



IGNORANTIA NOCET

Preparat PKU Sphere[®] (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywnościowego) w fenylketonurii

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestle Polska S.A.

Warszawa, 31.10.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 31 października 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.17.2018.KMu.JM.KP.ALW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 25 czerwca 2018 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola obliczeń ⊗ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych ⊗ Opis wyboru komparatorów ⊗ Opis interwencji ⊗ Opis komparatorów ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych ⊗ Opis interwencji ⊗ Opis wytycznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji finansowych ⊗ Kontrola merytoryczna

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

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	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny – fenylketonuria	12
3.1. Definicja i klasyfikacja	12
3.2. Etiologia i patogenezę	13
3.3. Rozpoznawanie.....	14
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.5. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	19
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	21
3.6.1. Wytyczne kliniczne	21
3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu	35
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	41
3.7. Populacja docelowa	42
4. Interwencja – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere®	43
4.1. Charakterystyka badanej interwencji	43
4.1. Skład badanej interwencji.....	44
4.2. Inne właściwości preparatu	47

5. Komparatory	49
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	49
5.2. Opis komparatorów	53
6. Efekty zdrowotne	61
7. Rodzaj i jakość dowodów	63
8. Kierunki analiz	64
8.1. Analiza kliniczna.....	64
8.2. Analiza ekonomiczna	69
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	70
9. Załączniki	72
9.1. Wyniki ankiety wśród rodziców dzieci chorych na fenylketonurię.....	72
9.2. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy.....	74
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	74
10. Spis tabel	76
11. Spis rysunków	76
13. Bibliografia	77

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> – amerykańskie kolegium ds. genetyki i genomik
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
α-TE	ang. <i>α-tocopherol equivalent</i> – równoważnik α-tokoferolu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
BH4	ang. <i>tetrahydrobiopterin</i> – tetrahydrobiopteryna
cGMP	ang. <i>casein glycomacropeptide</i> – glikomakropeptyd kazeinowy
DHA	ang. <i>docosahexaenoic acid</i> – kwas dokozaheksaenowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESPKU	ang. <i>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria</i> – Europejskie Stowarzyszenie na rzecz Fenyloketonurii i Chorób Pokrewnych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
GDA	ang. <i>Guideline Daily Amount</i> – wskazane dzienne spożycie
GMP	ang. <i>glycomacropeptide</i> – glikomakropeptyd
GPP	ang. <i>good practice point</i> – stanowisko wydane na podstawie opinii ekspertów
HPA	ang. <i>hyperphenylalaninemia</i> – hiperfenyloalaninemia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IL-17	ang. <i>interleukin 17</i> – interleukina 17
IQ	ang. <i>intelligence quotient</i> – iloraz inteligencji
LNAA	ang. <i>large neutral amino acids</i> – duże aminokwasy obojętne
MCV	ang. <i>mean corpuscular volume</i> – średnia objętość krwinki czerwonej
MS/MS	ang. <i>tandem mass spectrometry</i> – tandemowa spektrometria mas
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowe Instytuty Zdrowia
NSPKU	ang. <i>National Society for Phenylketonuria</i> – brytyjskie towarzystwo na rzecz fenyloketonurii
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAH	ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i> – hydroksylaza fenyloalaniny
PAL	ang. <i>phenylalanine ammonia lyase</i> – amoniakoliaza fenyloalaninowa
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> – wykaz leków refundowanych w Australii

Skrót	Rozwinięcie
PEG	polietylenoglikol
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenylalanina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenylketonuria
PKU-QoL	ang. <i>phenylketonuria-specific Quality-of-Life questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na fenylketonurię
PS	przeгляд systematyczny
PTH	ang. <i>parathyroid hormone</i> – parathormon
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RE	ang. <i>Retinol equivalent</i> – równoważnik retinolu
SERC/GMDI	ang. <i>Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative/Genetic Metabolic Dietitians International</i> – południowo-wschodnie regionalne stowarzyszenie badań przesiewowych noworodków oraz genetyki / międzynarodowe stowarzyszenie dietetyków zajmujących się genetycznymi chorobami metabolicznymi
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzypaństwowa Sieć Wytucznych
Śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
TNF-α	ang. tumor necrosis factor alpha – czynnik martwicy nowotworu alfa
Tyr	ang. <i>tyrosine</i> – tyrozyna
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia

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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚsspŻ) PKU Sphere® stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
 - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-

WYNIKI

Problem zdrowotny

Fenylketonuria spowodowana jest obecnością autosomalnych, recesywnych mutacji w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie hydroksylazy fenylalaniny, enzymu biorącego udział w metabolizmie fenylalaniny. Powstające nieaktywne formy enzymu prowadzą do sytuacji, w której fenylalanina nie jest skutecznie metabolizowana do aminokwasu tyrozyny, co prowadzi do zwiększenia stężenia fenylalaniny we krwi (hiperfenylalaninemia). Objawami nieleczonej choroby są pogłębiające się zaburzenia neurologiczne, znacznego stopnia upośledzenie rozwoju umysłowego i psychoruchowego.

Aktualne postępowanie medyczne

Kluczową metodą leczenia fenylketonurii jest dieta niskofenylalaninową, której podstawą jest przyjmowanie białkozastępczych preparatów nisko- lub bezfenylalaninowych. Klasa syntetycznych diet eliminacyjnych jest obecnie jedyną refundowaną opcją terapeutyczną dostępną w celu leczenia chorych na fenylketonurię.

Populacja docelowa

Populację docelową dla PKU Sphere® są osoby od 4. roku życia, chorujące na fenylketonurię.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie ŚsspŻ PKU Sphere® przeznaczony do stosowania równocześnie z dietą o ubogiej podaży Phe. Jest to produkt naturalny, o wysokiej biodostępności, który dostarcza białko w postaci mieszanki glikomakropeptydu kazeinowego (cGMP) i wolnych L-aminokwasów.

Komparator

Komparatorami dla PKU Sphere® stosowanego we wnioskowanym wskazaniu jest klasa syntetycznych diet eliminacyjnych (białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe) stosowane w aktualnej praktyce klinicznej oraz refundowane ze środków publicznych, tj.: Easiphen®, Lophlex®, Milupa PKU 2 Mix®, Milupa PKU 2 Prima®, Milupa PKU 2 Secunda®, Milupa PKU 2 Shake®, Milupa PKU 3®, Milupa PKU 3 Advanta®, Milupa PKU 3 Tempora®, Phenyl-Free 1®, Phenyl-Free 2®, Phenyl-Free 2HP®, PKU Anamix junior®, PKU Cooler 10®.

PKU Cooler 15®, PKU Cooler 20®, PKU Express 15®, PKU Express 20®, PKU Gel®, PKU Lophlex LQ®, XP Maxamum®.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, akceptowalności produktu przez chorych (w przypadku dzieci przez opiekunów), kontroli stężenia Phe we krwi, oceny parametrów dotyczących spożycia składników odżywczych (np. wartość energetyczna substytutu białka, spożycie energii, białka, tłuszczu, węglowodanów), *compliance* rozumianego jako stopień w jakim chory stosuje się do zaleceń dietetycznych wskazanych przez lekarza oraz oceny bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa PKU Sphere® względem klasy syntetycznych diet eliminacyjnych, tj. białkozastępczych preparatów nisko- lub bezfenyloalaninowych (preparatów PKU).

Jako że, PKU Sphere® jest stosunkowo nowym produktem uznano, że wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną odnalezione badania z zastosowaniem interwencji w postaci analizowanego produktu. W związku z tym, postanowiono porównać skład produktu PKU Sphere® z innym produktem zawierającym cGMP (produkt Glytactin®). Analiza porównawcza składów w przeliczeniu na 60 g białka wykazała, iż są to produkty o podobnej

zawartości Phe. Z kolei najbardziej różnią się pomiędzy sobą kalorycznością (znacznie wyższa w przypadku produktu Glytactin®), co wynika z wyższej zawartości węglowodanów i tłuszczów w porównywanym produkcie, jednak uznano, iż różnica ta nie jest istotna z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa cGMP.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla produktu PKU Sphere® dostępne jest aktualnie 1 badanie eksperymentalne, prospektywne (badanie *Daly 2017*) porównujące cGMP względem białkozastępczych preparatów bezfenyloalaninowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy u chorych na fenyloketonurię w wieku od 6 do 16 lat. Zidentyfikowano ponadto 1 badanie randomizowane typu *cross-over* (badanie *Ney 2016*) dotyczące porównania glikomakropeptydu (pochodzącego głównie z produktów Glytactin®) względem diety niskofenyloalaninowej, przeprowadzone z udziałem chorych powyżej 12 roku życia w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie.

Badania te prawdopodobnie będą stanowiły podstawę analizy klinicznej. Włączenie badania *Ney 2016* umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa cGMP również w populacji chorych dorosłych.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu PKU Sphere® w populacji docelowej, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń). Analiza zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu PKU Sphere® u chorych na PKU od 4. roku życia. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu PKU Sphere® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1], rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚsspŻ) PKU Sphere® stosowanego u osób od 4. roku życia, chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*) (ICD-10¹ E 70.0, klasyczna fenylketonuria) jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [65] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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.

¹ ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* [1] określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny – fenyloketonuria

3.1. Definicja i klasyfikacja

Fenyloketonuria to wrodzona, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny choroba metaboliczna, związana z zaburzeniami przemiany aminokwasów [23]. W wyniku mutacji genetycznej następuje nadmierne gromadzenie się fenyloalaniny (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 fenyloalaninowej (PAH, ang. *phenylalanine hydroxylase*) – enzymu, który katalizuje reakcję hydroksylacji Phe do tyrozyny (Tyr, ang. *tyrosine*). Pozostałe przypadki dotyczą defektów związanych z biosyntezą lub metabolizmem tetrahydrobiopteryny (BH₄, ang. *tetrahydrobiopterin*), czyli kofaktora tej reakcji [28].

Prawidłowe stężenie fenyloalaniny w osoczu krwi wynosi 0,6-1,2 mg/dl, natomiast stężenie powyżej 2 mg/dl (120 μmol/l) określa się mianem hiperfenyloalaninonii. W obrębie HPA spowodowanej mutacjami w genie PAH, które stanowią przyczynę występowania PKU, wymienia się 3 główne postacie kliniczne. Wyróżnia je różna aktywność PAH i różne stężenie Phe we krwi, a przez to różna tolerancja Phe w diecie i różnicowane postępowanie kliniczne.

Dodatkowo wyróżnia się czwartą grupę chorych, z nietypowymi postaciami PKU, związanymi z niedoborem BH₄, będącą zbiorem kilku jednostek chorobowych zróżnicowanych pod względem molekularnym, biochemicznym i klinicznym [23].

Przyjmuje się następującą klasyfikację stanów hiperfenyloalaninemii:

- ⊕ fenyloketonuria klasyczna o ostrym przebiegu;
- ⊕ fenyloketonuria o łagodnym przebiegu;
- ⊕ łagodna hiperfenyloalaninemia.
- ⊕ nietypowe postacie fenyloketonurii [23].

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

Tabela 1.
Klasyfikacja hiperfenyloalaninemii wynikająca z defektu PAH

Postać choroby	Aktywność PAH w biotach wątroby [% wartości prawidłowej]	Stężenie Phe w surowicy krwi przed leczeniem [μmol / 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 [23]

3.2. Etiologia i patogeneza

PKU powstaje w wyniku mutacji punktowej genu PAH, który jest odpowiedzialny za aktywność enzymu PAH, biorącego udział w metabolizmie Phe. PAH jest enzymem wątrobowym, odpowiedzialnym za katalizę konwersji Phe do Tyr przy pomocy żelaza, tlenu cząsteczkowego oraz kofaktora – BH₄. Zidentyfikowanych zostało wiele rodzajów mutacji (m.in. mutacje punktowe) i każda z nich przyczynia się do powstawania nieaktywnych form enzymu PAH [23, 24].

Wśród mutacji można wyróżnić 3 grupy, które w różnym stopniu ograniczają aktywność PAH, tj. mutacje:

- ⊕ silne;
- ⊕ pośrednie;
- ⊕ łagodne [23].

Połączenie dwóch silnych rodzajów mutacji (w dwóch allelach genu) powoduje wystąpienie klasycznej postaci PKU [23].

PKU jest chorobą dziedziczną genetycznie w sposób recesywny. Oznacza to, że dziecko musi odziedziczyć wadliwy allel od obojga rodziców, aby choroba mogła się rozwinąć [24]. Jeżeli dziecko odziedziczy tylko jeden wadliwy gen, jest zdrowym (bezobjawowym) nosicielem choroby [9].

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 [22].

3.3. Rozpoznawanie

Rozpoznanie następuje na podstawie testów przesiewowych noworodków w kierunku PKU, których wykonanie w Polsce jest obligatoryjne. Początkowo badania prowadzone były za pomocą testu Guthrie, jednak obecnie stosuje się ilościową metodę kolorymetryczną [23].

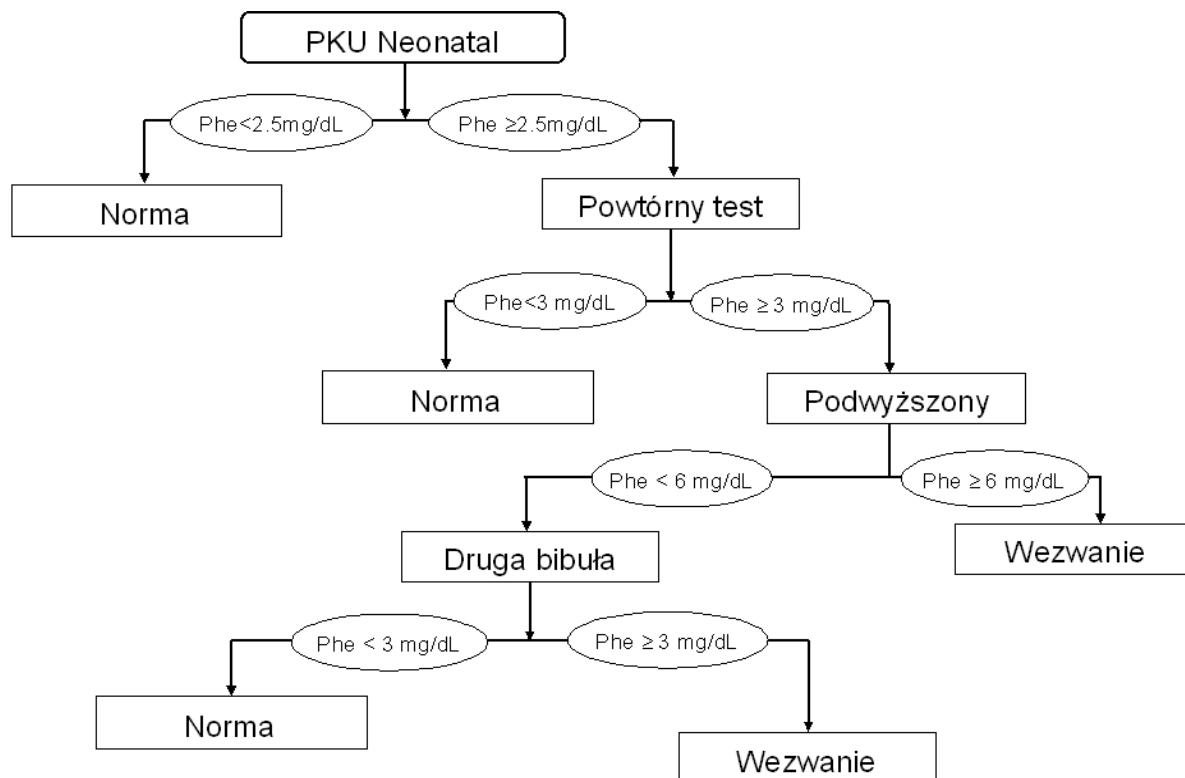
Próbkę krwi z pięty dziecka, potrzebną do przeprowadzenia testu, zaleca się pobrać po ukończeniu 48 godzin życia (w 3. dobie) [30]. W przypadku podwyższonego stężenia Phe przeprowadzana jest diagnostyka różnicowa i ustalanie jej przyczyn. Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się przy pomocy oznaczenia stężenia Phe oraz Tyr we krwi [29].

Za prawidłowe stężenie Phe uznaje się wynik poniżej 2,5 mg/dl (150 µmol/l)² [33]. W przypadku stężenia równego lub większego 2,5 mg/dl (150 µmol/l) wymagany jest powtórny test z tej samej bibuły. Stężenie poniżej 3 mg/dl (180 µmol/l) uznawane jest za prawidłowe, natomiast wynik równy lub wyższy niż 3 mg/dl (180 µmol/l) i mniejszy od 6 mg/dl (360 µmol/l) poddawany jest weryfikacji w kolejnym badaniu z drugiej bibuły. Przy stężeniu Phe utrzymującym się powyżej lub równym 3 mg/dl (180 µmol/l); oraz przy stężeniu ponad lub równym 6 mg/dl (360 µmol/l) w badaniu powtórnym z pierwszej bibuły), dziecko wzywa się do poradni chorób

² wartości wyrażone w µmol/l obliczono na podstawie założenia: 1 mg/dl [mg%]=60,54 µmol/l (zalecana dokładność: 5 µmol/l) [33]

metabolicznych na konsultację. Potwierdzenie podwyższonego stężenia jest konieczne, aby wykluczyć HPA przejściową, która może występować m.in. u wcześniaków [33].

Rysunek 1.
Badanie przesiewowe fenylketonurii



Źródło: MZ PKU 2015-2018 [29]

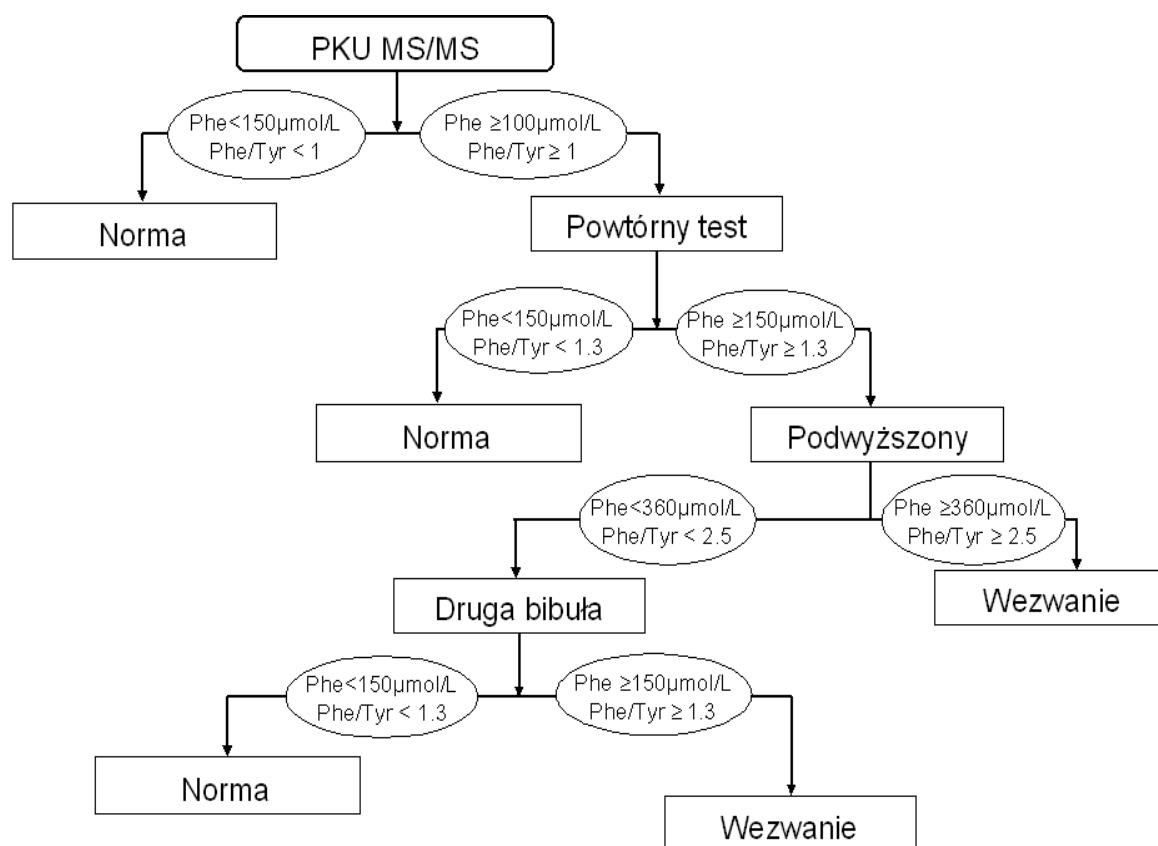
Następnie, w próbkach krwi, w których stwierdzono podwyższone stężenie Phe metodą kolorymetryczną w pierwszym badaniu przesiewowym, jako drugi stopień przesiewu wykonuje się powtórne badanie Phe w tandemowej spektrometrii mas (MS/MS, ang. *tandem mass spectrometry*) w celu oceny stosunku Phe/Tyr. Równoczesne oznaczanie Phe i Tyr zwiększa wielokrotnie selektywność (wartość predykcyjną testu przesiewowego) i umożliwia ponad 10-krotnie zmniejszenie liczby noworodków, od których jest pobierana druga próbka krwi na bibułę [29, 21].

Prawidłowe stężenie Phe powinno wynosić poniżej 150 $\mu\text{mol/l}^3$ [71], a stosunek Phe/Tyr poniżej 1. Gdy w powtórny teście stężenie Phe jest poniżej 150 $\mu\text{mol/l}$, a stosunek Phe/Tyr

³ wartość graniczna stężenia Phe we krwi jest wyższa u noworodków i wynosi <150 $\mu\text{mol/l}$, natomiast u starszych dzieci wynosi <120 $\mu\text{mol/l}$ [33]

poniżej 1,3 wynik uznawany jest za prawidłowy. Natomiast, w przypadku stężenia Phe równego lub większego od 150 $\mu\text{mol/l}$ i mniejszego od 360 $\mu\text{mol/l}$ oraz stosunku Phe/Tyr równego lub większego od 1,3 oraz niższego niż 2,5, wymagane jest powtórne badanie z wykorzystaniem kolejnej bibuły. Utrzymujące się stężenie Phe poniżej 150 $\mu\text{mol/l}$ i stosunek Phe/Tyr poniżej 1,3 uznawane są za prawidłowe. Natomiast wynik równy lub wyższy 150 $\mu\text{mol/l}$ w przypadku stężenia Phe i stosunek Phe/Tyr równy lub wyższy niż 1,8 (oraz stężenie Phe większe lub równe 360 $\mu\text{mol/l}$ oraz stosunek Phe/Tyr większy lub równy 2,5 w badaniu powtórnym na pierwszej bibule), wskazuje na konieczność wezwania dziecka do poradni chorób metabolicznych na ponowną konsultację [29].

Rysunek 2.
Powtórne badanie stężenia fenyloalaniny w celu oceny stosunku Phe/Tyr



Źródło: MZ PKU 2015-2018 [29]

Kolejny krok to diagnostyka różnicowa HPA [23]. 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 bioperyn. Ostateczne rozpoznanie może być następujące: PKU klasyczna, PKU łagodna, łagodna HPA lub nietypowa postać PKU [23, 29]. Rozróżnienie typu jest istotne ze względu

na fakt, iż łagodne formy HPA nie wymagają leczenia lub leczone są jedynie w ograniczonym zakresie [28, 29].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rozwój płodu obciążonego PKU odbywa się prawidłowo, gdyż deficyt enzymatyczny jest wyrównany wystarczająco wysoką aktywnością enzymu heterozygotycznej matki. W związku z tym dziecko chore na PKU 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 [23].

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 Tyr 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 [23].

Pierwsze objawy PKU nie poddanej leczenia manifestują się

- ⊕ nawracającymi uporczywymi wymiotami niepowodującymi zahamowania przyrostu masy ciała;
- ⊕ niecharakterystycznymi zmianami skórnymi, które mogą przypominać zmiany alergiczne lub zapalne (wypryskopodobny lub rozległy łojotokowy rumień skóry, tendencja do suchości i nadwrażliwości skóry);
- ⊕ zaburzeniami barwnikowymi: osłabiona pigmentacja (dzieci chore na PKU zwykle mają jasną karnację, są jasnowłose i jasnookie);
- ⊕ objawami neurologicznymi (zmniejszone napięcie mięśniowe, nadpobudliwość, małogłowie, drgawki, drżenie mięśniowe, zaburzenia zachowania);
- ⊕ „mysim” lub „stęchłym” zapachem spowodowanym wydalaniem kwasu ortohydroksyfenylooctowego wraz z moczem i potem (zwykle jest to pierwszy objaw, może wystąpić ok. 2. miesiąca życia);
- ⊕ stopniowo narastającym opóźnieniem rozwoju ruchowego (tempo różni się u poszczególnych chorych) [22, 23].

Następnie pojawiają się objawy takie jak pogłębiające się zaburzenia neurologiczne z napadami padaczkowymi, upośledzenia rozwoju umysłowego w znacznym stopniu (iloraz inteligencji u większości nieleczonych dzieci w wieku starszym waha się w granicach 20-40), upośledzenie rozwoju motorycznego (m.in. zaburzenia postawy, chodu, hipotonia mięśniowa, zeszywnienie stawów), zaburzenia zachowania [23].

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 oraz zachowania destruktywne [23].

Z kolei 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*);
- ⊕ hiperkinezę w postaci drżenia, miolkonii, atetozy;
- ⊕ mikrocefalię;
- ⊕ niedorozwój umysłowy;
- ⊕ niemożność chodzenia, chód atetotyczny;
- ⊕ niemożność mówienia;
- ⊕ stereotypie ruchowe (u starszych chorych);
- ⊕ wygórowane odruchy głębokie i powierzchowne;
- ⊕ zespoły spastyczne o charakterze para-, quadri, lub tetraplegii;
- ⊕ zmniejszone lub zwiększone napięcie mięśniowe [23, 29].

Rozwój fizyczny przeważnie przebiega prawidłowo, niemniej jednak istnieją charakterystyczne anomalie rozwojowe, odznaczające się w wyglądzie zewnętrznym chorego. Czasem stwierdza się niedorozwój fizyczny czy wyniszczenie organizmu. Obserwować można również duże odstępy między zębami, hipoplazję szkliwa, jak również wystającą szczękę [23].

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 Phe, jego rozwój umysłowy i fizyczny może być taki sam, jak w przypadku populacji ogólnej [30].

3.5. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Epidemiologia

HPA, a w tym PKU należą do grupy chorób rzadkich (wg EMA⁴, w Unii Europejskiej choroba uznawana jest za rzadką w przypadku, gdy zapadalność wynosi do 5:10 000 osób) [7]. Występuje we wszystkich rasach, jednak obserwuje się zróżnicowanie częstości jej występowania w obrębie poszczególnych ras i grup etnicznych oraz w odniesieniu do położenia geograficznego. PKU występuje częściej w rasie białej (kaukaskiej), azjatyckiej i wśród Żydów jemeńskich, natomiast rzadziej spotyka się tę chorobę u osób rasy czarnej i afrokarabskiej, u Żydów aszkenazyjskich oraz Hindusów. Częstość występowania PKU nie jest uzależniona od płci [23, 68].

Według danych organizacji Orphanet, częstość występowania (chorobowość) HPA na świecie w 2016 r. wyniosła 0,2 na 100 000 osób, natomiast chorobowość w PKU w Europie w 2016 r. wynosi 10 na 100 000 urodzeń [57].

Częstość występowania fenylketonurii w polskiej populacji szacuje się na około 1 na 7 000-8 000 osób [23, 29, 66].

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, liczba urodzeń żywych w 2015 r. wynosiła około 369 308 [14]. Oznacza to, że przy zapadalności 1:7 000 do 1:8 000, rocznie rodzi się w Polsce około 46-53 noworodków chorych na PKU.

⁴ EMA, ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

W celu zapobiegania ciężkim uszkodzeniom w obrębie OUN i niepełnosprawności u chorych ma PKU wprowadzono program badań przesiewowych noworodków i odpowiednio wcześniej wdraża się dietę pozbawioną Phe. Istotnym jest, iż dieta taka jest bardzo restrykcyjna, nieprzyjemna oraz często trudna do przestrzegania [5].

Czasem trudności w zakresie nawiązywania relacji społecznych, problemy emocjonalne i inne zaburzenia mogą pozostać u chorych na PKU niezauważone przez lata. Trudności w funkcjonowaniu chorych z PKU można odnieść do problemów, które pojawiają się w trakcie psychicznego i socjalnego rozwoju dzieci przewlekle chorych. Dzieci te częściej niż ich zdrowi rówieśnicy wykazują trudności w psychospołecznym przystosowaniu i mogą one ujawniać się w obszarach dotyczących funkcjonowania emocjonalnego i samooceny, adaptacji społecznej i nawiązywania kontaktów z rówieśnikami oraz w postaci problemów w osiągnięciu zamierzonych celów w przebiegu edukacji szkolnej. Należy jednocześnie pamiętać, iż w grupie dzieci dotkniętych tą samą chorobą dają się zauważyć bardzo duże różnice indywidualne w zakresie bogactwa symptomów i stopnia ich nasilenia [25].

Dorośli chorzy na PKU, u których w dzieciństwie kontrola choroby była prawidłowo prowadzona, na ogół wykazują się prawidłową inteligencją lub niewielkiego stopnia deficytem intelektualnym [26].

Kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym jest uzasadnione i większość ośrodków zaleca stosowanie terapii przez całe życie. Ponadto, ścisłe stosowanie się do zaleceń terapeutycznych w PKU ma szczególne znaczenie u kobiet w wieku reprodukcyjnym ze względu na ryzyko dla płodu [26].

Poza obciążeniem społecznym, terapia chorych na PKU związana jest z wysokim obciążeniem finansowym. Chorzy, oprócz przyjmowania specjalistycznych środków spożywczych, powinni także przestrzegać rygorystycznej diety, natomiast koszty żywności niskobiałkowej są wysokie. Ponadto chorzy powinni odbywać regularne rutynowe wizyty w specjalistycznych ośrodkach medycznych, co generuje kolejne koszty związane z ewentualną absencją w pracy chorych lub w przypadku dzieci – ich opiekunów [3].

Zasadnicze kłopoty związane z zaburzeniami psychospołecznymi chorych, dostępnością i kosztami leczenia dietetycznego, trudnością w przygotowywaniu urozmaiconych posiłków,

głodem oraz odmową przyjmowania preparatu leczniczego przez dzieci mają istotny wpływ na jakość życia chorych oraz, w przypadku dzieci chorych na PKU, również ich opiekunów [67].

W przeciwieństwie do syntetycznych mieszanek aminokwasów, GMP ma właściwości funkcjonalne odpowiednie do produkcji żywności, w tym dobrą stabilność cieplną i rozpuszczalność w kwasach. Dzięki temu uzyskane produkty zawierające GMP cechują się lepszym smakiem i stanowią urozmaicenie diety ubogiej w Phe. Ponadto, naturalne białka, takie jak GMP, wykazują mniejszą szybkość absorpcji i cechuje je lepsze wykorzystanie białka przez ludzki organizm w porównaniu z mieszankami zawierającymi pojedyncze aminokwasy, które tylko „naśladują” całe nienaruszone białko [70].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

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

3.6.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hiperfenyloalaninemii w przebiegu fenylketonurii.

Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych dokumentów, zdecydowano o uwzględnieniu jedynie najnowszych wytycznych tj. od 2000 roku. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Instytut Matki i Dziecka opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu PKU.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
ESPKU	2017 [79]	Leczenie i rozpoznawanie PKU
SERC/GMDI	2016 [75]	Leczenie i żywienie w PKU
ACMG SERC/GMDI	2014 [76]	Leczenie i rozpoznawanie PKU Leczenie i żywienie w PKU
NSPKU	2014 [77]	Leczenie PKU
NIH	2001 [72] 2000 [73]	Leczenie i rozpoznawanie PKU Leczenie PKU

Wytyczne polskie

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
IMiD	2001 [74]	Leczenie i rozpoznawanie PKU

Wszystkie wytyczne jako kluczową metodę leczenia fenyloketonurii wymieniają **dię 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.

⁵ ESPKU, ang. *European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria* - Europejskie Stowarzyszenie na rzecz Fenyloketonurii i Chorób Pokrewnych; SERC/GMDI, ang. *Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative/Genetic Metabolic Dietitians International* – południowo-wschodnie regionalne stowarzyszenie badań przesiewowych noworodków oraz genetyki / międzynarodowe stowarzyszenie dietetyków zajmujących się genetycznymi chorobami metabolicznymi; 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; NIH, ang. *National Institutes of Health* – Narodowe Instytuty Zdrowia

⁶ Instytut Matki i Dziecka

Ponadto w wytycznych ESPKU 2017, SERC/GMDI z 2016 roku oraz ACMG i SERC/GMDI z 2014 roku wspomina się także o nowych opcjach leczenia PKU, tj.:

- ⊕ suplementacja **LNAA** (ang. *large neutral amino acids*) – dużych aminokwasów obojętnych, które mają zdolność blokowania wychwytu Phe;
- ⊕ **GMP** (ang. *glycomacropeptide*) – glikomakropeptydu, czyli naturalnego białka serwatkowego ubogiego w Phe, na bazie którego produkuje się żywność medyczną ubogą w ten aminokwas, celem zapewnienia większej różnorodności diety chorych na PKU.

Wśród nowych metod leczenia PKU, NIH w 2000 roku oraz ACMG i SERC/GMDI w 2014 roku podają także **amoniakoliazę fenyloalaninową** (PAL, ang. *phenylalanine ammonia lyase*), w nowszych wytycznych w postaci sprzężonej z polietylenoglikolem (PEG), jako nową opcję terapeutyczną, będącą aktualnie w 3. fazie badań klinicznych.

Dodatkowo, ESPKU w roku 2017, SERC/GMDI w 2016 roku oraz ACMG i SERC/GMDI w 2014 roku wymieniają sapropterynę jako kolejną opcję w leczeniu PKU. U chorych niezdolnych do stosowania restrykcyjnej diety i spożycia żywności medycznej, terapia sapropteryną może spowodować obniżenie stężenia Phe we krwi bez konieczności dodatkowej modyfikacji diety.

Organizacje są zgodne co do tego, że dietę należy rozpocząć jak najszybciej, a badania przesiewowe w kierunku PKU 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 360 do 910 $\mu\text{mol/l}$ (w Polsce do 900 $\mu\text{mol/l}$). 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.

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

Tabela 2.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HPA w przebiegu PKU

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
ESPKU 2017	Ogólne zalecenia	W celu utrzymania odpowiedniego stężenia Phe we krwi, chorzy z niedoborem PAH mogą być zaklasyfikowani jako nie wymagający leczenia, wymagający zastosowania diety, wymagający zastosowania BH4 lub wymagający zastosowania zarówno diety, jak i BH4.
	Dieta	Każde 4 tygodnie opóźnienia wprowadzenia diety niskofenyloalaninowej powoduje spadek IQ ⁷ o 4 punkty. Aby leczenie było skuteczne należy rozpocząć je nie później niż 10 dni po urodzeniu. [✓]
		Wskazaniem do leczenia dietetycznego jest stężenie Phe we krwi powyżej 360 µmol/l [D]
		Czas trwania leczenia jest zależny od osiąganego przy braku leczenia stężenia Phe we krwi: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przy stężeniach w zakresie 360-600 µmol/l, pod warunkiem, że stężenie nie przekroczy 600 µmol/l, leczenie można zakończyć w wieku 12 lat [D]; ⊕ u kobiet osiągających stężenia powyżej 360 µmol/l, leczenie polegające na obniżeniu tego stężenia poniżej 360 µmol/l jest konieczne w okresie ciąży i jej planowania; ⊕ przy stężeniu powyżej 600 µmol/l zaleca się leczenie dietetyczne przez całe życie, mimo jego uciążliwości dla pacjenta. [C]
		Białkozastępcze preparaty lub substytuty są niezbędne w leczeniu PKU, aby zapobiegać niedoborom białkowym i w optymalizacji kontroli metabolicznej. Preparaty te są zazwyczaj sporządzane na bazie pozbawionych Phe L-aminokwasów lub rzadziej glikomakropeptydu (GMP).
		GMP i LNAA są obecnie stosowane w niektórych krajach, jednakże ich bezpieczeństwo i skuteczność wymaga dalszej oceny. W związku z tym aktualnie nie było możliwości przedstawienia stanowiska odnośnie praktyki klinicznej dotyczącej suplementacji z zastosowaniem LNAA lub zastosowania GMP. LNAA nie powinno być przyjmowane u dzieci poniżej 12. r. ż. oraz podczas ciąży. [D]
		Całkowita podaż białka powinna zapewniać bezpieczny poziom zależny od wieku (FAO/WHO/UNU 2007) z dodatkową 40% podażą z suplementacji L-aminokwasów. [C/D]
		Białkozastępcze preparaty pozbawione Phe, w formie L-aminokwasów powinny być zapewnione dla każdego chorego na PKU leczonego dietą niskofenyloalaninową, przyjmującego niewystarczającą podaż białka zgodnie ze standardami FAO/WHO/UNU 2017 dla naturalnej podaży białka [B/C] Białkozastępcze preparaty pozbawione Phe powinny być przyjmowane w równych porcjach co najmniej 3 razy dziennie. [B/C]

⁷ IQ, ang. *intelligence quotient* – iloraz inteligencji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		<p>Chorzy powinni móc wybrać odpowiedni dla nich białkozastępczy preparat pozbawiony Phe. [B/C]</p> <p>Dieta niskofenyloalaninowa powinna zawierać nie więcej niż 50 mg Phe na 100 g suchej masy produktu.</p> <p>Warzywa i owoce (z wyłączeniem ziemniaków) zawierające poniżej 75 mg Phe na 100 g produktu nie powinny znacząco wpływać na stężenie Phe we krwi, wobec czego mogą być wykorzystywane w codziennej diecie bez ograniczeń. [B/C]</p>
	Dopuszczalne stężenie Phe	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dzieci do 12. r.ż. – 120-360 μmol/l [B]; ⊕ dzieci > 12 r.ż. i dorośli – 120-600 μmol/l [D]; ⊕ kobiety w ciąży i planujące ciążę – 120-360 μmol/l [B].
	Badania kontrolne	<p>Wszyscy dorośli chorzy na PKU powinni przez całe życie podlegać badaniom kontrolnym w specjalistycznych centrach metabolicznych, ze względu na specyficzne czynniki ryzyka jakie mogą się u nich pojawić. [C]</p> <p>Coroczny przegląd żywieniowy jest wymagany dla każdego pacjenta, który jest na przepisanej diecie niskofenyloalaninowej lub ogranicza spożycie wysokobiałkowych potraw. Przegląd ten powinien zawierać badanie kliniczne z pomiarami antropometrycznymi (masa ciała, wzrost, BMI), badania laboratoryjne (stężenia aminokwasów, homocysteiny, kwasu metylomalonowego, hemoglobiny, MCV⁸ i ferrytyny w osoczu) oraz jeśli istnieje wskazanie kliniczne również badanie laboratoryjne stężeń mikroelementów (witamin i minerałów) oraz hormonów (PTH, ang. <i>parathyroid hormone</i> – parathormon). [C]</p> <p>Ocena podaży składników odżywczych powinna być przeprowadzona raz w roku. Szczególna uwaga powinna być poświęcona chorym, którzy mają trudności z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, nie przyjmują produktów białkozastępczych bezfenyloalaninowych lub chorym z podwyższonym ryzykiem niedoborów żywieniowych. [C]</p> <p>Badania kliniczne jakim powinien podlegać chory oraz ich częstość jest zależna od wieku chorego. Dodatkowo wyróżniono badania kontrolne konieczne do przeprowadzania u kobiet w okresie ciąży.</p> <p>Chorzy poniżej 12 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wizyta u lekarza specjalisty co każde 2 miesiące w wieku 0-1 lat oraz 2 razy w roku w wieku 1-12 lat pod warunkiem dobrej klinicznej i metabolicznej kontroli choroby [✓]; ⊕ ocena żywieniowa, badania antropometryczne oraz ocena niedoborów Phe i innych składników odżywczych powinna być dokonana podczas każdej z wizyt u lekarza specjalisty; ⊕ badania stężenia Phe we krwi powinny być dokonywane każdego tygodnia w wieku 0-1 lat oraz co dwa tygodnie w wieku 1-12 lat [✓]; ⊕ badanie stężenia aminokwasów w osoczu raz w roku;

⁸ MCV, ang. *mean corpuscular volume* – średnia objętość krwinki czerwonej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ badanie stężenia homocysteiny lub kwasu metylomalonowego lub obu, hemoglobiny, MCV i ferrytyny w osoczu oraz jeśli istnieje wskazanie kliniczne również badanie laboratoryjne stężeń mikroelementów (witamin i minerałów) oraz hormonów (PTH) raz w roku; ⊕ ocena funkcji poznawczych raz w roku; ⊕ ocena lub rozmowa na temat funkcjonowania psychospołecznego podczas wizyty u lekarza specjalisty [B]; ⊕ rozmowa na temat HrQoL raz w roku oraz jednorazowa ocena za pomocą kwestionariusza PKU-QoL. [D]; ⊕ Ocena lub rozmowa na temat problemów z adaptacją co roku [✓]. <p>Chorzy pomiędzy 12 a 18 rokiem życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wizyta u lekarza specjalisty dwa razy w roku; [✓] ⊕ ocena żywieniowa, badania antropometryczne oraz ocena niedoborów Phe i innych składników odżywczych powinna być dokonana podczas każdej z wizyt u lekarza specjalisty; ⊕ badania stężenia Phe we krwi powinny być dokonywane co miesiąc; [✓] ⊕ badanie stężenia aminokwasów w osoczu raz w roku; ⊕ badanie stężenia homocysteiny lub kwasu metylomalonowego lub obu, hemoglobiny, MCV i ferrytyny w osoczu oraz jeśli istnieje wskazanie kliniczne również badanie laboratoryjne stężeń mikroelementów (witamin i minerałów) oraz hormonów (PTH) raz w roku; ⊕ wykonanie badania BMD i powtórzenie go za rok, jeśli wynik był nieprawidłowy. Jeżeli wynik kolejnego badania będzie ponownie niski, ale stabilny nie jest konieczne dalsze powtarzanie badania; [✓] ⊕ w wieku 12 lat należy ocenić funkcje neuropoznawcze, na które wpływ mogło mieć toksyczne działanie Phe. Należy ocenić IQ, percepcję, wyobraźnię przestrzenną, funkcje poznawcze i motoryczne. W przypadku wystąpienia czynników ryzyka (tj. nieprawidłowe stężenie Phe we krwi, problemy w szkole lub pracy, brak postępu w szkole przez 6 miesięcy, niepokój rodziny chorego, chorego lub lekarzy) należy wykonać dodatkowe testy neuropoznawcze. [✓]; ⊕ w wieku 12 lat należy wykonać przesiewowe badanie dotyczące problemów z adaptacją. [✓] ⊕ ocena lub rozmowa na temat problemów z adaptacją co roku [✓]; ⊕ ocena funkcji poznawczych oraz badania przesiewowe w wieku 12 lat raz w roku; ⊕ ocena lub rozmowa na temat funkcjonowania psychospołecznego podczas wizyty u lekarza specjalisty [B]; ⊕ rozmowa na temat HRQoL raz w roku oraz jednorazowa ocena za pomocą kwestionariusza PKU-QoL. [D]. <p>Chorzy powyżej 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wizyta u lekarza specjalisty raz w roku [✓]; ⊕ ocena żywieniowa, badania antropometryczne oraz ocena niedoborów Phe i innych składników odżywczych powinna być dokonana raz na 12-24 miesiące; ⊕ badania stężenia Phe we krwi powinny być dokonywane co miesiąc [✓]; ⊕ badanie stężenia aminokwasów w osoczu raz w roku;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ badanie stężenia homocysteiny lub kwasu metylomalonowego lub obu, hemoglobiny, MCV i ferrytyny w osoczu oraz jeśli istnieje wskazanie kliniczne również badanie laboratoryjne stężeń mikroelementów (witamin i minerałów) oraz hormonów (PTH) raz w roku; ⊕ w wieku 18 lat należy ocenić funkcje neuropoznawcze, na które wpływ mogło mieć toksyczne działanie Phe. Należy ocenić IQ, percepcję, wyobraźnię przestrzenną, funkcje poznawcze i motoryczne. W przypadku wystąpienia czynników ryzyka (tj. nieprawidłowe stężenie Phe we krwi, problemy w szkole lub pracy, brak postępu w szkole przez 6 miesięcy, niepokój rodziny chorego, chorego lub lekarzy) należy wykonać dodatkowe testy neuropoznawcze. [✓]; ⊕ ocena funkcji poznawczych raz w roku oraz badania przesiewowe w wieku 18 lat; ⊕ badanie neurologiczne raz w roku; ⊕ ocena lub rozmowa na temat funkcjonowania psychospołecznego podczas wizyty u lekarza specjalisty [B]; ⊕ rozmowa na temat HRQoL raz w roku oraz jednorazowa ocena za pomocą kwestionariusza PKU-QoL [D]. <p>Kobiety ciężarne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wizyta u lekarza specjalisty raz w każdym trymestrze ciąży [✓]; ⊕ ocena żywieniowa oraz pomiar masy ciała powinny być dokonane podczas każdej wizyty u lekarza specjalisty; ⊕ badania stężenia Phe we krwi powinny być dokonywane przed zajściem w ciążę co tydzień oraz dwa razy w tygodniu podczas ciąży [✓]; ⊕ przed zajściem w ciążę oraz na początku ciąży badanie morfologii krwi, stężenia kwasu foliowego, witaminy B₁₂, homocysteiny lub kwasu metylomalonowego lub obu, hemoglobiny, ferrytyny oraz aminokwasów w osoczu [C/D]; ⊕ USG w 18-22 tygodniu ciąży z oceną rozwoju organów [D]; ⊕ badanie echokardiograficzne u wszystkich niemowląt poczętych przez kobiety z wysokim stężeniem Phe we krwi lub niską kontrolą metaboliczną podczas ciąży. <p>Stężenie Phe we krwi powinno być mierzone w celu monitorowania kontroli metabolicznej, gdyż jest to najbardziej istotny klinicznie biomarker [B]</p> <p>Czas pomiędzy pobraniem próbki krwi w celu zmierzenia stężenia Phe we krwi, a odebraniem wyników nie powinien być dłuższy niż 5 dni. [✓]</p> <p>U chorych poniżej 12 roku życia, jeśli ponad połowa zbadanych stężeń Phe we krwi nie zawiera się w docelowym zakresie przez okres 6 miesięcy, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zwiększyć częstość monitorowania stężenia Phe we krwi, wizyt lekarskich oraz zastosować reedukację; ⊕ podjąć konsultację psychologiczną lub interwencję opieki społecznej; ⊕ hospitalizować chorego. <p>Jeżeli wszystkie zbadane stężenia Phe we krwi nie zawierają się w docelowym zakresie przez okres 6 miesięcy oraz istnieją przesłanki o braku postępowania zgodnie z zaleceniami, należy podjąć interwencję opieki społecznej i zapewnić dziecku należytą opiekę. [✓]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
	Lek	Sapropteryna jest odpowiednia dla chorych z niedoborem enzymu hydoksylazy fenyloalaninowej oraz potwierdzoną odpowiedzią na sapropterynę. Zwiększa tolerancję na Phe i/lub pozwala na lepszą kontrolę metaboliczną. [B] Sapropteryna nie powinna być stosowana u chorych, u których stężenie Phe we krwi przekracza zalecany zakres oraz nie następuje poprawa przy zwiększaniu dawki.
SERC/GMDI 2016	Ogólne zalecenia	W celu dobrania odpowiedniej terapii PKU należy dokonać oceny klinicznej oraz potrzeb żywieniowych chorego.
	Dieta	<p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia u chorych, u których stężenie Phe wynosi powyżej 360 $\mu\text{mol/l}$ (słaba rekomendacja, imperatywne zalecenie).</p> <p>Należy stosować żywność zawierającą zalecaną ilość składników odżywczych. Gdy środek spożywczy niekompletne pokrywa zapotrzebowanie żywieniowe, należy uzupełnić podaż witamin, minerałów, źródeł energii i / lub tłuszczu z innych źródeł (słaba rekomendacja, imperatywne zalecenie).</p> <p>Zaleca się spożycie żywności medycznej przez cały dzień, w odstępach, aby umożliwić optymalne stężenia Phe we krwi i tolerancję na Phe pochodzącą z diety (silna rekomendacja, imperatywne zalecenie).</p> <p>Jeśli to możliwe, zalecane jest karmienie piersią niemowląt (średnia rekomendacja, warunkowe zalecenie).</p> <p>Dietę należy monitorować pod kątem oceny odpowiedniej ilości składników odżywczych i modyfikować w razie potrzeby (silna rekomendacja, imperatywne zalecenie).</p> <p>GMP, czyli nienaruszone białko z serwatki, który zawiera małe ilości Phe (1,8 mg/g białka), może być stosowany (przy równoczesnej suplementacji niektórych wolnych aminokwasów) jako dodatek do diety opartej na medycznych preparatach spożywczych, w celu lepszej kontroli diety.</p> <p>Terapię suplementacyjną LNAA należy rozważyć u dorosłych z chorych na PKU, którzy nie są w stanie osiągnąć kontroli metabolicznej za pomocą diety lub innego leczenia wspomagającego. Terapia LNAA nie jest zalecana do stosowania u niemowląt, małych dzieci i kobiet w ciąży lub które mogą zajść w ciążę (słaba rekomendacja, warunkowe zalecenie).</p> <p>Stosując LNAA należy zapewnić 20-30% całkowitego spożycia białka z LNAA, a pozostałe 70-80% z nienaruszonych białek z diety. Całkowite spożycie białka powinno spełniać wymagania zalecanego dziennego spożycia (0,8 g/kg/dzień). Należy monitorować spożycie białka i stężenie aminokwasów w osoczu, aby zapobiec niedoborom (słaba rekomendacja, warunkowe zalecenie).</p>
	Dopuszczalne stężenie Phe	Wszyscy chorzy przez całe życie – 120-360 $\mu\text{mol/l}$. (średnia rekomendacja, imperatywne zalecenie).
	Badania kontrolne	Badania stężenia Phe powinny być przeprowadzane 2 razy w tygodniu lub cotygodniowo u dzieci do 1. r.ż. U dzieci od 1. do 18. r.ż. cotygodniowo lub co miesiąc, a u dorosłych co miesiąc (silna rekomendacja, imperatywne zalecenie). Powinno się także przeprowadzać badania poziomu witamin i minerałów w osoczu krwi oraz innych aminokwasów (silna rekomendacja, imperatywne zalecenie).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
	Lek	Zindywidualizowane stosowanie <u>sapropteryny</u> może zapewnić poprawę stanu odżywienia, funkcji poznawczych oraz jakości życia u dzieci i dorosłych nieleczonych lub u których późno rozpoczęto leczenie, zwłaszcza gdy stężenie Phe we krwi nie może być odpowiednio kontrolowane wyłącznie za pomocą diety.
ACMG oraz SERC/GMDI 2014	Ogólne zalecenia	Zalecane jest zindywidualizowanie oraz dowolne łączenie terapii, które umożliwiają ustabilizowanie stężenia Phe we krwi u poszczególnych chorych. 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).
	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 Phe 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. GMP zawiera małe ilości Phe (2-5 mg Phe / gram białka), dlatego może zaistnieć konieczność zmniejszenia ilości Phe pochodzącej z diety w celu utrzymania stężenia Phe w zakresie tolerancji.</p> <p>LNAA proponowane są jako opcja terapeutyczna dla chorych z niedoborem PAH, ze względu na ich zdolność do blokowania wychwytu Phe z jelit i bariery krew-mózg.</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>LNAA pokrywają 25-30% całkowitego zapotrzebowania na białko, natomiast pozostałe 70-75% powinno pochodzić z białek z diety.</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 μmol/l. Często dopuszcza się karmienie piersią w połączeniu ze stosowaniem preparatów do początkowego żywienia niemowląt.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		Poziom Phe we krwi jest najważniejszym wyznacznikiem wskazującym na ewentualną potrzebę wprowadzenia zmian w przyjmowanej diecie.
	Dopuszczalne stężenie Phe	Wszyscy chorzy przez całe życie – 120-360 µmol/l. Obecnie brak dowodów wskazujących na konieczność unormowania stężenia Phe we krwi, jednakże stężenie w zakresie 60-120 µmol/l nie powinno być traktowane jako zbyt niskie, w szczególności u chorych, u których spożycie Phe nie jest surowo ograniczone.
	Badania kontrolne	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. Odpowiednie monitorowanie stężenia Phe we krwi chorych, u których spożycie Phe nie jest surowo ograniczone powinno wyeliminować wszelkie potencjalne ryzyko związane z przedłużonym niskim stężeniem Phe we krwi (<30 µmol/l). U chorych należy przeprowadzać ocenę nie tylko Phe, ale również Tyr oraz stanu odżywienia. 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.
	Lek	<u>Sapropteryna</u> jest lekiem dozwolonym do stosowania przez FDA, przydatnym w obniżaniu stężenia Phe u chorych odpowiadających na tego typu leczenie. Jednakże doświadczenie w jej stosowaniu u niemowląt i dzieci poniżej 4. r.ż. jest ograniczone. U chorych niezdolnych do stosowania restrykcyjnej diety i spożycia żywności medycznej, terapia sapropteryną może spowodować obniżenie stężenia Phe we krwi bez konieczności dodatkowej modyfikacji diety. U chorych, którzy są w stanie utrzymać stężenie Phe w zakresie terapeutycznym dzięki przestrzeganiu diety, leczenie sapropteryną może przyczynić się do możliwości większego spożycia Phe z diety, a mniej z preparatów medycznych. PEG-PAL , która w 2013 roku weszła w fazę 3. badań klinicznych, zdaje się być skuteczna w obniżaniu stężenia Phe we krwi, nawet u chorych nie stosujących restrykcyjnej diety. PAL jest bakteryjnym enzymem rozkładającym Phe do kwasu <i>trans</i> -cynamonowego. Z kolei kwas <i>trans</i> -cynamonowy i jego końcowy produkt – kwas benzoesowy, są sprzęgane z glicyną i wydalane z moczem. PEG-PAL jest podawana w codziennych iniekcjach podskórnych, a jej działanie polega na metabolizowaniu Phe we krwi przez niezależny od PAH mechanizm, co wskazuje na potencjalną skuteczność leku u wszystkich chorych z deficytem PAH. W fazie 2. badań klinicznych odnotowano u chorych występowanie reakcji immunologicznych.
NSPKU 2014	Dieta	Dieta kontrolującą spożycie Phe należy rozpocząć w momencie potwierdzenia rozpoznania, najlepiej od dnia 14., ostatecznie od dnia 17.
	Dopuszczalne stężenie Phe	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dzieci w wieku 0-5 lat – 120-360 µmol/l; ⊕ dzieci w wieku > 5 lat – 120-480 µmol/l;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		<p>⊕ dorośli – 120-700 $\mu\text{mol/l}$.</p>
NIH 2000, 2001	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, cotygodniowo lub co 2 tygodnie u dzieci w wieku szkolnym oraz co 2 tygodnie lub co miesiąc u nastolatków i dorosłych.</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>
	Dieta	<p>Metaboliczną kontrolę choroby można uzyskać w wyniku leczenia dietetycznego, które polega na stosowaniu odpowiednio przygotowanych preparatów białkozastępczych (diet eliminacyjnych oraz modyfikowanych produktów o niskiej zawartości białka), przy dostarczeniu niezbędnych ilości Phe poprzez dodanie niewielkich ilości naturalnego białka.</p> <p>U niemowląt, u których stężenie Phe wynosi powyżej 605 $\mu\text{mol/l}$ zaleca się osiągnięcie kontroli poziomu Phe we krwi do 7.-10. dnia życia.</p> <p>Niemowlęta chore na PKU mogą być karmione piersią oraz produktem niezawierającym Phe.</p> <p>Nie zaleca się przerywania diety przed 8 r. ż.</p> <p>Leczenie wysokimi dawkami Tyr, Trp, czy za pomocą lewodopy nie jest rekomendowane.</p> <p>Terapia za pomocą aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach: waliny, izoleucyny oraz leucyny jest w stanie obniżyć stężenie Phe w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ich wpływ na funkcje mózgowie jest umiarkowany. Natomiast, na podstawie wyników opublikowanych badań nie rekomenduje się ich w leczeniu PKU.</p> <p>LNAA – konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, aby określić, czy stężenie Phe w mózgu może być obniżone, a funkcje mózgu ulegną poprawie podczas stosowania długotrwałej suplementacji LNAA.</p>
	Dopuszczalne stężenie Phe	<p>⊕ dzieci w wieku do 12. r.ż. – 120-365 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl);</p> <p>⊕ chorzy > 12 r.ż. – 120-910 $\mu\text{mol/l}$ (2-15 mg/dl).</p>
	Badania kontrolne	<p>Zaleca się by badania kontrolne u dzieci do 1. r.ż. były przeprowadzane cotygodniowo, u dzieci w wieku od 1. do 12. r.ż. 2 razy w miesiącu oraz u chorych > 12. r.ż. raz w miesiącu.</p> <p>U chorych należy przeprowadzać ocenę spożycia składników odżywczych oraz stanu odżywienia.</p>
	Lek	<p>PAL może być obecnie produkowana z zastosowaniem technik rekombinacji, dzięki czemu enzym ten rozkłada Phe do nieszkodliwego metabolitu. Podejmowano już próby zastosowania PAL, jako substytutu PAH. Badania na modelach zwierzęcych z PKU wykazały, że PAL przyczyniała się do obniżenia stężenia Phe we krwi, gdy enzym ten podawano w postaci iniekcji lub doustnie w celu rozłożenia Phe w przewodzie pokarmowym. Tylko w jednym badaniu z udziałem ludzi zastosowano PAL w celu obniżenia poziomu Phe we krwi u jednego chorego z PKU na drodze metody podobnej do hemodializy. Ze względu na dużą inwazyjność, procedura ta nie może być zalecana jako rutynowe leczenie PKU.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
Wytyczne polskie		
IMiD 2001	Dieta	<p>Zastosowanie diety niskofenyloalaninowej u dzieci chorych na PKU zapobiega uszkodzeniu OUN. Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie diety w okresie noworodkowym.</p> <p>Postacie łagodnej HPA, w których występuje częściowe obniżenie aktywności PAH, a stężenia Phe we krwi chorego zwykle nie przekraczają 10 mg%, nie wymagają stosowania żadnego leczenia.</p> <p>Podstawą postępowania terapeutycznego w PKU jest:</p> <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. <p>Wskazaniem do leczenia dietetycznego jest poziom Phe we krwi > 600 μmol/l (10 mg%).</p> <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 Phe (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 Phe (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 Phe 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 Phe we krwi chorego.</p> <p>Podstawą diety są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych lub pozbawione Phe syntetyczne mieszaniny aminokwasów uzupełniane w witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe, przy czym schemat diety musi uwzględniać podstawowe zapotrzebowanie na Phe.</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>
	Dopuszczalne stężenie Phe	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dzieci do 12. r.ż. – 120-360 μmol/l (2-6 mg%); ⊕ dzieci > 12 r.ż. – 120-720 μmol/l (2-12 mg%); optymalnie <600 μmol/l (< 10 mg%); ⊕ dorośli – 120-900 μmol/l (2-15 mg%).
	Badania kontrolne	<p>Kontrola leczenia (w szpitalu) odbywa się na podstawie codziennego określania stężenia Phe z krwi pobranej na bibułę – czas wykonania jednego oznaczenia od momentu pobrania krwi do momentu otrzymania wyniku wynosi 24 godz.</p> <p>Pozytywną kontrolę biochemiczną prowadzonej diety stanowią stężenia Phe zabezpieczające przed uszkodzeniem OUN.</p> <p>Kontrola leczenia opiera się na systematycznym oznaczaniu poziomów Phe we krwi chorego.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia
		<p>Kontrola ciągła – poziomy Phe 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 Phe we krwi chorego. U chorych dorosłych oznaczenia wykonywane są raz w miesiącu.</p> <p>Kontrole okresowe (w Poradni Specjalistycznej) – 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 $\mu\text{mol/l}$, ale po włączeniu diety niskofenyloalaninowej mimo stałego podwyższania podaży Phe w diecie utrzymują się średnio w granicach 120-240 $\mu\text{mol/l}$ (2-4 mg%).</p> <p>Najlepszą metodą weryfikacji jest natomiast diagnostyka molekularna, w której identyfikacja mutacji słabej przesądza o rozpoznaniu łagodnej HPA, która nie wymaga leczenia dietetycznego.</p>

Poziom dowodów i siła rekomendacji:

ESPKU 2017:

Siła rekomendacji:

✓ –rekomendowana najlepsza praktyka medyczna w oparciu na kliniczne doświadczenie grupy rozwoju (ang. *good practice point*);

Siła rekomendacji A lub B (rekomendacje oparte na dowodach) została określona zgodnie z zasadami Szkockiej Międzyzespołowej Sieci Wytycznych (SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) [78]:

A – co najmniej jedna metaanaliza, PS lub RCT o poziomie dowodów 1+., bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej. Dowody oparte są głównie na danych badań z poziomu 1+, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;

B – pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+;

Siła rekomendacji odpowiadająca konsensusowi została opracowana zgodnie z metodyką Delphi, dla rekomendacji na poziomie C (pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++) lub D (dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+)

SERC/GMDI 2016:

Siła rekomendacji:

Słaba rekomendacja – jakość dowodów jest nieznaną lub dobrze zaprojektowane badania (klasy I, II lub III) wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia w porównaniu z innym;

Średnia rekomendacja – korzyści przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści, w przypadku negatywnej rekomendacji), ale jakość dowodów nie jest wysoka (klasy II lub III). W niektórych jasno określonych okolicznościach, rekomendacje mogą być dokonywane w oparciu o słabsze dowody, gdy wysoka jakość danych jest niemożliwa do uzyskania i przewidywane korzyści przewyższają szkody;

Silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści, w przypadku silnej negatywnej rekomendacji) oraz jakość dowodów jest wysoka (stopień I lub II). W niektórych jasno określonych okolicznościach, silne rekomendacje mogą być dokonywane w oparciu o słabsze dowody, gdy wysoka jakość danych jest niemożliwa do uzyskania i przewidywane korzyści zdecydowanie przewyższają szkody.

Zastosowanie rekomendacji:

Warunkowe – jasno określają konkretną sytuację, podczas gdy imperatywne zalecenia są szeroko stosowane do populacji docelowej, bez ograniczeń dotyczących ich słuszności;

Imperatywne – dotyczą rekomendacji, w których "wymaga się" lub "musi" lub "powinno się osiągnąć pewne cele", ale nie zawierają warunku, który ograniczyłby ich przydatność do określonych okoliczności.

ACMG 2014:

Poziom dowodów i siła rekomendacji zostały określone zgodnie z zasadami Szkołkiej Międzypaństwowej Sieci Wytucznych (SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – protokołu opartego na dowodach, mającego na celu określenie klasyfikacji zaleceń terapeutycznych na podstawie oceny literatury medycznej dotyczącej praktyki klinicznej oraz prowadzonych badań. Z wyjątkiem stosowania saproteryiny (gdzie poziom dowodów jest równy 1., a poziom rekomendacji jest klasy A wg SIGN), dostępne dowody są przede wszystkim na poziomie 3. lub 4., a wszystkie rekomendacje mają klasę C lub D. Ze względu na ograniczoną użyteczność zasad SIGN w niniejszym opracowaniu, nie przedstawiono szczegółowych ocen dowodów dla konkretnych zaleceń.

Poziom dowodów wg SIGN [78]:

1⁺⁺. – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne (PS) randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędu

1⁺ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, PS lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędu

1⁻ – metaanalizy, PS, RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu

3. – badania nieanalityczne (np. opisy przypadku/ów)

4. – opinia eksperta

Siła rekomendacji (klasyfikacja ABCD została wycofana w 2013 roku):

A – co najmniej jedna metaanaliza, PS lub RCT o poziomie dowodów 1⁺⁺., bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej. Dowody oparte są głównie na danych badań z poziomu 1⁺, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników

C – dowody obejmują dane z badań na poziomie 2⁺., mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dane z badań z poziomu 2⁺⁺.

D – poziom dowodów 3. lub 4. lub ekstrapolowane dane z badań z poziomu 2⁺.

3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu

3.6.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu hiperfenyloalaninemii u dorosłych i dzieci w każdym wieku, chorujących na fenylketonurię. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty, przy czym nie odnaleziono żadnego dokumentu dotyczącego ocenianej technologii, tj. PKU Sphere® we wnioskowanym wskazaniu.

Technologia medyczna	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
PKU Gel®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [81]
PKU Cooler®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [82]
PKU Express®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [83]
ŚsspŻ	Opinia Rady Konsultacyjnej	2012 [80]

Odnaleziono trzy pozytywne oraz jedną pozytywną warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczące stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w PKU.

W dokumentach wydanych w 2013 roku 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.

Z kolei, w rekomendacji z 2016 roku dotyczącej diety eliminacyjnej PKU Gel® Prezes AOTMiT również wskazał na korzyści płynące z refundacji preparatu żywieniowego, natomiast rekomendacja ta została objęta warunkiem polegającym na konieczności obniżenia ceny leku do poziomu ceny najtańszego dostępnego komparatora.

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji).

Ponadto, w 2012 roku Rada Konsultacyjna AOTMiT wydała pozytywną opinię odnośnie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii. Decyzja ta opierała się głównie na ówczesnej sytuacji chorych, dla których konieczność leczenia przez całe życie przy wysokich kosztach terapii stanowiła duże obciążenie finansowe.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Technologia medyczna	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
PKU Gel®	Rekomendacja Prezesa 2016	Pozytywna warunkowa	Dzieci od 6. mies. życia do 10. r.ż. (PKU Gel® o smaku neutralnym); dzieci od 1. r.ż. do 10. r.ż. (PKU Gel® o smaku malinowym i pomarańczowym) chore na PKU.	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel® o smaku neutralnym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g; PKU Gel® o smaku malinowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g, PKU Gel® o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10 g białka/24 g, 30 saszetek po 24 g we wskazaniu: fenyloketonuria, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny najtańszego dostępnego komparatora.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją PKU Gel® stosowanego jako dieta eliminacyjna w PKU. Wnioskowana interwencja wykazuje porównywalną skuteczność w porównaniu do diet alternatywnych. Ponadto, PKU Gel® stanowi dodatkową opcję żywieniową dla chorych, m.in. ze względu na dostępność 3 wariantów smakowych oraz sposób przyrządzania. Jednak porównanie kosztów diet eliminacyjnych wskazuje, że PKU Gel® jest droższy od produktów aktualnie dostępnych na rynku.</p>
PKU Cooler®	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Dzieci powyżej 3. r.ż., młodzież, dorośli, kobiety w ciąży chore na PKU.	<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 dokozaheksaenowy), przeznaczona dla dzieci powyżej 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, w ramach odrębnej grupy limitowej, z wnioskowanym poziomem odpłatności dla chorego na ryczałt.</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	<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 tropikalnych) we wskazaniu:</p>

			w ciąży chorzy na PKU.	<p>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, z wnioskowanym poziomem odpłatności dla chorego na ryczałt.</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>
ŚsspŻ	Opinia Rady Konsultacyjnej 2012	Pozytywna	Chorzy na PKU.	<p>Opinia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii.</p> <p>Uzasadnienie: W czasie rozpatrywania zlecenia istniało sześć grup limitowych ustalonych według kryterium wieku chorych. W każdej z grup znajdowało się dokładnie po jednym środku spożywczym, dla którego limit został wyznaczony w stosunku do ceny, na takim poziomie, że odpłatność dla chorego wynosiła 3,2 zł. Za pozostałe środki spożywcze w poszczególnych grupach chory musiał zapłacić od ok. 80 zł do 320 zł, co wobec konieczności stosowania ich przez całe życie, mogło stanowić poważne obciążenie finansowe. W efekcie ten sposób refundacji sprowadzał się do konieczności stosowania tylko tego środka spożywczego, dla którego odpłatność wynosi 3,2 zł, co w praktyce mogło oznaczać odcięcie chorego od dostępu do diety leczniczej.</p>

3.6.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁰ wydanych przez zagraniczne organizacje. Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji dla produktu PKU Sphere®, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji dotyczących innych produktów zawierających glikomakropeptyd. Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących finansowania GMP w fenylketonurii, wydane przez PBAC.

Technologia medyczna	Organizacja ¹¹	Rok wydania
PKU Sphere20® i PKU Sphere 15®	PBAC	2017 [88]
PKU Sphere®		2016 [87]
PKU Bettermilk Lite®		2016 [85]
PKU Glytactin®		2015 [86]
Camino Pro® Bettermilk		2015 [84]

PKU Sphere® w 2016 roku po raz pierwszy uzyskał pozytywną rekomendację a następnie w roku 2017 przychyłono się do zmiany nazwy produktu z PKU Sphere® na PKU Sphere 20® (utrzymując pozytywną rekomendację) oraz rozpatrzono pozytywnie wnioski o finansowanie ze środków publicznych PKU Sphere 15®. Jako komparator względem którego wyznaczono poziom refundacji wskazano produkt Camino Pro Bettermilk®.

Na stronie internetowej PBAC odnaleziono informację, że produkt PKU Bettermilk Lite® w 2016 roku uzyskał pozytywną rekomendację i został włączony na wykaz leków refundowanych (PBS¹²). Rekomendacja ta dotyczyła produktu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (30 fiolek po 51 g). W dokumencie wskazano ponadto, iż produkt ten może być stosowany zamiennie lub w kombinacji z innymi dietetycznymi środkami spożywczymi (zarówno preparatami białkozastępczymi, jak i zawierającymi GMP).

Z kolei w 2015 roku PBAC wydał 2 rekomendacje dla produktów zawierających GMP. Dokument dotyczący produktu Camino Pro® Bettermilk pozytywnie odnosi się do finansowania opakowania zawierającego większą liczbę saszetek (wzrost z 28 do 30 saszetek po 49 g). Natomiast drugi dokument dotyczy produktu PKU Glytactin®. Rekomendacja dla tego produktu

¹⁰ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹¹ PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych

¹² PBS, ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme* – wykaz leków refundowanych w Australii

jest również pozytywna. Wskazano w niej, iż jest to nowy produkt, zawierający wyższe stężenie witaminy A w porównaniu z pozostałymi produktami zawierającymi glikomakropeptyd, stąd zalecenie wprowadzenia adnotacji na ten temat przy wpisywaniu produktu na listę refundacyjną. Wskazano ponadto, że produkt ten nie powinien być stosowany zamiennie z jakimikolwiek innymi lekami.

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Jedyną metodą leczenia PKU w Polsce jest przestrzeganie reżimu dietetycznego i stosowanie specjalnych preparatów o niskiej zawartości Phe lub pozbawionych tego aminokwasu.

Kluczową metodą leczenia PKU jest dieta niskofenyloalaninowa. Chorzy powinni unikać pokarmów bogatych w białko, zawierających duże ilości Phe. Ponadto, chorzy mogą przyjmować białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe. Dostępne diety eliminacyjne w PKU (w większości refundowane w Polsce) przeznaczone są dla chorych w zależności od wieku oraz stanu chorego (np. kobiety w ciąży). Zawierają zróżnicowany skład, w zależności od indywidualnego zapotrzebowania na konkretne składniki odżywcze, energetyczne, witaminy i składniki mineralne.

3.6.3.1. Badania ankietowe wśród rodziców dzieci chorych na PKU oraz wśród lekarzy dotyczące spożycia preparatów PKU przez dzieci chore na fenyloketonurię

[Redacted text block]

Badanie ankietowe przeprowadzone wśród rodziców dzieci chorych na PKU

[Redacted text block]

13 [Redacted text]

14 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów

[Redacted text block]

3.7. Populacja docelowa

[Redacted text block]

Populację docelową dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚsspŻ) PKU Sphere® stanowią osoby chore na fenylketonurię od 4. roku życia [59].

4. Interwencja – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere®

Wniosek o dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere® został złożony 18 kwietnia 2017 roku. przez firmę Nestle Polska S.A. [12, 13]. Postępowanie jest w toku i dotyczy produktu w dwóch smakach: waniliowym oraz czerwonych owoców.

4.1. Charakterystyka badanej interwencji

Środek spożywczy PKU Sphere® jest wskazany w leczeniu dietetycznym (dieta eliminacyjna) osób od 4. roku życia chorych na PKU. Występuje w dwóch opakowaniach (PKU Sphere 20® [18] i PKU Sphere 15® [19]). Jest produktem niskofenylalaninowym (PKU Sphere 20® zawiera 36 mg Phe; PKU Sphere 15® zawiera 28 mg Phe) przeznaczonym do stosowania równocześnie z dietą o ubogiej podaży Phe. Produkt dostępny jest w formie proszku do przygotowania roztworu, w saszetkach o zawartości 35 g lub 27 g (odpowiednio PKU Sphere 20® i PKU Sphere 15®), w 2 smakach do wyboru: waniliowym oraz czerwonych owoców. Produktu nie należy traktować jako jedyne źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniona o naturalne białka, wodę i inne składniki odżywcze [59].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego produktu.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego PKU Sphere®

	PKU Sphere 20®	PKU Sphere 15®
Postać	Proszek do przygotowania roztworu	
Zawartość	30 saszetek o zawartości 35 g	30 saszetek o zawartości 27 g
Smak	Waniliowy oraz czerwonych owoców	
Wskazanie	Postępowanie dietetyczne w PKU u chorych od 4. roku życia	

Dawkowanie	Dawkowanie indywidualne, zależne od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego.	
Sposób przyjmowania	Doustnie lub dojelitowo (w postaci sondy).	
	Saszetkę o zawartości 35 g należy wymieszać ze 120 ml zimnej wody.	Saszetkę o zawartości 27 g należy wymieszać ze 100 ml zimnej wody.
	Pojemnik, w jakim przygotowuje się roztwór należy szczelnie zamknąć i wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.	
Przechowywanie	<p>Produkt należy przechowywać w chłodnym, suchym miejscu.</p> <p>Zaleca się by zawartość całej saszetki zużyć natychmiast po otwarciu, w przypadku niewykorzystania całej saszetki przygotowany roztwór należy przechowywać w szczelnie zamkniętym pojemniku, w chłodnym miejscu i zużyć w ciągu 6 godzin od przygotowania.</p>	
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Leczenie, które stanowi część niskofenyloalaninowej terapii dietetycznej, należy prowadzić pod ścisłą obserwacją lekarza.</p> <p>Dieta z dodatkiem produktu PKU Sphere® musi być uzupełniona naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi (których stosowanie jest dozwolone u chorego) w ilościach zgodnych z zaleceniami lekarza, w celu pokrycia indywidualnego zapotrzebowania na Phe, płyny oraz pozostałe składniki odżywcze.</p> <p>Produkt powinien być stosowany z ostrożnością przez chorych uczulonych na ryby (tuńczyk), soję i mleko, gdyż zawiera w swym składzie olej pozyskiwany z ryb, mleko i lecytynę sojową.</p>	
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Tylko lekarz z doświadczeniem w leczeniu PKU może prowadzić leczenie produktem PKU Sphere®.	
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<p>Chorzy na PKU powinni podlegać regularnej kontroli stanu klinicznego. Monitorowanie leczenia powinno obejmować ocenę <i>compliance</i> dot. diety oraz ocenę stężenia Phe we krwi, stanowiącej wskaźnik całkowitej kontroli metabolicznej.</p> <p>W przypadku dzieci szczególnie konieczne jest regularne monitorowanie wzrostu i stanu odżywienia, szczególnie ze względu na konieczność okresowego dostosowania u tych chorych schematu żywieniowego. Postępowanie takie umożliwi prawidłowe spożycie produktu PKU Sphere® w odniesieniu do indywidualnych potrzeb żywieniowych i zapewnienia optymalnego rozwoju chorych.</p>	
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla chorego: ryczałt	
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Środek spożywczy PKU Sphere® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.	

4.1. Skład badanej interwencji

Środek spożywczy PKU Sphere® jest niskofenyloalaninowym substytutem białkowym, zawierającym glikomakropeptyd kazeinowy (cGMP - ang. *casein glycomacropeptide*). W jego skład wchodzi ponadto aminokwasy, węglowodany, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe. Produkt zawiera również cukier i substancje słodzące [18, 19, 59].

Zawartość cGMP w produkcie PKU Sphere® stanowi alternatywę dla innych substytutów białka pozbawionych Phe, które są zazwyczaj syntetycznymi mieszaninami aminokwasów.

PKU Sphere® jest produktem opracowanym w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe, innowacyjnym w zakresie leczenia dietetycznego fenylketonurii. Innowacyjność wynikająca z zastosowania naturalnego białka jakim jest cGMP sprawia, iż produkt ten może stanowić alternatywę dla syntetycznych substytutów białkowych opartych na mieszaninach aminokwasów. cGMP jest bowiem całkowicie naturalnym białkiem, izolowanym z serwatki mleka krowiego. Podczas procesu produkcji PKU Sphere® nie dochodzi do żadnej chemicznej modyfikacji struktury GMP, a sam proces nie wpływa na wartość odżywczą, czy na wzrost ilości substancji niepożądanych w finalnym produkcie. Ponadto, PKU Sphere® stanowi dodatkową opcję leczenia dietetycznego dostępną dla chorych na PKU, co może wpłynąć na poprawę stopnia stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych (ang. *compliance*) oraz poprawić kontrolę PKU [18, 19, 59].

Szczegółowy skład produktu PKU Sphere 20® oraz PKU Sphere 15® w 2 smakach (waniliowym oraz czerwonych owoców) przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza składów produktów wskazuje, iż proporcja poszczególnych składników produktów w przeliczeniu na 100 g produktu jest taka sama.

Tabela 5.
Szczegółowy skład środka spożywczego PKU Sphere 20® oraz PKU Sphere 15®

Nazwa	PKU Sphere 20®		PKU Sphere 15®	
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 35 g	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 27 g
Wartość energetyczna [kcal]	337	120	337	91
Równoważnik białka [g]	56	20	56	15
Węglowodany				
Węglowodany ogółem [g]	18	6,0	18	5,0
Cukry [g]	7,0	2,5	7,0	2,0
Tłuszcze				
Tłuszcze ogółem [g]	4,5	1,5	4,5	1,0
Kwasy nasycone [g]	1,0	0,4	1,0	0,3
DHA [mg]	314	110	314	85
Aminokwasy				
L-alanina [g]	2,36	0,83	2,36	0,64
L-arginina [g]	2,73	0,96	2,73	0,74

Nazwa	PKU Sphere 20®		PKU Sphere 15®	
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 35 g	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 27 g
Skład				
kwask L-asparaginowy [g]	3,73	1,31	3,73	1,01
L-cystyna [g]	0,69	0,24	0,69	0,19
L-glutamina [g]	7,72	2,70	7,72	2,08
Glicyna [g]	2,02	0,71	2,02	0,55
L-histydyna [g]	2,01	0,70	2,01	0,54
L-izoleucyna [g]	4,06	1,42	4,06	1,10
L-leucyna [g]	8,62	3,02	8,62	2,33
L-lizyna [g]	2,72	0,95	2,72	0,73
L-metionina [g]	0,8	0,28	0,8	0,22
L-prolina [g]	4,58	1,60	4,58	1,24
L-seryna [g]	2,88	1,01	2,88	0,78
L-treonina [g]	6,55	2,29	6,55	1,77
L-tryptofan [g]	1,15	0,40	1,15	0,31
L-tyrozyna [g]	6,43	2,25	6,43	1,74
L-walina [g]	3,27	1,14	3,27	0,88
L-fenylalanina [mg]	104	36	104	28
Witaminy				
Witamina A [IU/μg] RE*	2298/690	804/242	2298/690	620/186
Witamina D [IU/μg]	480/12	168/4.2	480/12	130/3,2
Witamina E [IU/mg] α-TE**	14/9.4	4.9/3.3	14/9.4	3.9/2,5
Witamina K [μg]	59	21	59	16
Witamina C [mg]	57	20	57	15
Tiamina (witamina B ₁) [mg]	1,5	0,53	1,5	0,41
Ryboflawina (witamina B ₂) [mg]	1,5	0,53	1,5	0,41
Witamina B ₆ [mg]	1,4	0,49	1,4	0,38
Niacyna (witamina B ₃) [mg]	8,6	3,0	8,6	2,3
Kwas foliowy [μg]	260	91	1,4	0,38
Witamina B ₁₂ [μg]	4,1	1,4	4,1	1,1
Kwas pantotenowy (witamina B ₅) [mg]	5,1	1,8	5,1	1,4
Biotyna [μg]	32	11	32	8,6
Cholina [mg]	510	178	510	138
Składniki mineralne				
Sód [mg]	810	283	810	219
Chlorek [mg]	20	7,0	20	5,4
Potas [mg]	590	206	590	159

Nazwa	PKU Sphere 20®		PKU Sphere 15®	
Skład	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 35 g	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 27 g
Wapń [mg]	1010	353	1010	273
Fosfor [mg]	1050	367	1050	283
Magnez [mg]	290	101	290	78
Pierwiastki śladowe				
Żelazo [mg]	19	6,7	19	5,1
Cynk [mg]	19	6,7	1,9	5,1
Miedź [mg]	1,5	0,53	1,5	0,41
Jod [µg]	210	74	210	57
Selen [µg]	76	27	76	20
Mangan [mg]	1,0	0,35	1,0	0,27
Chrom [µg]	30	11	30	8,1
Molibden [µg]	51	18	51	14

*równoważnik retinolu (ang. *retinol equivalent*)

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

Źródło: opracowanie na podstawie opisu środka spożywczo PKU Sphere 20® oraz PKU Sphere 15® [18, 19]

4.2. Inne właściwości preparatu

Preparat PKU Sphere® został opracowany jako produkt, który dostarcza białko w postaci mieszanki glikomakropeptydu (GMP) i wolnych L-aminokwasów. Glikomakropeptyd to zbudowany z 64 reszt aminokwasowych glikofosfopeptyd (peptyd z przyłączonymi cząsteczkami cukru oraz grupami fosforanowymi), będącym trzecim co do ilości białkiem zawartym w serwatce (stanowi 15-20% całkowitego białka zawartego w serwatce). Jest on produktem ubocznym powstającym przy produkcji sera, podczas hydrolizy κ -kazeiny mleka krowiego enzymami proteolitycznymi, m.in. podpuszczką [27, 59]. W rezultacie, białko ulega hydrolizie na 2 frakcje: frakcję para- κ -kazeiny, która pozostaje w twarogu oraz frakcję czystego GMP, który jest częścią serwatki. Obecność podpuszczki u dzieci oraz występowanie GMP w osoczu krwi osób spożywających mleko lub jogurt sugeruje, że GMP może także powstawać podczas procesów trawiennych w przewodzie pokarmowym i być wchłaniany do krwiobiegu przez komórki jelitowe [27]. W swojej czystej postaci GMP jest jedynym naturalnym białkiem, które nie zawiera aminokwasów aromatycznych, w tym Phe. Jednakże, podczas przemysłowych procesów izolacji GMP z serwatki, dochodzi do zanieczyszczenia innymi białkami, które zawierają aminokwasy nieobecne w jego czystej postaci, w tym między innymi

małe ilości Phe [27, 59]. Zostają one natomiast znacząco zredukowane, poprzez zastosowanie chromatografii jonowymiennej¹⁵, ultrafiltracji¹⁶ i diafiltracji¹⁷ [27].

GMP nie jest białkiem pełnowartościowym. Jest on bogaty w takie aminokwasy jak glutaminian, treonina, prolina i izoleucyna, jednak zawiera niewielkie ilości niektórych niezbędnych aminokwasów. Aby białko dostarczane w preparacie PKU Sphere® mogło być pełnowartościowe, dodaje się do niego 7 wolnych L-aminokwasów – leucynę, tyrozynę, glicynę, argininę, histydynę, tryptofan i metioninę [59].

Podczas produkcji PKU Sphere® nie dochodzi do żadnej chemicznej modyfikacji struktury GMP, a sam proces nie wpływa na wartość odżywczą, czy na wzrost ilości substancji niepożądanych w finalnym produkcie [59].

Produkty zawierające GMP mogą być uznane za żywność funkcjonalną [31, 64], gdyż oprócz właściwości odżywczych, wywierają dodatkowo korzystny wpływ na określone funkcje organizmu człowieka [2]. Wśród nich wymienia się takie jak: wspomaganie wzrostu pożytecznych bakterii, w szczególności bakterii ze szczepów *Bifidobacterium* [64, 8, 4], wiązanie enterotoksyn bakteryjnych *Escherichia coli* i *Vibrio cholerae* [64, 8], zmniejszanie adhezji bakterii i wirusów [64, 8, 4], zmniejszanie wydzielania enzymów w przewodzie pokarmowym [64, 8]. Ponadto, GMP posiada właściwości immunomodulujące, przejawiające się poprzez zmniejszenie ilości cytokin prozapalnych, spadek wytwarzania TNF- α (ang. *Tumor Necrosis Factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu) i IL-17 (ang. Interleukin 17 – interleukina 17) oraz hamowanie naciekania limfocytarnego [64, 8, 4, 20].

Wskazuje się również na zwiększoną biodostępność białka w postaci GMP w porównaniu do białek syntetycznych, potwierdzoną badaniami, w których wykazano niższą biodostępność, wchłanianie i wykorzystanie składników żywieniowych pochodzących z formy syntetycznej w porównaniu z naturalną [59]. Ponadto, białko pochodzenia zwierzęcego, którym jest GMP, może wspomagać wchłanianie innych składników z żywności, wpływając na ich dostępność biologiczną [59].

¹⁵ Metoda rozdziału składników mieszanin w wyniku ich różnego podziału między fazy ruchomą i stacjonarną układu chromatograficznego, gdzie fazę stacjonarną stanowią jonity, a podział zachodzi na zasadzie różnicy w sile wiązań elektrostatycznych poszczególnych składników mieszaniny [63].

¹⁶ Metoda filtracji wykorzystująca różnicę ciśnień, pozwalająca usunąć sole i drobne związki organiczne z roztworu [62].

¹⁷ Odmiana ultrafiltracji. Jest to filtracja o bilansie dializy polegająca na usuwaniu wraz z wodą niechcianych soli przez odpowiednio dobrane pory [58]

PKU Sphere® został opracowany tak, aby zawartość kalorii była jak najmniejsza. Z tego powodu dodatek tłuszczu i węglowodanów ograniczono do minimum. Natomiast, ze względu na konieczność ograniczenia w diecie chorych na fenyloketonurię żywności zawierającej białko, PKU Sphere® został uzupełniony o witaminy i mikroelementy, które wypełniają lukę żywieniową [59].

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] 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* [65] 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [69] 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.

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych wywnioskowano, że obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu PKU jest przede wszystkim dieta niskofenyloalaninowa (eliminacyjna), której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych.

Wśród metod leczenia chorych na PKU wytyczne wskazują także na nowe terapie, z wykorzystaniem LNAA, czy PEG-PAL, jednakże nie stanowią one powszechnie stosowanych opcji terapeutycznych oraz nie podlegają obecnie w Polsce refundacji.

W Polsce, u chorych na PKU, w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [34] finansowane są obecnie wyłącznie diety eliminacyjne do stosowania w fenyloketonurii. Refundowane są one

w ramach listy A2 Obwieszczenia MZ, tj. *Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* i dostępne są z odpłatnością ryczałtową [34]. Produkty te składają się z mieszanin syntetycznych aminokwasów. Można zatem przyjąć, iż w Polsce, w leczeniu dietetycznym PKU aktualnie finansowana jest klasa diet syntetycznych.

Na podstawie powyższych informacji zdecydowano, iż potencjalnymi komparatorami dla produktu PKU Sphere® w zdefiniowanej populacji docelowej są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe stosowane w ramach diety eliminacyjnej stanowiące klasę diet syntetycznych.

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

- ⊕ Easiphen® dostępny w postaci płynu doustnego, zawartość opakowania: 4500 ml (18 poj. x 250 ml);
- ⊕ Lophlex® dostępny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, zawartość opakowania: 834 g (30 saszetek x 27,8 g);
- ⊕ Milupa PKU 1® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g;
- ⊕ Milupa PKU 1 Mix® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 450 g;
- ⊕ Milupa PKU 2 Mix® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 400 g;
- ⊕ Milupa PKU 2 Prima® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g;
- ⊕ Milupa PKU 2 Secunda® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g;
- ⊕ Milupa PKU 2 Shake® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g (10 sasz. x 50 g);
- ⊕ Milupa PKU 3® dostępny w postaci tabletek powlekanych, zawartość opakowania: 600 sztuk (60 x 10 sztuk);
- ⊕ Milupa PKU 3 Advanta® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 500 g;
- ⊕ Milupa PKU 3 Tempora® dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, zawartość opakowania: 450 g (10 saszetek x 45 g);
- ⊕ Phenyl-Free 1® dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 454 g;
- ⊕ Phenyl-Free 2® dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 454 g;

- ⊕ Phenyl-Free 2HP® dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu, zawartość opakowania: 454 g;
- ⊕ PKU Anamix junior® dostępny w postaci proszku, zawartość opakowania: 1080 g (30 saszetek x 36 g);
- ⊕ PKU Cooler 10® dostępny w postaci płynu (10/87 g białka/ml), zawartość opakowania 30 torebek po 87 ml;
- ⊕ PKU Cooler 15® dostępny w postaci płynu (15/130 g białka/ml), zawartość opakowania 30 torebek po 130 ml;
- ⊕ PKU Cooler 20® dostępny w postaci płynu (20/174 g białka/ml), zawartość opakowania 30 torebek po 174 ml;
- ⊕ PKU Express 15® dostępny w postaci proszku (15/25 g białka/g), zawartość opakowania 30 saszetek po 25 g;
- ⊕ PKU Express 20® dostępny w postaci proszku (20/34 g białka/g), zawartość opakowania 30 saszetek po 34 g;
- ⊕ PKU Gel® dostępny w postaci proszku (10/24 g białka/g), zawartość opakowania 30 saszetek po 24 g;
- ⊕ PKU Lophlex LQ® dostępny w postaci płynu doustnego, zawartość opakowania 3750 ml (30 x 125 ml lub 60 x 62,5 ml);
- ⊕ XP Analog LCP® dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, zawartość opakowania: 400 g;
- ⊕ XP Maxamum® dostępny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, zawartość opakowania: 1500 g (30 saszetek x 50 g) [34].

Populację docelową dla środka spożywczego PKU Sphere® stanowią osoby chore na fenyloketonurię od 4. roku życia. Uznano zatem, że spośród wyżej wymienionych produktów jako potencjalne komparatory nie powinny zostać zakwalifikowane te, które przeznaczone są do stosowania w grupach chorych w całości nie zawierających się w populacji docelowej, tj.:

- ⊕ Milupa PKU 1® (produkt przeznaczony dla niemowląt) [39];
- ⊕ Milupa PKU 1 Mix® (produkt przeznaczony dla niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia) [38];
- ⊕ XP Analog LCP® (produkt przeznaczony dla niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat) [55].

Podsumowując, na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla PKU Sphere® w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną

praktykę kliniczną oraz refundowanymi ze środków publicznych są **diety syntetyczne**, do których aktualnie zaliczyć można następujące preparaty:

- ⊕ **Easiphen[®]**;
 - ⊕ **Lophlex[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 2 Mix[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 2 Prima[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 2 Secunda[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 2 Shake[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 3[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 3 Advanta[®]**;
 - ⊕ **Milupa PKU 3 Tempora[®]**;
 - ⊕ **Phenyl-Free 1[®]**;
 - ⊕ **Phenyl-Free 2[®]**;
 - ⊕ **Phenyl-Free 2HP[®]**;
 - ⊕ **PKU Anamix junior[®]**;
 - ⊕ **PKU Cooler 10[®]**;
 - ⊕ **PKU Cooler 15[®]**;
 - ⊕ **PKU Cooler 20[®]**;
 - ⊕ **PKU Express 15[®]**;
 - ⊕ **PKU Express 20[®]**;
 - ⊕ **PKU Gel[®]**
 - ⊕ **PKU Lophlex LQ[®]**;
 - ⊕ **XP Maxamum[®]**.
-

5.2. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono sposób finansowania opcji terapeutycznych rozważanych, jako potencjalne komparatory dla PKU Sphere®.

Tabela 6.
Charakterystyka komparatorów

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.</i> [34]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Easiphen® [35]	Płyn doustny	4500 ml (18 poj. x 250 ml)	owoców leśnych	Dieta eliminacyjna w PKU z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie – przeznaczona dla chorych >8. r.ż.	Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego.	
Lophlex® [37]	Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	834 g (30 sasz. x 27,8 g)	⊕ neutralny ⊕ pomarańczę ⊕ zowy owoców leśnych	Diety eliminacyjne w PKU skondensowane, porcjowane – przeznaczone dla chorych > 8. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊕ zalecana dawka musi być określona wyłącznie przez lekarza; ⊕ dobową dawkę należy podzielić na równe porcje rozłożone w ciągu dnia i spożywać wraz z wodą lub z rozcieńczonymi napojami. 	
Milupa PKU 2 Mix® [40]	Proszek	Puszka 400 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU 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 Phe/ indywidualnego stanu metabolicznego; ⊕ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊕ dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu lub napoju. 	

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.</i> [34]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Milupa PKU 2 Prima® [43]	Proszek	Puszka 500 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU 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; ⊗ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊗ dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu lub napoju. 	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.
Milupa PKU 2 Secunda® [41]	Proszek	Puszka 500 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU, skondensowana – przeznaczona dla chorych > 8. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊗ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊗ dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu lub napoju. 	i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Milupa PKU 2 Shake® [42]	Proszek	500 g (10 sasz. x 50 g)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czekoladowy ⊗ truskawkowy 	Dieta eliminacyjna w PKU z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane – przeznaczone dla chorych > 8. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊗ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊗ dieta musi mieć odpowiednią wartość energetyczną, zawierać wszystkie składniki odżywcze, w tym Phe, w ilości odpowiadającej dobowemu zapotrzebowaniu; ⊗ zawartość jednej saszetki dodać do 100 ml wody i wymieszać aż do rozpuszczenia. Zalecana dawka produktu musi być podzielona na porcje rozłożone w ciągu dnia. 	Zakres wskazań objętych refundacją: Fenyloketonuria Poziom odpłatności dla powyższego wskazania: Ryczałt

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.</i> [34]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Milupa PKU 3® [46]	Tabletki powlekane	600 szt. (60 x 10 szt.)	b/d	Diety eliminacyjne w PKU porcjowane, w postaci tabletek powlekanych – przeznaczone dla chorych > 15. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊗ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊗ dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu lub napoju. 	
Milupa PKU 3 Advanta® [44]	Proszek	500 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU, skondensowana – przeznaczona dla chorych >15 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊗ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊗ dobową dawkę należy podawać w 3.-5. równych porcjach na dobę w połączeniu z wyliczoną ilością innego pokarmu lub napoju. 	
Milupa PKU 3 Tempora® [45]	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	450 g (10 x 45g)	b/d	Diety eliminacyjne w PKU przeznaczone do stosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊗ dawka dobową regularnie dostosowywana przez lekarza; ⊗ dobową dawkę należy podawać w kilku równych porcjach na dobę; ⊗ aby pokryć zapotrzebowanie na składniki odżywcze podczas ciąży i w okresie laktacji, zaleca się wymianę nie więcej niż 1-2 porcji (14 g lub 28 g białka) produktu na dobę. 	
Phenyl-Free 1® [47]	Proszek do sporządzania roztworu	Puszka 454 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU – przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci.	Odpowiednia dawka proszku i ilość wody powinna być ustalona indywidualnie przez lekarza.	

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.</i> [34]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Phenyl-Free 2® [49]	Proszek do sporządzania roztworu	Puszka 454 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU – przeznaczona dla dzieci i dorosłych	Odpowiednia dawka proszku i ilość wody powinna być ustalona indywidualnie przez lekarza.	
Phenyl-Free 2 HP® [48]	Proszek do sporządzania roztworu	Puszka 454 g	b/d	Dieta eliminacyjna w PKU – 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® [50]	Proszek	1080 g (30 sasz. x 36 g)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ czekoladowy ⊕ neutralny owoców leśnych ⊕ pomarańczę zowy ⊕ waniliowy 	Dieta eliminacyjna w PKU nieskondensowane, porcjonowane – przeznaczone dla dzieci w wieku od 1. do 10. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu metabolicznego chorego; ⊕ zawartość jednej saszetki (36 g) należy rozpuścić w 100 ml wody, aby uzyskać końcową objętość około 126 ml. Produkt należy podawać wraz z wodą lub rozcieńczonymi napojami w celu zapewnienia odpowiedniej podaży płynów. 	
PKU Cooler 10® [51]	Płyn (10/87 g białka/ml)	30 torebek x 87 ml	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ bez smaku ⊕ smakowy 	Dieta eliminacyjna w PKU gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjonowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci > 3. r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊕ preparat należy mocno wstrząsnąć, otworzyć i wypić, popić wodą lub dozwolonym napojem. 	
PKU Cooler 15® [51]	Płyn (15/130 g białka/ml)	30 torebek x 130 ml				
PKU Cooler 20® [51]	Płyn (20/174 g białka/ml)	30 torebek x 174 ml				
PKU Express 15® [52]	Proszek (15/25 g białka/g)	30 sasz. x 25 ml				

Nazwa	Postać	Zawartość	Smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r.</i> [34]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
PKU Express 20® [52]	Proszek (20/34 g białka/g)	30 sasz. x 34 ml	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ neutralny ⊕ pomarańczowy ⊕ cytrynowy ⊕ owoców tropikalnych 	Dieta eliminacyjna w PKU – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla chorych > 3. r.ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊕ preparaty PKU są przeznaczone do spożycia w postaci pasty lub napoju o niewielkiej objętości. 	
PKU Gel® [53]	Proszek (10/24 g białka/g)	30 saşetek po 24 g	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ malinowy ⊕ neutralny ⊕ pomarańczowy 	Dieta eliminacyjna w PKU – skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6. m-ca ż. do 10. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego 	
PKU Lophlex LQ® [54]	Płyn doustny	3750 ml (30 x 125 ml lub 60 x 62,5 ml)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ pomarańczowy ⊕ owoców leśnych ⊕ cytrynowy ⊕ owoców tropikalnych 	Diety eliminacyjne w PKU, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla chorych > 4. r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊕ 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 26 kwietnia 2018 r.</i> [34]	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
XP Maxamum® [56]	Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1500 g (30 sasz. x 50 g)	pomarańczowy	Dieta eliminacyjna w PKU, porcjowana – przeznaczona dla chorych > 8. r.ż. w tym dla kobiet w ciąży.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego; ⊗ ilość produktu do spożycia musi być określona wyłącznie przez lekarza. ⊗ na początku stosowania zalecane jest rozcieńczenie 1:7 (tj. jedna 50 g saszetka + 350 ml wody), w rezultacie dochodząc do rozcieńczenia 1:5 (tj. jedna 50 g saszetka + 250 ml wody). Podane rozcieńczenia są jedynie wskazówką; ⊗ może być stosowany w bardziej skoncentrowanej postaci (rozcieńczenie 1:2, tj. jedna 50 g saszetka + 100 ml wody), ale wówczas musi być przyjmowany wraz z wodą lub rozcieńczonymi napojami. 	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r.* oraz opisów środków spożywczych uzyskanych ze stron internetowych producentów poszczególnych produktów

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Punkty końcowe istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych na PKU zidentyfikowano na podstawie danych przedstawionych w wytycznych klinicznych (szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w rozdziale 3.6.1.). Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Wytyczne kliniczne wskazują jednoznacznie, że podstawowym celem leczenia chorych na PKU jest utrzymanie stężenia Phe we krwi w rekomendowanym zakresie. Odpowiednia kontrola stężenia Phe we krwi, dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia, zapobiega wystąpieniu objawów i następstw choroby. W celu określenia skuteczności terapii niezbędne jest monitorowanie jej objawów. Oprócz utrzymania prawidłowych stężeń Phe we krwi, wykładnikiem skuteczności leczenia jest prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny chorego.

W związku z tym, konieczne jest monitorowanie i ocena takich parametrów jak:

- ⊕ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;
- ⊕ ocena akceptowalności produktu przez chorych, jak również przez opiekunów chorych (w przypadku dzieci);
- ⊕ kontrola stężenia Phe we krwi (stężenie Phe w osoczu [$\mu\text{mol/l}$]);
- ⊕ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych (np. wartość energetyczna substytutu białka, spożycie energii, białka, tłuszczu, węglowodanów);
- ⊕ ocena wzrostu i masy ciała chorych;

- ⊕ *compliance* rozumiany jako stopień w jakim chory stosuje się do zaleceń dietetycznych wskazanych przez lekarza;
- ⊕ ocena bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [1] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [65] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [15].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa produktu stosowanego w innych populacjach.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianego produktu przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo PKU Sphere względem diet syntetycznych, tj. diet niskofenylalaninowych (eliminacyjnych), której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w przeglądzie systematycznym *Gutiérrez-Ibarluzea 2015* [10] oraz publikacji *Poley 2015* [11], metody stosowane w analizach HTA dotyczących interwencji lekowych mogą być z powodzeniem stosowane do oceny środków spożywczych. Istotnym jest jednak fakt, iż w przypadku interwencji dietetycznych znacznie trudniej przeprowadzić wysokiej jakości randomizowane badania kliniczne. W przypadku fenylketonurii jest to tym trudniejsze, iż jest to choroba rzadka.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz to, iż produkt PKU Sphere® jest stosunkowo nowym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego założono, że z wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną odnalezione badania z zastosowaniem interwencji w postaci analizowanego produktu.

W związku z powyższym, postanowiono porównać skład produktu PKU Sphere® z innym produktem zawierającym cGMP (produkt Glytactin®). W przypadku podobieństwa w składzie produktów, możliwe byłoby włączenie badań, w których interwencje stanowić będzie również produkt Glytactin®, umożliwiając odnalezienie jak największej liczby dowodów naukowych, na podstawie których możliwe będzie przeprowadzenie wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu PKU Sphere®.

W celu umożliwienia porównania składów produktów PKU Sphere® oraz Glytactin® przeliczono zawartość poszczególnych składników na 60 g białka, czyli ilość odpowiadającą zalecanemu dziennemu spożyciu [67].

Porównanie składów produktów PKU Sphere® oraz Glytactin® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Porównanie składów produktów PKU Sphere 20® oraz Glytactin Bettermilk®¹⁸ wraz z przeliczeniem zawartości poszczególnych składników na 60 g białka

Skład	PKU Sphere 20®			Glytactin Bettermilk®		
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 35 g	Zawartość na 60 g białka (107,1 g)	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 49 g	Zawartość na 60 g białka (193,5 g)
Wartość energetyczna [kcal]	337	120	361	327	160	632,75
Równoważnik białka [g]	56	20	60	31	15	59,99
Węglowodany						
Węglowodany ogółem [g]	18	6,0	19,3	47	23	90,95
Cukry [g]	7,0	2,5	7,5	18	9	34,83
Tłuszcze						
Tłuszcze ogółem [g]	4,5	1,5	4,8	9,2	4,5	17,80
Kwasy nasycone [g]	1,0	0,4	1,1	1,0	0,5	1,94
DHA [mg]	314	110	336,3	65,3	32,0	126,4
Aminokwasy						
L-alanina [g]	2,36	0,83	2,5	1,24	0,61	2,40
L-arginina [g]	2,73	0,96	2,9	2,65	1,30	5,13
kw. L-asparaginowy [g]	3,73	1,31	4,0	1,82	0,89	3,52
L-cysteina [g]	0,69	0,24	0,7	0,02	0,01	0,04
L-glutamina [g]	7,72	2,70	8,3	3,88	1,90	7,51
Glicyna [g]^	2,02	0,71	2,2	0,22	0,11	0,43
L-histydyna [g]	2,01	0,70	2,2	0,78	0,38	1,51
L-izoleucyna [g]	4,06	1,42	4,3	2,23	1,09	4,32
L-leucyna [g]	8,62	3,02	9,2	5,90	2,89	11,42
L-lizyna [g]	2,72	0,95	2,9	1,27	0,62	2,46
L-metionina [g]	0,8	0,28	0,9	0,23	0,47	0,45

¹⁸ wybór Glytactin Bettermilk® jako produktu zawierającego cGMP do porównania składów z PKU Sphere 20® wynika z tego, iż był to produkt najczęściej stosowany przez uczestników badania Ney 2016

Skład	PKU Sphere 20®			Glytactin Bettermilk®		
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 35 g	Zawartość na 60 g białka (107,1 g)	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 49 g	Zawartość na 60 g białka (193,5 g)
L-prolina [g]	4,58	1,60	4,9	2,45	1,20	4,74
L-seryna [g]	2,88	1,01	3,1	1,35	0,66	2,61
L-treonina [g]	6,55	2,29	7,0	3,49	1,71	6,75
L-tryptofan [g]	1,15	0,40	1,2	0,45	0,22	0,87
L-tyrozyna [g]	6,43	2,25	6,9	2,73	1,34	5,28
L-walina [g]	3,27	1,14	3,5	1,84	0,90	3,56
L-fenylalanina [mg]	104	36	111,4	46,9	23,0	90,75
Witaminy						
Witamina A [IU/μg] RE*	2298/690	804/242	2461,2/739,0	412,59 ^{^^}	202,17 ^{^^}	799,16 ^{^^}
Witamina D [IU/μg]	480/12	168/4.2	514,1/12,9	6,86 [#]	3,36 [#]	13,27 [#]
Witamina E [IU/mg] α-TE**	14/9.4	4.9/3.3	15,0/10,1	b/d ^{###}	b/d ^{###}	b/d ^{###}
Witamina K [μg]	59	21	63,2	45,7	22,4	88,43
Witamina C [mg]	57	20	61,0	49,4	24,2	95,6
Tiamina (witamina B ₁) [mg]	1,5	0,53	1,6	0,6	0,3	1,2
Ryboflawina (witamina B ₂) [mg]	1,5	0,53	1,6	1,0	0,5	1,9
Witamina B ₆ [mg]	1,4	0,49	1,5	0,8	0,4	1,5
Niacyna (witamina B ₃) [mg]	8,6	3,0	9,2	9,2	4,5	17,8
Kwas foliowy [μg]	260	91	278,5	274,3	134,4	530,8
Witamina B ₁₂ [μg]	4,1	1,4	4,4	2,4	1,2	4,6
Kwas pantotenowy (witamina B ₅) [mg]	5,1	1,8	5,5	3,1	1,5	6,0
Biotyna [μg]	32	11	34,3	18,4	9,0	35,6
Cholina [mg]	510	178	546,2	274,3	134,4	530,8
Składniki mineralne						
Sód [mg]	810	283	867,5	612,2	300,0	1184,60

Skład	PKU Sphere 20®			Glytactin Bettermilk®		
	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 35 g	Zawartość na 60 g białka (107,1 g)	Zawartość w 100 g	Zawartość w saszetce 49 g	Zawartość na 60 g białka (193,5 g)
Chlorek [mg]	20	7,0	21,4	451,0	221,0	872,7
Potas [mg]	590	206	631,9	979,6	480,0	1895,5
Wapń [mg]	1010	353	1081,7	816,3	400,0	1579,5
Fosfor [mg]	1050	367	1124,6	612,2	300,0	1184,6
Magnez [mg]	290	101	310,6	214,3	105,0	414,7
Pierwiastki śladowe						
Żelazo [mg]	19	6,7	20,3	9,2	4,5	17,80
Cynk [mg]	19	6,7	20,3	5,7	2,8	11,0
Miedź [mg]	1,5	0,53	1,6	0,4	0,2	0,77
Jod [µg]	210	74	224,9	91,4	44,8	176,9
Selen [µg]	76	27	81,4	36,7	18,0	71,0
Mangan [mg]	1,0	0,35	1,1	1,0	0,5	1,9
Chrom [µg]	30	11	32,1	19,8	9,7	38,3
Molibden [µg]	51	18	54,6	24,5	12,0	47,4

Dane dla kolumn PKU Sphere 20® „zawartość w 100 g” oraz „zawartość w saszetce 35 g” zostały podane przez producenta w opisie środka spożywczego PKU Sphere 20®. „Zawartość na 60 g białka (107,1 g)” produktu PKU Sphere 20® obliczono na podstawie danych przedstawionych w kolumnie „zawartość w 100 g” PKU Sphere 20®. Dane dla kolumn Glytactin Bettermilk® „zawartość w 100 g” oraz „zawartość w saszetce 49 g” zostały podane przez producenta w opisie środka spożywczego Glytactin Bettermilk®. „Zawartość na 60 g białka (193,5 g)” produktu Glytactin Bettermilk® obliczono na podstawie danych przedstawionych w kolumnie „zawartość w 100 g” Glytactin Bettermilk®.

Przeliczenia w tabeli dokonano na 60 g białka, która to stanowi Referencyjną wartości Wskazanego Dziennego Spożycia (GDA) dla mężczyzn [60].

*równoważnik retinolu (ang. *retinol equivalent*)

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

^produkt Glytactin® zawiera L-glicynę

^przeliczono jako IU*0,3

#przeliczono jako IU*0,025

##ze względu na brak danych o tym, czy w produkcie znajduje się D-tokoferol czy racemat nie było możliwe przeprowadzenie odpowiednich przeliczeń

Źródło: opracowanie na podstawie opisu produktu PKU Sphere 20® [59] oraz produktu Glytactin Bettermilk® [36]

Na podstawie powyższego zestawienia, można stwierdzić, iż po przeliczeniu składów na 60 g białka oba produkty charakteryzują się zbliżonym składem, przez co wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, można będzie przeprowadzić także na podstawie badań z zastosowaniem produktu Glytactin®.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:** osoby od 4. roku życia, chore na fenyloketonurię;
- ⊕ **interwencja:** glikomakropeptyd (PKU Sphere®) stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny;
- ⊕ **komparatory:**
 - ⊕ syntetyczna dieta oparta białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych (preparaty PKU) stosowana równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny;
- ⊕ **punkty końcowe** kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ocena akceptowalności produktu, kontrola stężenia Phe we krwi, ocena spożycia składników odżywczych, ocena dynamiki wzrostu i masy ciała chorych, *compliance*, ocena bezpieczeństwa.
- ⊕ **metodyka:**
 - ⊕ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
 - ⊕ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
 - ⊕ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
 - ⊕ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla produktu PKU Sphere® dostępne jest 1 badanie eksperymentalne, prospektywne (badanie *Daly 2017* [6]) porównujące cGMP względem białkozastępczych preparatów bezfenyloalaninowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Uczestnikami badania są dzieci i młodzież w wieku od 6 do 16 lat, chorzy na fenyloketonurię. Zidentyfikowano ponadto 1 badanie randomizowane typu *cross-over* (badanie *Ney 2016* [32]) dotyczące porównania glikomakropeptydu (pochodzącego głównie z produktów Glytactin®) względem diety niskofenyloalaninowej. W badaniu

uczestniczyli chorzy powyżej 12. roku życia, a wyniki badania dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 3 tygodnie.

Badania te prawdopodobnie będą stanowiły podstawę analizy klinicznej. Włączenie badania *Ney 2016* umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa cGMP również w populacji chorych dorosłych.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Należy jednak podkreślić, iż PKU Sphere® nie jest lekiem, w związku z czym z dużym prawdopodobieństwem takie dane nie zostaną odnalezione we wskazanych powyżej źródłach. W tej sytuacji dodatkowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona zostanie w zależności od dostępności do odpowiednich danych.

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu PKU Sphere® przez chorych na PKU od 4. roku życia, finansowanego w *Wykazie leków*

¹⁹ 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

refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności PKU Sphere® względem diet syntetycznych scharakteryzowanych w rozdziale 5 niniejszego opracowania.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych zostanie wykonany model deterministyczny. Uzyskane wyniki opłacalności zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu PKU Sphere® u chorych na PKU od 4. roku życia. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności. Najprawdopodobniej będą to literaturowe dane epidemiologiczne oraz dane refundacyjne NFZ, które umożliwią oszacowanie zużycia zasobów (pośrednio umożliwiając oszacowanie liczebności populacji docelowej).

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której preparat PKU Sphere® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym

refundowane są jedynie diety syntetyczne. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której preparat PKU Sphere® będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym diety syntetyczne wciąż pozostaną dostępną opcją. Ustalony zostanie podział rynku pomiędzy PKU Sphere® a dietami syntetycznymi.

Koszty wynikające z zastosowania diet w poszczególnych scenariuszach zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu PKU Sphere® w przedstawionym wskazaniu.

9.2. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy



20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

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

20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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)
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, 3.5
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.6

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja hiperfenyloalaninemii wynikająca z defektu PAH.....	13
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HPA w przebiegu PKU	24
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	37
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego PKU Sphere [®]	43
Tabela 5. Szczegółowy skład środka spożywczego PKU Sphere 20 [®] oraz PKU Sphere 15 [®]	45
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów	54
Tabela 7. Porównanie składów produktów PKU Sphere 20 [®] oraz Glytactin Bettermilk [®] wraz z przeliczeniem zawartości poszczególnych składników na 60 g białka...65	
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	74

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Badanie przesiewowe fenylketonurii.....	15
Rysunek 2. Powtórne badanie stężenia fenylalaniny w celu oceny stosunku Phe/Tyr	16

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Błaszczak A., Grześkiewicz W., *Żywność funkcjonalna – szansa czy zagrożenie dla zdrowia?*, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2014, tom 20, 2: 214-221
3. Brown M. C. J., Guest J. F., *Economic impact of feeding a phenylalanine – restricted diet to adults with previously untreated phenylketonuria*, *Journal of Intellectual Disability Research* 1999, 43 (1): 30-37
4. Chen Q., Liang Y., Zhu C., *Effects of casein glycomacropeptide on the early development of primary colorectal cancer in rats*, *Food Science and Human Wellness* 2013, 2: 113-118
5. CORDIS, Wspólnotowy Serwis Informacyjny na temat Badań i Rozwoju, *Fenylketonuria u osób dorosłych*, 2016, http://cordis.europa.eu/result/rcn/183120_pl.html (data dostępu 11.06.2018 r.)
6. Daly A.1., Evans S., Chahal S. i in., *Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control?*, *J Hum Nutr Diet.* 2017 Jan 22
7. European Medicines Agency (EMA), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/12/WC500240710.pdf (data dostępu 13.06.2018 r.)
8. Farias M. E., Martinez M. J., Pilosof A. M. R., *Casein glycomacropeptide pH-dependent self-assembly and cold gelation*, *International Dairy Journal* 2010, 20: 79-88
9. Giżewska M., <http://www.shs.com.pl/abc-fenylketonurii/o-chorobie/dziedziczenie-fenylketonurii/> (data dostępu 11.06.2018 r.)
10. Gutiérrez-Ibarluzea I., Arana-Arri E., *Nutrition, a health technology that deserves increasing interest among HTA doers. A systematic review*, *Front.Pharmacol.*6:156.
11. Poley M.J., *Nutrition and health technology assessment: when two worlds meet*, *Front. Pharmacol.* 6:232
12. Powiadomienie o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu PKU Sphere o smaku waniliowym
13. Powiadomienie o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu PKU Sphere o smaku waniliowym.

-
14. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik demograficzny 2016*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> (data dostępu 16.06.2018 r.)
 15. 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
 16. HMKC084: PKU Sphere 20 Red Berry, Vitaflo International Ltd.
 17. HMKC085 PKU Sphere 20 Vanilla, Vitaflo International Ltd.
 18. Charakterystyka produktu PKU Sphere 20®; https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pkusphere20_datasheet-final-june-12.pdf (data dostępu 18.06.2018 r.)
 19. Charakterystyka produktu PKU Sphere 15®; https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere15_datasheet-april-2018.pdf (data dostępu 18.06.2018 r.)
 20. Hvas C. L., Dige A., Bendix M., *Casein glycomacropeptide for active distal ulcerative colitis: a randomized pilot study*, *Eur J Clin Invest* 2016; 46 (6): 555-563
 21. Instytut Matki i Dziecka (IMiD), Zakład Badań Przesiewowych, *Tandemowa spektrometria mas*, <http://przesiew.imid.med.pl/tandem.html> (data dostępu 18.06.2018 r.)
 22. Iwańczak F., Śmigiel R., *Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci*, *Gastroenterologia Polska* 2004, (11) 4: 375-383
 23. Jarołowicz S., Mazur A., *Fenyloketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie*, *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007, 1: 76-90
 24. 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
 25. Kaczor M., *Fenyloketonuria oraz jej wpływ na rozwój psychospołeczny dziecka*, *Sztuka Leczenia* 2011, 3/4: 69-77
 26. Komisja ds. Genetyki, *Matczyna fenyloketonuria*, *Pediatrics po Dyplomie* 2009, 13 (2): 13-20
-

-
27. Kozioł J., Gustaw W., *Kazeinomakropeptyd – właściwości technologiczne i żywieniowe, Żywność prozdrowotna*, kwiecień 2011, tom 65
 28. Mazurczak T., Żekanowski C., Nowacka M., i in. *Zasady diagnostyki molekularnej dziedzicznej hiperfenyloalaninemii. Charakterystyka molekularna zmian w genach kodujących hydroksylazę fenyloalaninową oraz syntazę tetrahydrobiopterynową w populacji polskiej*, Warszawa 2000
 29. Ministerstwo Zdrowia, *Departament Polityki Zdrowotnej, Program polityki zdrowotnej pt. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018*, Warszawa 2015; <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/02/aktualny-projekt-programu-przesiew-w-PDF-na-strone.pdf> (data dostępu 18.06.2018 r.)
 30. 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 18.06.2018 r.)
 31. Neelima, Sharma R., Rajput Y. S., *Chemical and functional properties of glycomacropeptide (GMP) and its role in the detection of cheese whey adulteration in milk: a review*, Dairy Sci. & Technol., styczeń 2013, 93 (1): 21-43
 32. Ney D.M., Stroup B.M., Clayton M.K. in., *Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria a randomized, controlled, crossover trial; Am J Clin Nutr.* 2016 Aug;104(2):334-45
 33. Normy badań biochemicznych, *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2005, 5 (2): 173-174, http://old.viamedica.pl/gazety/gazeta9/darmowy_pdf.phtml?indeks=24&indeks_art=292&VSID=0ca814ebb454a8b0699a6739086fa89a (data dostępu 18.06.2018 r.)
 34. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r.*
 35. Opis środka spożywczego Easiphen[®], <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/easiphen> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 36. Opis środka spożywczego Glytactin Bettermilk[®] (Cambrooke Therapeutics[®])
 37. Opis środka spożywczego Lophlex[®], <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/lophlex-proszek> (data dostępu 11.06.2018 r.)
-

-
38. Opis środka spożywczego Milupa PKU 1 Mix®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-1-mix> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 39. Opis środka spożywczego Milupa PKU 1®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-1> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 40. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2 Mix®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-mix> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 41. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2 Secunda®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-secunda> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 42. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2 Shake®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-shake> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 43. Opis środka spożywczego Milupa PKU 2® Prima®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-2-prima> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 44. Opis środka spożywczego Milupa PKU 3 Advanta®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-3-advanta> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 45. Opis środka spożywczego Milupa PKU 3 Tempora®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-3-tempora> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 46. Opis środka spożywczego Milupa PKU 3® <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/milupa-pku-3-tabletki> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 47. Opis środka spożywczego Phenyl-Free 1®, <https://www.enfamil.com/products/phenyl-free-1-2-and-2hp> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 48. Opis środka spożywczego Phenyl-Free 2 HP® <https://www.enfamil.com/products/special-dietary-needs/phenyl-free-1-2-and-2hp> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 49. Opis środka spożywczego Phenyl-Free 2® <https://www.enfamil.com/products/special-dietary-needs/phenyl-free-1-2-and-2hp> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 50. Opis środka spożywczego PKU Anamix Junior® <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/pku-anamix-junior> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 51. Opis środka spożywczego PKU Cooler® 10, 15, 20, https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/l0525_dc5_uk_0916%20pku%20cooler.pdf (data dostępu 11.06.2018 r.)
-

-
52. Opis środka spożywczego PKU Express® 15, 20, <http://www.vitaflo.com.au/files/2013/07/17-20-PKU-EXPRESS-070713.pdf> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 53. Opis środka spożywczego PKU Gel® https://www.nestlehealthscience.nl/asset-library/documents/vitaflo/datacards/I0060_dc2_uk_0615%20pku%20gel%20web.pdf (data dostępu 11.06.2018 r.)
 54. Opis środka spożywczego PKU Lophlex LQ®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/pku-lophlex-lq> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 55. Opis środka spożywczego XP Analog LCP®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/xp-analog-lcp> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 56. Opis środka spożywczego XP Maxamum®, <http://nutriciamedyczna.pl/produkt/xp-maxamum> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 57. Orphanet, *Orphanet Report Series, Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data*, marzec 2016, 1: 1-60
 58. Pall Life Sciences, https://laboratory.pall.com/content/dam/pall/laboratory/literature-library/non-gated/02.0629_Buffer_Exchange_STR.pdf (data dostępu 11.06.2018 r.)
 59. PKU Sphere 20, Regulatory dossier, October 2016, version no: 1, Vitaflo International Ltd.
 60. Polska Federacja Producentów Żywności Związek Pracodawców, *Wskazane dzienne spożycie (GDA), 03.02. 2012r.* <http://dieta.mp.pl/zasady/66773,wskazane-dzienne-spozycie-gda> (data dostępu 11.06.2018 r.)
 61. 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 11.06.2018 r.)
 62. Pure and Applied Chemistry, Glossary for chemists of terms used in biotechnology (IUPAC Recommendations 1992), 1992, 64: 167 (wersja online: <http://old.iupac.org/goldbook/U06548.pdf>) (data dostępu 11.06.2018 r.)
 63. Pure and Applied Chemistry, Nomenclature for chromatography (IUPAC Recommendations 1993), 1993, 65: 826 (wersja online: <https://www.iupac.org/goldbook/I03168.pdf>) (data dostępu 11.06.2018 r.)
-

-
64. Rong Y., Lu Z., Zhang H., *Effects of casein glycomacropeptide supplementation on growth performance, intestinal morphology, intestinal barrier permeability and inflammatory responses in Escherichia coli K88 challenged piglets*, *Animal Nutrition* 2015, 1: 54-59
 65. 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
 66. Sendecka E., Cabalska B., *Standardy postępowania i leczenia fenyloketonurii*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2001, V (1): 77-94
 67. Sternal D., Grzywna T., *Problemy rodziców w opiece nad dzieckiem z fenyloketonurią wynikające ze stosowania diety ubogofenylalaninowej*, *Problemy Pielęgniarstwa* 2007, 15 (1): 26-81
 68. Szablewski L., Masewicz M., Grytner-Zięcina B., *Zaburzenia metabolizmu powodowane mutacjami i rola diety jak terapii. I. Fenyloketonuria*, *Borgis - Nowa Pediatria* 1/2007, s. 11-1, <http://www.czytelniamedyczna.pl/2079,zaburzenia-metabolizmu-powodowane-mutacjami-i-rola-diety-jak-terapii-i-fenyloket.html> (data dostępu 10.06.2018 r.)
 69. *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
 70. van Calcar S.C., Ney D.M., *Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria*, *J Acad Nutr Diet.* 2012 Aug;112(8):1201-10
 71. Williams R. A., Mamotte C. D. S., Burnett J. R., *Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism*, *The Clinical Biochemis Reviews* 2008, 29: 31-41

Wytyczne

72. Hellekson K. L., *NIH Consensus Statement on Phenylketonuria*, *American Family Physician* 2001, 63 (7): 1430-1432
 73. National Institutes of Health, *Consensus Development Conference on Phenylketonuria (PKU): Screening and Management*, 2000: 1-111
-

-
74. Sendecką E., Cabalska B., *Standardy rozpoznawania i leczenia fenyloketonurii*, Medycyna wieku rozwojowego 2001, 5 (1): 77-94
 75. Singh R. H., Cunningham A. C., Mofif S. i in., *Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach*, Molecular Genetics and Metabolism 2016, 118: 72-83
 76. Singh R. H., Rohr F., Frazier D. i in., *Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency*, Genetics in Medicine 2014, 16 (2): 121-131
 77. The National Society for Phenylketonuria (NSPKU), *Management of Phenylketonuria*, London 2014
 78. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), *A guideline developer's handbook: Quick reference guide*, 2015
 79. van Wegberg A. M., MacDonald A., Ahring K., i in., *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment*, Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:162

Rekomendacje

80. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii*, styczeń 2016
 81. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Rekomendacja nr 58/2016 z dnia 16 września 2016, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego: PKU Gel o smaku neutralnym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka / 24g, 30 saszetek po 24 g; PKU Gel o smaku malinowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka / 24g, 30 saszetek po 24 g; PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, proszek, 10g białka / 24g, 30 saszetek po 24 g*, wrzesień 2016
 82. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Rekomendacja nr 76/2013 z dnia 1 lipca 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją środka spożywczo 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, lipiec 2013

83. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Rekomendacja nr 77/2013 z dnia 1 lipca 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Express we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowany, porcjowany preparat w proszku przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r. ż., dorosłych oraz kobiet w ciąży, lipiec 2013*
84. Camino Pro® Bettermilk, Glycomacropeptide and essential amino acid with vitamins and minerals oral liquid: powder for, 30 x 49 g, Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting
85. PKU Bettermilk Lite®, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/glycomacropeptide-formula-psd-july-2016.pdf> (data dostępu 11.06.2018 r.)
86. PKU Glytactin®, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/glycomacropeptide-and-essential-amino-acids-psd-march-2015.pdf> (data dostępu 11.06.2018 r.)
87. PBAC 2016 – PKU Sphere, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/glycomacropeptide-formula-pku-sphere-psd-november-2016.docx>
88. PBAC 2017, PKU Sphere 20 i PKU Sphere 15 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/glycomacropeptide-formula-pku-sphere-psd-july-2017.pdf> (data dostępu: 14.06.2018 r.)
-