



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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: tyrozynergia typu I, tyrozynergia typu II

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie 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: tyrozynergia typu I, tyrozynergia typu II.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Tyrozynergia typul (ang. Tyrosinemia typel, Hereditary Tyrosinemia typel (HT1), Hepatorenal tyrosinemia (HT-1), niedobór FAH, tyrozynergia wątrobowo-nerkowa, defekt fumaryloacetoacetazy), ICD-10 E70.2, to dziedziczna (dziedziczona w sposób autosomalny recesywny), wrodzona wada katabolizmu tyrozyny, wynikająca z nieprawidłowej aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu (FAH). Enzym ten katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów: maleiloacetooctanu (MAA), fumaryloacetooctanu (FAA) i ich pochodnych bursztynyloacetonu i bursztynyloacetooctanu, których kumulacja powoduje uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. Bursztynyloaceton, będący inhibitorem dehydratazy kwasu aminolewulinowego, prowadzi do zaburzeń w metabolizmie porfiryń. Blokując przemianę kwasu 5-aminolewulinowego w porfobilinogen, może być odpowiedzialny za obserwowaną w tym schorzeniu polineuropatię, przypominającą ostry napad porfirii. Tyrozynergia typu I może występować w postaci ostrej lub przewlekłej (ew. ostrej, podostrej i przewlekłej). W ostrej postaci objawy występują już w pierwszych miesiącach życia w postaci szybko postępującego, powodującego zgon uszkodzenia czynności wątroby, z ciężkimi zaburzeniami



krzepnięcia, żółtaczką, wodobrzuszem i hepatomegalią, często z hipoglikemią oraz objawami uszkodzenia kanalików nerkowych (zespół Fanconiego-DeToniego+Debrego: białkomocz, hiperfosfaturia, glukozuria, aminoacyduria). W postaci przewlekłej na czoło wysuwają objawy tubulopatii z ciężką krzywicą witamino-D-oporną.

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

Dowody naukowe

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 tyrozynemi typu I. W przypadku słabej odpowiedzi na leczenie należy modyfikować dawki nityzynonu. W przypadku późnej diagnozy lub następującego z czasem pogorszenia stanu wątroby należy wykonać przeszczep wątroby. Wytyczne europejskiej i kanadyjskiej grupy specjalistów (deLaet2013) 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.

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

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

Tyrozydemia typu I

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

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

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

Tyrozydemia 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 (monoterapią), 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 na uzyskiwane wyniki.

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

Problem ekonomiczny

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 tyrozydemii typu I oraz 114 opakowań we wskazaniu tyrozydemii 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 tyrozydemii 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 dla pacjentów z tyrozydemią typu I. TYR Anamix był sprowadzany dla 1 pacjenta oraz produkt TYR Anamix Infant dla 2 pacjentów z tyrozydemią typu II. Średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z tyrozydemią 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 tyrozydemii typu II (produktu TYR Anamix Junior).

Przy uwzględnieniu liczebności populacji i udziałów w rynku ocenianych preparatów na podstawie danych MZ (7 pacjentów) refundacja analizowanych

produktów we wskazaniu tyrozynemia typu I będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości 252 250,74 PLN.

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

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

Główne argumenty decyzji

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.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.8.2020 „TYR Anamix Junior, TYR Anamix Junior LQ, TYR Anamix Infant we wskazaniach tyrozynemia typu I i tyrozynemia typu II”. Data ukończenia: 30 lipca 2020 r.