



IGNORANTIA NOCET

Preparat PKU Gel[®] (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenylketonurii

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestle Polska S.A.

Warszawa, 16 maja 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola obliczeń ⊗ Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Opis podsumowania i wniosków końcowych ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opis wytycznych, rekomendacji ⊗ Opis interwencji i komparatorów ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Kontrola obliczeń

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestle Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Problem zdrowotny – fenyloketonuria	17
3.1. Populacja docelowa	17
3.2. Definicja i klasyfikacja	17
3.3. Epidemiologia	18
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	19
3.6. Patomechanizm	20
3.7. Rozpoznanie	20
3.8. Objawy.....	21
3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze	23
3.10. Leczenie	23
3.10.1. Wytyczne kliniczne	23
3.10.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu.....	31
3.10.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	35
4. Interwencja – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywniowego PKU Gel® 40	
4.1. Charakterystyka badanej interwencji	41

4.2. Skład badanej interwencji.....	42
4.3. Inne właściwości preparatu	44
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	45
5.1. Komparatory	48
6. Przegląd systematyczny	57
6.1. Źródła danych	57
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	58
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	58
6.3.1. Strategia wyszukiwania	58
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	59
6.3.3. Badania włączone	59
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	62
6.4.1. Strategia wyszukiwania	62
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	63
6.4.3. Badania włączone	65
6.5. Ocena jakości badań.....	68
6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	69
6.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	72
6.8. Włączone badania pierwotne	72
6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	72
6.8.2. Punkty końcowe	75

6.9. Ocena skuteczności produktu PKU Gel®	81
6.9.1. Parametry świadczące o akceptowalności produktu.....	82
6.9.2. Parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna	87
6.9.3. Ilość spożywanego produktu	90
6.9.4. Kontrola stężenia Phe we krwi	90
6.9.5. Parametry biochemiczne.....	92
6.9.6. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych.....	92
6.9.7. Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała	95
6.10. Ocena bezpieczeństwa produktu PKU Gel®	96
7. Ocena GRADE	96
8. Ograniczenia.....	97
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	98
10. Dyskusja	102
12. Załączniki	108
12.1. Wyniki ankiety wśród rodziców dzieci chorych na fenyloketonurię.....	108
12.2. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy dotyczącej spożycia preparatów PKU przez dzieci chore na fenyloketonurię	126
12.2.1. Ekspert nr 1.....	126
12.2.2. Ekspert nr 2.....	128
12.2.3. Ekspert nr 3.....	129
12.2.4. Ekspert nr 4.....	131

12.2.5. Ekspert nr 5.....	133
12.2.6. Ekspert nr 6.....	134
12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	136
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	138
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	141
12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	142
12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	146
12.8. Skale oceny jakości badań.....	156
13. Spis tabel	159
14. Spis rysunków	162
15. Bibliografia.....	163

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
α-TE	ang. <i>α-tocopherol equivalent</i> – równoważnik α-tokoferolu
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> – amerykańskie kolegium ds. genetyki i genomiki
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AFDPHE	fr. <i>Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant</i> – francuskie stowarzyszenie badań przesiewowych i zapobiegania niepełnosprawności u noworodków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BH4	ang. <i>tetrahydrobiopterin</i> – tetrahydrobiopteryna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DHA	ang. <i>docosahexaenoic acid</i> – kwas dokozaheksaenowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GMP	ang. <i>glycomacropeptide</i> – glikomakropeptyd
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HPA	ang. <i>hyperphenylalaninemia</i> – hiperfenyloalaninemia
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
IS	Istotność statystyczna
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LNAAs	ang. <i>large neutral amino acids</i> – duże aminokwasy obojętne
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRC Working Group	ang. <i>Medical Research Council Working Group on PKU</i> – grupa robocza medycznej rady naukowej ds. fenylketonurii
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowe Instytuty Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSPKU	ang. <i>National Society for Phenylketonuria</i> – brytyjskie towarzystwo na rzecz fenyloketonurii
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAH	ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i> – hydroksylaza fenyloalaninowa
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenyloalanina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenyloketonuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – rodzaj publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	ang. <i>retinol equivalent</i> – równoważnik retinolu
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
ŚsspŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywniowego PKU Gel® stosowanego w fenyloketonurii wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w środka spożywczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia fenyloketonurii na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród rodziców dzieci chorych na fenyloketonurię. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla PKU Gel® oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego były preparaty białkozastępcze stosowane w ramach diety eliminacyjnej w fenyloketonurii, stanowiące aktualną praktyką kliniczną i finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Do analizy zostały włączone następujące badania:

- ⊗ 1 randomizowane badanie kontrolne typu cross-over – badanie *Gokmen-Ozel 2011*, na podstawie którego oceniono skuteczność preparatu białkozastępczego PKU Gel® względem preparatu białkozastępczego PKU Cooler® w ramach leczenia fenyloketonurii u dzieci w wieku od 3 do 10 lat;

- ⊗ 1 eksperymentalne jednoramienne badanie *MacDonald 2001*, na podstawie którego uzupełniono ocenę skuteczności PKU Gel® w ramach leczenia dzieci chorych na fenyloketonurię, będących w wieku od 1. roku życia do 10 lat.

Z powodu niewielkiej ilości odnalezionych danych naukowych dla PKU Gel® zdecydowano o przeprowadzeniu badań ankietowych wśród ekspertów klinicznych oraz rodziców dzieci chorych na PKU, które stanowiły uzupełnienie danych do niniejszego raportu.

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo PKU Gel®, co najprawdopodobniej związane jest z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywniowego.

Skuteczność kliniczna

PKU Gel® vs PKU Cooler®

Ocena skuteczności PKU Gel® względem PKU Cooler® była utrudniona, ponieważ w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* produkt PKU Gel® przyjmowało 10 z 14 badanych chorych (71,4%). Niemniej jednak uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla ocenianego produktu.

Na podstawie analizy wyników z badania randomizowanego, można uznać, że skuteczność ocenianego preparatu jest porównywalna do preparatu PKU Cooler®. W obu grupach wykazano prawidłową kontrolę stężenia Phe we krwi, ponadto wykazano brak różnic w odniesieniu do akceptowalności produktu, w tym czasu potrzebnego do przyjęcia produktu oraz łatwości podawania produktu w ocenie opiekuna, co ma również kluczowe znaczenie przy zmianie preparatu wraz z wiekiem chorego. Brak różnic wykazano także w odniesieniu do odsetka spożytych wieczornych posiłków oraz czasu potrzebnego do ich spożycia, a także stresu odczuwanego przez opiekuna związanego z podawaniem posiłku. Następnie wykazano brak różnic w stosunku do realizacji zapotrzebowania energetycznego oraz spożycia składników odżywczych takich jak białko, tłuszcz, węglowodany w ramach przyjmowanej diety (z wyłączeniem spożywanych preparatów). Oceniane preparaty były porównywalne również w odniesieniu do spadku masy ciała oraz mediany zmiany masy ciała badanych dzieci¹.

¹ Nie podano istotności statystycznej wyniku różnicy median zmiany masy ciała, przy czym różnica ta była niewielka – 0,05 kg, stąd uznano, że można przypuszczać, iż jest ona nieistotna statystycznie.

Przewagę PKU Gel® w porównaniu z przyjmowanym PKU Cooler® odnotowano w odniesieniu do wartości energetycznej spożywanych preparatów – PKU Gel® odznaczał się wyższą wartością energetyczną. Tymczasem przewagę skuteczności PKU Cooler® w porównaniu z przyjmowanym PKU Gel® odnotowano w odniesieniu do częstości samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju – produkt PKU Cooler® był istotnie statystycznie częściej przyjmowany samodzielnie. Przewagę PKU Cooler® odnotowano również w odniesieniu do stresu odczuwanego przez opiekuna, w czasie przyjmowania tego preparatu odnotowano niższą medianę wskaźnika 3-dniowego stresu, przy czym w badaniu nie podano istotności statystycznej odnotowanej różnicy wyników.

Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z projektem omawianego badania miało ono na celu wykazanie wyższości produktu PKU Cooler® nad produktami kontrolnymi (w tym PKU Gel®), stąd oceniane punkty końcowe były skonstruowane tak by wykazać zalety produktu PKU Cooler®. Tymczasem PKU Gel® został opracowany w celu sprostania innym problemom związanym z leczeniem dzieci chorych na fenyloketonurię, takim jak zbyt duża objętość preparatów, skutkująca przyjmowaniem niepełnej zalecanej dawki preparatu. Produkt PKU Gel® jest dedykowany do najmłodszych chorych, w przypadku których to najczęściej opiekunowie przygotowują preparat. Forma produktu PKU Gel® umożliwia dostosowanie objętości spożywanego preparatu u małych dzieci (forma pasty lub płynu). Co niezwykle istotne, preparat PKU Gel® jest jedynym środkiem stosowanym w fenyloketonurii u najmłodszych chorych, który poprzez swoją żelową konsystencję wspiera proces nauki samodzielnego przyjmowania preparatu przez chorego.

PKU Gel® (badanie jednoramienne)

Wyniki badania jednoramiennego potwierdziły oraz uzupełniły wyniki z badania randomizowanego. Na podstawie analizy wyników dotyczących zastosowania PKU Gel® w czasie 8 tygodni wykazano utrzymanie prawidłowych wartości stężenia Phe we krwi, brak nieprawidłowości w poziomach witamin i składników mineralnych we krwi oraz odpowiedni wzrost wszystkich badanych dzieci. Ponadto wykazano 31-procentowe zmniejszenie ilości produktu koniecznej do spożycia, pozytywną ocenę badanych dzieci odnośnie tekstury, smaku oraz objętości PKU Gel® oraz brak chęci powrotu do stosowania uprzednich produktów. W ocenie rodziców wśród zalet produktu zwrócono uwagę na brak wymogu ważenia proszku, brak potrzeby dodania witamin i minerałów, dobrą konsystencję produktu, akceptowalny smak produktu; łatwość i szybkość w przygotowaniu; mniejszą objętość oraz mniejszą lepkość w porównaniu z innymi produktami.

Bezpieczeństwo

Zarówno we włączonych do analizy badaniach, jak i na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu preparatu PKU Gel®.

WNIOSKI

Czas niemowlęcy i wczesnego dzieciństwa jest decydujący w rozwoju tkanki mózgowej dzieci. Podstawą terapii w tym wieku jest niski i stabilny poziom fenyloalaniny we krwi. Przyjęcie niepełnej dawki preparatu białkozastępczego powoduje wysokie lub często wahające się poziomy fenyloalaniny we krwi, które mogą doprowadzić do powstania nieodwracalnych uszkodzeń w obrębie tkanki mózgu dziecka.

PKU Gel® może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla najmłodszych (od 6. m-ca życia) dzieci chorych na fenyloketonurię. PKU Gel® jest innowacyjnym preparatem, który dzięki swoim właściwościom może być przyjmowany w bardzo skondensowanej formie (chory może przyjąć produkt w postaci 3 łyżeczek żelowej formuły). Poprzez wzbogacenie różnorodności preparatów stosowanych w ramach diety eliminacyjnej, PKU Gel® może ułatwić przestrzeganie rygorystycznej diety.

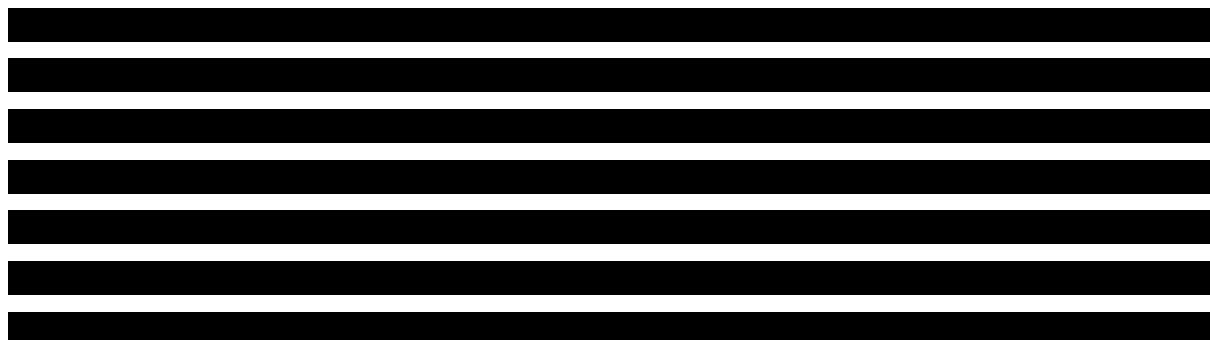
Forma preparatu powoduje, że dieta małych dzieci może być prowadzona bez stresu dla rodziców, jak i dzieci. Najczęstszym problemem występującym u analizowanej grupy chorych jest bowiem znaczna objętość przyjmowanego preparatu (nawet ponad litr preparatu na dobę). Spożycie dużej objętości preparatu jest trudne dla dzieci w 1. r.ż., zwłaszcza, że chorzy powinni przyjmować także inne mieszanki, którymi należy wzbogacać dietę. Czas od 6. m-ca do ok 3.-4. roku życia wiąże się ze stresem dla rodziców usiłujących podać dziecku pełną dawkę preparatu. Często, jeśli w ciągu dnia dziecko nie zdołało wypić pełnej dawki preparatu, produkt jest podawany na siłę lub przez sen.

W wielu przypadkach rodzice podają jedną dawkę preparatu przez dłuższy czas (kilka godzin), a preparat powinien być podawany w 3-4 dawkach w ciągu dnia. Aby podać dużą objętość płynu rodzice często zagęszczają stosowany preparat dodając mniejszą ilość płynu niż w zaleceniach producenta. Takie praktyki powodują przede wszystkim upośledzenie prawidłowej pracy jelit u dzieci. Zagęszczony preparat znacznie zwiększa swoją osmolarność, co powoduje

biegunki, wymioty i bóle brzucha u dzieci. Jeśli chory wymiotuje po przyjęciu preparatu, to nie zostaje przyjęta odpowiednia dawka białka. Wpływa to na podwyższenie poziomu fenyloalaniny we krwi. Dolegliwości bólowe zostają też szybko skojarzone przez chorych z preparatem i często prowadzą do odmowy przyjmowania produktu.

Zgodnie z zaleceniami pediatrów w 6. miesiącu życia należy u niemowląt wprowadzać produkty stałe. Ma to na celu urozmaicenie diety oraz ma kluczowe znaczenie w prawidłowym rozwoju aparatu mowy. PKU Gel[®] posiada niejednorodną strukturę, której nie mają tradycyjne preparaty stosowane u tej grupy chorych. Tradycyjne preparaty dla tej grupy wiekowej posiadają bowiem strukturę jednolitą, imitującą mieszanki mleczne. Struktura produktu PKU Gel[®] wspiera proces wprowadzania produktów stałych w diecie chorych, gdyż po połączeniu z wodą/płynem tworzy żelową strukturę (wyczuwalne są małe grudki) imitujące strukturę pierwszych przecieranych produktów stałych w diecie niemowląt. Niemowlę nie wyczuwa różnicy w strukturze pomiędzy pokarmami stałymi, a przyjmowanym preparatem, co ma olbrzymie znaczenie przy rozszerzaniu diety u chorych z fenyloketonurią.

Przyjmowanie dużych objętości preparatu o konsystencji mieszanki mlecznej powoduje, że rodzice bardzo długo utrzymują butelkę ze smoczkiem jako sposób przyjmowania preparatu (czasem do 5.-6. roku życia). Wpływa to negatywnie na rozwój chorych, gdyż opóźnia proces rozszerzania diety, gryzienia i rozwój aparatu mowy. Często dzieci przyzwyczajone do płynnych posiłków reagują wymiotami na niejednorodną strukturę pokarmu. Ponadto rodzice muszą dodawać do preparatu olej lub węglowodany, żeby uzupełnić dobowe zapotrzebowanie kaloryczne, gdyż u większych dzieci mieszanki mleczne nie zapewniają koniecznej dobowej podaży kalorii, a za niski poziom kalorii powoduje przejście organizmu w stan kataboliczny, co z kolei powoduje rozkład własnych białek, w tym fenyloalaniny. Długotrwałe odżywianie za pomocą butelki wpływa także na aspekt psychologiczny w rozwoju dzieci, gdyż starsze dzieci wstydzą się picia z butelki, dlatego też przyjmują preparat jedynie w domu, pomijając jego stosowanie w przedszkolu lub szkole, co negatywnie wpływa na poziomy fenyloalaniny.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych w analizie wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu PKU Gel[®] w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia fenyloalaniny oraz niepowodującą niedoborów składników odżywczych, witamin i składników mineralnych metodę leczenia dietetycznego dzieci chorych fenylketonurię, będących w wieku od 6 mies. życia do 10 lat. Ponadto produkt został pozytywnie oceniony przez dzieci i ich rodziców.

Pod względem skuteczności nie odbiega on od preparatu PKU Cooler[®]. Preparat PKU Cooler[®] powinien być stosowany głównie po zakończeniu stosowania produktu PKU Gel[®]. Obydwa preparaty mogą być stosowane jednocześnie jedynie u dzieci w wieku od 3. do 10. r.ż.. Czas, w którym oba preparaty są stosowane jednocześnie pozwala na dopasowanie do potrzeb chorych i wybranie najbardziej dogodnego momentu na zmianę terapii bez konieczności drastycznych ingerencji, co u chorych w tym wieku może powodować problemy z przyjmowaniem nowych preparatów, a tym samym wpływać na poziom fenyloalaniny.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywniowego PKU Gel® stosowanego w fenyloketonurii jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywniowego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
 - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – fenylketonuria

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywnościowego (ŚsspŻ) PKU Gel[®] stanowią dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 10. roku życia, chore na fenylketonurię.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Fenylketonuria (ang. *phenylketonuria*, PKU) (E.70.0 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) to wrodzona, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny choroba metaboliczna, związana z zaburzeniami przemiany aminokwasów [13]. W skutek mutacji genetycznej następuje nadmierne gromadzenie się fenylalaniny (Phe, ang. *phenylalanine*) oraz jej metabolitów we krwi i płynach ustrojowych, co skutkuje nieodwracalnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które głównie objawia się upośledzeniem umysłowym i zaburzeniami neurologicznymi.

W zdecydowanej większości przypadków (98%) choroba ta związana jest z brakiem lub ograniczoną aktywnością hydroksylazy fenylalaninowej (PAH, ang. *phenylalanine hydroxylase*). Pozostałe przypadki dotyczą defektów związanych z biosyntezą lub metabolizmem kofaktora tetrahydrobiopteryny (BH₄, ang. *tetrahydrobiopterin*) [16].

Prawidłowe stężenie fenyloalaniny w osoczu krwi wynosi 0,6-1,2 mg/dl, natomiast stężenie powyżej 2 mg/dl (120 $\mu\text{mol/l}$) określa się mianem hiperfenyloalaninemii (HPA, ang. *hyperphenylalaninemia*). W obrębie hiperfenyloalaninemii spowodowanej mutacjami w genie *PAH* wymienia się 3 główne postacie kliniczne. Wyróżnia je różna aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej i różne stężenie fenyloalaniny we krwi, a przez to różna tolerancja fenyloalaniny w diecie i postępowanie kliniczne. Dodatkowo wyróżnia się czwartą grupę chorych, z nietypowymi postaciami PKU, związanymi z niedoborem wyżej wspomnianego BH₄, będącą zbiorem kilku jednostek chorobowych zróżnicowanych pod względem molekularnym, biochemicznym i klinicznym [13].

Przyjmuje się następującą klasyfikację stanów hiperfenyloalaninemii:

- ⊗ fenyloketonuria klasyczna o ostrym przebiegu;
- ⊗ fenyloketonuria o łagodnym przebiegu;
- ⊗ łagodna hiperfenyloalaninemia.
- ⊗ nietypowe postacie fenyloketonurii [13].

Klasyfikacja hiperfenyloalaninemii wynikająca z defektu *PAH*, a także związane z nimi aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej oraz stężenie fenyloalaniny w surowicy krwi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Klasyfikacja hiperfenyloalaninemii wynikająca z defektu *PAH*

Postać choroby	Aktywność <i>PAH</i> w biotach wątroby [% wartości prawidłowej]	Stężenie fenyloalaniny w surowicy krwi przed leczeniem [$\mu\text{mol/mg\%$]
Klasyczna PKU	<1	>1 200/20
Łagodna PKU	1-3	600-1 200/10- 20
Łagodna HPA	3-6	<600/10

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Jarochowicz 2007* [13]

3.3. Epidemiologia

PKU należy do grupy chorób rzadkich (w Unii Europejskiej choroba uznawana jest za rzadką w przypadku, gdy zapadalność wynosi do 5:10 000 osób) [14]. Występuje we wszystkich rasach, jednak obserwuje się zróżnicowanie częstości jej występowania w obrębie poszczególnych ras i grup etnicznych. Odmienna częstość występowania może być spowodowana (oprócz różnic etnicznych i rasowych) także tym, że przyjęto niejednolite

kryteria (różne postacie PKU) oraz metody analityczne. Częstość występowania PKU nie jest uzależniona od płci [13].

W Europie zapadalność na PKU wynosi 1:10 000 (zakres: od 1:3 500 do 1:24 000), w Stanach Zjednoczonych 1:10 000-15 000 [13, 14]. W Polsce zapadalność na PKU wynosi 1:7 000-8 000 żywych urodzeń [4, 13, 17, 36]. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, liczba urodzeń żywych w 2014 r. wynosiła około 375 tys. [8]. Oznacza to, że przy zapadalności 1:7 000-8 000, rocznie rodzi się w Polsce około 47-54 noworodków chorych na PKU.

W literaturze nie odnaleziono danych dotyczących liczby chorych na PKU w Polsce. [REDACTED]

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyną etiologiczną PKU jest mutacja punktowa genu *PAH*, który odpowiada za aktywność enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej, biorącego udział w metabolizmie fenyloalaniny. *PAH* jest enzymem wątrobowym, odpowiedzialnym za katalizę konwersji Phe do tyrozyny przy pomocy żelaza, tlenu cząsteczkowego oraz kofaktora tetrahydrobiopteryny (BH₄). Istnieje wiele rodzajów mutacji (m.in. mutacje punktowe), ale wszystkie z nich przyczyniają się do powstawania nieaktywnych form enzymu *PAH* [13, 14].

Wśród mutacji można wyróżnić 3 grupy, które w różnym stopniu ograniczają aktywność *PAH*: mutacje silne, pośrednie i łagodne. Połączenie dwóch silnych rodzajów mutacji powoduje wystąpienie klasycznej PKU [13].

PKU to choroba genetyczna dziedziczona w sposób recesywny. Oznacza to, że dziecko musi odziedziczyć wadliwy allel od obojga rodziców, aby choroba mogła się rozwinąć [14]. Jeżeli dziecko odziedziczy tylko jeden wadliwy gen, jest zdrowym nosicielem choroby [6].

3.6. Patomechanizm

Źródłem Phe są białka pokarmowe (stanowi ona od 3 do 7% ich masy). Mutacje w genie *PAH* prowadzą do ograniczenia lub braku aktywności tego enzymu, czego konsekwencją jest nadmierne gromadzenie się Phe i jej metabolitów we krwi. Działanie toksyczne metabolitów Phe polega na zaburzeniu tworzenia osłonek mielinowych w aksonach ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzi to do najistotniejszego objawu klinicznego, jakim jest nieodwracalne upośledzenie umysłowe [11].

3.7. Rozpoznanie

Rozpoznanie następuje na podstawie testów przesiewowych noworodków w kierunku PKU, których wykonanie w Polsce jest obowiązkowe. Początkowo badania prowadzone były za pomocą testu Guthrie, jednak obecnie stosuje się ilościową metodę kolometryczną. Inne metody analityczne to:

- ⊗ tandemowa spektrometria mas (ang. *tandem mass spectrometry*);
- ⊗ metoda fluorymetryczna;
- ⊗ metoda chromatograficzna [13].

Próbkę krwi z pięty dziecka, potrzebną do przeprowadzenia testu, zaleca się pobrać po ukończeniu 48 godzin życia (w 3. dobie) [18]. W przypadku podwyższonego stężenia Phe przeprowadzana jest diagnostyka różnicowa i ustalanie jej przyczyn. Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się przy pomocy oznaczenia stężenia Phe oraz tyrozyny we krwi [17]. Za prawidłowe stężenie Phe uznaje się wynik poniżej 2,8 mg/dl. W przypadku stężenia równego lub większego 2,8 mg/dl wymagane jest powtórne badanie, wykonywane w oznaczeniu podwójnym. Stężenie na poziomie 4 mg/dl uznawane jest za prawidłowe, natomiast wynik w przedziale 4-8 mg/dl poddawany jest weryfikacji w kolejnym badaniu w kropli krwi w bibule. Przy stężeniu Phe utrzymującym się powyżej 4 mg/dl (oraz przy stężeniu ponad 8 mg/dl w badaniu podstawowym), dziecko wzywa się do poradni chorób metabolicznych na konsultację. Potwierdzenie podwyższonego stężenia jest konieczne, aby wykluczyć HPA przejściową, która może występować m.in. u wcześniaków. Kolejny krok to diagnostyka różnicowa HPA [13]. Zaleca się przeprowadzenie testu obciążenia BH₄, aby ustalić czy przyczyną HPA jest deficyt BH₄ (jeśli wynik testu jest dodatni, stwierdza się nietypową postać PKU). W każdym przypadku ocenia się także profil wydalanych w moczu bioptryn. Ostateczne rozpoznanie może być następujące: PKU klasyczna, PKU łagodna,

łagodna HPA lub nietypowa postać PKU (postacie te szerzej opisano w rozdziale 3.2.) [13, 17]. Rozróżnienie typu jest istotne ze względu na fakt, iż łagodne formy HPA nie wymagają leczenia lub leczone są jedynie w ograniczonym zakresie [16].

3.8. Objawy

Rozwój płodu obciążonego fenyloketonurią odbywa się prawidłowo, gdyż deficyt enzymatyczny jest wyrównany wystarczająco wysoką aktywnością enzymu heterozygotycznej matki. W związku z tym dziecko chore na fenyloketonurię rodzi się pozornie zdrowe. Nie ma objawów klinicznych charakterystycznych dla choroby, a opóźnienie rozwoju umysłowego może rozwijać się w sposób niezauważony nawet przez kilka pierwszych miesięcy życia [13].

Dopiero po ekspozycji na Phe (mleko matki) choroba stopniowo się rozwija. Phe zaczyna gromadzić się w organizmie ze względu na zahamowanie jej przemiany. Stały przyrost jej stężenia w płynach ustrojowych, wtórne zaburzenia w przemianie tyrozyny i tryptofanu, a także metabolity jej przemiany skutkują wystąpieniem niecharakterystycznych wczesnych objawów PKU. W 50% przypadków występują one w pierwszych tygodniach i miesiącach życia noworodka (zwykle ok. 3. miesiąca życia), o ile choroba nie została wykryta w teście przesiewowym i nie rozpoczęto jej leczenia [13].

Początkowe objawy nieleczzonej PKU to:

- ⊗ nawracające uporczywe wymioty niepowodujące zahamowania przyrostu masy ciała;
- ⊗ niecharakterystyczne zmiany skórne, które mogą przypominać zmiany alergiczne lub zapalne (wypryskopodobny lub rozległy łojotokowy rumień skóry, tendencja do suchości i nadwrażliwości skóry);
- ⊗ zaburzenia barwnikowe: osłabiona pigmentacja (dzieci chore na fenyloketonurię zwykle mają jasną karnację, są jasnowłose i jasnookie);
- ⊗ objawy neurologiczne (zmniejszone napięcie mięśniowe, nadpobudliwość, małogłowie, drgawki, drżenie mięśniowe, zaburzenia zachowania);
- ⊗ „mysi” lub „stęchły” zapach spowodowany wydalaniem kwasu ortohydroksyfenylooctowego wraz z moczem i potem (zwykle jest to pierwszy objaw, może wystąpić ok. 2. miesiąca życia);
- ⊗ stopniowo narastające opóźnienie rozwoju ruchowego (tempo różni się u poszczególnych chorych) [11, 13].

Do kolejnych objawów zalicza się:

-
- ⊗ pogłębiające się zaburzenia neurologiczne z napadami padaczkowymi;
 - ⊗ znaczny stopień upośledzenia rozwoju umysłowego (iloraz inteligencji u większości nieleczonych dzieci w wieku starszym waha się w granicach 20-40 w Skali Inteligencji Werschlera);
 - ⊗ upośledzenie rozwoju motorycznego (m.in. zaburzenia postawy, chodu, hipotonia mięśniowa, zeszywnienie stawów);
 - ⊗ zaburzenia zachowania [13].

Do najczęstszych zaburzeń zachowania i innych zaburzeń psychopatologicznych u osób nieleczonych zalicza się:

- ⊗ agresję;
- ⊗ autoagresję;
- ⊗ drażliwość;
- ⊗ krótki czas uwagi;
- ⊗ nadpobudliwość;
- ⊗ napadowe wybuchy złości;
- ⊗ niekontrolowane ataki wściekłości;
- ⊗ niepokój i lęk;
- ⊗ pobudzenie psychomotoryczne;
- ⊗ stany przypominające zachowania autystyczne;
- ⊗ stany psychotyczne;
- ⊗ zaburzenia snu;
- ⊗ zachowania destruktywne [13].

Wśród najczęstszych zaburzeń neurologicznych u osób nieleczonych wymienia się:

- ⊗ drgawki przed ukończeniem pierwszego roku życia (u niemowląt zwykle napady zgięciowe, u dorosłych napady typu grand mal);
 - ⊗ hiperkineza postaci drżenia, miolkonii, atetozy;
 - ⊗ mikrocefalię;
 - ⊗ niedorozwój umysłowy;
 - ⊗ niemożność chodzenia, chód atetotyczny;
 - ⊗ niemożność mówienia;
 - ⊗ stereotypie ruchowe (u starszych chorych);
 - ⊗ wygórowane odruchy głębokie i powierzchniowe;
-

- ⊗ zespoły spastyczne o charakterze para-, quadri, lub tetraplegii;
- ⊗ zmniejszone lub zwiększone napięcie mięśniowe [13, 17].

Z reguły rozwój fizyczny jest prawidłowy, jednak istnieją charakterystyczne anomalie rozwojowe, odznaczające się w wyglądzie zewnętrznym chorego. Zalicza się do nich:

- ⊗ czasem niedorozwój fizyczny, wyniszczenie;
- ⊗ duże odstępy między zębami;
- ⊗ hipoplazję szkliwa;
- ⊗ wystającą szczękę [13].

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie w PKU uzależnione jest od szybkiego rozpoznania choroby oraz od wprowadzenia wczesnego leczenia (stosowania restrykcyjnej diety niskofenyloalaninowej) od pierwszych dni życia noworodka, dzięki czemu można uniknąć upośledzenia dziecka oraz zapobiec wystąpieniu objawów oraz następstw choroby. Jeśli chory utrzymuje dobrą kontrolę metaboliczną fenyloalaniny, jego oczekiwana długość życia może być taka sama, jak w przypadku populacji ogólnej [18].

3.10. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w fenyloketonurii przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.10.1, 3.10.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce, określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród rodziców dzieci chorych na PKU.

3.10.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis aktualnych wytycznych klinicznych (od 2000 roku) dotyczących leczenia PKU.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Instytut Matki i Dziecka opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu PKU.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
ACMG	2014 [47]	Leczenie i diagnozowanie PKU
NSPKU	2014 [54]	Leczenie PKU
A FDPHE	2005 [48]	Leczenie PKU
NIH	2000 [52] 2001 [53]	Leczenie i diagnozowanie PKU Leczenie PKU

Wytyczne polskie

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
IMiD	2001 [51]	Leczenie i rozpoznawanie PKU

Wszystkie wytyczne jako kluczową metodę leczenia fenyloketonurii wymieniają **dieta niskofenyloalaninową**, której podstawą jest przyjmowanie **białkozastępczych preparatów nisko- lub bezfenyloalaninowych** (zamiennie zwanych również substytutami białka lub preparatami PKU). Są to preparaty na bazie hydrolizatów białkowych lub syntetycznych mieszanin aminokwasów, najczęściej uzupełnionych o witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe. Ponadto w wytycznych ACMG z 2014 roku wspomina się także o nowych opcjach leczenia PKU, do których można zaliczyć suplementację LNAA (ang. *large neutral amino acids*) – dużych, obojętnych aminokwasów, które mają zdolność blokowania wychwytu Phe oraz GMP (ang. *glycomacropeptide*) – glikomakropeptyd, czyli białko serwatkowe ubogie w Phe, na bazie którego produkuje się żywność medyczną ubogą w Phe, celem zapewnienia większej różnorodności diety chorych na PKU. Dodatkowo wytyczne ACMG z 2014 roku wymieniają sapropterynę jako kolejną opcję w leczeniu PKU, przy czym podkreślają, iż doświadczenie w stosowaniu sapropteryny u niemowląt i dzieci poniżej 4 r.ż jest ograniczone. Ponadto sapropteryna samodzielnie stosowana (bez częściowej diety) rzadko jest w stanie utrzymać prawidłowy poziom Phe we krwi chorych.

² ACMG, ang. *American College of Medical Genetics and Genomics* – amerykańskie kolegium ds. genetyki i genomiki; NSPKU, ang. *National Society for Phenylketonuria* – brytyjskie towarzystwo na rzecz fenyloketonurii; A FDPHE, fr. *Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant* – francuskie stowarzyszenie badań przesiewowych i zapobiegania niepełnosprawności u noworodków; NIH, ang. *National Institutes of Health* – Narodowe Instytuty Zdrowia

³ Instytut Matki i Dziecka

Organizacje są zgodne co do tego, że dietę należy rozpocząć jak najszybciej, a badania przesiewowe w kierunku fenyloketonurii powinny zostać wykonane w pierwszych dniach życia noworodka. W przypadku zdiagnozowania PKU organizacje zgodnie zalecają, by badania kontrolne stężenia Phe we krwi odbywały się regularnie, z częstotliwością uzależnioną od wieku dziecka. Nie ma natomiast zgodności co do zalecanego stężenia Phe we krwi. Dopuszczalna górna wartość stężenia Phe w analizowanej populacji waha się w zależności od organizacji od 300 do 480 $\mu\text{mol/l}$ (w Polsce do 360 $\mu\text{mol/l}$). Wytyczne NIH z roku 2000 nie zalecają przerwania diety przed 8. r.ż., natomiast w polskich wytycznych IMiD podkreśla się, że leczenie dietetyczne należy utrzymywać przez całe życie. Wytyczne NSPKU z roku 2011 zwracają także uwagę na rolę edukacji rodziców chorych dzieci w zakresie diety.

Jedynie polskie wytyczne z 2001 roku wymieniają stosowane w praktyce klinicznej u niemowląt i dzieci preparaty, do których należą: Lofenlac®, XP Analog®, Milupa PKU-1®, Milupa PKU-2®, Phenyl-free®, PAM-Universal® (przy czym wytyczne te sformułowano w 2001 roku, obecnie w Polsce dostępnych jest już więcej preparatów). Natomiast wytyczne zagraniczne nie wskazują konkretnych produktów stosowanych w ramach diety eliminacyjnej w fenyloketonurii.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia fenyloketonurii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
ACMG 2014	Ogólne zalecenia	<p>Zalecane jest zindywidualizowanie oraz dowolne łączenie terapii, które umożliwi ustabilizowanie poziomu Phe we krwi u poszczególnych chorych.</p> <p>W celu ustabilizowania stężenia Phe we krwi należy dokonać oceny indywidualnych potrzeb żywieniowych chorego, jego skłonności do przestrzegania zaleceń oraz dostępu do leczenia (żywność medyczna, zmodyfikowana żywność niskoproteinowa, sapropteryna, LNAA).</p>
	Dieta	<p>Dieta ograniczająca spożycie Phe stanowi podstawę leczenia chorych na PKU. Jej celem jest ograniczenie spożycia białka naturalnego i zastąpienie go białkiem pozbawionym Phe (formuła białkowa). Celem diety jest również suplementacja kalorii i innych składników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego rozwoju fizycznego i utrzymania zdrowia.</p> <p>Żywność o niskiej zawartości Phe oraz żywność medyczna bez fenyloalaniny jest niezbędna dla chorych na PKU i powinna być rozpatrywana w kategoriach produktu leczniczego. Powinna zaspokajać potrzeby żywieniowe i preferencje chorego (np. smak, konsystencja produktu). Zapewnienie dostępności do różnorodnych produktów pozwala na przestrzeganie restrykcyjnej diety w PKU.</p> <p>Zmodyfikowana żywność o niskiej zawartości Phe jest źródłem kalorii i zapewnia uczucie sytości u chorych, którzy są na diecie niskobiałkowej lub przyjmują dietę eliminacyjną. Wiele z tych produktów, np. pieczywo i makaron jest przygotowywanych ze skrobi pochodzącej z pszenicy i innych zbóż, celem ograniczenia ilości białka (w tym Phe).</p> <p>Żywność medyczna zawierająca L-aminokwasy lub GMP zapewnia dostarczenie 85% zapotrzebowania na białko u chorych z ciężką postacią PKU. Taka terapia powinna być kontrolowana przez zespół składający się z lekarza i dietetyka.</p> <p>GMP – białko będące naturalnym produktem ubocznym produkcji sera ma bardzo niską zawartość Phe, dlatego część produktów powstaje z jego wykorzystaniem.</p> <p>Leczenie z wykorzystaniem LNAA nie jest zalecane u dzieci i kobiet w ciąży, ale może być brane pod uwagę w przypadku chorych z deficytem PAH nastolatków oraz dorosłych z niedostateczną kontrolą metaboliczną i niestosujących się do innych metod leczenia.</p>
		<p>Leczenie powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej, najlepiej w 1. tygodniu życia i powinno prowadzić do unormowania poziomu Phe w przeciągu pierwszych 2. tygodni życia dziecka.</p> <p>Zaleca się podawanie diety u niemowląt, u których stężenie Phe wynosi powyżej 360 $\mu\text{mol/l}$. Często dopuszcza się karmienie piersią w połączeniu ze stosowaniem preparatów do początkowego żywienia niemowląt.</p>
		<p>Poziom Phe we krwi jest najważniejszym wyznacznikiem wskazującym na ewentualną potrzebę wprowadzenia zmian w przyjmowanej diecie.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
	Dopuszczalne stężenie Phe	Wszyscy chorzy przez całe życie – 120-360 µmol/l.
	Badania kontrolne	<p>U nowozdiagnozowanych noworodków z deficytem PAH stężenie Phe powinno być badane regularnie, aż do jego ustabilizowania. Do ukończenia 1. r.ż. stężenie Phe powinno być kontrolowane co najmniej co tydzień, ze wzmożoną kontrolą podczas okresów szybkiego wzrostu i zmian diety (np. przy wprowadzeniu pokarmów stałych). Natomiast po ukończeniu 1. r.ż. do 12. r.ż. zaleca się kontrolę 1 raz na 2 tygodnie lub miesiąc.</p> <p>U chorych należy przeprowadzać ocenę nie tylko Phe, ale również tyrozyny oraz stanu odżywienia.</p> <p>W przypadku gdy stosowana żywność medyczna nie zawiera witamin i minerałów lub w przypadku niedostatecznego przestrzegania diety, należy dokonać u chorych oceny zapotrzebowania na suplementację witamin i minerałów.</p>
	Lek	<p>Sapropteryna jest obecnie jedynym lekiem dozwolonym do stosowania przez FDA, przydatnym w obniżaniu stężenia Phe u chorych odpowiadających na tego typu leczenie. Jednakże doświadczenie w stosowaniu sapropteryny u niemowląt i dzieci poniżej 4. r.ż. jest ograniczone.</p> <p>Wprowadzenie leczenia musi być poprzedzone testem na wrażliwość na tego typu leczenie. Jednakże sapropteryna samodzielnie, bez częściowego stosowania diety i żywności medycznej rzadko jest w stanie utrzymać prawidłowy poziom Phe we krwi.</p>
NSPKU 2014	Dieta	Dieta kontrolującą spożycie Phe należy rozpocząć w momencie potwierdzenia rozpoznania, najlepiej od dnia 14., ostatecznie od dnia 17.
	Dopuszczalne stężenie Phe	<p>Dzieci w wieku 0-5 lat – 120-360 µmol/l</p> <p>Dzieci w wieku 5-10 lat – 120-480 µmol/l</p>
	Badania kontrolne	<p>Należy przeprowadzać konsultacje z pediatrą oraz dietetykiem.</p> <p>Badania stężenia Phe powinny być przeprowadzane cotygodniowo u noworodków i u dzieci w wieku przedszkolnym oraz cotygodniowo lub co 2 tygodnie u dzieci w wieku szkolnym.</p> <p>Częstsze badania krwi mogą być przeprowadzane u starszych dzieci na życzenie rodziców lub w przypadku, gdy stężenie Phe jest zbyt wysokie lub zbyt niskie.</p> <p>Powinno się także przeprowadzać badania poziomu witamin i minerałów w osoczu krwi.</p>
	Edukacja	Edukacja rodziców chorych dzieci (w zakresie diety oraz w zakresie uświadamiania dziewczynek od młodego wieku odnośnie postępowania w przypadku planowania lub zajścia w ciążę).
AFDPHE 2005	Dieta	<p>Dieta niskofenyloalaninowa powinna zostać rozpoczęta niezwłocznie u noworodków, u których stężenie Phe wynosi powyżej 600 µmol/l.</p> <p>W przypadku rozpoczęcia podawania substytutu białka, należy podawać go co 48 godz. do czasu aż stężenie Phe w osoczu spadnie poniżej 120 µmol/l. Następnie należy zbilansować tę wartość pomiędzy 120 a 300 µmol/l poprzez dodanie substytutu białka</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		do standardowej formuły podawanej niemowlętom. W przypadku karmienia piersią, w momencie wykrycia nieprawidłowego stężenia Phe podaje się substytut białka. Należy kontrolować spożycie wapnia, żelaza, witaminy B ₁₂ .
	Dopuszczalne stężenie Phe	Dzieci w wieku do 10 r. ż. – 120-300 µmol/l
	Badania kontrolne	Stężenie Phe u niemowląt karmionych piersią powinno być badane cotygodniowo. Wszyscy chorzy muszą być monitorowani do końca życia.
NIH 2000, 2001	Dieta	Metaboliczną kontrolę choroby można uzyskać w wyniku leczenia dietetycznego, które polega na stosowaniu odpowiednio przygotowanych preparatów białkozastępczych (diety eliminacyjnych oraz modyfikowanych produktów o niskiej zawartości białka, przy dostarczeniu niezbędnych ilości Phe poprzez dodanie niewielkich ilości naturalnego białka. U niemowląt, u których stężenie Phe wynosi powyżej 605 µmol/l zaleca się osiągnięcie kontroli poziomu Phe we krwi do 7.-10. dnia życia. Niemowlęta chore na PKU mogą być karmienie piersią oraz produktem niezawierającym Phe. Nie zaleca się przerywania diety przed 8 r. ż.
	Dopuszczalne stężenie Phe	Dzieci w wieku do 12. r.ż. – 120-365 µmol/l
	Badania kontrolne	Zaleca się by badania kontrolne u dzieci do 1. r.ż. były przeprowadzane cotygodniowo, natomiast u dzieci w wieku od 1. do 12. r.ż. 2 razy w miesiącu. U chorych należy przeprowadzać ocenę spożycia składników odżywczych oraz stanu odżywienia.
Wytyczne polskie		
IMiD 2001	Dieta	Zastosowanie diety nieskofenyloalaninowej u dzieci chorych na PKU zapobiega uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego. Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie diety w okresie noworodkowym.
		Podstawą postępowania terapeutycznego w PKU jest: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wczesne rozpoczęcie leczenia < 1. m.ż, optymalnie w wieku 7-10 dni; ⊗ kontynuacja leczenia: niemowlę – dziecko – dorosły. Obecnie, na podstawie licznych badań, wykazano, że u dorosłych chorych występują zaburzenia neurologiczne, które cofają się po ponownym wprowadzeniu diety i w związku z tym zaleca się utrzymanie leczenia dietetycznego przez całe życie.
		Wskazaniem do leczenia dietetycznego jest poziom Phe we krwi > 600 µmol/l (10 mg%).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		<p>Wprowadzenie diety w okresie noworodkowym odbywa się w warunkach szpitalnych i obejmuje trzy etapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap (3 dni) – dieta z deficytową podażą fenyloalaniny (średnio 15-18 mg/kg m.c./dobę); podaje się preparaty niskofenyloalaninowe lub preparaty bezfenyloalaninowe (z uzupełnieniem pokarmu matki lub mieszankami mlecznymi); ⊗ II etap – dieta z podażą fenyloalaniny (40-45 mg/kg m.c./dobę); podaje się preparaty niskofenyloalaninowe lub bezfenyloalaninowe (z uzupełnieniem pokarmem matki lub mieszankami mlecznymi); ⊗ III etap – dieta z podażą fenyloalaniny ustalaną indywidualnie w zależności od tolerancji chorego na ten aminokwas. <p>Czas hospitalizacji wynosi od 3 do 14 dni (przeciętnie 7 dni) i jest określony tempem normalizacji poziomów fenyloalaniny we krwi chorego.</p>
		<p>Podstawą diety są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych lub pozbawione fenyloalaniny syntetyczne mieszaniny aminokwasów uzupełniane w witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe, przy czym schemat diety musi uwzględniać podstawowe zapotrzebowanie na fenyloalaninę.</p> <p>Wymienione zostały następujące preparaty stosowane w praktyce klinicznej wśród niemowląt i dzieci: Lofenlac®, XP Analog®, Milupa PKU-1®, Milupa PKU-2®, Phenyl-free®, PAM-Universal®.</p>
	<p>Dopuszczalne stężenie Phe</p>	<p>Dzieci do 12. r.ż. – 120-360 μmol/l (2-6 mg%)</p>
<p>Badania kontrolne</p>	<p>Kontrola leczenia (w szpitalu) odbywa się na podstawie codziennego określania stężenia fenyloalaniny z krwi pobranej na bibułę – czas wykonania jednego oznaczenia od momentu pobrania krwi do momentu otrzymanie wyniku wynosi 24 godz.</p> <p>Pozytywną kontrolę biochemiczną prowadzonej diety stanowią stężenia fenyloalaniny zabezpieczające przed uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Kontrola leczenia opiera się na systematycznym oznaczaniu poziomów fenyloalaniny we krwi chorego.</p> <p>Kontrola ciągła – poziomy fenyloalaniny oznaczone są metodą kolorometryczną z krwi pobranej na bibułę. Pobrania wykonują rodzice dziecka w domu chorego używając bibuły z kodami. W pierwszym półroczu życia oznaczenia wykonywane są co 7 dni, w drugim półroczu życia co 14 dni, a powyżej 12. m.ż, co najmniej raz w miesiącu, w zależności od stabilizacji poziomów fenyloalaniny we krwi chorego.</p> <p>Kontrole okresowe – co 6 miesięcy w u dzieci do 3. r.ż., minimum co 12 miesięcy u dzieci powyżej 3. r.ż. i obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę rozwoju psychicznego dziecka w oparciu o testy psychologiczne odpowiednie do wieku chorego; ⊗ ocenę rozwoju somatycznego (pomiar obwodu głowy, obwodu klatki piersiowej, ocena wzrostu i wagi dziecka); ⊗ ocenę wybranych wskaźników biochemicznych we krwi (Phe, tyrozyna, białko całkowite, morfologia); ⊗ konsultacje dietetyka. <p>W przypadkach, które z uwagi na dużą tolerancję pokarmową Phe budzą wątpliwości diagnostyczne, wskazane jest przeprowadzenie weryfikacji rozpoznania na drodze obciążenia białkiem. Weryfikacja rozpoznania przeprowadzana jest u chorych między 6. a 9. miesiącem życia, u których w okresie noworodkowym poziomy Phe we krwi przekraczały 600 μmol/l, ale po włączeniu</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		diety niskofenyloalaninowej mimo stałego podwyższania podaży Phe w diecie utrzymują się średnio w granicach 120-240 $\mu\text{mol/l}$ (2-4 mg%).

3.10.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu

3.10.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dzieci chorych na fenylketonurię. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty, przy czym nie odnaleziono żadnego dokumentu dotyczącego ocenianej technologii.

Technologia medyczna	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
ŚsspŻ PKU Cooler®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [44]
ŚsspŻ PKU Express®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [45]
Lek Tript-OH®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [43]
Lek sapropteryna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2011 [46]

Odnaleziono dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT z 2013 roku dotyczące leczenia fenylketonurii m.in. u dzieci. W obu rekomendacjach Prezes AOTMiT przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał pozytywne rekomendacje – dla diety eliminacyjnej PKU Cooler® oraz diety eliminacyjnej PKU Express®. W uzasadnieniu decyzji Prezes Agencji wskazał, iż różnorodność preparatów żywieniowych dostępnych w Polsce ma pozytywny wpływ na stosowanie zalecanej diety u chorych na PKU, nawet od najmłodszych lat.

Ponadto odnaleziono jedną rekomendację Prezesa AOTMiT z 2011 roku (popartą pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości) dotyczącą zakwalifikowania na okres trzech lat świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenylalaninemii u chorych z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny”, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach programu zdrowotnego. Projekt programu terapeutycznego dotyczy podawania sapropteryny (produkt leczniczy Kuvan®). W uzasadnieniu decyzji Prezes Agencji wskazał, iż nieleczony deficyt BH4 prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a wnioskowana technologia stanowi jedyną alternatywę dla chorych, u których wprowadzenie przedmiotowego leczenia hamuje postęp procesu chorobowego, umożliwia

⁴ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji).

poprawę stanu zdrowia i jakości życia chorych oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Odnaleziono także rekomendację Prezesa AOTMiT z 2013 roku (popartą pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości) dotyczącą wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tript-OH® (Oxitriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy bioperty. W uzasadnieniu wskazano, że jakość dostępnych dowodów naukowych jest wystarczająca, biorąc pod uwagę rzadkość występowania tego rodzaju defektu metabolicznego w populacji.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
PKU Cooler®	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Dzieci powyżej 3. r.ż., młodzież, dorośli, kobiety w ciąży.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Cooler® w postaciach: PKU Cooler® 10, 15, 20 (purple, red, white, orange) we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA (ang. <i>docosahexaenoic acid</i> – kwas dokosaheksaenowy), przeznaczona dla dzieci powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że objęcie refundacją diety PKU Cooler® zwiększy różnorodność preparatów żywieniowych dostępnych w Polsce dla chorych na fenyloketonurię. Postać płynna produktu oraz różnorodność smaków pozwoli nawet najmłodszym chorym na stosowanie zalecanej przez lekarzy diety w tym wskazaniu, co jest kluczowe dla zahamowania rozwoju choroby.</p>
PKU Express®	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Dzieci powyżej 3. r.ż., młodzież, dorośli, kobiety w ciąży.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Express® w postaciach: PKU Express® 15, 20 (o smaku neutralnym, cytrynowym, pomarańczowym, owoców leśnych) we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że objęcie refundacją diety PKU Express® zwiększy różnorodność preparatów żywieniowych dostępnych w Polsce dla chorych na fenyloketonurię, wymagających diety eliminacyjnej. Postać produktu oraz różnorodność smaków pozwoli nawet najmłodszym chorym na stosowanie zalecanej przez lekarzy diety w tym wskazaniu, co jest kluczowe dla zahamowania rozwoju choroby.</p>
5-hydroksytryptofan	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Chorzy z defektem syntezy biopertyn (noworodki,	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Tript-OH® (Oxriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy bioperty.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa jakość dostępnych dowodów naukowych uzasadniających stosowanie 5-hydroksytryptofanu w fenyloketonurii związanej z defektem syntezy</p>

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			dzieci <2. r.ż. i dzieci >2. r.ż.)	biopteryn za wystarczającą, biorąc pod uwagę rzadkość występowania tego rodzaju defektu metabolicznego w populacji. Część chorych cierpiących na chorobą rzadką związaną z zaburzeniami syntezy biopteryn, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi mogłyby stosować leczenie substytucyjne przy użyciu 5-hydroksytryptofanu.
Sapropteryna	Rekomendacja Prezesa 2011	Pozytywna	Chorzy z wrodzonym niedoborem BH4	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie na okres trzech lat świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u chorych z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4)”, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach programu zdrowotnego. Warunkiem kwalifikacji chorych do programu powinno być potwierdzenie badaniami molekularnymi występowania defektu genetycznego związanego z niedoborem 6R-tetrahydrobiopteryny.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u chorych z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny, na okres trzech lat. Nierozpoznany i nieleczony deficyt BH4 prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a wnioskowana technologia stanowi jedyną alternatywę dla chorych, u których wprowadzenie przedmiotowego leczenia hamuje postęp procesu chorobowego, umożliwia poprawę stanu zdrowia i jakości życia chorych oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi.</p> <p>Podstawowe znaczenie ma rozpoczęcie leczenia niedoborów tetrahydrobiopteryny, tak wcześnie, jak to tylko możliwe. Głównym celem tych działań jest uniknięcie występowania nieodwracalnych objawów klinicznych, spowodowanych zaburzeniami neurologicznymi u dzieci oraz zaburzeń poznawczych i innych zaburzeń psychiatrycznych u chorych dorosłych, wywołanych utrzymującymi się zwiększonymi stężeniami fenyloalaniny we krwi. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia staje się koniecznym działaniem prewencyjnym, zapobiega lub minimalizuje objawy choroby i stwarza szansę normalnego funkcjonowania chorych.</p>

3.10.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁵ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje wydane przez 1 organizację.

Technologia medyczna	Organizacja ⁶	Rok wydania
ŚsspŻ PKU Gel [®]	PBAC	2001 [49], 2010 [50]

Na stronie internetowej australijskiej agencji oceny technologii medycznych (PBAC) odnaleziono informację, że produkt PKU Gel[®] otrzymał pozytywną rekomendację tej organizacji w 2001 roku [49]. W odnalezionym dokumencie zamieszczono jedynie adnotację o rekomendacji, bez wskazania uzasadnienia dla tej decyzji. Ponadto w 2010 roku, ta sama organizacja wydała pozytywną rekomendację w zakresie zmiany wielkości saszetki PKU Gel[®] z 20 do 24 gram, również w tym dokumencie nie przedstawiono uzasadnienia dla rekomendacji [50].

3.10.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.10.3.1. Badanie ankietowe wśród rodziców dzieci chorych na PKU

W celu uzyskania informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród rodziców dzieci chorych na fenylketonurię.

Zbiorcze wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (rozdział 11.1.). Łącznie uzyskano 74⁷ wypełnione ankiety dotyczące zastosowania preparatów białkozastępczych w ramach diet eliminacyjnych w populacji docelowej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 12.1.

[Redacted text]

⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁶ PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych

⁷ Wstępnie otrzymano 87 ankiet, przy czym 13 ankiet wyłączono z analizy, ponieważ dzieci ankietowanych rodziców ze względu na wiek nie stanowią populacji docelowej (młodsze niż 6 miesięcy lub starsze niż 10 lat).

⁸

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.10.3.2. Badanie ankietowe wśród lekarzy i dietetyków

Celem zbadania aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród lekarzy i dietetyków¹⁰. Łącznie uzyskano 6 wypełnionych ankiet. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 12.2.

[Redacted text block]

10

[Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Interwencja – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywniowego PKU Gel®

Wniosek o dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywniowego PKU Gel® został złożony w 2015 roku. Zgodnie z informacją zawartą na stronie internetowej Rejestru produktów specjalnego przeznaczenia żywniowego Departamentu Żywności Prozdrowotnej Głównego Inspektoratu Sanitarnego produkt został wprowadzony do obrotu przez Nestle Polska S.A.. [7].

PKU Gel® dostępny jest w postaci proszku w saszetkach o zawartości 24 g (opakowanie zawiera 30 saszetek) [20].

4.1. Charakterystyka badanej interwencji

Środek spożywczy PKU Gel® jest wskazany w leczeniu dietetycznym (dieta eliminacyjna) dzieci chorych na fenyloketonurię. Zapewnia on wolną od fenyloalaniny substytucję białek. Produkt dostępny jest w formie proszku do przygotowania roztworu w saszetkach o zawartości 24 g, każda saszetka dostarcza 10 g ekwiwalentu białek. Chorzy mogą stosować produkt w 3

różnych smakach: pomarańczowym, malinowym oraz w smaku neutralnym. Produktu nie należy traktować jako jedyne źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniona o naturalne białka, wodę i inne składniki odżywcze.

Szczegółowa charakterystyka produktu znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka środka spożywczego PKU Gel®

Nazwa	PKU Gel®
Postać	⊗ proszek do przygotowania roztworu.
Zawartość	⊗ 30 x 24 g.
Smak	⊗ pomarańczowy; ⊗ malinowy; ⊗ neutralnym.
Wskazanie	⊗ żel neutralny – dzieci od 6. miesiąca życia do 10. r.ż.; ⊗ żel smakowy – dzieci od 1. r.ż. do 10. r.ż..
Dawkowanie	⊗ indywidualnie ustalone przez lekarza/dietetyka, zależnie od wieku, masy ciała oraz stanu zdrowia dziecka.
Sposób przyjmowania	⊗ doustnie; ⊗ podawany w postaci żelu – wówczas proszek należy wymieszać z 30. ml zimnej wody, następnie spożyć po 2 minutach od przygotowania lub w postaci <u>niskoobjętościowego płynu</u> – wówczas produkt należy wymieszać z 80. ml zimnej wody i wypić niezwłocznie.
Przechowywanie	⊗ w chłodnym, suchym miejscu; ⊗ zaleca się by zawartość całej saszetki zużyć natychmiast po otwarciu, w przypadku niewykorzystania całej saszetki proszek należy przechowywać w szczelnie zamkniętym pojemniku i zużyć w ciągu 24 godzin.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	⊗ środek spożywczy PKU Gel® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie go w <i>Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)</i> , tworząc dla tego produktu odrębną grupę limitową zgodnie z Opinią Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. [1]. Grupa ta zostanie opisana jako: Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana, porcjowany preparat w proszku – przeznaczona dla dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 10. roku życia.

Źródło: opracowanie na podstawie opisu środka spożywczego PKU Gel® [20]

4.2. Skład badanej interwencji

Środek spożywczy PKU Gel® nie zawiera fenylalaniny. W jego skład wchodzi aminokwasy, węglowodany, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe. Produkt zawiera również cukier i substancje słodzące.

Szczegółowy skład produktu PKU Gel® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Szczegółowy skład środka spożywczego PKU Gel®

Nazwa	PKU Gel® bezsmakowy		PKU Gel® smakowy	
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 24 g	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 24 g
Wartość energetyczna [kJ/kcal]	1 440/339	346/81	1 341/316	322/76
Błonnik [g]	0	0	0	0
Równoważnik białka [g]	41,7	10	41,7	10
Węglowodany				
Węglowodany ogółem [g]	42,9	10,3	37,1	8,9
Cukry [g]	27,1	6,5	20	4,8
Tłuszcze				
Tłuszcze ogółem [g]	0,05	0,02	0,05	0,02
Kwasy nasycone [g]	0	0	0	0
Aminokwasy				
L-alanina [g]	1,80	0,43	1,80	0,43
L-arginina [g]	2,91	0,70	2,91	0,70
kwask L-asparaginowy [g]	4,60	1,10	4,60	1,10
L-cystyna [g]	1,20	0,29	1,20	0,29
L-glutamina [g]	3,60	0,86	3,60	0,86
Glicyna [g]	4,60	1,10	4,60	1,10
L-histydyna [g]	1,80	0,43	1,80	0,43
L-izoleucyna [g]	3,10	0,74	3,10	0,74
L-leucyna [g]	4,70	1,13	4,70	1,13
L-lizyna [g]	3,20	0,77	3,20	0,77
L-metionina [g]	0,90	0,22	0,90	0,22
L-prolina [g]	3,30	0,79	3,30	0,79
L-seryna [g]	2,00	0,48	2,00	0,48
L-treonina [g]	3,20	0,77	3,20	0,77
L-tryptofan [g]	1,00	0,24	1,00	0,24
L-tyrozyna [g]	4,60	1,10	4,60	1,10
L-walina [g]	3,60	0,86	3,60	0,86
L-fenylalanina [g]	0,00	0,00	0,00	0,00
L-karnityna [mg]	46	11	46	11
Tauryna [mg]	92	22	92	22
Witaminy				
Witamina A [µg] RE*	600	144	600	144

Nazwa	PKU Gel® bezsmakowy		PKU Gel® smakowy	
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 24 g	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 24 g
Witamina D [µg]	14,6	3,5	14,6	3,5
Witamina E [mg] α-TE**	9,0	2,2	9,0	2,2
Witamina C [mg]	63	15	63	15
Witamina K [µg]	41	9,8	41	9,8
Tiamina (witamina B ₁) [mg]	1,0	0,24	1,0	0,24
Ryboflawina (witamina B ₂) [mg]	1,2	0,29	1,2	0,29
Niacyna (witamina B ₃) [mg]	14	3,4	14	3,4
Równoważnik niacyny [mg]	30,7	7,4	30,7	7,4
Witamina B ₆ [mg]	1,1	0,26	1,1	0,26
Kwas foliowy [µg]	208	50	208	50
Witamina B ₁₂ [µg]	2,0	0,48	2,0	0,48
Biotyna [µg]	25	6,0	25	6,0
Kwas pantotenowy (witamina B ₅) [mg]	5,0	1,2	5,0	1,2
Cholina [mg]	279	67	279	67
Składniki mineralne				
Sód [mg/mmol]	379/16,3	91/3,9	379/16,3	91/3,9
Potas [mg/mmol]	938/23,5	225/5,6	938/23,5	225/5,6
Chlorek [mg/mmol]	583/16,3	140/3,9	583/16,3	140/3,9
Wapń [mg/mmol]	1083/27,1	260/6,5	1083/27,1	260/6,5
Fosfor [mg/mmol]	825/26,4	198/6,3	825/26,4	198/6,3
Magnez [mg/mmol]	167/6,8	40/1,6	167/6,8	40/1,6
Pierwiastki śladowe				
Żelazo [mg]	14	3,4	14	3,4
Miedź [mg]	0,80	0,19	0,80	0,19
Cynk [mg]	11	2,6	11	2,6
Mangan [mg]	1,7	0,41	1,7	0,41
Jod [µg]	138	33,1	138	33,1
Molibden [µg]	50	12	50	12
Selen [µg]	35	8,4	35	8,4
Chrom [µg]	71	17	71	17

*równoważnik retinolu (ang. *retinol equivalent*)

**równoważnik α-tokoferolu (ang. *α-tocopherol equivalent*)

Źródło: opracowanie na podstawie opisu środka spożywczego PKU Gel® [20]

4.3. Inne właściwości preparatu

Preparat PKU Gel® został opracowany w celu sprostania problemom związanym z leczeniem dzieci chorych na fenyloketonurię, takim jak zbyt duża objętość preparatów, skutkująca przyjmowaniem niepełnej zalecanej dawki preparatu. Jest on dedykowany do najmłodszych chorych, w przypadku których to najczęściej opiekunowie przygotowują preparat. Forma produktu PKU Gel® umożliwia dostosowanie objętości spożywanego preparatu u małych dzieci (forma pasty lub płynu). Czas niemowlęcy i wczesnego dzieciństwa jest bowiem decydujący w rozwoju tkanki mózgowej dzieci. Podstawą terapii w tym wieku jest niski i stabilny poziom fenyloalaniny we krwi. Przyjęcie niepełnej dawki preparatu białkozastępczego powoduje wysokie lub często wahające się poziomy fenyloalaniny we krwi, które mogą doprowadzić do powstania nieodwracalnych uszkodzeń w obrębie tkanki mózgu dziecka.

PKU Gel® może zatem stanowić opcję terapeutyczną dla najmłodszych (od 6. m-ca życia) dzieci chorych na fenyloketonurię. Jest on innowacyjnym preparatem, który dzięki swoim właściwościom może być przyjmowany w bardzo skondensowanej formie (chory może przyjąć produkt w postaci 3 łyżeczek żelowej formuły). Poprzez wzbogacenie różnorodności preparatów stosowanych w ramach diety eliminacyjnej, PKU Gel® może ułatwić przestrzeganie rygorystycznej diety.

Co niezwykle istotne, preparat PKU Gel® jest także jedynym środkiem stosowanym w fenyloketonurii u najmłodszych chorych, który poprzez swoją żelową konsystencję wspiera proces nauki samodzielnego przyjmowania preparatu przez chorego.

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [2] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [40] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [41] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z

naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych wywnioskowano, że obowiązującą praktyką kliniczną w fenyloketonurii jest przede wszystkim dieta niskofenyloalaninowa (eliminacyjna), której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe. Dieta może być suplementowana również w LNAA czy GMP, jednakże, zgodnie z najnowszymi wytycznymi ACMG z 2014 leczenie z wykorzystaniem LNAA może być rozważane przede wszystkim w przypadku chorych nastolatków oraz dorosłych z niedostateczną kontrolą metaboliczną i niestosujących się do innych metod leczenia. Natomiast GMP wykorzystywany jest w produkcji żywności medycznej ubogiej w Phe, której celem jest zapewnienie urozmaicenia diety chorych na PKU. Obie opcje nie podlegają jednak obecnie w Polsce refundacji. Dodatkowo w wytycznych ACMG z 2014 roku wskazano na możliwość stosowania produktu leczniczego – sapropteryny, przy czym lek ten stosowany jest jedynie u chorych na nietypową postać PKU dotyczącą defektów związanych z BH4. Analogiczne stanowisko przedstawiono w rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 55/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 roku. Sapropteryna również nie jest obecnie refundowana w Polsce. Również 5-hydrokсыtryptofan uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT jedynie u chorych, u których występuje defekt syntezy biopteryn. Produkt ten także nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Na podstawie powyższych informacji zdecydowano, iż potencjalnymi komparatorami dla białkozastępczego preparatu PKU Gel® w zdefiniowanej populacji docelowej są inne białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe stosowane w ramach diety eliminacyjnej.

W Polsce, w ramach diety eliminacyjnej w PKU refundowane są następujące preparaty:

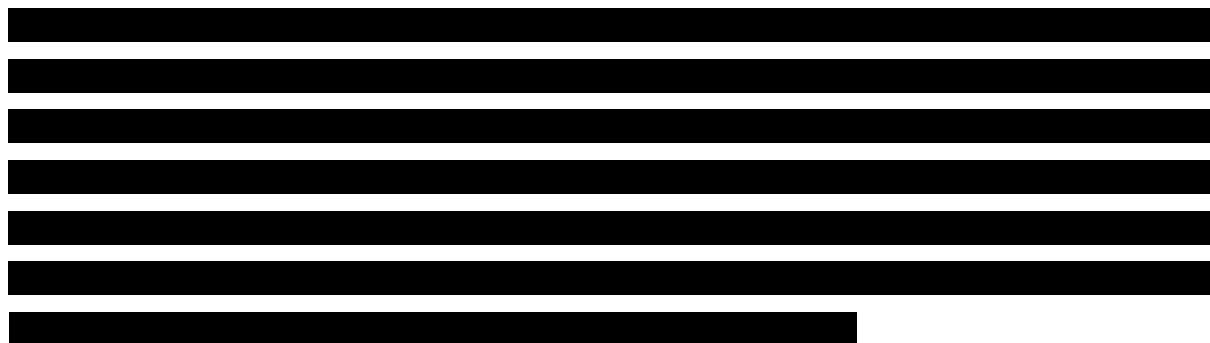
- ⊗ Easiphen® (podmiot odpowiedzialny: SHS International) dostępny w postaci płynu doustnego, zawartość opakowania: 4500 ml (18 poj. x 250 ml);
 - ⊗ Lophlex® (podmiot odpowiedzialny: SHS International) dostępny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, zawartość opakowania: 834 g (30 saszetek x 27,8 g);
 - ⊗ Milupa PKU 1® (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g;
 - ⊗ Milupa PKU 1 Mix® (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 450 g;
-

-
- ⊗ Milupa PKU 2 Mix[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 400 g;
 - ⊗ Milupa PKU 2 Prima[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci granulatu, zawartość opakowania: 500 g;
 - ⊗ Milupa PKU 2 Secunda[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci granulatu, zawartość opakowania: 500 g;
 - ⊗ Milupa PKU 2 Shake[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g (10 sasz. x 50 g);
 - ⊗ Milupa PKU 3[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci tabletek powlekanych, zawartość opakowania: 600 sztuk;
 - ⊗ Milupa PKU 3 Advanta[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g;
 - ⊗ Milupa PKU 3 Tempora[®] (podmiot odpowiedzialny: Millupa GmbH, Niemcy) dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, zawartość opakowania: 450 g (10 saszetek x 45 g);
 - ⊗ Phenyl-Free 1[®] (podmiot odpowiedzialny: Mead Johnson Nutrition) dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 454 g;
 - ⊗ Phenyl-Free 2[®] (podmiot odpowiedzialny: Mead Johnson Nutrition) dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 454 g;
 - ⊗ Phenyl-Free 2HP[®] (podmiot odpowiedzialny: Mead Johnson Nutrition) dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 454 g;
 - ⊗ PKU Anamix junior[®] (podmiot odpowiedzialny: Nutricia) dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 1080 g (30 saszetek x 36 g);
 - ⊗ PKU Cooler 10[®] (podmiot odpowiedzialny: Vitaflo USA) dostępny w postaci płynu (10/87 g białka/ml), zawartość opakowania 30 torebek po 87 ml
 - ⊗ PKU Cooler 15[®] (podmiot odpowiedzialny: Vitaflo USA) dostępny w postaci płynu (15/130 g białka/ml), zawartość opakowania 30 torebek po 130 ml
 - ⊗ PKU Cooler 20[®] (podmiot odpowiedzialny: Vitaflo USA) dostępny w postaci płynu (20/174 g białka/ml), zawartość opakowania 30 torebek po 174 ml
 - ⊗ PKU Express 15[®] (podmiot odpowiedzialny: Vitaflo USA) dostępny w postaci proszku (15/25 g białka/g), zawartość opakowania 30 saszetek po 25 g
 - ⊗ PKU Express 20[®] (podmiot odpowiedzialny: Vitaflo USA) dostępny w postaci proszku (20/34 g białka/g), zawartość opakowania 30 saszetek po 34 g
 - ⊗ PKU Lophlex LQ[®] (podmiot odpowiedzialny: SHS International) dostępny w postaci płynu doustnego, zawartość opakowania 3750 ml (30 x 125 ml lub 60 x 62,5 ml);
-

- ⊗ XP Analog LCP[®] (podmiot odpowiedzialny: SHS International) dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, zawartość opakowania: 400 g;
- ⊗ XP Maxamum[®] (podmiot odpowiedzialny: SHS International) dostępny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, zawartość opakowania: 1500 g (30 saszetek x 50 g) [19].

Populację docelową dla środka spożywczego PKU Gel[®] stanowią dzieci chore na PKU, będące w wieku od 6 miesięcy życia do 10 lat. Uznano zatem, że spośród wyżej wymienionych produktów jako potencjalne komparatory nie powinny zostać zakwalifikowane te, które przeznaczone są wyłącznie dla młodzieży, dorosłych czy dla kobiet w ciąży, tj.:

- ⊗ Milupa PKU 3[®];
- ⊗ Milupa PKU 3 Advanta[®];
- ⊗ Milupa PKU 3 Tempora[®].



Podsumowując, na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla PKU Gel[®] w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną oraz refundowanymi ze środków publicznych są następujące preparaty:

- | | |
|---|--|
| ⊗ Easiphen[®] ; | ⊗ Phenyl-Free 2HP[®] ; |
| ⊗ Lophlex[®] ; | ⊗ PKU Anamix junior[®] ; |
| ⊗ Milupa PKU 1[®] ; | ⊗ PKU Cooler 10[®] ; |
| ⊗ Milupa PKU 1 Mix[®] ; | ⊗ PKU Cooler 15[®] ; |
| ⊗ Milupa PKU 2 Mix[®] ; | ⊗ PKU Cooler 20[®] ; |
| ⊗ Milupa PKU 2 Prima[®] ; | ⊗ PKU Express 15[®] ; |
| ⊗ Milupa PKU 2 Secunda[®] ; | ⊗ PKU Express 20[®] ; |
| ⊗ Milupa PKU 2 Shake[®] ; | ⊗ PKU Lophlex LQ[®] ; |
| ⊗ Phenyl-Free 1[®] ; | ⊗ XP Analog LCP[®] ; |
| ⊗ Phenyl-Free 2[®] ; | ⊗ XP Maxamum[®] . |

5.1. Komparatory

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywnościowego stosowane w fenyloketonurii dostępne są na polskim rynku w kilku formach. Większość z nich ma formę proszku (Lophlex®, Milupa PKU 1®, Milupa PKU 1 Mix®, Milupa PKU 2 Mix®, Milupa PKU 2 Shake®, Phenyl-Free 1®, Phenyl-Free 2®, Phenyl-Free 2 HP®, PKU Anamix junior®, PKU Express 15®, PKU Express 20®, XP Analog LCP®, XP Maxamum®). Pozostałe mają postać granulatu (Milupa PKU 2 Prima®, Milupa PKU 2 Secunda®) lub gotowego płynu doustnego (Easiphen®, PKU Cooler 10®, PKU Cooler 15®, PKU Cooler 20®, PKU Lophlex LQ®).

Środki spożywcze różnią się także wskazaniami odnośnie grup wiekowych chorych na fenyloketonurię. Niektóre mogą być stosowane u niemowląt (Milupa PKU 1®, Milupa PKU 1 Mix®, XP Analog LCP®). Inne mogą być stosowane w szerszej populacji: Milupa PKU 2 Mix®, Milupa PKU 2 Prima® – u dzieci w wieku 1-8 lat; PKU Anamix junior® – u dzieci w wieku 1-10 lat; Milupa PKU 2 Secunda®, Milupa PKU 2 Shake® – u dzieci w wieku 9-14 lat. Część produktów można podawać od 3. r.ż. (PKU Cooler 10®, PKU Cooler 15®, PKU Cooler 20®, PKU Express 15®, PKU Express 20®) lub od 8. r.ż. (XP Maxamum®, PKU Lophlex LQ®). Tymczasem Easiphen® i Lophlex® mogą być stosowane zarówno w populacji docelowej (dzieci powyżej 8. r.ż.) jak i u młodzieży, dorosłych i kobiet w ciąży. Dietę eliminacyjną Phenyl-Free 1® mogą przyjmować niemowlęta i dzieci, Phenyl-Free 2® może być stosowany u dzieci i dorosłych, z kolei Phenyl-Free 2® HP jest przeznaczony dla dzieci, dorosłych i kobiet w ciąży.

Część środków dostępna jest w opcji smakowej (jednej lub kilku do wyboru).

Szczegółowe porównanie produktów znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka komparatorów dla diety eliminacyjnej PKU Gel®

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [19]</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Easiphen®	Płyn doustny	⊗ 4500 ml (18 poj. x 250 ml)	⊗ owoców leśnych ⊗ owoców tropikalnych	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie – przeznaczona dla chorych powyżej 8. r.ż.	⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/indywidualnego stanu metabolicznego.	TAK Sposób finansowania: Środek spożywczy znajduje się w wykazie refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Lophlex®	Proszek	⊗ 834 g (30 saszetek x 27,8 g)	⊗ neutralny ⊗ pomarańczowy ⊗ owoców leśnych	Diety eliminacyjne w fenyloketonurii skondensowane, porcjowane – przeznaczone dla chorych powyżej 8. r.ż.	⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dobową dawkę należy podzielić na kilka równych porcji i spożywać wraz z wodą lub z rozcieńczonymi napojami.	Zakres wskazań objętych refundacją: Fenyloketonuria Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [19]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Milupa PKU 1®	Proszek	⊗ puszka 500 g	b/d	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana – przeznaczona dla niemowląt	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dawka okresowo dostosowywana do aktualnego stanu metabolicznego chorego; ⊗ Dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu. 	Ryczałt
Milupa PKU 1 Mix®	Proszek	⊗ puszka 450 g	b/d	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi – przeznaczona dla niemowląt	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dawka okresowo dostosowywana do aktualnego stanu metabolicznego chorego; ⊗ Dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę (3 łyżeczki rozpuścić w 90 ml wody pitnej) w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu. 	

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [19]</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Milupa PKU 2 Mix®	Proszek	⊗ puszka 400 g	b/d	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi – przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dawka okresowo dostosowywana do aktualnego stanu metabolicznego chorego; ⊗ Dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę (2 łyżeczki rozpuścić w 90 ml wody pitnej). Można spożywać w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu. 	
Milupa PKU 2 Prima®	Granulat	⊗ puszka 500 g	b/d	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana – przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dawka okresowo dostosowywana do aktualnego stanu metabolicznego chorego; ⊗ Dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu. 	

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [19]</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Milupa PKU 2 Secunda®	Granulat	⊗ puszka 500 g	b/d	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana – przeznaczona dla chorych powyżej 8. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dawka okresowo dostosowywana do aktualnego stanu metabolicznego chorego; ⊗ Dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu. 	
Milupa PKU 2 Shake®	Proszek	⊗ 500 g (10 saszetek x 50 g)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czekoladowy ⊗ truskawkowy 	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane – przeznaczone dla chorych powyżej 8. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dawka okresowo dostosowywana do aktualnego stanu metabolicznego chorego; ⊗ Dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę (zawartość jednej saszetki (porcji) rozpuścić w 100 ml wody pitnej). Można spożywać w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu. 	

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [19]</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		⊗	⊗		⊗	
Phenyl-Free 1®	Proszek do sporządzania roztworu	⊗ puszką 454 g	⊗ waniliowy zapach	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci.	⊗ Odpowiednia dawka proszku i ilość wody powinna być ustalona indywidualnie przez lekarza.	
Phenyl-Free 2®	Proszek do sporządzania roztworu	⊗ puszką 454 g	⊗ waniliowy zapach	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – przeznaczona dla dzieci i dorosłych	⊗ Odpowiednia dawka proszku i ilość wody powinna być ustalona indywidualnie przez lekarza.	
Phenyl-Free 2 HP®	Proszek do sporządzania roztworu	⊗ puszką 454 g	⊗ waniliowy zapach	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży	⊗ Odpowiednia dawka proszku i ilość wody powinna być ustalona indywidualnie przez lekarza.	
PKU Anamix junior®	Proszek do sporządzania roztworu	⊗ 870 g (30 saszetek x 29 g)	⊗ czekoladowy ⊗ neutralny ⊗ owoców leśnych ⊗ pomarańczowy ⊗ waniliowy	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowane, porcjowane – przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10. r.ż.	⊗ Zalecane rozcieńczenie: zawartości jednej saszetki (porcji) rozpuścić w 100 ml wody pitnej.	
PKU Cooler 10®	Płyn (10/87 g białka/ml)	⊗ 30 torebek x 87 ml	⊗ bez smaku ⊗ smakowy	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla	⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego.	
PKU Cooler 15®	Płyn (15/130 g białka/ml)	⊗ 30 torebek x 130 ml				

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [19]</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PKU Cooler 20®	Płyn (20/174 g białka/ml)	⊗ 30 torebek x 174 ml		dzieci powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.		
PKU Express 15®	Proszek (15/25 g białka/g)	⊗ 30 saszetek x 25 ml	⊗ bez smaku ⊗ pomarańczowy ⊗ cytrynowy ⊗ owoców tropikalnych	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla chorych powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży.	⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Zalecane rozcieńczenie: zawartość jednej saszetki (porcji) rozpuścić w 80 ml zimnej wody pitnej.	
PKU Express 20®	Proszek (20/34 g białka/g)	⊗ 30 saszetek x 34 ml				
PKU Lophlex LQ®	Płyn doustny	⊗ 3750 ml (30 x 125 ml lub 60 x 62,5 ml)	⊗ pomarańczowy ⊗ owoców leśnych ⊗ cytrynowy	Diety eliminacyjne w fenyloketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla chorych powyżej 4. r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży.	⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊗ Dobową dawkę należy podzielić na kilka równych porcji i spożywać wraz z wodą lub rozcieńczonymi napojami.	

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.</i> [19]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
XP Analog LCP®	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	® Puszka 400 g	b/d	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długłańcuchowymi kwasami tłuszczowymi i prebiotykami – przeznaczona dla niemowląt i jako uzupełnienie diety u dzieci do 3. r.ż.	® Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ® Standardowo, zalecana dawka wynosi 20g/kg m.c/dobę.	
XP Maxamum®	Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	® 1500 g (30 saszetek x 50 g)	® bez smaku ® pomarańczowy ® owoców tropikalnych	Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, porcjowana – przeznaczona dla chorych powyżej 8. r.ż. w tym dla kobiet w ciąży.	® Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego/ indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/ indywidualnego stanu metabolicznego; ® Można spożywać w postaci napoju lub w postaci pasty, w obu przypadkach należy produkt zmieszać z odpowiednią ilością wody.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.* [19] oraz opisów środków spożywczych ze stron producentów [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 28, 30, 30, 31, 33, 34, 34]

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹¹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹¹ Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2, 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji badanej (fenyloketonuria) oraz interwencji badanej i komparatorów (diety eliminacyjne ogółem, bez stosowania nazw handlowych produktów). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano wyłącznie dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹²). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract* – streszczenie), *ti* (ang. *title* – tytuł), *ot* (ang. *original title* – oryginalny tytuł), *kw* (ang. *key word* – słowo kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type* – rodzaj publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia i zastosowania w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree-Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

¹² ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy handlowej interwencji badanej (PKU Gel®).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹³ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [40]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci od 6. miesiąca do 10. r. ż. chore na fenyloketonurię.	Nie zgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy na fenyloketonurię, fenyloketonuria matczyna.
Interwencja	Preparat PKU Gel® (dawkowanie dowolne, dostosowywane indywidualnie dla chorego).	Inny niż obok wymieniony.
Metodyka	Opracowania wtórne opublikowane nie wcześniej niż w 2000 roku (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 721 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

¹³ Przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań.

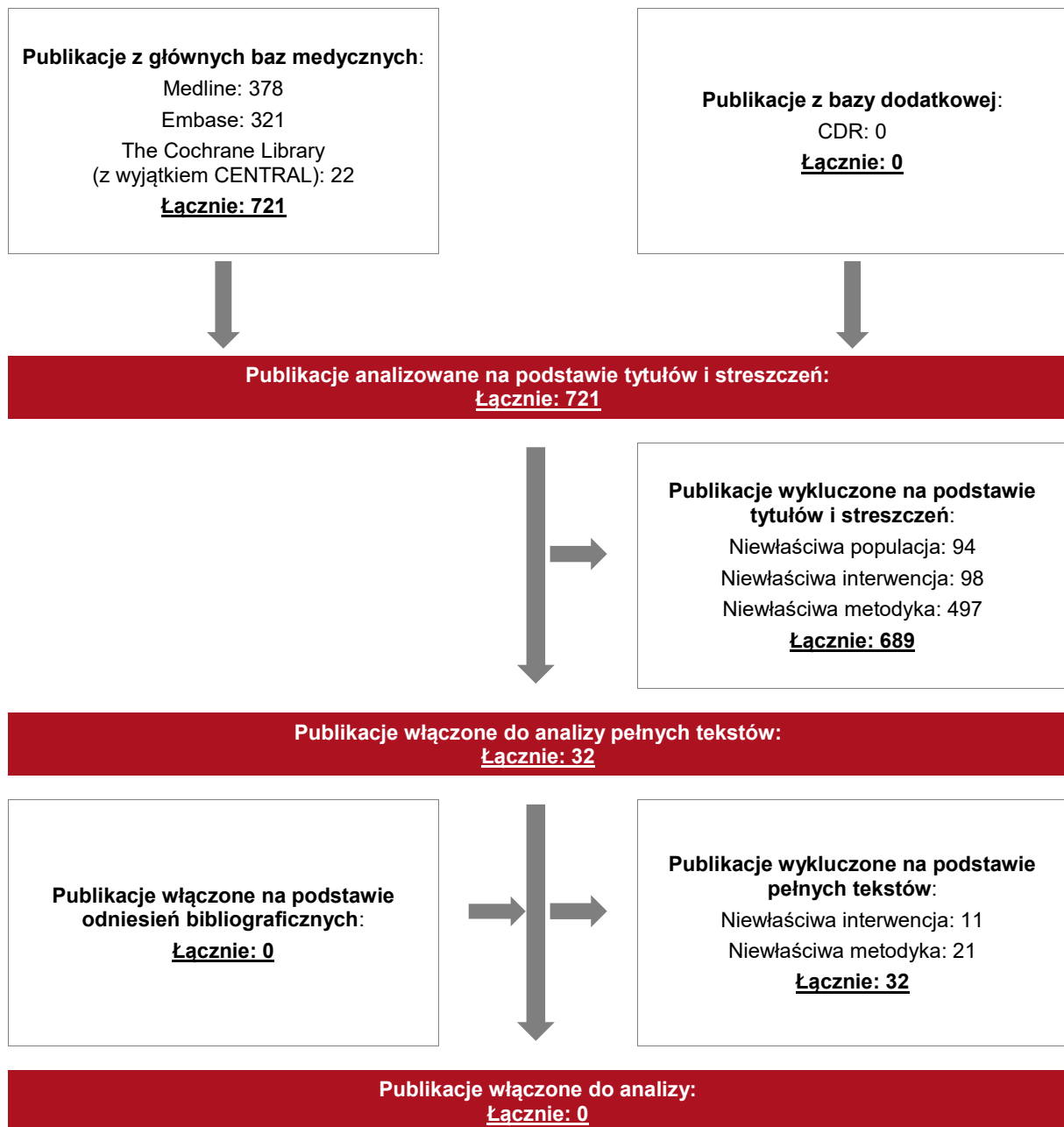
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). W związku z tym zdecydowano o wykonaniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego, zmierzającego do odnalezienia badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

¹⁴ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (fenyloketonuria) oraz interwencji badanej i komparatorów (diety eliminacyjne ogółem, bez stosowania nazw handlowych produktów). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano wyłącznie dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy handlowej interwencji badanej (PKU Gel®).

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla PKU Gel®, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego produktu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z komparatorami oraz, w przypadku braku takich badań, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie. Ponadto, w ramach niniejszej analizy przeszukiwano bazy w taki sposób, aby odnaleźć również badania jednoramienne dla ocenianej interwencji.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania produktu PKU Gel®, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 8
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dzieci od 6. miesiąca do 10. r. ż. chore na fenyloketonurię.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy na fenyloketonurię, fenyloketonuria matczyzna.
Interwencja	Preparat PKU Gel® (dawkowanie dowolne, dostosowywane indywidualnie dla chorego).	Inny niż obok wymieniony.
Komparatory	Następujące preparaty (dawkowanie dowolne, dostosowywane indywidualnie dla chorego): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Easiphen®; ⊗ Lophlex®; ⊗ Milupa PKU 1®; 	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Milupa PKU 1 Mix®; ⊗ Milupa PKU 2 Mix®; ⊗ Milupa PKU 2 Prima®; ⊗ Milupa PKU 2 Secunda®; ⊗ Milupa PKU 2 Shake®; ⊗ Phenyl-Free 1®; ⊗ Phenyl-Free 2®; ⊗ Phenyl-Free 2 HP®; ⊗ PKU Anamix junior®; ⊗ PKU Cooler 10®; ⊗ PKU Cooler 15®; ⊗ PKU Cooler 20®; ⊗ PKU Express 15®; ⊗ PKU Express 20®; ⊗ PKU Lophlex LQ®; ⊗ XP Analog LCP®; ⊗ XP Maxamum®. 	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. m. in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie Phe we krwi; ⊗ jakość życia, satysfakcja chorego, akceptowalność produktu; ⊗ wzrost i masa ciała; ⊗ stan odżywienia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) ¹⁵ .	
	Opisy przypadków.	
	Abstrakty konferencyjne.	
	Publikacje opublikowane nie wcześniej niż w 2000 roku w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

¹⁵ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 136 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 16 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 10 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono żadnych rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje.

Włączono 1 badanie randomizowane typu *cross-over*, porównujące skuteczność dotychczas przyjmowanych produktów białkozastępczych, w tym PKU Gel® (71,4% chorych)¹⁶ oraz PKU

¹⁶ Produkt PKU Gel® był przyjmowany najczęściej – 10 z 14 chorych (71,4%), dlatego uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla tego produktu. Pozostałe 28,6% chorych przyjmowało XP Maxamaid® w połączeniu z Aminogram Food Supplement® lub XP Maxamum® w połączeniu z Aminogram Food Supplement®. Należy mieć na uwadze, iż stanowi to

Cooler® w populacji dzieci chorych na fenylketonurię – badanie *Gokmen-Ozel 2011* [55]. Ponadto włączono 1 abstrakt konferencyjny do badania prospektywnego, eksperymentalnego, jednoramiennego *MacDonald 2001* [56], oceniającego skuteczność zastosowania PKU Gel® w populacji docelowej (brak publikacji pełnotekstowej do badania). Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania PKU Gel®, co najprawdopodobniej związane jest z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywniowego.

Nie odnaleziono badań klinicznych dla PKU Gel®, na podstawie których możliwa byłaby jego bezpośrednia ocena względem innych diet eliminacyjnych (poza PKU Cooler®). Nie odnaleziono również badań, które można by wykorzystać do przeprowadzenia porównania pośredniego, dla którego wspólną referencją byłby PKU Cooler®. Wszystkie pozostałe zidentyfikowane badania dla PKU Cooler® przeprowadzono w populacji niezgodnej z populacją docelową. W związku z tym, porównania z pozostałymi komparatorami, jeśli dałoby się je wykonać, opierałyby się na zestawieniach badań jednoramiennych lub danych z pojedynczych grup chorych. Z takiego zestawienia nie uzyskano by żadnych wiarygodnych wyników dotyczących porównania interwencji. Zatem zdecydowano o przedstawieniu jedynie wyników badania bezpośrednio porównującego PKU Gel® z jednym z komparatorów (PKU Cooler®). Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych (zarówno z grupą kontrolną, jak i jednoramiennych), na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej PKU Gel® w populacji docelowej.

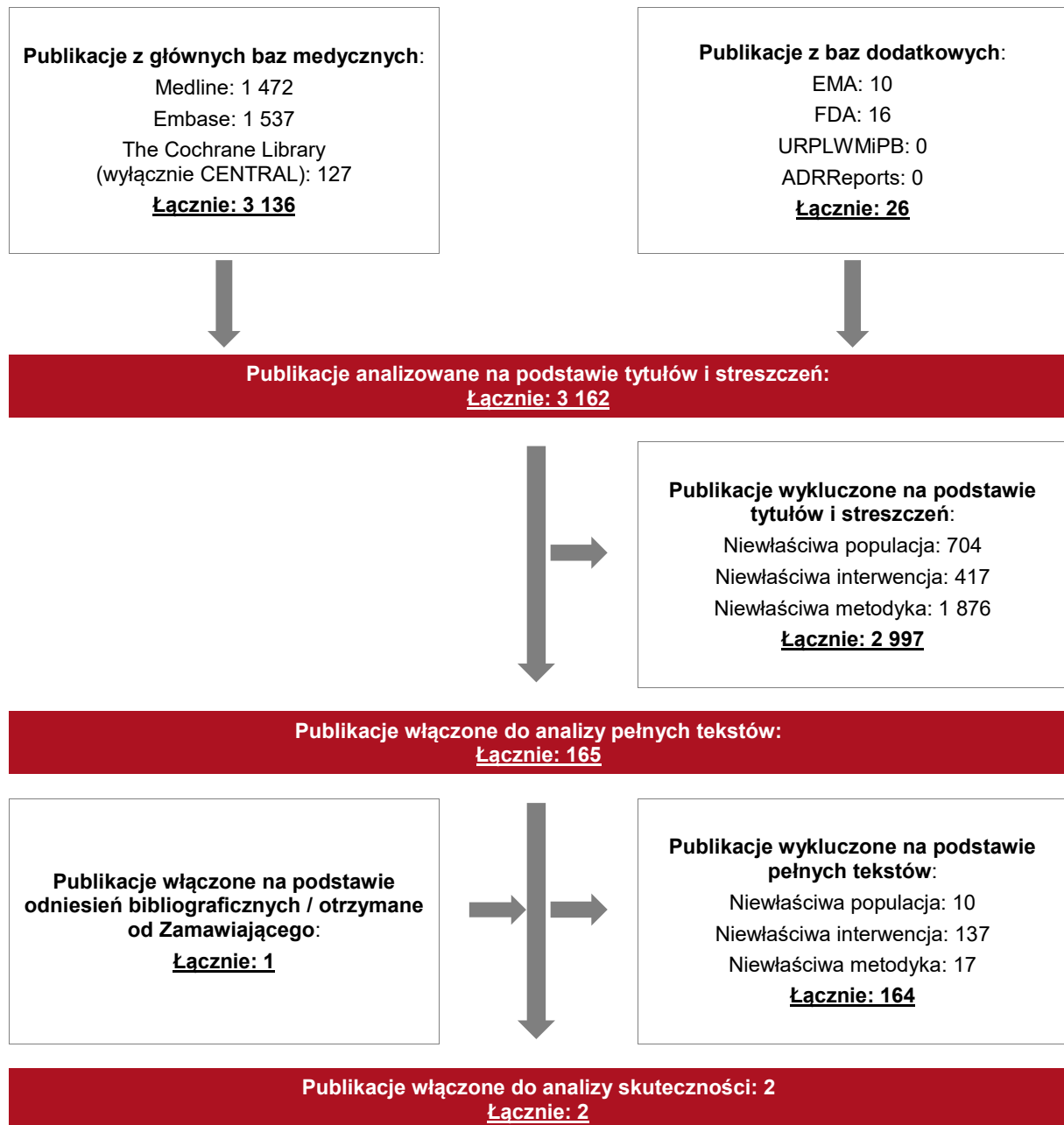
W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, URPLWMIPB i ADRReports nie odnaleziono doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (co najprawdopodobniej należy wiązać z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywniowego).

pewne ograniczenie wiarygodności wyników analizy, na co zwrócono uwagę w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono żadnych zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych dla preparatu PKU Gel® w populacji docelowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



6.5. Ocena jakości badań

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [12], natomiast badanie eksperymentalne jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [39]. W załączniku 12.8. przedstawiono wzory dla obu skali (wzór skali w załączniku 12.8, Tabela 41, Tabela 42).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [163] (wzór skali w załączniku 12.8, Tabela 43).

6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. samodzielne przyjmowanie produktu) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. Do porównań parametrów ciągłych (np. czas potrzebny do zjedzenia wieczornego posiłku) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%,

odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 9.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

W przypadku, gdy dane dla różnych interwencji pochodziły z tej samej grupy chorych (tj. badanie typu *cross-over* Gokmen-Ozel 2011, uwzględniające wyniki z całego okresu obserwacji, a nie tylko przed skrzyżowaniem grup) obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych w sposób analogiczny jak dla grup niezależnych mogą być obarczone błędem. Zatem w przypadku, gdy autorzy publikacji wskazali czy różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie lub nie, rezygnowano z obliczenia parametrów, natomiast, gdy nie podano w badaniu odpowiednich informacji, wykonano obliczenia jedynie w celu orientacyjnego stwierdzenia czy różnica może lub nie być istotna statystycznie.

W przypadku wyników dla danej interwencji porównywanych z wynikami stosowania interwencji wcześniejszych, tj. produktów stosowanych przed rozpoczęciem badania, nie obliczano wyżej opisanych parametrów, a ocena różnicy została oparta jedynie na wynikach i wnioskach przedstawionych bezpośrednio w publikacji. Głównym powodem

takiego podejścia jest fakt, że dla przyjmowanych przed badaniem diet nie można określić okresu ich stosowania ani sposobu pomiaru wyników.

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku, pozytywnych punktów końcowych (np. samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju), gdy wartość parametru OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej. Natomiast, gdy parametr OR wynosi poniżej 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wówczas wskazuje to na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji kontrolnej.

Przykładowo, dla punktu końcowego: samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju w czasie 2 tygodni, wartość parametru OR wyniosła 0,01 (95% CI: 0,0003; 0,16), co oznacza, że szansa samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju w grupie przyjmującej PKU Gel® stanowi 1% tej szansy w grupie kontrolnej przyjmującej PKU Cooler®. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wyniosła -0,86 (95% CI: -1,07; -0,65) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 86% niższe w grupie PKU Gel® niż w grupie PKU Cooler®. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 1 (95% CI: 0; 1). Oznacza to, że podanie 1 choremu PKU Gel® zamiast PKU Cooler® wiąże się z niewystąpieniem 1 przypadku samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju w czasie 2 tygodni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny statystycznie na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

6.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Nie odnaleziono żadnego opublikowanego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia i wykluczenia badań podane w rozdziale 6.3.2.

6.8. Włączone badania pierwotne

6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane typu *cross-over* porównujące standardowo przyjmowane substytuty białka, w tym PKU Gel® (71,4% chorych)¹⁷ oraz PKU Cooler® – badanie *Gokmen-Ozel 2011* oraz 1 badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne oceniające PKU Gel® – badanie *MacDonald 2001* (abstrakt konferencyjny).

Badanie *Gokmen-Ozel 2011* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Zaklasyfikowanie badania *MacDonald 2001* wg tej klasyfikacji z uwagi na jego metodykę nie było możliwe. Wiarygodność badania *Gokmen-Ozel 2011* oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak zaślepienia chorych). Jakość danych w badaniu jednoramiennym *MacDonald 2001* oceniono w skali NICE. Analizowane badanie otrzymało 4 punkty na 8 możliwych (brak informacji o liczbie ośrodków, brak kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, iż chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy) – należy jednak zauważyć, że ze względu na brak pełnej publikacji nie można dokonać pełnej oceny jakości badania.

Badanie *Gokmen-Ozel 2011* zostało przeprowadzone w 2 ośrodkach w Wielkiej Brytanii, natomiast w badaniu *MacDonald 2001* nie przedstawiono informacji na temat liczby ośrodków.

¹⁷ Produkt PKU Gel® był przyjmowany najczęściej – 10 z 14 chorych (71,4%), dlatego uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla tego środka spożywczego. Pozostałe 28,6% chorych przyjmowało XP Maxamaid® w połączeniu z Aminogram Food Supplement® lub XP Maxamum® w połączeniu z Aminogram Food Supplement®.

W przedstawionych badaniach populację stanowiły dzieci chore na fenyloketonurię w wieku od 3 do 9,7 lat (mediana 6,3 lat) w badaniu *Gokmen-Ozel 2001* oraz w wieku od 1 do 10 lat w badaniu *MacDonald 2001*. Liczebności grup chorych w obu badaniach były niewielkie – odpowiednio 14 oraz 9 chorych.

Środek spożywczy PKU Gel® w obu badaniach spożywany był w postaci pasty lub napoju. Jak wspomniano wyżej, w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* oceniana interwencja była stosowana przez 71,4% chorych (10 z 14 chorych).

Okres obserwacji w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* wynosił 5 tygodni, przy czym badanie składało się z 3 faz: wstępnej, nierandomizowanej, trwającej 7 dni, która dostarczała danych wyjściowych oraz fazy A – trwającej 14 dni, w której chorzy stosowali dotychczasowy substytut białka (w tym głównie PKU Gel®) i fazy B – trwającej 14 dni, w której chorzy stosowali nowy substytut białka PKU Cooler®. Fazy A i B przeprowadzono z wykorzystaniem metody grup naprzemiennych, co oznacza, że najpierw wszyscy chorzy zostali przydzieleni losowo do jednej z grup, natomiast po okresie 14 dni nastąpiła zamiana grup. Z kolei okres obserwacji w badaniu *MacDonald 2001* wynosił 8 tygodni. W obu przypadkach z badania nie utracono żadnych chorych.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w tabeli poniżej natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w załączniku (rozdział 12.6.).

Tabela 10.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja oceniana*	Komparator
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne) typu cross-over, niezaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 3/5	5 tygodni, podzielone na 3 fazy: <u>wstępna</u> , trwająca 1 tydzień, pozostałe dwie (<u>faza A i B</u>), podczas których oceniano interwencje, trwające 2 tygodnie każda	Dzieci chore na fenyloketonurię w wieku 3-9,7 lat (mediana 6,3 lat).	N=14	Preparat białkozastępczy PKU Cooler® podawany w formie napoju	Substytuty białka podawane w formie pasty lub napoju: PKU Gel® (71,4% chorych), XP Maxamaid® w połączeniu z Aminogram Food Supplement® (21,4%) lub XP Maxamum® w połączeniu z Aminogram Food Supplement® (7,1%)
<i>MacDonald 2001</i>	Prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne Klasyfikacja AOTMiT: n/d^^	Skala NICE: 4/8^	8 tygodni	Dzieci chore na fenyloketonurię w wieku 1-10 lat.	N=9	Preparat białkozastępczy PKU Gel® podawany w formie pasty lub napoju	n/d

*badanie miało na celu wykazanie wyższości produktu PKU Cooler® nad produktami kontrolnymi (w tym PKU Gel®), jednakże na potrzeby niniejszej analizy jako interwencję ocenianą przyjęto PKU Gel®

^brak możliwości dokonania prawidłowej oceny jakości badania ze względu na brak pełnej publikacji (ocena na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego)

^^w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym dokonanie oceny jest niemożliwe

6.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. Uwzględniono wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie podczas postępowania terapeutycznego w fenyloketonurii i jednocześnie wszystkie oceniane w badaniach dotyczących interwencji badanej.

W randomizowanym badaniu *Gokmen-Ozel 2011*, porównującym PKU Gel[®] i PKU Cooler[®], w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 2 tygodnie, oceniano następujące punkty końcowe:

1. parametry świadczące o akceptowalności produktu:
 - ⊗ czas potrzebny do przyjęcia produktu nie dłuższy niż 5 min.;
 - ⊗ czas potrzebny do przyjęcia produktu między 21 a 30 min;
2. ocena chorego oraz opiekunów dotycząca wygody stosowania produktu:
 - ⊗ samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju;
 - ⊗ przyjmowanie produktu w postaci pasty (w tym karmienie przez opiekuna łyżeczką);
 - ⊗ podawanie produktu ocenione przez opiekuna jako łatwe;
3. parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna:
 - ⊗ część spożytych wieczornych posiłków [%];
 - ⊗ czas potrzebny do spożycia wieczornego posiłku [min];
 - ⊗ skumulowany wskaźnik stresu 3-dniowego związanego z podawaniem produktu (mediana);
 - ⊗ stres opiekuna związany z podawaniem wieczornego posiłku – zmiana względem fazy wstępnej (mediana);
4. kontrola stężenia Phe we krwi:
 - ⊗ stężenie Phe w osoczu [$\mu\text{mol/l}$];
5. parametry dotyczące spożycia składników odżywczych:
 - ⊗ wartość energetyczna substytutu białka [kcal/dobę];
 - ⊗ spożycie energii [kcal/dobę];
 - ⊗ spożycie białka [g/dobę];
 - ⊗ spożycie tłuszczu [g/dobę];
 - ⊗ spożycie węglowodanów [g/dobę];
6. parametry dotyczące wzrostu i masy ciała:

- ⊗ spadek masy ciała względem masy ciała przed badaniem;
- ⊗ zmiana masy ciała względem masy ciała przed badaniem [kg] (mediana).

Ponadto, na podstawie wyników z badania jednoramiennego *MacDonald 2001*, którego okres obserwacji wynosił 8 tygodni, analizowano następujące punkty końcowe:

1. ocena chorego oraz opiekunów dotycząca wygody stosowania produktu:
 - ⊗ zalety wymienione przez rodziców dzieci chorych na PKU;
 - ⊗ tekstura produktu oceniona przez dzieci jako dobra;
 - ⊗ smak produktu oceniony przez dzieci jako dobry;
 - ⊗ objętość produktu oceniona przez dzieci jako dobra;
 - ⊗ chęć powrotu do stosowania wcześniejszego produktu;
2. ilość spożywanego produktu [g] (mediana);
3. kontrola stężenia Phe we krwi:
 - ⊗ stężenie Phe w osoczu [mmol/l] (średnia);
4. parametry biochemiczne:
 - ⊗ nieprawidłowy poziom witamin we krwi;
 - ⊗ nieprawidłowy poziom składników mineralnych we krwi;
5. parametry dotyczące spożycia składników odżywczych:
 - ⊗ przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych;
6. parametry dotyczące wzrostu i masy ciała:
 - ⊗ odpowiedni wzrost (ang. *satisfactory growth*).

We włączonych do analizy badaniach nie przedstawiono żadnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa interwencji badanej czy komparatora.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających jego wykorzystanie w analizie, oznaczano go jako nieoceniany i przedstawiono w załączniku 11.5. wraz z wyjaśnieniem. W tabeli poniżej przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych.

Tabela 11.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Gokmen-Ozel 2011 oraz MacDonald 2001

Badanie	Produkt	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Akceptowalność produktu (sposób pomiaru)				
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®, PKU Cooler®	Czas potrzebny do przyjęcia produktu.	<p>Im krótszy czas potrzebny do przyjęcia produktu, większa samodzielność i łatwość przyjmowania tym większa akceptowalność produktu.</p> <p>Tekstura, smak i objętość produktu oceniona jako dobra oraz brak chęci powrotu do stosowania wcześniejszego produktu świadczą o akceptowalności produktu.</p> <p>Zalety produktu opisane przez rodziców świadczą o akceptowalności produktu.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Można natomiast przypuszczać, iż akceptacja produktu przez chorych może stanowić istotny czynnik predykcyjny wobec stosowania się do zaleceń lekarskich i stosowania diety.</p>
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®, PKU Cooler®	Samodzielność przyjmowania PKU Gel® produktu badanego względem PKU Cooler®.		
		Łatwości przyjmowania PKU Gel® produktu badanego względem PKU Cooler® (nie podano w badaniu sposobu oceny – najprawdopodobniej na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez opiekuna).		
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Tekstura, smak i objętość produktu oceniona przez dzieci jako dobra.		
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Brak chęci powrotu do stosowania wcześniejszego produktu.		
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Zalety opisane przez rodziców: brak wymogu ważenia proszku; brak potrzeby dodania witamin i minerałów; dobra konsystencja produktu; akceptowalny smak; łatwość i szybkość w przygotowaniu; mniejsza objętość; mniejsza lepkość w porównaniu z innymi produktami.		
Parametry opisujące spożywanie posiłków i związane z nimi samopoczucie opiekuna				
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®, PKU Cooler®	Część zjedzonych posiłków i czas potrzebny do zjedzenia posiłku w oparciu o kwestionariusz wypełniany przez opiekuna (przed i w trakcie badania).	<p>Im większa część zjedzonych posiłków i im krótszy czas potrzebny do ich zjedzenia tym większa satysfakcja i zadowolenie opiekuna.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Jednakże w literaturze wskazuje się, iż część niezjedzonych posiłków wpływa na stężenie Phe we krwi [75].</p>

Badanie	Produkt	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Stres opiekuna w skali: od 1 – nie zestresowany (maksymalna ocena stresu w ciągu 3 dni równa 3) do 5 – zestresowany (maksymalna ocena stresu w ciągu 3 dni równa 15).	Im mniej punktów uzyskanych w kwestionariuszu, tym mniejszy stres odczuwany przez opiekuna.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Ilość spożywanego produktu				
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®, wcześniejsze produkty (XP Maxamaid®, Phlexy 10 Mix®)	Ilość spożywanego substytutu białka – sposób pomiaru nie został przedstawiony.	Im mniejsza ilość produktu potrzebna do spożycia, tym większa szansa na spożycie całej, zalecanej dawki produktu.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Jednakże można przypuszczać, iż mniejsze ilości produktu ułatwiają spożywanie substytutu białka w dawce przepisanej przez lekarza, co ma wpływ na kontrolę stężenia Phe we krwi [75] oraz może obniżyć ilość marnowanego produktu.
Kontrola stężenia Phe we krwi				
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®, PKU Cooler®	Stężenie Phe w osoczu krwi pobieranej z palca, mierzone codziennie (o stałej porze, po nocnym poście) przez 3 kolejne dni (wstępnej fazy badania oraz pod koniec każdej z faz badawczych).	Stężenie Phe w osoczu krwi mieszczące się w zalecanej	Zdolności kognitywne chorych na PKU są ściśle związane z kontrolą stężenia

Badanie	Produkt	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®, wcześniejsze produkty (XP Maxamaid®, Phlexy 10 Mix®)	Stężenie Phe w osoczu krwi – sposób pomiaru nie został przedstawiony.	normie jest zdarzeniem korzystnym.	Phe we krwi, zwłaszcza w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa [3, 42]. Ocena ilorazu inteligencji u osób z PKU leczonych zaraz po urodzeniu przez 12 lat, które utrzymywały stężenie Phe w osoczu w zalecanych zakresach wykazała średni wynik wynoszący 101±11 [42]. Wykazano, iż w ciągu pierwszych 18 lat życia u chorych na PKU, każdy wzrost 100 µmol stężenia Phe w osoczu znajdującego się pomiędzy 394 i 750 µmol, wiąże się ze spadkiem od 1,3 do 3,9 punktów w wyniku testu na iloraz inteligencji [42].
Parametry biochemiczne				
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Poziom witamin i składników mineralnych we krwi – sposób pomiaru nie został przedstawiony.	Poziom witamin i składników mineralnych we krwi mieszczący się w normie jest zdarzeniem korzystnym.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Parametry wzrostu i masy ciała				
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®, PKU Cooler®	Masa ciała oceniana na podstawie wskazań przenośnej wagi elektronicznej, z dokładnością do 10 g.	Odpowiedni wzrost (ang. <i>satisfactory growth</i>) jest zdarzeniem korzystnym.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Odpowiedni wzrost (ang. <i>satisfactory growth</i>) – sposób pomiaru nie został przedstawiony.		

Badanie	Produkt	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry świadczące o spożyciu składników pokarmowych				
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®, PKU Cooler®	Spożycie energii, białek, tłuszczu, węglowodanów obliczane przy pomocy programu komputerowego na podstawie notatek opiekuna.	Spożycie energii, białka, tłuszczu, węglowodanów oraz spożycie energii zapewnianej przez substytut białka mieszczące się w normie jest zdarzeniem korzystnym.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
		Spożycie energii zapewnianej przez substytut białka – nie podano sposobu dokonywania przeliczeń.		

6.9. Ocena skuteczności produktu PKU Gel®

Skuteczność środka spożywczego PKU Gel® została oceniona na podstawie:

- ⊗ badania eksperymentalnego *Gokmen-Ozel 2011*, porównującego standardowo przyjmowane preparaty białkozastępcze, w tym PKU Gel® (71,4% chorych)¹⁸ z produktem PKU Cooler® w czasie okresu obserwacji wynoszącego 5 tygodni, w którym okresy podawania ocenianych produktów wynosiły po 2 tygodnie każdy¹⁹;
- ⊗ abstraktu konferencyjnego dla badania eksperymentalnego, jednoramiennego *MacDonald 2001*, oceniającego PKU Gel® w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

Analizowano następujące grupy punktów końcowych:

- ⊗ parametry świadczące o akceptowalności produktu (badanie *Gokmen-Ozel 2011*);
- ⊗ ocena chorego oraz opiekunów dotycząca wygody stosowania produktu (badanie *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*);
- ⊗ parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna (badania *Gokmen-Ozel 2011*, badanie *MacDonald 2001*);
- ⊗ ilość spożywanego produktu (badanie *MacDonald 2001*);
- ⊗ kontrola poziomu Phe we krwi (badania *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*);
- ⊗ parametry biochemiczne (badanie *MacDonald 2001*);
- ⊗ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych (badania *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*);
- ⊗ parametry wzrostu i masy ciała (badanie *Gokmen-Ozel 2011* oraz badanie *MacDonald 2001*).

¹⁸ Produkt PKU Gel® był przyjmowany najczęściej – 10 z 14 chorych (71,4%), dlatego uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla tego produktu. Pozostałe 28,6% chorych przyjmowało XP Maxamaid® w połączeniu z Aminogram Food Supplement® lub XP Maxamum® w połączeniu z Aminogram Food Supplement®. Dla ułatwienia prezentacji wyników dla tej grupy oznaczono je jako wyniki dla PKU Gel®.

¹⁹ Badanie składało się z 3 faz: pierwsza – wstępna, trwająca 1 tydzień oraz pozostałe dwie (faza A i B) trwające po 2 tygodnie, podczas których podawano oceniane interwencje.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.9.1. Parametry świadczące o akceptowalności produktu

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* proszono chorych o ocenę akceptowalności produktów.

Pośrednim wskaźnikiem akceptowalności spożywanego produktu jest czas potrzebny do jego przyjęcia – im krótszy tym w większym stopniu chorzy akceptują produkt. W przypadku zarówno PKU Gel®, jak i PKU Cooler® większość chorych (64,3%) potrzebowała do tego celu mniej niż 5 minut (brak istotnych statystycznie różnic), a tylko 1 chory (7,1%) w przypadku obu produktów białkozastępczych potrzebował między 21 a 30 minut (brak istotnych statystycznie różnic).

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Czas potrzebny do przyjęcia produktu

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Czas potrzebny do przyjęcia produktu								
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®	Czas potrzebny do przyjęcia produktu nie dłuższy niż 5 min*	2 tyg.	9 (64,3)	14	OR=1,00 (0,21; 4,69)	0,00 (-0,35; 0,35)	NIE
	PKU Cooler®			9 (64,3)	14			
	PKU Gel®	Czas potrzebny do przyjęcia produktu między 21 a 30 min		1 (7,1)	14	OR=1,00 (0,06; 17,75)	0,00 (-0,19; 0,19)	NIE
	PKU Cooler®			1 (7,1)	14			

*w badaniu wskazano dodatkowo, że 4 chorych (29%) spożyło produkt PKU Cooler® szybciej w porównaniu ze spożyciem produktu PKU Gel® (dla PKU Gel® nie przedstawiono danych umożliwiających wykonanie porównania z PKU Cooler®)

Ponadto w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* wskazano, iż w przypadku PKU Gel® samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju zadeklarowało 14,3% chorych, natomiast PKU Cooler® wszyscy chorzy (różnica istotna statystycznie na korzyść PKU Cooler®). Należy zauważyć, iż zgodnie z projektem omawianego badania miało ono na celu wykazanie wyższości produktu PKU Cooler® nad produktami kontrolnymi (w tym PKU Gel®), stąd analizowany punkt końcowy był skonstruowany tak by wykazać m.in. zaletę PKU Cooler®, którą jest możliwość jego samodzielnego stosowania (produkt płynny gotowy do spożycia). Tymczasem PKU Gel® został wprowadzony w celu sprostania innym problemom, takim jak zbyt duża objętość innych preparatów, przyczyniająca się do przyjmowania niepełnej zalecanej dawki preparatu. Forma produktu PKU Gel® umożliwia dostosowanie objętości spożywanego preparatu u małych dzieci (forma pasty lub płynu). Z powodu niewielkiej ilości danych z badań klinicznych dla PKU Gel®, w celu identyfikacji rzeczywistych potrzeb względem cech preparatów PKU przeprowadzono ankietę wśród ekspertów klinicznych oraz rodziców dzieci chorych na PKU (omówienie wyników w rozdziale 3.10.3). Ponadto należy zauważyć, iż w populacji docelowej dla PKU Gel® uwzględniono również niemowlęta, stąd można założyć, iż przynajmniej u części chorych nie przewiduje się samodzielnego przyjmowania preparatu PKU Gel®.

Większość chorych przyjmujących PKU Gel® stosowała produkt w postaci pasty (85,7% chorych), w tym 58,3% z nich było karmionych łyżką przez opiekuna. Mimo wykazanych różnic w przyjmowaniu produktów, różnicy znamiennej statystycznie nie stwierdzono w odniesieniu do zadeklarowanej łatwości podawania produktu w ocenie opiekuna (57,1% w przypadku grupy PKU Gel® oraz 85,7% w przypadku PKU Cooler®).

Także w badaniu *MacDonald 2001*, większość, bo 77,8% chorych stosowało PKU Gel® w postaci pasty, a 22,2% w postaci napoju. W badaniu nie podano informacji na temat samodzielności przyjmowania produktu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Ocena dotycząca postaci i wygody stosowania produktu

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
Ocena postaci i wygody stosowania ocenianych produktów									
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®	Samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju	2 tyg.	2 (14,3)	14	0,01 (0,0003; 0,16)	-0,86 (-1,07; -0,65)	1 (0; 1)	TAK
	PKU Cooler®			14 (100,0)	14				
	PKU Gel®	Przyjmowanie produktu w postaci pasty (w tym karmienie przez opiekuna łyżeczką)		12 (85,7)*	14	n/d	n/d	n/d	n/d
	PKU Cooler®			n/d	n/d				
	PKU Gel®	Podawanie produktu ocenione przez opiekuna jako łatwe		8 (57,1)	14	0,22 (0,04; 1,39)	-0,29 (-0,60; 0,03)	n/d	NIE
	PKU Cooler®			12 (85,7)	14				

*w tym 7 (58,3%) chorych było karmionych przez opiekuna łyżeczką

Tabela 14.
Ocena dotycząca postaci stosowania produktu

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Stosowana postać produktu	Pasta	7 (77,8)	9
			Napój	2 (22,2)	

W ramach badania *MacDonald 2001* większość chorych dzieci (określenie użyte w badaniu) oceniła teksturę, smak oraz objętość produktu PKU Gel[®] jako dobre (ang. *good*). Ponadto żadne z badanych dzieci nie wyraziło chęci powrotu do stosowania wcześniejszego produktu. Fakt ten zasługuje na uwagę, ponieważ u małych dzieci z PKU występuje niska tolerancja i akceptowalność smaków.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Ocena tekstury, smaku i objętości produktu PKU Gel[®] według dzieci chorych na PKU

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
Ocena dzieci					
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel [®]	Tekstura produktu oceniona przez dzieci jako dobra	8 tyg.	Większość dzieci	9
		Smak produktu oceniony przez dzieci jako dobry			
		Objętość produktu oceniona przez dzieci jako dobra			
		Chęć powrotu do stosowania wcześniejszego produktu		0 (0,0)	

W badaniu *MacDonald 2001* produkt PKU Gel[®] ocenili również rodzice chorych. Wśród zalet wymienionych przez rodziców dzieci chorych na PKU znalazły się takie parametry produktu jak:

- ⊗ brak wymogu ważenia proszku;
- ⊗ brak potrzeby dodawania witamin i minerałów;
- ⊗ dobra konsystencja produktu;
- ⊗ akceptowalny smak;
- ⊗ łatwość i szybkość w przygotowaniu;
- ⊗ mniejsza objętość w porównaniu z innymi produktami;
- ⊗ mniejsza lepkość w porównaniu z innymi produktami.

Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Zalety stosowania produktu PKU Gel[®] wskazane przez rodziców dzieci chorych na PKU

Badanie	Produkt	Punkt końcowy			OBS	N
Ocena rodziców						
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel[®]	Zalety stosowania produktu wskazane przez rodziców	Brak wymogu ważenia proszku	8 tyg.	b/d	
			Brak potrzeby dodawania witamin i minerałów			
			Dobra konsystencja produktu			
			Akceptowalny smak			
			Łatwość i szybkość w przygotowaniu			
			Mniejsza objętość w porównaniu z innymi produktami			
			Mniejsza lepkość w porównaniu z innymi produktami			

6.9.2. Parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* podano parametry związane ze spożywaniem posiłków. Chorzy w czasie 2 tygodni stosowania PKU Gel[®] spożyli 75% z codziennych wieczornych posiłków, natomiast w czasie 2 tygodni stosowania PKU Cooler[®] spożyli 92% z codziennych wieczornych posiłków. Różnica ta nie była statystycznie istotna.

Czas potrzebny do spożycia posiłku wieczornego w przypadku obu produktów był jednakowy i wynosił 18 minut (mediana).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Parametry opisujące spożywanie wieczornych posiłków

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
Ocena parametrów dotyczących spożywania wieczornych posiłków przez chorych							
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®	Część spożytych wieczornych posiłków [%]	2 tyg.	75 (b/d)	14	Niemożliwe do obliczenia	NIE (informacja z badania)
	PKU Cooler®			92 (b/d)	14		
	PKU Gel®	Czas potrzebny do spożycia wieczornego posiłku [min]*		18 (b/d)**	14	Niemożliwe do obliczenia	b/d
	PKU Cooler®			18 (b/d)**	14		

*w okresie 7-dniowej fazy wstępnej badania, podczas której chorzy także spożywali wcześniejsze produkty (w tym PKU Gel®) czas ten wynosił 20 minut (mediana)

**mediana

Podawanie preparatu białkozastępczego choremu dziecku może wiązać się ze stresem odczuwanym przez jego opiekuna. Mediana oceny stresu, mierzonego przez 3 dni w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* była wyższa w czasie podawania PKU Gel® w porównaniu z podawaniem PKU Cooler®, przy czym nie podano istotności statystycznej różnicy raportowanych wyników.

W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* oceniono również zmianę stresu opiekuna związanego z podawaniem posiłku wieczornego względem 7-dniowej fazy wstępnej badania. W czasie stosowania PKU Gel® stres opiekuna nie uległ zmianie, natomiast podczas przyjmowania PKU Cooler® zmniejszył, przy czym nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi produktami.

Tabela zamieszczona poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 18.
Ocena stresu opiekuna związanego z podawaniem produktu

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Mediana (zakres)	N	Różnica median	IS
Gokmen-Ozel 2011	PKU Gel®	Skumulowany wskaźnik stresu 3-dniowego związanego z podawaniem produktu	2 tyg.	7,5 (3; 15)	14	4,5	b/d
	PKU Cooler®			3 (3; 9)	14		
	PKU Gel®	Stres opiekuna związany z podawaniem wieczornego posiłku – zmiana względem fazy wstępnej		0 (b/d)	14	Niemożliwe do obliczenia	NIE (informacja z badania)
	PKU Cooler®			-1 (b/d)	14		

6.9.3. Ilość spożywanego produktu

W badaniu *MacDonald 2001* mediana ilości spożywanego PKU Gel® była o 50 gramów (31%) mniejsza w porównaniu do uprzednio stosowanych produktów i wynosiła 110 g/dobę.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Ilość spożywanego produktu PKU Gel®

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Mediana (zakres)	N	Różnica median
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Ilość spożywanego produktu [g]	8 tyg.	110 (60; 140)	9	50
	Wcześniej stosowane produkty			160 (b/d)	9	

6.9.4. Kontrola stężenia Phe we krwi

Zalecane wartości stężenia Phe we krwi dla dzieci do 10. r.ż. mieszczą się w granicach 120-480 $\mu\text{mol/l}$ (wg polskich zaleceń 120-360 $\mu\text{mol/l}$), w zależności od przyjętych wytycznych klinicznych oraz wieku dziecka (rozdział 3.10.1). Stężenie Phe we krwi raportowano chorym w obu badaniach włączonych do analizy. W obu badaniach u dzieci stosujących produkt PKU Gel® wykazano wartości stężenia Phe mieszczące się w zalecanych normach.

Dodatkowo wykazano, iż w badaniu *MacDonald 2001* zastosowanie produktu PKU Gel® nie wpłynęło na zmianę poziomu Phe we krwi względem wcześniej stosowanych produktów białkozastępczych. Natomiast w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* zaobserwowano, że przy stosowaniu PKU Gel® mediana stężenia Phe była wyższa w porównaniu do wartości przed badaniem oraz w porównaniu z PKU Cooler®. W badaniu podano jednak informację, że zaobserwowane różnice pomiędzy badanymi produktami były nieistotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 20.
Kontrola stężenia Phe we krwi

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median dla wartości końcowych	IS
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Gokmen-Ozel 2011	PKU Gel®	Stężenie Phe w osoczu [$\mu\text{mol/l}$]	2 tyg.	240 (150; 420)	14	275 (150; 590)	14	45	NIE $p=0,783^*$
	PKU Cooler®			240 (150; 420)	14	230 (41; 710)	14		

*brak szczegółowych informacji czy podana p-wartość dotyczy zmiany względem okresu sprzed badania czy względem wcześniejszych produktów, jednak podano, że w obu przypadkach różnica była nieistotna statystycznie

Tabela 21.
Kontrola stężenia Phe we krwi

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
MacDonald 2001	PKU Gel®	Stężenie Phe w osoczu [mmol/l]*	8 tyg.	318 (b/d)	9	Niemożliwe do obliczenia	NIE (informacja z badania)
	Wcześniej stosowane produkty			311 (b/d)	9		

*wartości poziomu Phe we krwi sugerują, że stężenie Phe jest najprawdopodobniej podane w jednostce $\mu\text{mol/l}$, gdyż wartości podane w mmol/l wielokrotnie przekraczałyby dopuszczalne normy

6.9.5. Parametry biochemiczne

W badaniu *MacDonald 2001* w czasie 8 tygodni obserwacji nie odnotowano nieprawidłowości w poziomach witamin oraz składników mineralnych we krwi dzieci stosujących produkt PKU Gel®.

Tabela zamieszczona poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 22.
Parametry biochemiczne

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Nieprawidłowy poziom witamin we krwi	8 tyg.	0 (0,0)	9
		Nieprawidłowy poziom składników mineralnych we krwi		0 (0,0)	9

6.9.6. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych

Wartość energetyczna spożytego przez chorych preparatu białkozastępczego w ramach badania *Gokmen-Ozel 2011* była istotnie statystycznie wyższa podczas przyjmowania PKU Gel® w porównaniu z przyjmowanym PKU Cooler®.

W omawianym badaniu raportowano również dane dotyczące spożycia energii i składników odżywczych dostarczonych poprzez normalną dietę (z wyłączeniem preparatów). Wykazano, iż spożycie białka, tłuszczu, węglowodanów oraz ilość dostarczonej energii nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy okresem stosowania PKU Gel® oraz PKU Cooler®, zarówno w aspekcie osiągniętych wartości końcowych, jak i ich zmian w stosunku do wartości początkowych (pomiar w fazie wstępnej badania).

Tymczasem w badaniu *MacDonald 2001* podczas stosowania produktu PKU Gel® w czasie 8 tygodni obserwacji wskazano na przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych.

Szczegółowe dane podano w poniższych tabelach.

Tabela 23.
Parametry dotyczące spożycia energii i składników odżywczych

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowej	IS
				Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	
Wartość energetyczna spożywanego substytutu białka									
Gokmen -Ozel 2011	PKU Gel®	Wartość energetyczna substytutu białka [kcal/dobę]	2 tyg.	b/d	b/d	479 (60,50)	14	n/d	TAK p<0,001
	PKU Cooler®			b/d	b/d	372 (46,50)	14	n/d	
Spożycie energii i składników odżywczych dostarczonych przez normalną dietę									
Spożycie energii									
Gokmen -Ozel 2011	PKU Gel®	Spożycie energii [kcal/dobę]	2 tyg.	1204 (528,50)	14	1267 (623,50)	14	-26 (243)	NIE p=0,526 dla wartości końcowych, p=0,272 dla zmian wartości
	PKU Cooler®			1204 (528,50)	14	1338 (550,75)	14	55 (374,5)	
Spożycie białka									
Gokmen -Ozel 2011	PKU Gel®	Spożycie białka [g/dobę]	2 tyg.	7,3 (4,33)	14	7,8 (5,60)	14	0,78 (1,50)	NIE p=0,424 dla wartości końcowych, p=0,683 dla zmian wartości
	PKU Cooler®			7,3 (4,33)	14	8,5 (4,08)	14	0,08 (1,85)	
Spożycie tłuszczu									
Gokmen -Ozel 2011	PKU Gel®	Spożycie tłuszczu [g/dobę]	2 tyg.	49 (36,75)	14	47 (52,50)	14	-0,88 (26,25)	NIE p=0,607 dla wartości końcowych, p=0,300 dla zmian wartości
	PKU Cooler®			49 (36,75)	14	56 (37,75)	14	2,70 (20,00)	
Spożycie węglowodanów									
Gokmen -Ozel 2011	PKU Gel®	Spożycie węglowodanów [g/dobę]	2 tyg.	201 (53,50)	14	205 (61,00)	14	-11,1 (50,25)	NIE p=0,395 dla wartości końcowych, p=0,300 dla zmian wartości
	PKU Cooler®			201 (53,50)	14	196 (88,00)	14	-0,3 (72,00)	

Tabela 24.
Zalecane dzienne spożycie składników odżywczych

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych	8 tyg.	b/d	9

6.9.7. Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała

W obu analizowanych badaniach oceniano także wpływ spożywanych preparatów białkozastępczych na wzrost i masę ciała chorych. W badaniu *Gokmen-Ozel 2011* spadek masy ciała wystąpił u identycznego odsetka chorych (21,4%) podczas przyjmowania PKU Gel®, jak i podczas przyjmowania PKU Cooler® – brak różnic istotnych statystycznie. Mediany zmian masy ciała wynosiły odpowiednio 0,05 kg i 0,0 kg, były zatem nieznaczne w obu przypadkach (przy czym w badaniu nie podano istotności statystycznej różnicy raportowanych wyników).

Dane zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 25.
Spadek masy ciała

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Waga								
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®	Spadek masy ciała względem masy ciała przed badaniem	2 tyg.	3 (21,4)	14	1,00 (0,16; 6,08)	0,00 (-0,30; 0,30)	NIE
	PKU Cooler®			3 (21,4)	14			

Tabela 26.
Zmiana masy ciała

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	Mediana (zakres)	N	Różnica median	IS
Waga							
<i>Gokmen-Ozel 2011</i>	PKU Gel®	Zmiana masy ciała względem masy ciała przed badaniem [kg]*	2 tyg.	0,05 (-0,6; 0,9)	14	0,05	b/d
	PKU Cooler®			0,0 (-1,0; 0,7)	14		

*mediana (zakres) masy ciała przed badaniem wynosiła 24 kg (15,4; 38,8)

W ramach badania *MacDonald 2001* oceniono również wzrost dzieci stosujących przez 8 tygodni produkt PKU Gel®. U wszystkich dzieci wykazano odpowiedni wzrost.

Dane szczegółowe zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Ocena wzrostu

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
Wzrost					
<i>MacDonald 2001</i>	PKU Gel®	Odpowiedni wzrost (ang. <i>satisfactory growth</i>)	8 tyg.	9 (100,0)	9

6.10. Ocena bezpieczeństwa produktu PKU Gel®

Zarówno we włączonych do analizy badaniach, jak i na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB) nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu produktu PKU Gel®, co najprawdopodobniej związane jest z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

7. Ocena GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania PKU Gel® względem PKU Cooler® oceniono według zaleceń GRADE [9].

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane typu cross-over *Gokmen-Ozel 2011* dla porównania ocenianej interwencji względem wybranego komparatora. Jakość danych z tego badania oceniono jako średnią, gdyż odnotowano ograniczenia w jego metodyce – brak zaślepienia, niewielka liczebność grupy badanej, niekompletne dane uniemożliwiające przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Dodatkowo do analizy włączono 1 badanie jednoramienne, eksperymentalne dla ocenianej interwencji *Macdonald 2001*. Jakość danych z tego badania oceniono jako bardzo niską z powodu metodyki badania (badanie jednoramienne na niewielkiej próbie) oraz braku pełnej publikacji.

Waga wszystkich punktów końcowych związanych z akceptowalnością i wygodą spożywania produktów, a także dotyczących kontroli stężenia Phe we krwi została oceniona jako krytyczna. W odniesieniu do punktów związanych z akceptowalnością i wygodą są to punkty końcowe

istotne dla chorego, mające wpływ na jakość życia, samopoczucie oraz zastosowania się do wymogów leczenia, a w przypadku kontroli stężenia Phe można uznać, za istotne klinicznie i najważniejsze w ocenie skuteczności diety, ponieważ jest to główny cel leczenia PKU, bezpośrednio wpływający na zdolności kognitywne chorych, szczególnie w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa [42, 75]. Pozostałym punktom końcowym przyznano wagę wysoką, ponieważ są to mniej znaczące dla chorego parametry, jednak świadczące o skuteczności produktów.

Uwzględniając powyższe informacje można założyć, że wiarygodność wnioskowania odnośnie porównawczej skuteczności ocenianej interwencji i komparatora jest niska. Jednocześnie należy zauważyć, że tak oceniona jakość danych jest związana z metodyką skali GRADE, zaznaczyć również trzeba, że populacja uczestnicząca we włączonych badaniach była spójna z docelową, co świadczy o możliwości odniesienia uzyskanych danych do polskiej praktyki klinicznej. Ponadto wyniki z obu badań można uznać za zgodne (podobieństwo oszacowanego efektu kontroli stężenia Phe we krwi czy akceptowalności produktu). Dodatkowo z uwagi na specyfikę choroby (choroba rzadka) oraz populacji docelowej (niemowlęta oraz dzieci do 10. r.ż.) przeprowadzenie wysokiej jakości badania z grupą kontrolną na dużej próbie wydaje się utrudnione i dostępne publikacje należy traktować jako najlepsze dostępne dane.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ ocena skuteczności PKU Gel[®] względem ocenianego komparatora ograniczona jest do wyników z jednego badania RCT typu *cross-over*, przy którym należy uwzględnić możliwość przeniesienia efektu działania pierwszego produktu na okres podawania kolejnego produktu oraz z jednego badania jednoramiennego, które zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, dlatego też jest to badanie o ograniczonej wiarygodności;
- ⊗ w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* PKU Gel[®] stosowało 10 z 14 (71,4%) chorych. Pozostałe 28,6% chorych przyjmowało inne preparaty białkozastępcze. Pomimo identyfikacji tego ograniczenia uznano, iż jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla ocenianego produktu;

- ⊗ brak wyników dla bezpieczeństwa w populacji docelowej – prawdopodobnie wiąże się to z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego;
- ⊗ w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* wszystkie wyniki o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci mediany, co uniemożliwiło dokonanie właściwych obliczeń wskaźnika różnicy średnich (MD), a przez to dokonania wysokiej jakości oceny istotności statystycznej analizowanych wyników;
- ⊗ nie odnaleziono badań klinicznych dla PKU Gel[®], na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem innych środków spożywczych stosowanych jako dieta eliminacyjna w populacji docelowej, przyjętych za komparator. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* dokonano porównania z PKU Cooler[®], przyjęto że zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną;
- ⊗ nie odnaleziono badań dla populacji niemowląt chorych na PKU (w wieku od 6 miesięcy do 12 miesięcy);
- ⊗ nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej PKU Gel[®] w populacji docelowej.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność produktu PKU Gel[®] względem produktu PKU Cooler[®] w populacji dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat chorych na fenyloketonurię. Porównanie uzupełniono o wyniki z badania jednoramiennego dla PKU Gel[®]. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa, ponieważ nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu środka spożywczego PKU Gel[®].

Ocena skuteczności

PKU Gel[®] vs PKU Cooler[®]

Ocena skuteczności PKU Gel[®] względem PKU Cooler[®] została przeprowadzona na podstawie badania *Gokmen-Ozel 2011* porównującego bezpośrednio oba produkty, przy czym produkt PKU Gel[®] przyjmowało 10 z 14 chorych (71,4%). Niemniej jednak uznano, iż jest to

odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla tego produktu. Jednocześnie nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich.

Na podstawie obecnie istniejących dowodów naukowych odnalezionych dla preparatu białkozastępczego PKU Gel® można stwierdzić, iż wyniki dotyczące zdecydowanej większości analizowanych punktów końcowych dla skuteczności ocenianego produktu są porównywalne do PKU Cooler®, w tym:

- ⊗ prawidłowa kontrola stężenia Phe we krwi;
- ⊗ parametry świadczące o akceptowalności produktu: czas potrzebny do przyjęcia ocenianego produktu, podawanie produktu ocenione przez opiekuna jako łatwe;
- ⊗ parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna: odsetek spożytych wieczornych posiłków, czas potrzebny do spożycia posiłku wieczornego oraz stres odczuwany przez opiekuna związany z podawaniem wieczornego posiłku;
- ⊗ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych: spożycie białka, tłuszczu, węglowodanów oraz ilość energii pozyskane poprzez normalną dietę (z wyłączeniem preparatów);
- ⊗ parametry dotyczące wzrostu i masy ciała: spadek masy ciała oraz mediana zmiany masy ciała²⁰.

Ponadto przewagę skuteczności PKU Gel® w porównaniu z przyjmowanym PKU Cooler® odnotowano w odniesieniu do:

- ⊗ wartości energetycznej spożywanych preparatów – wyższa wartość energetyczna PKU Gel®.

Tymczasem przewagę skuteczności PKU Cooler® w porównaniu z przyjmowanym PKU Gel® odnotowano w odniesieniu do:

- ⊗ samodzielnego przyjmowania produktu w postaci napoju – wyższa częstość samodzielnego przyjmowania produktu PKU Cooler®;

²⁰ Nie podano istotności statystycznej wyniku różnicy median zmiany masy ciała, przy czym różnica ta była tak niewielka – 0,05 kg, iż uznano, że można przypuszczać, iż jest ona nieistotna statystycznie.

-
- ⊕ stresu odczuwanego przez opiekuna – niższa mediana wskaźnika 3-dniowego stresu związanego z podawaniem produktu PKU Cooler® (przy czym w przypadku niniejszego punktu końcowego nie wskazano istotności statystycznej różnicy odnotowanych wyników).
-

PKU Gel[®] (badanie jednoramienne)

Wyniki badania jednoramiennego *MacDonald 2001* potwierdziły oraz uzupełniły wyniki z badania randomizowanego *Gokmen-Ozel 2011*. W odniesieniu do zastosowaniu PKU Gel[®] w czasie 8 tygodni wykazano:

- ⊗ utrzymanie prawidłowych wartości stężenia Phe we krwi;
- ⊗ brak nieprawidłowości w poziomach witamin oraz składników mineralnych we krwi;
- ⊗ odpowiedni wzrost wszystkich dzieci;
- ⊗ zmniejszenie o 31% ilości produktu wymaganej do spożycia w porównaniu do uprzednio stosowanych produktów.

Ponadto wykazano, że chorzy i ich rodzice preferowali PKU Gel[®] ze względu zalety związane z jego stosowaniem, o czym świadczą następujące wyniki:

- ⊗ większość dzieci oceniła teksturę, smak oraz objętość produktu PKU Gel[®] jako dobre;
- ⊗ żadne z badanych dzieci nie wyraziło chęci powrotu do stosowania wcześniejszego produktu – fakt ten zasługuje na uwagę, ponieważ u małych dzieci z PKU występuje niska tolerancja i akceptowalność smaków;
- ⊗ w ocenie rodziców wśród zalet produktu wskazano: brak wymogu ważenia proszku, brak potrzeby dodania witamin i minerałów, dobrą konsystencję produktu, akceptowalny smak produktu; łatwość i szybkość w przygotowaniu; mniejszą objętość oraz mniejszą lepkość w porównaniu z innymi produktami.

Ocena bezpieczeństwa

Zarówno we włączonych do analizy badaniach, jak i na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB) nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu środka spożywczego PKU Gel[®].

Wnioski

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że PKU Gel[®] jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe (wykazano wartości stężenia Phe mieszczące się w normach wskazanych w wytycznych klinicznych) oraz niepowodującą niedoborów składników

odżywczych, witamin i pierwiastków śladowych. Pod względem skuteczności najprawdopodobniej nie odbiega on od produktu PKU Cooler®.

Preparat PKU Cooler® powinien być stosowany głównie po zakończeniu stosowania produktu PKU Gel®. Obydwa preparaty mogą być stosowane jednocześnie u dzieci w wieku od 3. do 10. r.ż. Pozwala to na dopasowanie do potrzeb chorych i wybranie najbardziej dogodnego momentu na zmianę terapii bez konieczności drastycznych ingerencji, mogących powodować problemy z przyjmowaniem nowych preparatów, a tym samym wpływać na poziom fenyloalaniny.

Dodatkowo parametry dotyczące samego produktu PKU Gel®, jego przygotowania i chęci spożycia zostały pozytywnie ocenione zarówno przez dzieci jak i ich rodziców.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu PKU Gel® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w terapii dzieci chorych na fenylketonurię, będących w wieku od 6 mies. życia do 10 lat.

10. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują na skuteczność preparatu PKU Gel®, który zapewnia odpowiednie stężenie fenyloalaniny we krwi, przy jednoczesnym dostarczaniu odpowiedniej ilości witamin, składników mineralnych i odżywczych. Wykazano również jej akceptowalność przez dzieci i rodziców pod względem chęci i łatwości stosowania. Pomimo ograniczeń możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnic niektórych wyników, można przypuszczać, iż skuteczność preparatów PKU Gel® i PKU Cooler® (obecnie refundowana opcja terapeutyczna) jest porównywalna, a różnice między nimi dotyczą głównie formy podawania oraz oceny dotyczącej wygody stosowania oraz innych preferencji chorych i rodziców. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących oceny bezpieczeństwa porównywanych produktów. Przypuszcza się, iż jest to związane z brakiem występowania zdarzeń/ działań niepożądanych związanych ze stosowaniem środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywniowego w PKU.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną (punkty końcowe związane z akceptowalnością i wygodą spożywania produktów, a także dotyczących kontroli stężenia Phe we krwi) lub wysoką (pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności działania diety

np. kontrola parametrów biochemicznych). Jakość wyników oceniono na niską (badanie *Gokmen-Ozel 2011*) oraz bardzo niską (badanie *MacDonald 2001*), przede wszystkim ze względu na ograniczenia w metodyce analizowanych badań (szczegółowy opis oceny w rozdziale 7.).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jak wskazano powyżej, jej wyniki oparto na danych z jednego badania randomizowanego oraz dodatkowo z jednego badania jednoramiennego. W obu odnaleziono ograniczenia metodologiczne, dodatkowo grupy badanych chorych były nieliczne. W związku z powyższym wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią. Należy jednak zauważyć, iż w analizowanej populacji docelowej (choroba rzadka, populacja niemowląt oraz dzieci do 10. r.ż.) nie odnaleziono dowodów naukowych o wyższej jakości, dlatego też przyjęto, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane (ang. *best available evidence*). Ponadto wyniki z obu badań można ocenić jako zgodne (zbieżność oszacowanego efektu kontroli stężenia Phe we krwi oraz akceptowalności diety).

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki z badań eksperymentalnych o niewielkiej liczebności. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, mogących potwierdzić wyniki uzyskane w ramach prób klinicznych. Istotnym jest jednak fakt, iż w analizowanych badaniach populacja była spójna z populacją docelową – dzieci chore na fenylketonurię, w wieku od 1. r.ż. do 10 lat. Mając na uwadze powyższe uznano, iż badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, przy czym istnieje niepewność dotycząca odniesienia wyników końcowych do polskiej praktyki klinicznej. Należy jednocześnie zauważyć, iż przeprowadzone badania ankietowe z udziałem lekarzy oraz rodziców dzieci chorych na PKU dotyczące mogą służyć jako uzupełnienie danych rzeczywistej praktyki leczenia fenylketonurii.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, w których analizowane byłyby wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla interwencji badanej. Zatem niemożliwe było porównanie uzyskanych wyników z innymi opracowaniami systematycznymi.

Ponadto nie odnaleziono żadnych zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych dla PKU Gel® stosowanego w populacji docelowej.

Nie było możliwe bezpośrednie oraz pośrednie porównanie PKU Gel® z komparatorami innymi niż PKU Cooler®. Zdecydowano jednak, iż bezpośrednie porównanie PKU Gel® vs PKU

Cooler® na podstawie odnalezionego jedynego badania randomizowanego *Gokmen-Ozel 2011* odznacza większą wiarygodność niż ewentualne wykonanie zestawienia wyników badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion dla PKU Gel® i wybranych komparatorów, które miałyby charakter wyłącznie poglądowy. Dlatego pomimo ograniczeń związanych z zastosowaniem w badaniu *Gokmen-Ozel 2011* PKU Gel® przez 71,4% chorych, zdecydowano o przeprowadzeniu bezpośredniego porównania pomiędzy PKU Gel® a preparatem PKU Cooler® (refundowaną opcją terapeutyczną).

Należy dodatkowo zauważyć, iż zgodnie z projektem omawianego badania miało ono na celu wykazanie wyższości produktu PKU Cooler® nad produktami kontrolnymi (w tym PKU Gel®), stąd oceniane punkty końcowe były skonstruowane tak, by wykazać zalety produktu PKU Cooler®. Tymczasem PKU Gel® został opracowany w celu sprostania innym problemom związanym z leczeniem dzieci chorych na fenyloketonurię, takim jak zbyt duża objętość preparatów, skutkująca przyjmowaniem niepełnej zalecanej dawki preparatu (forma produktu PKU Gel® umożliwia dostosowanie objętości spożywanego preparatu u małych dzieci). W celu zbadania tych aspektów stosowania interwencji badanej przeprowadzono badania ankietowych wśród ekspertów klinicznych oraz rodziców dzieci chorych na PKU, które stanowiły uzupełnienie danych do niniejszego raportu (omówienie wyników w rozdziale 3.10.3).

[Redacted content]

PKU Gel® jest innowacyjnym preparatem, który dzięki swoim właściwościom może być przyjmowany w bardzo skondensowanej formie (chory może przyjąć produkt w postaci 3 łyżeczek żelowej formuły). Forma preparatu powoduje, że dieta małych dzieci może być prowadzona bez stresu dla rodziców, jak i dzieci. Aby podać dużą objętość płynu rodzice często zagęszczają stosowany preparat dodając mniejszą ilość płynu niż w zaleceniach producenta. Takie praktyki powodują przede wszystkim upośledzenie prawidłowej pracy jelit u dzieci. Zagęszczony preparat znacznie zwiększa swoją osmolarność, co powoduje biegunki, wymioty i bóle brzucha u dzieci. Dolegliwości bólowe zostają też szybko skojarzone przez chorych z preparatem i często prowadzą do odmowy przyjmowania produktu. Jeśli chory wymiotuje po przyjęciu preparatu, to nie zostaje przyjęta odpowiednia dawka białka. Wpływa to na podwyższenie poziomu fenyloalaniny we krwi.

PKU Gel® posiada niejednorodną strukturę, której nie mają tradycyjne preparaty stosowane u tej grupy chorych. Produkt wspiera proces wprowadzania produktów stałych w diecie chorych, gdyż po połączeniu z wodą/płynem tworzy żelową strukturę (wyczuwalne są małe grudki) imitujące strukturę pierwszych przecieranych produktów stałych w diecie niemowląt. Niemowlę nie wyczuwa różnicy w strukturze pomiędzy pokarmami stałymi, a przyjmowanym preparatem, co ma olbrzymie znaczenie przy rozszerzaniu diety u chorych z fenyloketonurią. Zgodnie z zaleceniami pediatrów w 6. miesiącu życia należy u niemowląt wprowadzać produkty stałe. Ma to na celu urozmaicenie diety oraz ma kluczowe znaczenie w prawidłowym rozwoju aparatu mowy

Przyjmowanie dużych objętości preparatu o konsystencji mieszanki mlecznej (tradycyjne preparaty) powoduje, że rodzice bardzo długo karmią dziecko za pomocą butelki (czasem do 5.-6. roku życia). Wpływa to negatywnie na rozwój chorych, gdyż opóźnia proces rozszerzania diety, gryzienia i rozwój aparatu mowy. Długotrwałe odżywianie w ten sposób wpływa także na aspekt psychologiczny w rozwoju dzieci, gdyż starsze dzieci wstydzą się picia z butelki, dlatego też przyjmują preparat jedynie w domu, pomijając jego stosowanie w przedszkolu lub szkole, co negatywnie wpływa na poziomy fenyloalaniny.

Ponadto bardzo często rodzice muszą dodawać do preparatu olej lub węglowodany, żeby uzupełnić dobowe zapotrzebowanie kaloryczne, gdyż u większych dzieci mieszanki mleczne nie zapewniają koniecznej dobowej podaży kalorii. Niski poziom kalorii powoduje przejście organizmu w stan kataboliczny, co z kolei powoduje rozkład własnych białek, w tym fenyloalaniny.

Podsumowując, celem leczenia PKU jest całożyciowe, nieprzerwane przestrzeganie diety niskofenyloalaninowej. Jednocześnie jest to największe wyzwanie związane z leczeniem PKU – w literaturze wskazuje się, iż raz przerwana dieta jest bardzo trudna do przywrócenia [75].

Wyniki przedstawione w niniejszej analizie wskazują, iż PKU Gel® może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla dzieci chorych na fenyloketonurię. Może zwiększyć różnorodność preparatów żywniowych dostępnych w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Może to ułatwić chorym dzieciom oraz ich rodzicom zastosowanie wymaganej diety, kluczowej dla zachowania zdrowia oraz zahamowania skutków choroby. Koncepcja zapewnienia wielu opcji w leczeniu dietetycznym PKU jest zgodna z najnowszymi wytycznymi klinicznymi ACMG z 2014 roku, w których wskazano, iż zapewnienie dostępności do różnorodnych produktów oraz zaspokajanie nie tylko potrzeb żywniowych, ale również preferencji chorego (np. dotyczących smaku czy konsystencji produktu) pozwala na przestrzeganie restrykcyjnej diety.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

[REDACTED]	[REDACTED]
■	■
■	[REDACTED]
■	■
■	■
■	[REDACTED]
■	■
■	[REDACTED]
■	■

[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 33.

[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	[REDACTED]
■	■
■	[REDACTED]
■	■

12.2. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy dotyczącej spożycia preparatów PKU przez dzieci chore na fenyloketonurię

ANKIETA

SPOŻYCIE PREPARATÓW PKU PRZEZ DZIECI CHORE NA FENYLOKETONURIĘ

Zwracamy się z prośbą o udzielenie istotnych informacji, dotyczących stosowania diety niskofenyloalaninowej w oparciu o środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (ang. *food for special medical purpose*, FSMP) u dzieci chorych na fenyloketonurię w wieku 6 miesięcy-10 lat.

Wyniki ankiety będą uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla produktu PKU Gel[®], który ma zastosowanie w i diecie niskofenyloalaninowej stosowanej w fenyloketonurii. Jest to FSMP, pozbawiony całkowicie zawartości fenyloalaniny, dostępny w wersji smakowej lub neutralnej, który można spożywać w postaci żelu (zawartość saszetki rozpuszczana w 30 ml wody) lub płynu o małej objętości (zawartość saszetki rozpuszczana w 80 ml wody).

Prosimy o udzielanie odpowiedzi w oparciu o własne doświadczenia lub w oparciu o zakładane przez Pana / Panią zmiany w sposobie leczenia w przypadku gdyby produkt PKU Gel[®] uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną. Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

Dziękujemy za poświęcony czas.

12.2.1. Ekspert nr 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<p>█</p>	<p>█</p> <p>█</p> <p>█</p>	<p>█</p> <p>█</p> <p>█</p>
<p>█</p>	<p>█</p> <p>█</p> <p>█</p>	<p>█</p> <p>█</p> <p>█</p>
<p>█</p>	<p>█</p> <p>█</p> <p>█</p>	<p>█</p> <p>█</p> <p>█</p>

█

█

12.2.2. Ekspert nr 2

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.2.3. Ekspert nr 3

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

- [Redacted text]

12.2.4. Ekspert nr 4

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

12.2.5. Ekspert nr 5

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.

[Redacted text block]

12.2.6. Ekspert nr 6

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1. [REDACTED]

12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 35.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział 6.8 i 12.6
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 6.3 i 6.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział 6.9 i 6.10
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 6.4.3 i 6.8
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 6.3.1 i 6.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 6.3, 6.4 i 11.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 6.8 i 11.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdziały 6.8 i 11.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 6.8 i 11.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 6.8 i 11.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 6.8 i 11.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdziały 6.8 i 11.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 11.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdziały 11.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 6.9 i 6.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 6.10

Źródło: opracowanie własne

12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 36.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]

#1	phenylketonuria OR PKU OR Hyperphenylalaninaemia OR Hyperphenylalaninaemias OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "Phenylpyruvic Oligophrenia" OR "Phenylpyruvica Oligophrenia" OR "Folling Disease" OR "Folling's Disease" OR "Foelling Disease" OR "Foelling's Disease"	10 002	278	7 492
#2	"phenylalanine hydroxylase" OR "dihydropteridine reductase" OR "phenylalanine 4 monooxygenase"	2634	25	2 611
#3	deficien*	516 037	15 174	520 393
#4	#2 AND #3	717	14	772
#5	#1 OR #4	10 119	283	7 710
#6	protein	6 042 207	52 454	2 384 806
#7	substitut* OR equivalen*	505 754	32 140	560 328
#8	#6 AND #7	199 492	3 053	80 274
#9	diet* OR nutrition*	817 560	70 161	755 299
#10	#8 OR #9	1 009 586	72 130	831 354
#11	#5 AND #10	2 586	149 [^]	2 451
#12	metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR "systematic review" OR "systematic overview" OR review	2 639 318	n/d	2 927 300 ^{^^}
#13	#11 AND #12	378	n/d	321

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 127, innych niż baza CENTRAL – 22, w tym: Cochrane Reviews – 15, Other Reviews – 2, Technology Assessments – 1, Economic Evaluations – 3, Cochrane Groups – 1

^{^^}zastosowano dodatkowo deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 27.04.2016 r.

Tabela 37.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	phenylketonuria OR PKU OR Hyperphenylalaninaemia OR Hyperphenylalaninaemias OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "Phenylpyruvic Oligophrenia" OR "Phenylpyruvica Oligophrenia" OR "Folling Disease" OR "Folling's Disease" OR "Foelling Disease" OR "Foelling's Disease"	10 002	278	7 492
#2	"phenylalanine hydroxylase" OR "dihydropteridine reductase" OR "phenylalanine 4 monooxygenase"	2634	25	2 611

#3	deficien*	516 037	15 174	520 393
#4	#2 AND #3	717	14	772
#5	#1 OR #4	10 119	283	7 710
#6	protein	6 042 207	52 454	2 384 806
#7	substitut* OR equivalen*	505 754	32 140	560 328
#8	#6 AND #7	199 492	3 053	80 274
#9	diet* OR nutrition*	817 560	70 161	755 299
#10	#8 OR #9	1 009 586	72 130	831 354
#11	#5 AND #10	2 586	149 [^]	2 451
#12	random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv OR prospectiv* OR comparativ OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*	11 529 198	n/d	11 793 009 ^{^^}
#13	#11 AND #12	1472	n/d	1 537

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 127, innych niż baza CENTRAL – 22, w tym: Cochrane Reviews – 15, Other Reviews – 2, Technology Assessments – 1, Economic Evaluations – 3, Cochrane Groups – 1

^{^^}zastosowano dodatkowo deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 27.04.2016 r.

12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 38.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	"PKU gel"	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	"PKU gel"	10
<i>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków</i> http://www.adrreports.eu/PL/index.html	"PKU gel"	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	"PKU gel"	16
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	"PKU gel"	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	"PKU gel"	0

*zastosowano zapytanie wyłącznie w języku angielskim, ponieważ wyszukiwanie prowadzono z użyciem wyłącznie nazwy handlowej
 Data wyszukiwania: 27.04.2016 r.

12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Gokmen-Ozel 2011 [55]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, cross-over Opis metody randomizacji: tak, przydział do grup na podstawie komputerowo wygenerowanych losowych sekwencji liczb Zaślepienie: brak Opis utraty chorych z badania: nie utracono chorych; Skala Jadad: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTMiT: IIA Sponsor: b/d Liczba ośrodków: 2 (Wielka Brytania) Okres obserwacji: 5 tygodni (badanie składało się z 3 faz: wstępna, trwająca 1 tydzień, pozostałe dwie (faza A i B), podczas których oceniano interwencje trwały po 2 tygodnie); Analiza statystyczna: b/d Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 3-10 lat; ⊗ stężenie Phe we krwi w normie zalecanej przez MRC Working Group²¹ przez 70% czasu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania; ⊗ przyjmowanie substytutu białka uzupełnionego o węglowodany; ⊗ umiejętność rodziców badanych dzieci do pobierania krwi z kciuka. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosowanie substytutu białka w formie napoju; ⊗ stosowanie substytutu białka wzbogaconego o tłuszcze. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (dieta eliminacyjna)	Grupa kontrolna (dieta eliminacyjna)
Interwencja	PKU Cooler®	PKU Gel®*, XP Maxamaid® w połączeniu z Aminogram Food Supplement®, XP Maxamum® w połączeniu z Aminogram Food Supplement®
Forma podania interwencji, n (%)	Napój	12 (85,7)
	Pasta	2 (14,3)
Liczba chorych		14

²¹ ang. *Medical Research Council Working Group on PKU* – Grupa robocza medycznej rady naukowej ds. fenyloketonurii

Gokmen-Ozel 2011 [55]		
Liczba mężczyzn (%)	12 (85,7)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	6,3 (3; 9,7)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	13 (92,9)
	Azjatycka	1 (7,1)
Substytuty białka stosowane, n (%)	PKU Gel [®]	10 (71,4)
	XP Maxamaid [®] w połączeniu z Aminogram Food Supplement [®]	3 (21,4)
	XP Maxamum [®] w połączeniu z Aminogram Food Supplement [®]	1 (7,1)
Chorzy, których stężenie Phe we krwi było w normie zalecanej przez MRC Working Group przez 70% czasu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania	14 (100,0)	
INTERWENCJA		
<p>Wszyscy chorzy stosowali dietę ubogą w Phe, która polegała na: kontroli zawartości Phe w diecie zgodnie z system wymienników 50 mg (50 mg = ok. 1 g białka); stosowaniu preparatu białkozastępczego niezawierającego Phe; stosowaniu żywności o niskiej zawartości Phe wraz z warzywami i owocami zawierającymi do 75 mg/100 g Phe dozwolonymi w standardowej ilości. Mediana liczby wymian 50 mg Phe była równa 5/dobę (zakres: 3; 30). Jest to równoważnik 5 g naturalnego białka na dobę.</p> <p>Taka sama dawka równoważnika białka została podana w obu fazach badania. Substytut białka był podawany w 3 lub 4 dawkach, w porach dnia zindywidualizowanych do potrzeb chorego.</p> <p>Interwencja kontrolna (faza A badania): preparat białkozastępczy zawierający większą ilość węglowodanów – PKU Gel[®] (n=10) lub XP Maxamaid[®] w połączeniu z Aminogram Food Supplement[®] (n=3) lub XP Maxamum[®] w połączeniu z Aminogram Food Supplement[®] (n=1). Produkty te były stosowanego w formie pasty (85,7% chorych) lub napoju (14,3% chorych). Mediana ekwiwalentu białka wynosiła 56,1 g/dzień (zakres: 37,8; 74,5) i 2,38 g/kg/dzień (zakres: 1,35; 2,88).</p> <p>Interwencja badana (faza B badania): preparat białkozastępczy w formie napoju, zawierający niewielką ilość węglowodanów oraz tłuszczów – PKU Cooler[®] (n=14). Zawartość węglowodanów – 5,9 g/100 ml. Chorzy pili PKU Cooler[®] bezpośrednio z opakowania. Przyjmowanie substytutu w ilości nie większej niż substytutu w fazie A. Mediana ekwiwalentu białka wynosiła 60 g/dzień (zakres: 40,0; 70,0) oraz 2,5 g/kg/dzień (zakres: 1,62; 3,0).</p> <p>Badanie składało się z 3 faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza wstępna (ang. <i>pre-study</i>) – chorzy przyjmowali przez 7 dni dotychczasowy substytut w przepisanych dawkach (dane wyjściowe); A. – chorzy przyjmowali przez 14 dni dotychczasowy substytut (71,4% PKU Gel[®])* (mediana proporcji równoważnika białka i węglowodanów 1:1), w standardowych dawkach, indywidualnie dopasowanych; B. – chorzy przyjmowali PKU Cooler[®] przez 14 dni (proporcja węglowodanów do białek 0,5:1), <p>Kolejność przyjmowania interwencji w fazie A i B badania była randomizowana.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas potrzebny do przyjęcia produktu nie dłuższy niż 5 min.; ⊗ czas potrzebny do przyjęcia produktu między 21 a 30 min.; ⊗ samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju; ⊗ przyjmowanie produktu w postaci pasty (w tym karmienie przez opiekuna łyżeczką); 		

Gokmen-Ozel 2011 [55]

- ⊗ podawanie produktu ocenione przez opiekuna jako łatwe;
- ⊗ część spożytych posiłków wieczornych [%];
- ⊗ czas potrzebny do spożycia wieczornego posiłku [min];
- ⊗ skumulowany wskaźnik 3-dniowego stresu opiekuna związany z podawaniem produktu (mediana);
- ⊗ stres opiekuna związany z podawaniem wieczornego posiłku – zmiana względem fazy wstępnej (mediana);
- ⊗ stężenie Phe w osoczu [$\mu\text{mol/l}$];
- ⊗ wartość energetyczna substytutu białka [kcal/dobę];
- ⊗ spożycie energii [kcal/dobę];
- ⊗ spożycie białek [g/dobę];
- ⊗ spożycie tłuszczów [g/dobę];
- ⊗ spożycie węglowodanów [g/dobę];
- ⊗ spadek masy ciała względem masy ciała przed badaniem;
- ⊗ zmiana masy ciała względem masy ciała przed badaniem [kg] (mediana).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wzrost [cm] na początku badania;
- ⊗ wynik z-score dla wzrostu zależnie od wieku na początku badania;
- ⊗ wynik z-score dla wagi zależnie od wieku na początku badania.

Wskazane punkty końcowe nie zostały włączone do analizy, ponieważ nie można było przeprowadzić porównania z wynikami odnotowanymi w czasie stosowania ocenianych produktów.

*PKU Gel[®] był podawany u 10 z 14 (71,4%) chorych, ponieważ PKU Gel[®] stanowił najczęściej stosowany produkt (w fazie A badania), uznano że jest to odsetek wystarczający, by analizowane wyniki uznać za reprezentatywne dla tego środka spożywczego

MacDonald 2001 (abstrakt konferencyjny)* [56]

METODYKA

Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne

Przydział chorych do grupy: brak możliwości dokonania oceny ze względu na brak pełnej publikacji;

Skala NICE: 4/8 (brak możliwości dokonania prawidłowej oceny ze względu na brak pełnej publikacji);

Opis utraty chorych z badania: nie utracono chorych;

Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: b/d

Okres obserwacji: 8 tygodni;

Analiza statystyczna: b/d;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ dzieci chore na PKU w wieku 1-10 lat;
- ⊗ stosowanie diety ubogiej w Phe.

Kryteria wykluczenia: b/d.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (dieta eliminacyjna)
Interwencja		PKU Gel®
Liczba chorych		9
Wiek, zakres [lata]		1; 10
Stosowana forma PKU Gel®, n (%)	Pasta	7 (77,8)
	Napój	2 (22,2)

INTERWENCJA

Interwencja badana: PKU Gel®, preparat białkozastępczy w formie pasty lub napoju podawano przez okres 8 tygodni. Jedna saszetka (20 g) dostarcza 8,2 g równoważnika białka i zawiera witaminy oraz minerały. Przez rozpoczęciem badania wszyscy chorzy stosowali jeden z 2 substytutów białka: XP Maxamaid® lub Phlexy 10 Mix®.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ zalety wymienione przez rodziców dzieci chorych na PKU;
- ⊗ tekstura produktu oceniona przez dzieci jako dobra;
- ⊗ smak produktu oceniony przez dzieci jako dobry;
- ⊗ objętość produktu oceniona przez dzieci jako dobra;
- ⊗ chęć powrotu do stosowania wcześniejszego produktu;
- ⊗ ilość spożywanego substytutu białka [g] (mediana);
- ⊗ stężenie Phe w osoczu [mmol/l] (średnia);
- ⊗ nieprawidłowy poziom witamin we krwi;
- ⊗ nieprawidłowy poziom minerałów we krwi;
- ⊗ przekroczenie zalecanego dziennego spożycia wszystkich składników odżywczych;
- ⊗ odpowiedni wzrost (ang. *satisfactory growth*).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ brak.

*należy zauważyć, że ze względu na brak pełnej publikacji badanie oceniono na podstawie abstraktu konferencyjnego, co skutkuje brakiem możliwości dokonania prawidłowej oceny wskazanego badania

12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 39.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al Hafid 2015</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Albrecht 2009</i> [58]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza oceniająca wyniki neuropsychologiczne i stężenie Phe we krwi m.in. u dzieci. Brak danych na temat spożywanych substytutów białka.
<i>Anderson 2009</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Bone 2012</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Chang 2000</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny i badanie pierwotne.
<i>Christ 2009</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Cleary 2013</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego. Ponadto do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Crossley 2010</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Decsi 2011</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd dotyczący suplementacji kwasami tłuszczowymi.
<i>Demirdas 2015</i> [66]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący oceny stanu kości u chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Dokoupil 2012</i> [67]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący rozwoju fizycznego u chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Eavri 2010</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Enns 2009</i> [70]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat spożywanych substytutów białka. Abstrakt konferencyjny.
<i>Enns 2010</i> [69]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Gajewska 2012</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Giovannini 2012</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Gropman 2012</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Kochhar 2012</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>MacLeod 2010</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Ney 2014</i> [76]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Poustie 2000</i> [77]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny nieaktualny. Aktualna wersja przeglądu to przegląd <i>Poustie 2010</i> .
<i>Poustie 2010</i> [78]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący oceny diety niskofenyloalaninowej u chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Robert 2013</i> [79]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący statusu mikroelementów u chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Rutherford 2005</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny nieaktualny, zaktualizowany przeglądem <i>Yi 2015</i> .
<i>Smith 2000</i> [81]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący zachowania chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Stevenson 2013</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Strisciuglio 2014</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Van der Vaart 2015</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena badań klinicznych dotyczących funkcji poznawczych u osób z chorobami genetycznymi, w tym PKU.
<i>Van Spronsen 2010</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów Cook dla przeglądu systematycznego.
<i>Waisbren 2007</i> [86]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu stężenia Phe we krwi na iloraz inteligencji chorych na PKU. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.
<i>Yi 2008</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny nieaktualny, zaktualizowany przeglądem <i>Yi 2015</i> .
<i>Yi 2015</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, którego celem było porównanie substytucji z jej brakiem, małych a częstych dawek substytucji z dużą jednorazową dawką oraz wysokiej i niskiej dawki substytucji. Do przeglądu nie włączono badań oceniających PKU Gel® w populacji docelowej.

Tabela 40.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abdel-Salam 2010</i> [89]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano napój na bazie mleka krowiego i bawolego.
<i>Acosta 2001</i> [90]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Phenex®, Phenyl-Free®, XP Maxamaid® lub XP Maxamum®.
<i>Acosta 2003</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Phenex®, Periflex® lub Phenyl-Free®.
<i>Acosta 2004</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Phenex®, Periflex® lub Phenyl-Free®.
<i>Agostoni 2000</i> [94]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano suplementację LCPUFA lub placebo.
<i>Agostoni 2006</i> [93]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano XP Analog LCP® lub XP Analog®.
<i>Aguilar 2015</i> [95]	Niewłaściwa interwencja	Brak podanej nazwy zażywanych substytutów białka.
<i>Ahring 2011</i> [96]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Alaei 2011</i> [97]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Albersen 2010</i> [98]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Aldámiz-Echevarría 2013</i> [101]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat stosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Aldámiz-Echevarría 2014</i> [99]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Aldámiz-Echevarría 2015</i> [100]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat stosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Alves 2012</i> [102]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Artuch 2001</i> [104]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog XP®, Maxamaid XP® lub Maxamum XP®.
<i>Artuch 2004</i> [103]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog XP®, Maxamaid XP® lub Maxamum XP®.
<i>Banich 2000</i> [105]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Banta-Wright 2012</i> [106]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Barretto 2008</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU 1®, PKU 2® lub PKU 3®.
<i>Belanger-Quintana 2011</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Bilginsoy 2005</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Bosch 2015</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Brak autora 2001</i> [111]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano XP Analog® lub Lofenalac®.

<i>Calcar 2009</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Phenex 2®.
<i>Capistrano-Estrada 2003</i> [113]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Cappelletti 2013</i> [114]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Cazzorla 2014</i> [115]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Christ 2006</i> [116]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Cleary 2006</i> [117]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Minaphlex®/Anamix®.
<i>Cochrane 2014</i> [118]	Niewłaściwa interwencja	Badanie ankietowe dotyczy żywności niskobiałkowej stosowanej u chorych na PKU.
<i>Colomé 2001</i> [120]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Colomé 2003a</i> [121]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog XP®, Maxamaid XP® lub Maxamum XP®.
<i>Colome 2003b</i> [119]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog XP®, Maxamaid XP® lub Maxamum XP®.
<i>Cotugno 2011</i> [122]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Couce 2015</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Crujeiras 2015</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>De Groot 2012</i> [125]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>De Sonnevile 2010</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu kontrolowania diety na aktywność mózgu. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>De Sonnevile 2011</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu kontrolowania diety na parametry wizualne. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Demirdas 2013</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Deon 2015</i> [129]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU 2 Secunda®.
<i>Dobbelaere 2003</i> [130]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Doggrell 2008</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Opinia eksperta.
<i>Doulgeraki 2014</i> [132]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU 2 Prima® lub PKU 2 Secunda®.
<i>Evans 2014</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla poszczególnych substytutów białka.
<i>Gassio 2008</i> [134]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog XP® lub Maxamaid XP®.
<i>Gassió 2005a</i> [135]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog XP®, Maxamaid XP® lub Maxamum XP®.
<i>Gassió 2005b</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu kontrolowania diety na wyniki w nauce. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.

<i>Geiger 2016</i> [137]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Giovannini 2014</i> [138]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Afenil Micro 3H® lub dotychczas stosowany substytut białka (brak informacji jaki).
<i>Gokmen-Ozel 2009a</i> [139]	Niewłaściwa populacja	Uczestnikami badania byli chorzy na PKU w wieku od 7 do 54 lat, wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy <18. r.ż. oraz ≥ 18. r.ż., przy czym brak informacji na temat ilu chorych <18. r.ż. oraz dokładnie w jakim wieku stosowało PKU Gel®
<i>Gokmen-Ozel 2009b</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny z badania Gokmen-Ozel 2009a, w którym nie przedstawiono wyników dla nowych punktów końcowych lub subpopulacji zgodnych z założonymi w niniejszej analizie.
<i>González 2011</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu kontrolowania diety na powikłania neurologiczne i problemy z zachowaniem. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Griffiths 2000</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Wpływ czynników związanych z dietą (restrykcyjność przestrzegania diety; wiek, w którym zaprzestano diety) na iloraz inteligencji. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Hoeksma 2005</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU-1®, Phenylidon®, Phenylidon AM® lub Phenystriect B®.
<i>Hood 2014</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające związek pomiędzy wskaźnikami kontroli Phe a ilorazem inteligencji i funkcji wykonawczych u dzieci chorych na PKU. Brak informacji o stosowanym leczeniu dietetycznym.
<i>Hood 2015</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu kontrolowania diety na integralność istoty białej mózgu. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Htun 2015</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Huemer 2007</i> [148]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Huemer 2008</i> [147]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Huemer 2012</i> [149]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Huijbregts 2002a</i> [150]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Huijbregts 2002b</i> [151]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Huijbregts 2002c</i> [152]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Ievers-Landis 2005</i> [153]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Illsinger 2005</i> [154]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano P-am ANAMIX®.
<i>Jahja 2013</i> [155]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano dietę eliminacyjną w skojarzeniu lub bez tetrahydrobiopteryny. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.

<i>Kanufre 2007</i> [157]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Kanufre 2015</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające m.in. wyniki Phe, cholesterolu, glukozy, trójglicerydów i insuliny oraz zagrożenia wystąpienia zespołu metabolicznego w dwóch grupach dzieci chorych na PKU - chorych z wagą w granicach normy oraz chorych z nadwagą. Brak informacji o stosowanym leczeniu dietetycznym.
<i>Keil 2013</i> [158]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano sapropterynę w skojarzeniu lub bez diety eliminacyjnej. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Knerr 2013</i> [159]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Koch 2002</i> [160]	Niewłaściwa interwencja	Badanie miało na celu ocenę chorych z zaprzestaniem diety eliminacyjnej od 6. r.ż. oraz chorych bez dyskontynuacji diety. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka wśród chorych bez dyskontynuacji diety.
<i>Koletzko 2007</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU-1-Mix® z lub bez suplementacji długłańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.
<i>Koletzko 2009</i> [162]	Niewłaściwa interwencja	Celem badania była ocena suplementacji kwasu DHA. Brak danych na temat stosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Koura 2011</i> [164]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali dietę niskobiałkową złożoną z niskobiałkowego pieczywa i makaronu, z owoców i warzyw oraz formułę PKU. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Koura 2014</i> [163]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali dietę niskobiałkową złożoną z niskobiałkowego pieczywa i makaronu oraz z owoców i warzyw.
<i>Lage 2010</i> [165]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Lamônica 2012</i> [166]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano mieszankę formuły PKU oraz mleka matki. Brak danych na temat stosowanych substytutów białka.
<i>Landolt 2002</i> [167]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>LaVoie 2009</i> [168]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Levy 2007</i> [169]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano sapropterynę lub placebo przy jednoczesnej kontynuacji dotychczasowej diety. Brak danych na temat zastosowanej diety.
<i>MacDonald 2003a</i> [172]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy początkowo przyjmowali dotychczasowy substytut białka, a następnie Aminogran Food Supplement tablets. Brak danych na temat dotychczas przyjmowanych substytutów białka.
<i>MacDonald 2003b</i> [176]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano XP Maxamaid® lub Phlexy 10 Drink Mix®.
<i>MacDonald 2003c</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Wstępne wyniki z badania MacDonald 2006a. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki substytutu białka. 9 chorym podawano XP Maxamaid®, Minaphlex®, Phlexy 10 drink mix®.

		PKU Express®. Brak odrębnych wyników dla poszczególnych substytutów.
<i>MacDonald 2003d</i> [181]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano XPMaxamaid®, Phlexy 10 DrinkMix®, PKUAid 4® lub XP Maxamum®. Chorzy dodatkowo mogli spożywać warzywa i owoce.
<i>MacDonald 2004a</i> [173]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące PKU Express® z uprzednio stosowanymi dietami eliminacyjnymi, w tym PKU Gel® (n=2). Do badania włączono 23 chorych od 8 do 37. r.ż., przy czym mediana wieku wynosiła 17 lat. Brak wyników w podziale na wiek oraz stosowaną uprzednio dietę eliminacyjną.
<i>MacDonald 2004b</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Wstępne wyniki z badania MacDonald 2006a. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki substytutu białka. Brak danych na temat stosowanych substytutów białka.
<i>MacDonald 2005</i> [179]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące PKU Express® z PKU Cooler®. Do badania włączono 25 chorych od 8 do 49. r.ż., przy czym mediana wieku wynosiła 30 lat. Brak wyników w podziale na wiek.
<i>MacDonald 2006a</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena optymalnego dawkowania substytutu białka, w tym PKU Gel® (stosowany u 8 z 25 chorych). Brak odrębnych wyników dla poszczególnych substytutów.
<i>MacDonald 2006b</i> [174]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące PKU Express® z PKU Cooler®. Do badania włączono 27 chorych od 8 do 49. r.ż., przy czym mediana wieku wynosiła 30 lat. Brak wyników w podziale na wiek.
<i>MacDonald 2010</i> [182]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU Anamix Infant®.
<i>MacDonald 2011a</i> [171]	Niewłaściwa interwencja	U chorych zamieniono dotychczas podawany substytut białka zmieszany lub nie z mlekiem matki na PKU Anamix Infant®. Brak danych na temat wcześniej przyjmowanych substytutów białka.
<i>MacDonald 2011b</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena odsetka chorych stosujących leczenie zgodne z aktualnymi standardami, a których stężenie fenyloalaniny we krwi odbiega od normy zgodnej z wytycznymi UK. Brak danych na temat stosowanego leczenia.
<i>MacDonald 2011c</i> [180]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU Squeezy®.
<i>MacLeod 2010</i> [183]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono dzieci od 11. r.ż. lub dorosłych.
<i>Mancini 2013</i> [184]	Niewłaściwa interwencja	Ocena różnic audiologicznych i elektrofizjologicznych pomiędzy chorymi z adekwatną i nieadekwatną dietą. Brak danych na temat stosowanych substytutów białka.
<i>Mazzola 2016</i> [185]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Mendes 2012</i> [186]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Mikoluc 2009</i> [187]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Mirás 2013</i> [188]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali dietę eliminacyjną lub BH4. Brak danych na temat spożywanych substytutów białka.

<i>Muntau 2014</i> [189]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano dietę w skojarzeniu lub bez sapropteryny. Brak danych na temat stosowanej diety.
<i>Mutze 2012</i> [190]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Nazi 2014</i> [191]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Ormazabal 2005</i> [192]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Pérez-Dueñas 2002</i> [193]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych od 10 do 33. r.ż., mediana wieku wynosiła 18 lat. Wskazuje to na niski odsetek populacji docelowej w badaniu.
<i>Pérez-Dueñas 2005</i> [194]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Pfaendner 2005</i> [195]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięły osoby dorosłe.
<i>Pode-Shakked 2013</i> [196]	Niewłaściwa interwencja	Dziecko otrzymywało nieadekwatną do wieku dietę. Brak danych na temat zastosowanego substytutu białka.
<i>Procházková 2015</i> [197]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Milupa PKU 2 mix [®] , Milupa PKU 2 prima [®] , Milupa PKU 2 secunda [®] lub Milupa PKU 3 advanta [®] .
<i>Regnault 2015</i> [198]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Rocha 2012</i> [200]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Rocha 2013</i> [199]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Rohde 2012</i> [202]	Niewłaściwa interwencja	Oceniano ograniczoną i nieograniczoną konsumpcję warzyw i owoców wśród chorych na PKU. Chorzy w tym czasie stosowali dietę eliminacyjną. Brak danych na temat stosowanych substytutów białka.
<i>Rohde 2014a</i> [203]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Rohde 2014b</i> [204]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Rohde 2015</i> [201]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Rohr 2001</i> [205]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Phlexy-10 [®] .
<i>Rose 2005</i> [206]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Minaphlex/Anamix [®] lub XP Maxamaid [®] .
<i>Sanlier 2012</i> [207]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej u chorych na PKU.
<i>Schindeler 2007</i> [208]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych od 11 do 45. r.ż.
<i>Schulpis 2000</i> [214]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 [®] .
<i>Schulpis 2002</i> [213]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 [®] .
<i>Schulpis 2003</i> [218]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 [®] .
<i>Schulpis 2004a</i> [212]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 [®] .

<i>Schulpis 2004b</i> [216]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2®.
<i>Schulpis 2004c</i> [209]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej u chorych na PKU.
<i>Schulpis 2005a</i> [215]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2®.
<i>Schulpis 2005b</i> [219]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2®.
<i>Schulpis 2007</i> [210]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 Prima®.
<i>Schulpis 2010</i> [217]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 Prima®.
<i>Schulpis 2011</i> [211]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU2 Prima®.
<i>Sener 2003</i> [220]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej u chorych na PKU.
<i>Sharman 2015</i> [221]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Sievers 2000</i> [222]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Analog®, PKU 1-mix® lub PreaAptamil®.
<i>Sitta 2006</i> [224]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Sitta 2009</i> [223]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Sitta 2011</i> [225]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych od 15 do 22. r.ż.
<i>Sonneville 2011</i> [226]	Niewłaściwa interwencja	Ocena wpływu wysokiego i niskiego stężenia Phe we krwi na wizualne potencjały wywołane i fale niezgodności. Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Starostecka 2003</i> [227]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano Milupa PKU 2 mix® i Milupa PKU 2® (w stosunku 3:1) lub wyłącznie Milupa PKU 2®.
<i>Stemerdink 2000</i> [228]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej u chorych na PKU.
<i>Stølen 2014</i> [229]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące poziomu suplementacji kwasu foliowego oraz witaminy B12 u chorych na PKU stosujących substytuty białka. Wyniki przedstawiono w podziale na dwie grupy: substytuty białka zawierające wysoką dawkę kwasu foliowego (XP Maxamaid®, XP Maxamum®, Lophlex/Lophlex LQ®, PKMax®) oraz substytuty białka zawierające niższą dawkę kwasu foliowego (PKU Gel®, PKU Express®, PKU Cooler®, Anamix Junior®, and Avonil®). Brak osobnych danych dla poszczególnych substytutów białka, brak również danych dotyczących liczby chorych stosujących poszczególne substytuty białka.
<i>Sweeney 2003</i> [233]	Niewłaściwa metodyka	Porównanie systemów liczenia ilości białka w diecie. Brak danych na temat stosowania diety eliminacyjnej.
<i>Sweeney 2004</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	Porównanie systemów liczenia ilości białka w diecie. Brak danych na temat spożywanych substytutów białka.
<i>Sweeney 2009</i> [230]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano formułę PKU lub połączenie mleka matki i formuły PKU. Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.

<i>Sweeney 2012</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Porównanie systemów liczenia ilości białka w diecie. Brak danych na temat spożywanych substytutów białka.
<i>Tavil 2006</i> [234]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej u chorych na PKU.
<i>Thiele 2015</i> [235]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy leczeni z wykorzystaniem sapropteryny, brak danych na temat zażywanych substytutów białka przed wprowadzeniem sapropteryny.
<i>Thimm 2013</i> [236]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Trefz 2009</i> [237]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy leczeni z wykorzystaniem sapropteryny lub placebo, jednocześnie wszyscy chorzy mieli przestrzegać diety ograniczającej spożycie Phe, w 3 tygodniu chorzy mogli rozpocząć suplementacją Phe w postaci 2 produktów: Non-fat Dry Milk firmy Carnation lub Just Whites firmy Deb El.
<i>Tsakiris 2002</i> [238]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Van Calcar 2009</i> [239]	Niewłaściwa populacja	W momencie rozpoczęcia badania wszyscy chorzy w wieku powyżej 10 lat.
<i>Van Gool 2000</i> [240]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Van Rijn 2003</i> [241]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Van Rijn 2011</i> [242]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano PKU-1 mix®.
<i>Van Zutphen 2007</i> [243]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Vieira 2015</i> [244]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Vilaseca 2010a</i> [245]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Vilaseca 2010b</i> [246]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Vugteveen 2011</i> [247]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Walkowiak 2013</i> [248]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Weigel 2008</i> [249]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w grupie A podawano SHS p-am 2® oraz SHS p-am 3®, natomiast w grupie B nie wskazano zażywanych substytutów białka.
<i>White 2002</i> [250]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zastosowanej diety eliminacyjnej.
<i>Yalaz 2006</i> [251]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka.
<i>Zimmermann 2012</i> [252]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych na temat zażywanych substytutów białka. Wskazano jedynie przykładowy dzień diety, gdzie podano zastosowanie środka niskobiałkowego, niskofenyloalaninowego Loprofin®

12.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 41.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 42.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 43.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska

– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 44.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

13. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja hiperfenyloalaninemii wynikająca z defektu PAH.....	18
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia fenyloketonurii.....	26
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	33
Tabela 4. Charakterystyka środka spożywczego PKU Gel®.....	41
Tabela 5. Szczegółowy skład środka spożywczego PKU Gel®	42
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów dla diety eliminacyjnej PKU Gel®	50
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	59
Tabela 8 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	63
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	70
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy	74
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Gokmen-Ozel 2011</i> oraz <i>MacDonald 2001</i>.....	77
Tabela 12. Czas potrzebny do przyjęcia produktu	83
Tabela 13. Ocena dotycząca postaci i wygody stosowania produktu.....	85
Tabela 14. Ocena dotycząca postaci stosowania produktu	85
Tabela 15. Ocena tekstury, smaku i objętości produktu PKU Gel® według dzieci chorych na PKU	86
Tabela 16. Zalety stosowania produktu PKU Gel® wskazane przez rodziców dzieci chorych na PKU	87
Tabela 17. Parametry opisujące spożywanie wieczornych posiłków	88

Tabela 18. Ocena stresu opiekuna związanego z podawaniem produktu	89
Tabela 19. Ilość spożywanego produktu PKU Gel®	90
Tabela 20. Kontrola stężenia Phe we krwi	91
Tabela 21. Kontrola stężenia Phe we krwi	91
Tabela 22. Parametry biochemiczne	92
Tabela 23. Parametry dotyczące spożycia energii i składników odżywczych.....	93
Tabela 24. Zalecane dzienne spożycie składników odżywczych	94
Tabela 25. Spadek masy ciała.....	95
Tabela 26. Zmiana masy ciała.....	95
Tabela 27. Ocena wzrostu.....	96
Tabela 28. Odpowiedzi rodziców na pytanie 1 dotyczące wieku dziecka	108
Tabela 29. Odpowiedzi rodziców na pytanie 2 dotyczące zalecanej przez lekarza lub dietetyka dawki białka z preparatu	110
Tabela 30. Odpowiedzi rodziców na pytanie 3 dotyczące dziennego spożycia części diety eliminacyjnej zalecanej przez lekarza	112
Tabela 31. Odpowiedzi rodziców na pytanie 4 dotyczące przyczyn spożywania diety w ilości mniejszej niż 100%	114
Tabela 32. Odpowiedzi rodziców na pytanie 5 dotyczące ilości czasu spędzanego przy podawaniu preparatu w ciągu dnia lub przy podawaniu pojedynczej dawki preparatu	118
Tabela 33. Odpowiedzi rodziców na pytanie 6 dotyczące stosowanych przez dzieci preparatów.....	120
Tabela 34. Odpowiedzi rodziców na pytanie 7 dotyczące marnowanej części stosowanego preparatu/stosowanych preparatów.....	124

Tabela 35. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań...</i>	136
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	138
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	139
Tabela 38. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	141
Tabela 39. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	146
Tabela 40. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	148
Tabela 41. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	156
Tabela 42. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	156
Tabela 43. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	156
Tabela 44. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	157

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I61

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II68

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii, Warszawa 2012
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
3. Anastasoae V., Kurzius L., Forbes P., Waisbren S., Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria, *Mol Genet Metab* 2008, 95 (1-2):17-20
4. Cabalska B., Nowaczewska I., Duczyńska N. i in., *Twenty-five years experience with newborn screening for phenylketonuria (PKU) in Poland*, Warszawa 1993
5. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
6. Giżewska M., <http://www.shs.com.pl/abc-fenyloketonurii/o-chorobie/dziedziczenie-fenyloketonurii/> (data dostępu 15.04.2016 r.)
7. Główny Inspektorat Sanitarny, *Rejestr Produktów*, <http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj/cGt1IGdlbA/nazwa.postac.propozycja.jakosc.podmiot.producent.wynik.ssspz.uwagi2> (data dostępu: 20.04.2016 r.)
8. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik demograficzny 2015*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> (data dostępu: 15.04.2016 r.)
9. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
10. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
11. Iwańczak F, Śmigiel R., *Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci*, *Gastroenterologia Polska* 2004, (11) 4: 375-383
12. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
13. Jarocho wicz S., Mazur A., *Fenyloketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie*, *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007, 1: 76-90

14. Jarosz M., *Zalecenia zdrowego żywienia w schorzeniach układu krążenia, układu oddechowego, narządu ruchu, psychosomatycznych i onkologicznych. Opracowanie przygotowane na zamówienie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, Instytut Żywności i Żywienia 2012*
15. Kowalczyk M., Małkiewicz M., Głowacka A., *Analiza kliniczna. Dieta eliminacyjna PKU Cooler[®] w fenyloketonurii*, wersja 1.0, Warszawa 2013
16. Mazurczak T., Żekanowski C., Nowacka M., i in. *Zasady diagnostyki molekularnej dziedzicznej hiperfenyloalaninemii. Charakterystyka molekularna zmian w genach kodujących hydrolazę fenyloalaninową oraz syntazę tetrahydrobiopterynową w populacji polskiej*, Warszawa 2000
17. Ministerstwo Zdrowia, *Departament Polityki Zdrowotnej, Program polityki zdrowotnej pt. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2009-2014*, Warszawa 2009
18. National Institutes of Health, *Fenyloketonuria - badania przesiewowe oraz leczenie. Aktualne (2000) stanowisko ekspertów National Institutes of Health*, <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=11509> (data dostępu 14.04.2016 r.)
19. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.*
20. Opis środka spożywczego PKU Gel[®], http://www.vitafloweb.com/wp-content/uploads/2015/10/L0060_DC2_UK_0615-PKU-GEL-WEB.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
21. Opis środka spożywczego Easiphen[®], <http://www.shs-nutrition.com/images/uploads/easiphen-product.pdf> (data dostępu 14.04.2016 r.)
22. Opis środka spożywczego Lophlex[®], <http://nutrition.nutricia.com/images/uploads/lophlex-powder-product.pdf> (data dostępu 14.04.2016 r.)
23. Opis środka spożywczego Milupa PKU 1[®], http://www.milupa-metabolics.com/clipart/File/pdf_eng/product_manual/pku/pku1_eng.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
24. Opis środka spożywczego Milupa PKU 1 Mix[®], http://www.milupa-metabolics.com/clipart/File/pdf_eng/product_manual/pku/pku1-mix_eng.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
25. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2 Mix[®], http://www.milupa-metabolics.com/clipart/File/pdf_eng/product_manual/pku/pku2-mix_eng.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)

-
26. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2[®] Prima[®], http://www.milupa-metabolics.com/clipart/File/pdf_eng/product_manual/pku/pku2-prima_eng.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
 27. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2 Secunda[®], http://www.milupa-metabolics.com/clipart/File/pdf_eng/product_manual/pku/pku%202-secunda_eng.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
 28. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2 Shake[®] http://www.milupa-metabolics.com/clipart/File/pdf_eng/product_manual/pku/pku2-shakes_strawberry_choco_eng.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
 29. Opis środka spożywczego Minaplex[®], <http://nutrition.nutricia.com/images/uploads/Minaphlex.pdf> (data dostępu: 25.11.2015 r.)
 30. Opis środka spożywczego Phenyl-Free 1[®], <https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-1> (data dostępu 14.04.2016 r.)
 31. Opis środka spożywczego PKU Cooler[®] 10, 15, 20, http://www.vitaflousa.com/wp-content/uploads/2013/11/PKU-Cooler-System-A5-12200-USA_Feb.-2013.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
 32. Opis środka spożywczego PKU Express[®] 15, 20, http://www.vitaflousa.com/wp-content/uploads/2013/11/PKU-express_data.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
 33. Opis środka spożywczego PKU Lophlex LQ[®], <http://nutrition.nutricia.com/images/uploads/lophlex-lq-product.pdf> (data dostępu 25.11.2015 r.) (data dostępu 14.04.2016 r.)
 34. Opis środka spożywczego XP Analog LCP[®], http://nutrition.nutricia.com/images/uploads/XP_Analog_LCP.pdf (data dostępu 14.04.2016 r.)
 35. Opis środka spożywczego XP Maxamum[®], http://nutrition.nutricia.com/images/uploads/XP_Maxamum.pdf (data dostępu: 25.11.2015 r.) (data dostępu 14.04.2016 r.)
 36. Ostalska-Nowicka D., Borski K. i in., *Matczyna fenyloketonuria*, Przegląd Pediatriczny 2003, 33 (4): 273-276
 37. Prawidłowy wzrost i waga dziecka w 1 roku życia, <http://male-dziecko.wieszjak.polki.pl/rozwoj-malego-dziecka/219282,Prawidlowy-wzrost-i-waga-dziecka-w-pierwszym-roku-zycia.html> (data dostępu 14.04.2016 r.)
-

38. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu 20.04.2016 r.)
39. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu (data dostępu 18.04.2016 r.)
40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
41. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
42. Walter J.H., White F.J., Hall S.K., i in., *How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?*, Lancet 2002, 6;360(9326): 55-7

Wytyczne i rekomendacje

43. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 72/2013 z dnia 25 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxtripitanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenyloketonuria – defekt syntezy bioptryn*, 2013, 1-5
44. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 76/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Cooler[®] we wskazaniu: dieta eliminacyjna w Fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży*, 2013, 1-9
45. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 77/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Express we wskazaniu: dieta eliminacyjna w Fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży*, 2013, 1-10

-
46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 55/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie hiperfenyloalaninemii (HPA) u pacjentów z wrodzonym niedoborem tetrahydrobiopteryny (BH4), jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego*, 2011, 1-7
47. American College of Medical Genetics and Genomics, *Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline*, Genetics in Medicine 2014, 16 (2): 188-200
48. l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, *Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines*, Archives de pediatrie 2005, 12: 594-601
49. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Positive Recommendations made by the PBAC in September 2001*, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-sep-2001> (data dostępu: 24.04.2016 r.)
50. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *November 2010 PBAC Meeting – Positive Recommendations*, <http://pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/pbac-outcomes-nov-2010-positive-recommendations.pdf> (data dostępu: 24. 04.2016 r.)
51. Sendecka E., Cabalska B., *Standardy postępowania i leczenia fenyloketonurii*, Medycyna Wieku Rozwojowego 2001, V (1): 77-94
52. The National Institutes of Health, *Consensus Development Conference on Phenylketonuria (PKU): Screening and Management*, 2000, 1-111
53. The National Institutes of Health, *NIH Consensus Statement on Phenylketonuria*, American Family Physician 2001, 63 (7): 1430-1432
54. The National Society for Phenylketonuria (United Kingdom) Limited, *Management of Phenylketonuria*, London 2014

Badania włączone do analizy:

55. Gokmen-Ozel H., Ferguson C., Evans S. i in., *Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU?*, Molecular Genetics and Metabolism 2011, 104: 64-67
-

56. MacDonald A., Rylance G., Asplin D., Hall S. K., *PKU Gel[®]: a new protein substitute*, NSPKU, 2-4 march 2001, 28th Annual Conference of NSPKU. Programme Information and Abstracts

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap

57. Al Hafid N., Christodoulou J., *Phenylketonuria: a review of current and future treatments*, *Transl Pediatr.* 2015 Oct; 4 (4): 304-17
58. Albrecht J., Garbade S. F., Burgard P., *Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009, 33 (3): 414-421
59. Anderson P. J., Leuzzi V., *White matter pathology in phenylketonuria*, *Mol Genet Metab.* 2010, 99 Suppl 1: 3-9
60. Bone A., Kuehl A. K., Angelino A. F., *A neuropsychiatric perspective of phenylketonuria I: overview of phenylketonuria and its neuropsychiatric sequelae*, *Psychosomatics.* 2012, 53 (6): 517-23
61. Chang P. N., Gray R. M., O'Brien L. L., *Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria*, *European Journal of Pediatrics* 2000, Supplement. 159 (2): 96-99
62. Christ S. E., Huijbregts S. C., de Sonnevile L. M., White D. A., *Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms*, *Mol Genet Metab.* 2010, 99 Suppl 1: 22-32
63. Cleary M., Trefz F., Muntau A. C. i in., *Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: A review of possible relationships with outcomes*, *Molecular Genetics and Metabolism* 2013, 110 (4): 418-423
64. Crossley L. H., Anderson P. J., *Neuropsychological functioning in early-treated phenylketonuria - A review*, *Annales Nestle.* 2010, 68 (2): 78-88
65. Decsi T., Fekete K., *Essential fatty acids and their longer-chain metabolites in phenylketonuria: A systematic review*, *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2011, Conference: 11th European Nutrition Conference, FENS 2011 Madrid Spain. Conference Start: 20111026 Conference End: 20111029. Conference Publication: (var.pagings). 58 (pp 294-295)
66. Demirdas S., Coakley K. E., Bisschop P. H. i in., *Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis*, *Orphanet J Rare Dis.* 2015, 10 (17)
67. Dokoupil K., Gokmen-Ozel H., Lammardo A. M. i in., *Optimising growth in phenylketonuria: current state of the clinical evidence base*, *Clin Nutr.* 2012, 31(1):16-21

-
68. Eavri R., Lorberboum-Galski H., *Novel approaches to the therapy of phenylketonuria*, *Annales Nestle*. 2010, 68 (2): 70-77
 69. Enns G. M., Koch R., Brumm V. i in., *Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence*, *Mol Genet Metab*. 2010, 101(2-3): 99-109
 70. Enns G., Koch R., Brumm V. i in., *Revisiting suboptimal outcomes of diet-treated PKU patients*, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009, Conference: 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism San Diego, CA United States, Conference Publication: (var.pagings). 98 (1-2): 29
 71. Gajewska J., Ambroszkiewicz J., Chelchowska M., Laskowska-Klita T., *[Effects of elimination diets on bone metabolism in children and adolescents with phenylketonuria, galactosemia and celiac disease]*, *Medycyna wieku rozwojowego* 2013, 16 (1): 61-69
 72. Giovannini M., Verduci E., Salvatici E. i in., *Phenylketonuria: nutritional advances and challenges*, *Nutr Metab (Lond)*. 2012, 9 (1): 7
 73. Gropman A. L., *Patterns of Brain Injury in Inborn Errors of Metabolism*, *Seminars in Pediatric Neurology* 2012, 19 (4): 203-210
 74. Kochhar J. S., Chan S. Y., Ong P. S., Kang L., *Clinical therapeutics for phenylketonuria*, *Drug Deliv Transl Res*. 2012, 2 (4): 223-37
 75. MacLeod E. L., Ney D. M., *Nutritional management of phenylketonuria*, *Annales Nestle*. 2010, 68 (2): 58-69
 76. Ney D.M., Blank R. D., Hansen K. E., *Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria*, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014, 17 (1): 61-8
 77. Poustie V. J., Rutherford P., *Dietary interventions for phenylketonuria*, *Cochrane Database Syst Rev*. 2000, (2): CD001304
 78. Poustie V. J., Wildgoose J., *Dietary interventions for phenylketonuria*, *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010, (1): CD001304
 79. Robert M., Rocha J. C., van Rijn M. i in., *Micronutrient status in phenylketonuria*, *Mol Genet Metab*. 2013, 110 Suppl: 6-17
 80. Rutherford P., Poustie V. J., *Protein substitute for children and adults with phenylketonuria*, *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, (4): CD004731
 81. Smith I., Knowles J., *Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review*, *Eur J Pediatr*. 2000, 159 Suppl 2: 89-93
 82. Stevenson M., McNaughton N., *A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?*, *Brain Research Bulletin*. 2013, 99: 63-83
-

-
83. Strisciuglio P., Concolino D., *New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU), Metabolites*. 2014, 4 (4):1007-17
 84. Van der Vaart T., Overwater I. E., Oostenbrink R. i in., *Treatment of Cognitive Deficits in Genetic Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials of Diet and Drug Treatments*, JAMA Neurol. 2015, 72 (9):1052-60
 85. Van Spronsen F. J., *Phenylketonuria: a 21st century perspective*, Nat Rev Endocrinol. 2010, 6 (9): 509-14
 86. Waisbren S. E., Noel K., Fahrback K. i in., *Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis*, Mol Genet Metab. 2007, 92 (1-2): 63-70
 87. Yi S. H., Singh R. H., *Protein substitute for children and adults with phenylketonuria*, Cochrane Database Syst Rev. 2015, 2: CD004731
 88. Yi S., Singh R. H., *Protein substitute for children and adults with phenylketonuria*, Cochrane Database Syst Rev. 2008, (4): CD004731

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap

89. Abdel-Salam A. M., Effat L. K., *Preparation and evaluation of a novel therapeutic dairy-based drink for phenylketonuria*, N Am J Med Sci. 2010, 2 (2): 66-70
 90. Acosta P. B., Yannicelli S., Singh R. i in., *Intake and blood levels of fatty acids in treated patients with phenylketonuria*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001, 33 (3): 253-9
 91. Acosta P. B., Yannicelli S., Singh R. i in., *Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy*, J Am Diet Assoc. 2003, 103 (9): 1167-73
 92. Acosta P. B., Yannicelli S., Singh R. H. i in., *Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy assessed by transferrin receptors*, Genet Med. 2004, 6 (2): 96-101
 93. Agostoni C., Harvie A., McCulloch D. L. i in., *A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria*, Dev Med Child Neurol. 2006, 48 (3): 207-12
 94. Agostoni C., Massetto N., Biasucci G. i in., *Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia*, Journal of Pediatrics. 2000, 137 (4): 504-509
 95. Aguiar A., Ahring K., Almeida M. F. i in., *Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach*, Mol Genet Metab. 2015, 115 (1): 17-22
-

-
96. Ahring K., Bélanger-Quintana A., Dokoupil K. i in., *Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres*, Eur J Clin Nutr. 2011, 65 (2): 275-8
97. Alaei M., Asadzadeh-Totonchi G., Gachkar L., Farivar S., *Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria*, Iran J Pediatr. 2011, 21 (3): 379-84
98. Albersen M., Bonthuis M., de Roos N.M. i in., *Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage*, Journal of inherited metabolic disease 2010, 33: 283-288
99. Aldámiz-Echevarría L., Bueno M. A., Couce M. L. i in., *Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients*, Clin Nutr. 2014, 33 (4): 702-17
100. Aldámiz-Echevarría L., Bueno M. A., Couce M. L. i in., *6R-tetrahydrobiopterin treated PKU patients below 4 years of age: Physical outcomes, nutrition and genotype*, Mol Genet Metab. 2015, 115 (1): 10-6
101. Aldámiz-Echevarría L., Bueno M. A., Couce M. L. i in., *Tetrahydrobiopterin therapy vs phenylalanine-restricted diet: impact on growth in PKU*, Mol Genet Metab. 2013, 109 (4): 331-8
102. Alves M. R. A., Starling A. L. P., Kanufre V. C., *Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil*, Jornal de Pediatria 2012, 88 (5): 396-400
103. Artuch R., Colomé C., Sierra C. i in., *A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients*, Clin Biochem. 2004, 37 (3): 198-203
104. Artuch R., Colomé C., Vilaseca M. A. i in., *Plasma phenylalanine is associated with decreased serum ubiquinone-10 concentrations in phenylketonuria*, J Inherit Metab Dis. 2001, 24 (3): 359-66
105. Banich M. T., Passarotti A. M., White D. A. i in., *Interhemispheric interaction during childhood: II. Children with early-treated phenylketonuria*, Dev Neuropsychol. 2000, 18 (1): 53-71
106. Banta-Wright S. A., Shelton K. C., Lowe N. D. i in., *Breast-feeding success among infants with phenylketonuria*, J Pediatr Nurs. 2012, 27 (4): 319-27
107. Barretto J. R., Silva L. R., Leite M. E. i in., *Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil*, Nutr Res. 2008, 28 (3): 208-11
108. Belanger-Quintana A., Martínez-Pardo M., *Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study*, Mol Genet Metab. 2011, 104 (4): 480-4
109. Bilginsoy C., Waitzman N., Leonard C. O., Ernst S. L., *Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families*, J Inherit Metab Dis. 2005, 28 (5): 639-49
-

-
110. Bosch A. M., Burlina A., Cunningham A. i in., *Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries*, Orphanet J Rare Dis. 2015, 10: 80
111. Brak autora, *A multicentre study to evaluate and compare the nutritional adequacy of XP Analog and Lofenalac in the dietary management of infants with phenylketonuria (PKU) [abstract]*, <https://www.yumpu.com/en/document/view/20057773/xp-analog-and-xp-analog-lcp-nutricia-metabolic-partners/7> (data dostępu: 23.11.2015 r.)
112. Calcar S. C., MacLeod E. L., Gleason S. T. i in., *Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids*, American journal of clinical nutrition 2009, 89 (4): 1068-77
113. Capistrano-Estrada S., Padilla C. D., *Hyperphenylalaninemia in the Philippines*, Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003, 34 Suppl 3: 182-4
114. Cappelletti S., Cotugno G., Goffredo B. M. i in., *Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria*, J Dev Behav Pediatr. 2013, 34 (6): 392-8
115. Cazzorla C., Cegolon L., Burlina A. P. i in., *Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria*, BMC Public Health. 2014, 14: 1243
116. Christ S. E., Steiner R. D., Grange D. K. i in., *Inhibitory control in children with phenylketonuria*, Dev Neuropsychol. 2006, 30 (3): 845-64
117. Cleary M. A., Feillet F., White F.J. i in., *Randomised controlled trial of essential fatty acid supplementation in phenylketonuria*, Eur J Clin Nutr. 2006, 60 (7): 915-20
118. Cochrane B., Schwahn B., Galloway P. i in., *A questionnaire survey on the usage of low protein staple foods by people with phenylketonuria in Scotland*, J Hum Nutr Diet. 2014, 27 (6): 533-41
119. Colome C., Artuch R., Sierra C. i in., *Plasma thiols and their determinants in phenylketonuria*, European Journal of Clinical Nutrition 2003, 57 (8): 964-968
120. Colomé C., Artuch R., Lambruschini N., *Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment?*, Clin Biochem. 2001, 34 (5): 373-6
121. Colomé C., Artuch R., Vilaseca M. A. i in., *Lipophilic antioxidants in patients with phenylketonuria*, Am J Clin Nutr. 2003, 77 (1): 185-8
122. Cotugno G., Nicolò R., Cappelletti S. i in., *Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria*, Acta Paediatr. 2011, 100 (8): 1144-9
123. Couce M. L., Guler I., Anca-Couce A. i in., *New insights in growth of phenylketonuric patients*, Eur J Pediatr. 2015, 174 (5): 651-9
-

-
124. Crujeiras V., Aldámiz-Echevarría L., Dalmau J. i in., *Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia*, Mol Genet Metab. 2015, 115 (4): 145-50
125. De Groot M. J., Hoeksma M., Van Rijn M. i in., *Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients*, Molecular Genetics and Metabolism 2012, 105 (4): 566-570
126. De Sonneville L. M., Huijbregts S. C., Licht R. i in., *Pre-attentive processing in children with early and continuously-treated PKU. Effects of concurrent Phe level and lifetime dietary control*, J Inherit Metab Dis. 2011, 34 (4): 953-62
127. De Sonneville L. M., Huijbregts S. C., Van Spronsen F. J. i in., *Event-related potential correlates of selective processing in early- and continuously-treated children with phenylketonuria: effects of concurrent phenylalanine level and dietary control*, Mol Genet Metab. 2010, 99 Suppl 1: 10-7
128. Demirdas S., Maurice-Stam H., Boelen C. C. i in., *Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study*, Mol Genet Metab. 2013, 110 Suppl: 49-56
129. Deon M., Sitta A., Faverzani J. L. i in., *Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients*, Int J Dev Neurosci. 2015, 47(Pt B): 259-265
130. Dobbelaere D., Michaud L., Debrabander A. i in., *Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria*, J Inherit Metab Dis. 2003, 26 (1): 1-11
131. Doggrell S. A., *Is sapropterin treatment suitable for all subjects with phenylketonuria?*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2008, 9 (1): 145-147
132. Doulgeraki A., Skarpalezou A., Theodosiadou A. i in., *Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia*, Int J Endocrinol Metab. 2014, 12 (3)
133. Evans S., Daly A., MacDonald J. i in., *The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge*, Ann Nutr Metab. 2014, 65 (1): 42-8
134. Gassio R., Artuch R., Vilaseca M. A. i in., *Cognitive Functions and the Antioxidant System in Phenylketonuric Patients*, Neuropsychology 2008, 22 (4): 426-431
135. Gassió R., Artuch R., Vilaseca M. A. i in., *Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population*, Dev Med Child Neurol. 2005, 47 (7): 443-8
-

-
136. Gassió R., Fusté E., López-Sala A. i in., *School performance in early and continuously treated phenylketonuria*, *Pediatr Neurol.* 2005, 33 (4): 267-71
137. Geiger K.E., Koeller D.M., Harding C.O. i in., *Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food-based diets*, *Nutrition Research* 2016, 36 (1) (pp 101-108)
138. Giovannini M., Riva E., Salvatici E. i in., *Randomized controlled trial of a protein substitute with prolonged release on the protein status of children with phenylketonuria*, *J Am Coll Nutr.* 2014, 33 (2): 103-10
139. Gokmen-Ozel H., MacDonald A., Daly A. i in., *Long-term efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria*, *J Hum Nutr Diet.* 2009, 22 (5): 422-7
140. Gokmen-Ozel H., MacDonald A., Daly A. i in., *Long term efficacy of 'ready to drink' protein substitute in PKU*, *Molecular Genetics and Metabolism* 2009,. Conference: 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism San Diego, CA United States. Conference Start: 20090829 Conference End: 20090902. Conference Publication: (var.pagings). 98 (1-2): 20
141. González M. J., Gutiérrez A. P., Gassió R. i in., *Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a follow-up unit*, *Mol Genet Metab.* 2011, 104 Suppl: 73-9
142. Griffiths P. V., Demellweek C., Fay N. i in., *Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria*, *Arch Dis Child.* 2000, 82 (3): 209-15
143. Hoeksma M., Van Rijn M., Verkerk P. H. i in., *The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria*, *J Inherit Metab Dis.* 2005, 28 (6): 845-54
144. Hood A., Antenor-Dorsey J. A., Rutlin J. i in., *Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria*, *Mol Genet Metab.* 2015, 114 (1): 19-24
145. Hood A., Grange D. K., Christ S. E. i in., *Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria*, *Mol Genet Metab.* 2014, 111 (4): 445-51
146. Htun P., Nee J., Ploeckinger U. i in., *Fish-Free Diet in Patients with Phenylketonuria Is Not Associated with Early Atherosclerotic Changes and Enhanced Platelet Activation*, *PLoS One.* 2015, 10 (8): e0135930
147. Huemer M., Födinger M., Bodamer O. A. i in., *Total homocysteine, B-vitamins and genetic polymorphisms in patients with classical phenylketonuria*, *Mol Genet Metab.* 2008, 94 (1): 46-51
-

-
148. Huemer M., Huemer C., Möslinger D. i in., *Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature*, J Inherit Metab Dis. 2007, 30 (5): 694-9
149. Huemer M., Simma B., Mayr D. i in., *Free asymmetric dimethylarginine (ADMA) is low in children and adolescents with classical phenylketonuria (PKU)*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2012, 35 (5): 817-821
150. Huijbregts S., De Sonnevile L., Licht R. i in., *Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria*, Dev Neuropsychol. 2002, 22 (2): 481-99
151. Huijbregts S. C., De Sonnevile L. M., Licht R. i in., *Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population*, J Inherit Metab Dis. 2002, 25(6): 419-30
152. Huijbregts S. C., De Sonnevile L. M., Licht R. i in., *Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations*, Neuropsychologia. 2002, 40 (1): 7-15
153. Ievers-Landis C. E., Hoff A. L., Brez C. i in., *Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers*, J Dev Behav Pediatr. 2005, 26 (3): 186-93
154. Illsinger S., Lucke T., Meyer U. i in., *Branched chain amino acids as a parameter for catabolism in treated phenylketonuria*, Amino Acids 2005, 28 (1): 45-50
155. Jahja R., Huijbregts S. C., De Sonnevile L. M. i in., *Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study*, Mol Genet Metab. 2013, 110 Suppl: 57-61
156. Kanufre V. C., Soares R. D., Alves M. R. i in., *Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria*, J Pediatr (Rio J). 2015, 91 (1): 98-103
157. Kanufre V. C., Starling A. L., Leão E. i in., *Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria*, J Pediatr (Rio J). 2007, 83 (5): 447-52
158. Keil S., Anjema K., Van Spronsen F. J. i in., *Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study*, Pediatrics. 2013, 131 (6): e1881-8
159. Knerr I., Blessing H., Seyferth S. i in., *Evaluation of plasma trace element and mineral status in children and adolescents with phenylketonuria using data from inductively-coupled-plasma atomic emission and mass spectrometric analysis*, Ann Nutr Metab. 2013, 63 (1-2): 168-73
160. Koch R., Burton B., Hoganson G. i in., *Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study*, J Inherit Metab Dis. 2002, 25 (5): 333-46
-

-
161. Koletzko B., Sauerwald T., Demmelmair H. i in., *Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial*, J Inherit Metab Dis. 2007, 30 (3): 326-32
162. Koletzko B., Beblo S., Demmelmair H. i in., *Does dietary DHA improve neural function in children? Observations in phenylketonuria*, Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2009, 81 (2-3): 159-164
163. Koura H. M., Zaki S. M., Ismail N.A. i in., *Relationship between biochemical bone markers and bone mineral density in patients with phenylketonuria under restricted diet*, Iranian Journal of Pediatrics 2014, 24 (1): 23-28
164. Koura H. M., Abdallah Ismail N., Kamel A. F. i in., *A long-term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy*, Arch Med Sci. 2011, 7 (3): 493-500
165. Lage S., Bueno M., Andrade F. i in., *Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density*, J Inherit Metab Dis. 2010, 33 Suppl 3: 363-71
166. Lamônica D. A., Stump M. V., Pedro K. P. i in., *Breastfeeding follow-up in the treatment of children with phenylketonuria*, J Soc Bras Fonoaudiol. 2012, 24 (4): 386-9
167. Landolt M. A., Nuoffer J. M., Steinmann B., Superti-Furga A., *Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal*, J Pediatr. 2002, 140 (5): 516-21
168. LaVoie S. M., Harding C. O., Gillingham M. B., *Normal fatty acid concentrations in young children with phenylketonuria*, Topics in Clinical Nutrition 2009, 24 (4): 333-340
169. Levy H. L., Milanowski A., Chakrapani A., *Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study*, Lancet 2007, 370 (9586): 504-510
170. MacDonald A., Chakrapani A., Hendriksz C. i in., *Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need?*, Arch Dis Child. 2006, 91 (7): 588-93
171. MacDonald A., Cochrane B., Wopereis H., Loveridge N., *Specific prebiotics in a formula for infants with Phenylketonuria*, Mol Genet Metab. 2011, 104 Suppl: 55-9
172. MacDonald A., Ferguson C., Rylance G. i in., *Are tablets a practical source of protein substitute in phenylketonuria?*, Arch Dis Child. 2003, 88 (4): 327-9
173. MacDonald A., Lilburn M., Cochrane B. i in., *A new, low-volume protein substitute for teenagers and adults with phenylketonuria*, J Inherit Metab Dis. 2004, 27 (2): 127-35
174. MacDonald A., Lilburn M., Davies P. i in., *'Ready to drink' protein substitute is easier is for people with phenylketonuria*, J Inherit Metab Dis. 2006, 29 (4): 526-31
-

-
175. Macdonald A., Nanuwa K., Parkes L., *Retrospective, observational data collection of the treatment of phenylketonuria in the UK, and associated clinical and health outcomes*, Curr Med Res Opin. 2011, 27 (6): 1211-22
176. MacDonald A., Rylance G., Davies P. i in., *Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study*, J Inherit Metab Dis. 2003, 26 (4):3 19-26
177. MacDonald A., Daly A., Chakrapani A., Rylance G. i in., *What is the ideal dose of protein substitute in PKU?* [abstract], SHS Inborn Error Review Series (dietary Management of Inborn Errors of Metabolic Disease) 2004, 14 Suppl 1: 23
178. MacDonald A., Daly A., Chakrapani A. i in., *What is the ideal dose of protein substitute in PKU?* [abstract], SHS Inborn Error Review Series (dietary Management of Metabolic Disease) 2003, 13 Suppl 2: 15
179. MacDonald A., Lilburn M., Daly A. i in., *Does ready to drink protein substitute improve compliance in PKU* [abstract], Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 42nd Annual Symposium 2005, 27 (2): 41
180. MacDonald A., Evans S., Daly A. i in., *Tolerance and acceptability of a new ready to use novel protein substitute developed for older infants and young children*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2011, Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2011 Geneva Switzerland, Conference Publication: (var.pagings). 34: 247
181. MacDonald A., Rylance G., Davies P. i in., *Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2003. 26 (4): 327-338
182. MacDonald R. A., *A new infant PKU protein substitute with prebiotics: Impact on gastrointestinal microflora*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2010, Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Istanbul Turkey, Conference Publication: (var.pagings). 33: 109
183. MacLeod E. L., Clayton M. K., Van Calcar S. C., Ney D.M., *Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria.*, Molecular Genetics and Metabolism 2010. 100 (4): 303-308
184. Mancini P. C., Durrant J. D., Starling A. L., Iório M. C., *Children with phenylketonuria treated early: basic audiological and electrophysiological evaluation*, Ear Hear. 2013, 34 (2): 236-44
-

-
185. Mazzola P.N., Nalin T., Castro K. i in., *Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients*, Molecular Genetics and Metabolism Reports 2016, 6 (pp 16-20)
186. Mendes A. B., Martins F. F., Cruz W. M. i in., *Bone development in children and adolescents with PKU*, J Inherit Metab Dis. 2012, 35 (3): 425-30
187. Mikoluc B., Motkowski R., Amilkiewicz J. i in., *Realization of nutrition recommendations and the serum lipid profile in children with PKU in Poland*, Pediaatria Polska 2009, 84 (3): 217-223
188. Mirás A., Bóveda M. D., Leis M. R. i in., *Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients*, Mol Genet Metab. 2013, 108 (3): 149-54
189. Muntau A. C., Rogoff D., Zschocke J., *Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria aged less than 4 years old: Results from the SPARK study, a phase IIIb, multicentre, open-label, randomized, controlled study*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2014, Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2014 Innsbruck Austria, Conference Publication: (var.pagings). 37 (1 SUPPL. 1): 69
190. Mutze U., Beblo S., Kortz L. i in., *Metabolomics of dietary fatty acid restriction in patients with phenylketonuria*, PLoS ONE 2012, 7 (8): e43021
191. Nazi S., Rohani F., Sajedi F. i in., *Motor development skills of 1- to 4-year-old Iranian children with early treated phenylketonuria*, JIMD Rep. 2014, 12: 85-9
192. Ormazabal A., Vilaseca M. A., Perez-Duenas B. i in., *Platelet serotonin concentrations in PKU patients under dietary control and tetrahydrobiopterin treatment*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2005, 28 (6): 863-870
193. Pérez-Dueñas B., Cambra F. J., Vilaseca M. A. i in., *New approach to osteopenia in phenylketonuric patients*, Acta Paediatr. 2002, 91 (8): 899-904
194. Pérez-Dueñas B., Valls-Solé J., Fernández-Alvarez E. i in., *Characterization of tremor in phenylketonuric patients*, J Neurol. 2005, 252 (11): 1328-34
195. Pfaendner N. H., Reuner G., Pietz J. i in., *MR imaging-based volumetry in patients with early-treated phenylketonuria*, AJNR Am J Neuroradiol. 2005, 26 (7): 1681-5
196. Podeshakked B., Shemer-Meir L., Harmelin A. i in., *Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study*, Mol Genet Metab. 2013, 110 Suppl: 66-70
197. Procházková D., Jarkovský J., Haňková Z. i in., *Long-term treatment for hyperphenylalaninemia and phenylketonuria: a risk for nutritional vitamin B12 deficiency?*, J Pediatr Endocrinol Metab. 2015, 28(11-12):1327-32
-

-
198. Regnault A., Burlina A., Cunningham A. i in., *Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires*, Orphanet J Rare Dis. 2015, 10: 59
199. Rocha J. C., Van Spronsen F. J., Almeida M. F. i in., *Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition*, Mol Genet Metab. 2013, 110 Suppl: 40-3
200. Rocha J. C., Van Spronsen F. J., Almeida M. F. i in., *Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome*, Mol Genet Metab. 2012, 107 (4): 659-63
201. Rohde C., Thiele A.G., Och U., *Effect of dietary regime on metabolic control in phenylketonuria: Is exact calculation of phenylalanine intake really necessary?*, Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015, 5 (pp 36-41)
202. Rohde C., Mütze U., Weigel J. F. i in., *Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control*, Eur J Clin Nutr. 2012, 66 (5): 633-8
203. Rohde C., Von Teeffelen-Heithoff A., Thiele A. G. i in., *PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies*, Eur J Clin Nutr. 2014, 68 (1): 119-24
204. Rohde C., Mutze U., Schulz S. i in., *Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up*, European Journal of Clinical Nutrition 2014, 68 (3): 401-3
205. Rohr F. J., Munier A. W., Levy H. L., *Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria*, J Inherit Metab Dis. 2001, 24 (6): 623-30
206. Rose H. J., White F., Macdonald A. i in., *Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets*, J Hum Nutr Diet. 2005, 18 (5): 395-400
207. Sanlier N., Bakirel A. N., Yassibas E. i in., *Determination of anthropometric measurements and nutritional status of children with Phenylketonuria*, HealthMED.2012, 6 (2): 632-639
208. Schindeler S., Ghosh-Jerath S., Thompson S. i in., *The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study*, Mol Genet Metab. 2007, 91 (1): 48-54
209. Schulpis K. H., Kariyannis C., Papassotiriou I., *Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria*, Clinical Biochemistry 2004, 37 (1): 76-79
210. Schulpis K. H., Bartzeliotou A., Tsakiris S. i in., *Serum paraoxonase/arylesterase activities in phenylketonuric patients on diet*, Eur J Clin Nutr. 2007, 61 (6): 803-8
-

-
211. Schulpis K. H., Kalogerakou M., Gioni V. i in., *Glutamine, ornithine, citrulline and arginine levels in children with phenylketonuria: The diet effect*, Clin Biochem. 2011, 44 (10-11): 821-5
212. Schulpis K. H., Karakonstantakis T., Bartzeliotou A. i in., *The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet*, Clin Nutr. 2004, 23 (3): 401-7
213. Schulpis K. H., Karikas G. A., Papakonstantinou E., *Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet*, Acta Paediatr. 2002, 91 (8): 905-9
214. Schulpis K. H., Papakonstantinou E. D., Tzamouranis J., *Plasma leptin concentrations in phenylketonuric patients*, Horm Res. 2000, 53 (1): 32-5
215. Schulpis K. H., Papassotiriou I., Tsakiris S. i in., *Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors*, Metabolism 2005, 54 (10): 1350-5
216. Schulpis K. H., Papassotiriou I., Vounatsou M. i in., *Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation*, J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89 (8): 3983-7
217. Schulpis K. H., Papastamataki M., Stamou H. i in., *The effect of diet on total antioxidant status, ceruloplasmin, transferrin and ferritin serum levels in phenylketonuric children*, Acta Paediatr. 2010, 99 (10):1565-70
218. Schulpis K. H., Tsakiris S., Karikas G. A. i in., *Effect of diet on plasma total antioxidant status in phenylketonuric patients*, Eur J Clin Nutr. 2003, 57 (2): 383-7
219. Schulpis K. H., Tsakiris S., Traeger-Synodinos J., Papassotiriou I., *Low total antioxidant status is implicated with high 8-hydroxy-2-deoxyguanosine serum concentrations in phenylketonuria*, Clin Biochem. 2005, 38 (3): 239-42
220. Sener R. N., *Diffusion MRI findings in phenylketonuria*, European Radiology 2003, 13 (Suppl. 4): L226-L229
221. Sharman R., Sullivan K. A., Jones T. i in., *Executive functioning of 4 children with hyperphenylalaninemia from childhood to adolescence*, Pediatrics. 2015, 135 (4): e1072-4
222. Sievers E., Arpe T., Schleyerbach U., Schaub J., *Molybdenum supplementation in phenylketonuria diets: adequate in early infancy?*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000, 31 (1): 57-62
-

-
223. Sitta A., Barschak A. G., Deon M. i in., *L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients*, Cell Mol Neurobiol. 2009, 29 (2): 211-8
224. Sitta A., Barschak A. G., Deon M. i in., *Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients*, Metab Brain Dis. 2006, 21 (4): 287-96
225. Sitta A., Vanzin C. S., Biancini G. B. i in., *Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients*, Cellular and Molecular Neurobiology 2011, 31 (3): 429-436
226. Sonnevile L. M., Huijbregts S. C., Licht R. i in., *Pre-attentive processing in children with early and continuously-treated PKU. Effects of concurrent Phe level and lifetime dietary control*, Journal of inherited metabolic disease 2011, 34 (4): 953-62
227. Starostecka E., Lange A., Malek M. i in., *Bone mineral density (BMD) in phenylketonuric (PKU) children aged 6-8 years on low phenylalanine diet [abstract]*, Journal of inherited metabolic disease 2003, 26 (Suppl 2): 23
228. Stemerink B. A., Kalverboer A. F., Van der Meere J. J. i in., *Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria*, J Inherit Metab Dis. 2000, 23 (6): 548-62
229. Stølen L. H., Lilje R., Jørgensen J. V. i in., *High dietary folic Acid and high plasma folate in children and adults with phenylketonuria*, JIMD Rep. 2014, 13: 83-90
230. Sweeney A. L., Netting M. J., Ketteridge D. B., Fletcher J. M., *22 years of breastfeeding in PKU in South Australia*, Molecular Genetics and Metabolism 2009, Conference: 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism San Diego, CA United States. Conference Start: 20090829 Conference End: 20090902. Conference Publication: (var.pagings) 98 (1-2): 16
231. Sweeney A. L., Roberts R. M., Fletcher J. M., *Dietary protein counting as an alternative way of maintaining metabolic control in phenylketonuria*, JIMD Rep. 2012, 3: 131-9
232. Sweeney A. L., Coxon R., Fletcher J. M., *Simpler PKU dietary management - better outcomes [abstract]*, SHS Inborn Error Review Series (dietary Management of Inborn Errors of Metabolic Disease) 2004, 14 (Suppl 1): 29
233. Sweeney A. L., Coxon R., Fletcher J. M., *Improving dietary management for phenylketonuria [abstract]*, Journal of inherited metabolic disease 2003, 26 (Suppl 2): 205
234. Tavil B., Sivri H. S. K., Coskun T. i in., *Haematological findings in children with inborn errors of metabolism*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2006, 29 (5): 607-611
235. Thiele A. G., Rohde C., Mutze U. i in., *The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply*, Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2015, 4: 62-67
-

-
236. Thimm E., Schmidt L. E., Heldt K., Spiekerkoetter U., *Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents*, J Inher Metab Dis. 2013, 36 (5): 767-72
237. Trefz F. K., Burton B. K., Longo N. i in., *Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study*, Journal of pediatrics 2009, 154 (5): 700-7
238. Tsakiris S., Schulpis K. H., Tjamouranis J. i in., *Reduced acetylcholinesterase activity in erythrocyte membranes from patients with phenylketonuria*, Clin Biochem. 2002, 35 (8): 615-9
239. Van Calcar S. C., MacLeod E. L., Gleason S. T. i in., *Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids*, Am J Clin Nutr. 2009, 89 (4):1068-77
240. Van Gool C. J. A. W., Van Houwelingen A. C., Hornstra G., *The essential fatty acid status in phenylketonuria patients under treatment*, Journal of Nutritional Biochemistry 2000, 11 (11-12): 543-547
241. Van Rijn M., Bekhof J., Dijkstra T. i in., *A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria*, Eur J Pediatr. 2003, 162 (5): 323-6
242. Van Rijn M., Hoeksma M., Sauer P. J. J. i in., *Diurnal variations in blood phenylalanine of PKU infants under different feeding regimes*, Molecular Genetics and Metabolism 2011, 104 Suppl.: 68-72
243. VanZutphen K., Packman W., Sporri L. i in., *Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria*, Clin Genet. 2007, 72 (1): 13-8
244. Vieira T.A., Nalin T., Krug B.C. i in., *Adherence to treatment of phenylketonuria: A study in Southern Brazilian patients*, Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2015, (January-December) (pp 1-7)
245. Vilaseca M. A., Lambruschini N., Gómez-López L. i in., *Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence*, Nutr Hosp. 2010, 25 (1): 60-6
246. Vilaseca M. A., Lambruschini N., Gómez-López L. i in., *Long-chain polyunsaturated fatty acid status in phenylketonuric patients treated with tetrahydrobiopterin*, Clin Biochem. 2010, 43 (4-5): 411-5
247. Vugteveen I., Hoeksma M., Monsen A. L. i in., *Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages*, Mol Genet Metab. 2011, 102 (1): 13-7
-

-
248. Walkowiak J., Cofta S., Mozrzyimas R. i in., *Phenylketonuria is not a risk factor for gut mucosa inflammation: A preliminary observation*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2013, 17 (22): 3056-3059
249. Weigel C., Kiener C., Meier N. i in., *Carnitine status in early-treated children, adolescents and young adults with phenylketonuria on low phenylalanine diets*, Ann Nutr Metab. 2008, 53 (2): 91-5
250. White D. A., Nortz M. J., Mandernach T. i in., *Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria*, J Int Neuropsychol Soc. 2002, 8 (1): 1-11
251. Yalaz K., Vanli L., Yilmaz E. i in., *Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases*, J Child Neurol. 2006, 21 (11): 987-90
252. Zimmermann M., Jacobs P., Fingerhut R. i in., *Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis*, Mol Genet Metab. 2012, 106 (3): 264-8
-