Title/Abstract]) OR (TYR Cooler[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix[Title/Abstract])	
7	((((((((((((((((((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 (low-tyrosine diet*[Title/Abstract]) OR (tyrosine-free[Title/Abstract]) OR (phenylalanine-tyrosine restricted[Title/Abstract]) OR (dietary restriction* of tyrosine[Title/Abstract]) OR (((("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields] OR "dieters"[All Fields]) AND "restriction*[All Fields]) AND "of tyrosine"[Title/Abstract]) OR (low in tyrosine diet*[Title/Abstract]) OR (diet* restricted in the amino acids tyrosine[Title/Abstract]) OR ("diet*[All Fields] AND ("restrict"[All Fields] OR "restricted"[All Fields] OR "restricting"[All Fields] OR "restriction"[All Fields] OR "restrictions"[All Fields] OR "restrictive"[All Fields] OR "restrictiveness"[All Fields] OR "restricts"[All Fields])) AND "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 ("diet*[All Fields] AND "low"[All Fields]) AND "in phenylalanine"[Title/Abstract]) OR (low protein diet*[Title/Abstract]) OR (free of tyrosine[Title/Abstract]) OR (tyrosine restriction*[Title/Abstract]) OR (((((((((TYR Anamix Junior[Title/Abstract]) OR ("TYR"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields]) AND "Junior"[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix Junior LQ[Title/Abstract]) OR ("TYR"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND ("junior"[All Fields] OR "juniors"[All Fields]) AND "LQ"[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix Infant[Title/Abstract]) OR ("TYR"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract]) OR (TYR Lophlex LQ[Title/Abstract]) OR (TYR Sphere[Title/Abstract]) OR (TYR Gel[Title/Abstract]) OR (TYR Cooler[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix[Title/Abstract]))	7 365
8	(((((((((((((((((((tyrosinemia[MeSH Terms]) OR (hepatorenal tyrosinemia[MeSH Terms]) OR (hereditary tyrosinemia[MeSH Terms]) OR (hereditary tyrosinemia, type ii[MeSH Terms]) OR (hereditary tyrosinemia, type i[MeSH Terms]) OR (Tyrosinemia*[Title/Abstract]) OR (Tyrosinaemia*[Title/Abstract]) OR (Hypertyrosinemia[Title/Abstract]) OR (Hereditary Tyrosinemia*[Title/Abstract]) OR (((((((((((Tyrosinemia type I[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia type 1[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia, Type I[Title/Abstract]) OR (Type I Tyrosinemia*[Title/Abstract]) OR (Fumarylacetoacetase Deficienc* Disease*[Title/Abstract]) OR (Fumarylacetoacetase Deficienc*[Title/Abstract]) OR (Type I Hypertyrosinemia*[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia* Type 1s[Title/Abstract]) OR ("tyrosinemia*[All Fields] AND "type 1s"[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia* Type 1[Title/Abstract]) OR (Hepatorenal Tyrosinemia*)) OR (Hereditary Tyrosinemia* Type I[Title/Abstract]) OR (FAH deficienc*[Title/Abstract]) OR (((((((((((Tyrosinemia* type 2[Title/Abstract]) OR (Tyrosinemia* type ii[Title/Abstract]) OR (Hereditary Tyrosinemia* Type II[Title/Abstract]) OR (Richner-Hanhart Syndrome[Title/Abstract]) OR (Richner Hanhart Syndrome[Title/Abstract]) OR (Tat Deficienc*[Title/Abstract]) OR (Tyrosine Transaminase Deficienc*[Title/Abstract]) OR (Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy[Title/Abstract]) OR (((("keratose"[All Fields] OR "keratosis"[All Fields] OR "keratosis"[MeSH Terms] OR "keratosis"[All Fields] OR "keratoses"[All Fields]) AND "Palmoplantaris"[All Fields]) AND "with corneal dystrophy"[Title/Abstract]) OR (Oregon Type Tyrosinemia*[Title/Abstract]) OR (Oculocutaneous Type Tyrosinosis[Title/Abstract]) OR (Tyrosine Aminotransferase Deficienc*[Title/Abstract]) OR (Tyrosine Transaminase Deficienc* Disease*[Title/Abstract]) OR (Oculocutaneous Type Tyrosinemia*[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((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 (low-tyrosine diet*[Title/Abstract]) OR (tyrosine-free[Title/Abstract]) OR (phenylalanine-tyrosine restricted[Title/Abstract]) OR (dietary restriction* of tyrosine[Title/Abstract]) OR (((("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields] OR "dieters"[All Fields]) AND "restriction*[All Fields]) AND "of tyrosine"[Title/Abstract]) OR (low in tyrosine diet*[Title/Abstract]) OR (diet* restricted in the amino acids tyrosine[Title/Abstract]) OR ("diet*[All Fields] AND ("restrict"[All Fields] OR "restricted"[All Fields] OR "restricting"[All Fields] OR "restriction"[All Fields] OR "restrictions"[All Fields] OR "restrictive"[All Fields] OR "restrictiveness"[All Fields] OR "restricts"[All Fields])) AND "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 ("diet*[All Fields] AND "low"[All Fields]) AND "in phenylalanine"[Title/Abstract]) OR (low protein diet*[Title/Abstract]) OR (free of tyrosine[Title/Abstract]) OR (tyrosine restriction*[Title/Abstract]) OR (((((((((TYR Anamix Junior[Title/Abstract]) OR ("TYR"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields]) AND "Junior"[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix Junior LQ[Title/Abstract]) OR ("TYR"[All Fields] AND "Anamix"[All Fields] AND ("junior"[All Fields] OR "juniors"[All Fields]) AND "LQ"[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix Infant[Title/Abstract]) OR ("TYR"[All Fields] AND "anamix infant"[Title/Abstract]) OR (TYR Lophlex LQ[Title/Abstract]) OR (TYR Sphere[Title/Abstract]) OR (TYR Gel[Title/Abstract]) OR (TYR Cooler[Title/Abstract]) OR (TYR Anamix[Title/Abstract]))	124

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 27.11.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tyrosinemia/	2 425
2	"Tyrosinemia".ab,kw,ti.	1 661

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	"Tyrosinaemia*".ab,kw,ti.	346
4	Hypertyrosinemia.ab,kw,ti.	107
5	Hereditary Tyrosinemas.ab,kw,ti.	2
6	Hereditary Tyrosinemia.ab,kw,ti.	578
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	2 046
8	Tyrosinemia type I.ab,kw,ti.	417
9	Tyrosinemia, Type I.ab,kw,ti.	417
10	Type I Tyrosinemia.ab,kw,ti.	47
11	Fumarylacetoacetase Deficiency Disease.ab,kw,ti.	0
12	"Fumarylacetoacetase Deficienc*".ab,kw,ti.	10
13	"Type I Hypertyrosinemia*".ab,kw,ti.	0
14	"Tyrosinemia* Type 1s".ab,kw,ti.	0
15	"Tyrosinemia* Type 1".ab,kw,ti.	423
16	"Hepatorenal Tyrosinemia*".ab,kw,ti.	57
17	"Hereditary Tyrosinemia* Type I".ab,kw,ti.	183
18	"Fumarylacetoacetase Deficienc* Disease*".ab,kw,ti.	0
19	"FAH deficienc*".ab,kw,ti.	68
20	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	893
21	"Tyrosinemia* type 2".ab,kw,ti.	8
22	"Tyrosinemia* type II".ab,kw,ti.	98
23	"Tyrosine Transaminase Deficienc* Disease*".ab,kw,ti.	0
24	"Hereditary Tyrosinemia* Type II".ab,kw,ti.	3
25	Richner-Hanhart Syndrome.ab,kw,ti.	77
26	Richner Hanhart Syndrome.ab,kw,ti.	77
27	"Tat Deficienc*".ab,kw,ti.	3
28	"Tyrosine Transaminase Deficienc*".ab,kw,ti.	2
29	Keratosis Palmoplantaris with Corneal Dystrophy.ab,kw,ti.	0
30	"Oregon Type Tyrosinemia*".ab,kw,ti.	0
31	Oculocutaneous Type Tyrosinosis.ab,kw,ti.	0
32	"Tyrosine Aminotransferase Deficienc*".ab,kw,ti.	16
33	"Tyrosine Transaminase Deficienc* Disease*".ab,kw,ti.	0
34	"Oculocutaneous Type Tyrosinemia*".ab,kw,ti.	0
35	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	159
36	1 or 7 or 20 or 35	2 821
37	"tyrosine free diet*".ab,kw,ti.	7
38	"tyrosine-free diet*".ab,kw,ti.	7
39	tyrosine free.ab,kw,ti.	97
40	phenylalanine free.ab,kw,ti.	207
41	"low tyrosine diet*".ab,kw,ti.	26
42	"low-phenylalanine diet*".ab,kw,ti.	287
43	tyrosine restricted.ab,kw,ti.	19
44	phenylalanine restricted.ab,kw,ti.	270
45	"low-tyrosine diet*".ab,kw,ti.	26
46	tyrosine-free.ab,kw,ti.	97
47	phenylalanine-tyrosine restricted.ab,kw,ti.	2
48	"dietary restriction* of tyrosine".ab,kw,ti.	14

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
49	"low in tyrosine diet*".ab,kw,ti.	0
50	"diet* restricted in the amino acids tyrosine".ab,kw,ti.	0
51	"low in phenylalanine diet*".ab,kw,ti.	0
52	"diet* low in tyrosine".ab,kw,ti.	13
53	"diet* low in phenylalanine".ab,kw,ti.	26
54	"low protein diet*".ab,kw,ti.	5 545
55	free of tyrosine.ab,kw,ti.	255
56	"tyrosine restriction*".ab,kw,ti.	8
57	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56	6 668
58	TYR Anamix Junior.af,ab,kw,ti.	0
59	TYR Anamix Junior LQ.af,ab,kw,ti.	0
60	TYR Anamix Infant.af,ab,kw,ti.	0
61	TYR Lophlex LQ.af,ab,kw,ti.	0
62	TYR Sphere.af,ab,kw,ti.	1
63	TYR Gel.af,ab,kw,ti.	4
64	TYR Cooler.af,ab,kw,ti.	0
65	TYR Anamix.af,ab,kw,ti.	0
66	58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65	5
67	57 or 66	6 673
68	36 and 67	130

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 27.11.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tyrosinemias] explode all trees	4
#2	Tyrosinemia*	16
#3	Tyrosinaemia*	8
#4	Hypertyrosinemia	2
#5	Hereditary Tyrosinemia*	5
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	22
#7	Tyrosinemia* type I	4
#8	Tyrosinemia* type 1	13
#9	Type I Tyrosinemia	4
#10	Type 1 Tyrosinemia	12
#11	Fumarylacetoacetase Deficienc* Disease*	0
#12	Fumarylacetoacetase Deficienc*	0
#13	Type I Hypertyrosinemia*	1
#14	Tyrosinemia* Type 1s	0
#15	Tyrosinemia* Type 1	13
#16	Hepatorenal Tyrosinemia*	1
#17	Hereditary Tyrosinemia* Type I	2
#18	Hereditary Tyrosinemia* Type 1	5
#19	FAH deficienc*	3
#20	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	17
#21	Tyrosinemia* type 2	11

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	Tyrosinemia* type II	1
#23	Tyrosine Transaminase Deficienc* Disease*	1
#24	Hereditary Tyrosinemia* Type II	0
#25	Richner-Hanhart Syndrome	0
#26	Richner Hanhart Syndrome	0
#27	Tat Deficienc*	26
#28	Tyrosine Transaminase Deficienc*	1
#29	Keratosi Palmoplantari with Corneal Dystrophy	0
#30	Oregon Type Tyrosinemia*	0
#31	Oculocutaneous Type Tyrosinosis	0
#32	Tyrosine Aminotransferase Deficienc*	4
#33	Tyrosine Transaminase Deficienc* Disease*	1
#34	Oculocutaneous Type Tyrosinemia*	0
#35	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	42
#36	#6 or #20 or #35	55
#37	tyrosine free diet*	127
#38	tyrosine-free diet*	2
#39	tyrosine free	2 473
#40	phenylalanine free	263
#41	low tyrosine diet*	141
#42	low-phenylalanine diet*	28
#43	tyrosine restricted	118
#44	phenylalanine restricted	90
#45	low-tyrosine diet*	2
#46	tyrosine-free	5
#47	phenylalanine-tyrosine restricted	6
#48	dietary restriction* of tyrosine	46
#49	low in tyrosine diet*	141
#50	diet* restricted in the amino acids tyrosine	17
#51	low in phenylalanine diet*	144
#52	diet* low in tyrosine	141
#53	diet* low in phenylalanine	144
#54	low protein diet*	7 860
#55	free of tyrosine	2 473
#56	tyrosine restriction*	189
#57	#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56	10 646
#58	TYR Anamix Junior	0
#59	TYR Anamix Junior LQ	0
#60	TYR Anamix Infant	0
#61	TYR Lophlex LQ	0
#62	TYR Sphere	0
#63	TYR Gel	1

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#64	TYR Cooler	0
#65	TYR Anamix	0
#66	#58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65	1
#67	#57 or #66	10 647
#68	#36 and #67	9

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

