



Rekomendacja nr 50/2020

z dnia 7 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania 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

Prezes Agencji rekomenduje 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.

Uzasadnienie rekomendacji

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 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 tyrozinemią 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.

W odniesieniu do tyrozinemii 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 tyrozinemii 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.

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują natychmiastowe wprowadzenie diety z ograniczoną zawartością tyrozyny i fenyloalaniny oraz leczenie nityzynonem po potwierdzeniu tyrozinemii typu I. Podobnie w przypadku leczenia tyrozinemii typu II jako podstawową terapię wytyczne wymieniają ograniczenie fenyloalaniny i tyrozyny w diecie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

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

we wskazaniach tyrozinemia typu I i tyrozinemia typu II, 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. z 2020 r. poz. 357).

Problem zdrowotny

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

Tyrozinemia typu 2, ICD-10 E70.2, to dziedziczna, 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 urodzeń. Choroba jest bardziej rozpowszechniona w populacji arabskiej i śródziemnomorskiej.

Alternatywna technologia medyczna

Tyrozynemia typu I

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu tyrozynemia typu I eksperci kliniczni wskazali: nityzynon, dietę z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, inne formułacje o ograniczonej zawartości tyrozyny i fenyloalaniny: TYR Lophlex LQ, TYR Gel, TYR Express, TYR Cooler, Milupa TYR 2 prima, Milupa TYR 2 secunda, Milupa TYR 3 advanta.

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

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

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

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

Tyrozynemia typu II

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu tyrozynemia typu II eksperci kliniczni wskazali konieczność stosowania diety z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny, bez określenia konkretnych preparatów.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Anamix Junior, 30 saszetek po 36 g, 100 g zawiera:

- 32 g węglowodanów (w tym 3,3 g cukru)
- 28 g białka
- 12,5 g tłuszczu (w tym 2 g tłuszczów nasyconych, 8,2 g tłuszczów jednonasyconych, 1,8 g tłuszczów wielonasyconych)
- 11,2 g błonnika
- składniki mineralne i in: 308 mg sodu, 490 mg potasu, 448 mg chlorków, 1078 mg wapnia, 708 mg fosforu, 123 mg magnezu, 10,9 mg żelaza, 5,3 mg cynku, 620 µg miedzi, 1 mg manganu, 28 µg molibdenu, 30,8 µg selenu, 11,2 µg chromu, 139 µg jodu, 224 mg choliny, 56 mg mioinozytolu;

- witaminy: 420 µg RE witaminy A, 21 µg witaminy D, 8,4 mg α-TE witaminy E, 14 µg witaminy K, 0,73 mg witaminy B1, 0,73 mg witaminy B2, 2 mg witaminy B3, 4,2 mg witaminy B5, 210 mg witaminy B6, 210 µg kwasu foliowego, 1,3 µg witaminy B12, 11,2 µg biotyny, 42 mg witaminy C
- aminokwasy: 4,71 g L-alaniny, 1,67 g L-argininy, 0,41 g kwasu L-asparaginowego, 2,71 g L-cysteiny, 3,94 g glicyny, 3,36 g L-glutaminy, 0,79 g L-histydyny, 1,66 g L-izoleucyny, 2,52 g L-leucyny, 2,24 g L-lizyny, 0,56 g L-metioniny, 2,71 g L-proliny, 1,59 g L-seryny, 2,94 g L-treoniny, 0,56 g L-tryptofanu, 1,96 g L-waliny, 0,02 g L-karnityny, 0,05 g tauryny

Wartość energetyczna 100 g: 15 725 kJ (385 kcal)

Produkt ten jest wskazany do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku od pierwszego roku życia do dziesiątego z potwierdzoną tyrozyznią.

TYR Anamix Junior LQ, 36 butelek po 125 ml, 100 ml zawiera:

- 7 g węglowodanów (w tym 5,5 g cukru)
- 8 g białka
- 3,8 g tłuszczu (w tym 0,61 g tłuszczów nasyconych, 2,4 g tłuszczów jednonasyconych, 0,45 g tłuszczów wielonasyconych)
- 0,25 g błonnika
- składniki mineralne i in: 187 mg sodu, 270 mg potasu, 145 mg chlorków, 261 mg wapnia, 132 mg fosforu, 45,5 mg magnezu, 3,9 mg żelaza, 2,8 mg cynku, 290 µg miedzi, 0,22 mg manganu, 11,9 µg molibdenu, 15,4 µg selenu, 7,7 µg chromu, 27,6 µg jodu, 22,1 mg choliny, 9,7 mg mioinozytolu;
- witaminy: 157 µg RE witaminy A, 3,9 µg witaminy D, 1,7 mg α-TE witaminy E, 6,9 µg witaminy K, 0,26 mg witaminy B1, 0,3 mg witaminy B2, 4,1 mg witaminy B3, 1,1 mg witaminy B5, 0,35 mg witaminy B6, 27,6 µg kwasu foliowego, 0,36 µg witaminy B12, 9,7 µg biotyny, 15,2 mg witaminy C
- aminokwasy: 0,45 g L-alaniny, 0,67 g L-argininy, 0,65 g kwasu L-asparaginowego, 0,33 g L-cysteiny, 0,65 g glicyny, 3,3 g L-glutaminy, 0,38 g L-histydyny, 1,62 g L-izoleucyny, 1 g L-leucyny, 0,7 g L-lizyny, 0,16 g L-metioniny, 0,81 g L-proliny, 0,52 g L-seryny, 0,5 g L-treoniny, 0,2 g L-tryptofanu, 0,66 g L-waliny, 0,01 g L-karnityny, 0,05 g tauryny

Wartość energetyczna 100 ml: 398 kJ (95 kcal).

Produkt ten jest wskazany do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku od pierwszego roku życia z potwierdzoną tyrozyznią.

TYR Anamix Infant, puszka 400 g, 100 g zawiera:

- 49,8 g węglowodanów (w tym 7,3 g cukru, 1,6 g laktozy)
- 13,1 g białka
- 23 g tłuszczu (w tym 7,5 g tłuszczów nasyconych, 9,4 g tłuszczów jednonasyconych, 5 g tłuszczów wielonasyconych)
- 3,7 g błonnika
- składniki mineralne i in: 191 mg sodu, 501 mg potasu, 355 mg chlorków, 410 mg wapnia, 300 mg fosforu, 58 mg magnezu, 8,1 mg żelaza, 5,7 mg cynku, 430 µg miedzi, 0,43 mg manganu, 12 µg molibdenu, 15,5 µg selenu, 13,8 µg chromu, 83 µg jodu, 91 mg choliny, 98 mg mioinozytolu;

- witaminy: 392 µg RE witaminy A, 8,7 µg witaminy D, 4,6 mg α-TE witaminy E, 37,2 µg witaminy K, 0,5 mg witaminy B1, 0,5 mg witaminy B2, 2,2 mg witaminy B3, 2,8 mg witaminy B5, 0,5 mg witaminy B6, 55 µg kwasu foliowego, 1,2 µg witaminy B12, 18,2 µg biotyny, 49 mg witaminy C
- aminokwasy: 0,68 g L-alaniny, 1,19 g L-argininy, 1 g kwasu L-asparaginowego, 0,45 g L-cysteiny, 1,07 g glicyny, 0,11 g L-glutaminy, 0,68 g L-histydyny, 1,07 g L-izoleucyny, 1,83 g L-leucyny, 1,24 g L-lizyny, 0,29 g L-metioniny, 1,3 g L-proliny, 0,8 g L-seryny, 0,89 g L-treoniny, 0,36 g L-tryptofanu, 1,17 g L-waliny, 0,01 g L-karnityny, 0,03 g tauryny

Wartość energetyczna 100 g: 1950 kJ (466 kcal)

Produkt ten jest wskazany do postępowania dietetycznego w przypadku potwierdzonej tyrozinemii w osoczu oraz metioniny w normie, u niemowląt od urodzenia do 12 miesięcy oraz jako produkt uzupełniająco dietę u dzieci do trzeciego roku życia. Musi być stosowany pod nadzorem lekarza.

Produktów TYR Anamix Junior oraz TYR Anamix Junior LQ nie należy stosować pozajelitowo.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W 2015 r. ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Orfadin (nityzynon), stosowany równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Po czym został on włączony na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozinemii typu I (HT-1) ICD-10 E70.2)”. Nityzynon (NTBC) jest inhibitorem dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogronianu, enzymu, który poprzedza hydrolazę fumaryloacetoctanu w szlaku katabolicznym tyrozyny, przez co zapobiega tworzeniu się toksycznych metabolitów: bursztynyloacetonu i bursztynyloacetoctanu, a tym samym w 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 tyrozinemii typu I ograniczono do badań, w których dieta z ograniczeniem tyrozyny i fenyloalaniny była stosowana w połączeniu z nityzynonem;
- wyszukiwanie dowodów naukowych prowadzono od daty odcięcia w 2015 r.;
- założono włączanie dowodów o jakości nie niższej niż dowody z wyższych poziomów dowodów naukowych włączonych do analizy z 2015 r.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktów TYR Anamix we wskazaniu tyrozinemii typu I, natomiast w przypadku tyrozinemii 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 powyższych aminokwasów.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla daty odcięcia od 2015 r. nie odnaleziono badań ze zbliżonych poziomów dowodów naukowych do głównych badań

włączonych do analizy z 2015 r., w ramach niniejszej analizy odstąpiono od prezentacji odnalezionych badań. Poniżej skrótowo przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski płynące z uwczesnego opracowania.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Tyrozynemia typu I

W ramach poprzedniej oceny przedstawiono:

- badanie Larochelle 2012 - oceniano w nim skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu stosowanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego rozumianego w tym przypadku jako dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa kontrola częściowo historyczna). Przeprowadzono je na 78 pacjentach i nie zdefiniowano czasu obserwacji. Zgodnie z opisem, pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I urodzeni pomiędzy lutym 1984 r. a lutym 1994 r. obserwowani byli do momentu wykonania przeszczepu wątroby, do chwili zgonu lub do dnia 1 sierpnia 2009 r.
- badanie NTBC - badanie to przeprowadzone zostało bez randomizacji i grupy kontrolnej. Oceniano w nim wpływ stosowania nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną dziedziczną tyrozynemią typu I. Fazę główną badania opisano w 5 publikacjach, a fazę uzupełniającą - w 3 publikacjach:
 - w fazie głównej uczestniczyło 207 pacjentów, czas leczenia wynosił średnio 22,2 miesiąca; obserwacje prowadzono od 23 lutego 1991 do 21 sierpnia 1997 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu;
 - w fazie uzupełniającej uczestniczyło 150 pacjentów, czas leczenia zawierał się w granicach od 0,1 miesiąca do 80,5 miesiąca, a obserwację prowadzono od 1 lipca 1993 do 28 marca 2000 lub do momentu wystąpienia zgonu pacjenta, wykonania przeszczepu wątroby lub rezygnacji z udziału w badaniu;
- 8 nierandomizowanych, prospektywnych badań obserwacyjnych (opisanych w 11 referencjach) oceniających wpływ nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I;
- 25 retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisanych w 27 referencjach), w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu wraz z dietą w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I ;
- 40 opisów przypadków (opisanych w 41 referencjach) pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddanych terapii nityzynonem wraz z dietą ograniczającą podaż tyrozyny i fenyloalaniny;
- 4 badania nieopublikowane;
- 14 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa;
- 5 opracowań (badań) wtórnych;
- 1 badanie o niższej wiarygodności oceniające stosowanie samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Poniżej przedstawiono wyniki największych badań: Larochelle 2012, NTBC Study.

Larochelle 2012

Stosowanie nityzynonu wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu przed przeszczepem wątroby, w porównaniu do terapii opartej tylko na diecie dla porównania:

- grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie powyżej 30 dni od urodzenia vs grupa pacjentów nigdy nieleczona nityzynonem;
- grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przed upływem 30 dni od urodzenia vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem;
- grupa rozpoczęcie wczesnego i późnego leczenia łącznie vs grupa nigdy nieleczona nityzynonem.

Dla porównania: grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie powyżej 30 dni od urodzenia vs grupa pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przed upływem 30 dni od urodzenia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- wystąpienia zgonu ogółem;
- zgonu przed przeszczepem wątroby.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu Larochelle 2012, niezależnie od porównywanych grup, zastosowanie nityzynonu podawanego wraz z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny wiązało się z:

- całkowitą redukcją występowania hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozyneią typu I z uwzględnieniem przypadków wywołanych kryzysem neurologicznym oraz hospitalizacji wywołanych kryzysem neurologicznym, jak również innych hospitalizacji związanych z dziedziczną tyrozyneią typu I;
- mniejszym ryzykiem konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

NTBC Study

Wyniki przedstawione w głównej fazie badania NTBC ze względu na brak porównania z grupą kontrolną, nie stanowią źródła informacji o skuteczności względnej terapii. Badanie wskazuje, że:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 96%, 96%, 93%;
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 88%, 84%, 78%;
- prawdopodobieństwo przeżycia uwzględniające w definicji zgon po przerwaniu terapii nityzynonem po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 96%, 93%, 90%;
- prawdopodobieństwo zgonu lub przeszczepu wątroby wywołanych niewydolnością wątroby po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło dla każdego okresu 9%;
- prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu wątrobowo-komórkowego lub zgonu bądź przeszczepu wątroby wywołanych nowotworem wątrobowo-komórkowym po 1, 2, 4 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 3%, 5%, 11%.

Wyniki przedstawione w uzupełniającej fazie badania NTBC wskazują, że:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 94%, 94%, 94%;
- prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 84%, 79%, 75%;

- prawdopodobieństwo przeżycia bez niewydolności wątroby lub przeszczepu wątroby wywołanego niewydolnością narządu po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 94%, 94%, 92%;
- prawdopodobieństwo niewystąpienia nowotworu wątrobowo-komórkowego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 98%, 94%, 91%;
- prawdopodobieństwo niewystąpienia kryzysu porfiryicznego po 2, 4, 6 latach terapii nityzynonem, wyniosło odpowiednio: 100%, 99%, 95%.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zalicza się: trombocytopenię, leukopenię, granulocytopenię, leukocytozę, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka, zapalenie powiek, złuszczone zapalenie skóry, wysypkę rumieniową, świąd, podwyższone stężenie tyrozyny.

Tyrozynemia typu II

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

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

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ średnia cena netto 1 opakowania preparatu TYR Anamix Junior sprowadzanego w latach 2016-2020 wynosiła 2 085,43 PLN, tożsama cena preparatu TYR Anamix Junior LQ wynosiła 2 016,00 PLN, a preparatu TYR Anamix Infant 1 539,93 PLN.

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

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

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

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

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

Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii 2 ekspertów oraz danych MZ za 2018 rok.

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

Mając na względzie powyższe założenia finansowanie analizowanych produktów:

- we wskazaniu tyrozynemia typu I będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości:
 - w wariantcie prawdopodobnym 252 250,74 PLN;

- w wariantcie maksymalnym 571 683,90 PLN;
- we wskazaniu tyrozynemia typu II będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 51 283,15 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach

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) 2020;
- Narodowego Instytutu Zdrowia w USA (NIH/GARD 2017).

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

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 22.05.2020 r. (znak pisma: PLD.45341.560.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania 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, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach: tyrozynemia typu I, tyrozynemia typu II.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach: tyrozynemia typu I, tyrozynemia typu II.
2. Raport nr OT.4311.8.2020. TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozynemia typu I i tyrozynemia typu II. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.