



IGNORANTIA NOCET

# Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii

Analiza kliniczna  
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](mailto: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](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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 kliniczna 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"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ekstrakcja danych z badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ekstrakcja danych z badań;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Konsensus w przypadku niezgodności podczas selekcji badań.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Ekstrakcja danych z badań</li> </ul>

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

### Spis treści 3

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>20</b>
3.1. Źródła danych .....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	21
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	21
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	22
3.3.3. Badania włączone .....	23
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	25
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.4.3. Badania włączone .....	28
3.5. Ocena jakości badań.....	32
3.6. Włączone badania pierwotne .....	32
3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	32
3.6.2. Punkty końcowe .....	40

---

---

3.6.3. Ocena w skali GRADE .....	49
3.6.4. Ekstrakcja danych .....	50
3.6.5. Ocena jakości informacji .....	50
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	52
3.8. Ocena skuteczności diety zawierającej cGMP względem syntetycznych bezfenyloalaninowych diet białkozastępczych w populacji dzieci .....	53
3.8.1. Parametry świadczące o akceptowalności diety .....	53
3.8.2. Kontrola stężenia Phe we krwi .....	54
3.8.4. Ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr .....	55
3.8.5. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych.....	55
3.8.6. Ocena parametrów antropometrycznych.....	57
3.9. Ocena skuteczności diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych u chorych dorosłych.....	58
3.9.1. Parametry świadczące o akceptowalności diety .....	58
3.9.2. Kontrola stężenia Phe .....	61
3.9.3. Kontrola stężenia aminokwasów w surowicy .....	62
3.9.4. Ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr .....	64
3.9.5. Ocena neuropsychologiczna .....	65
3.9.6. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych.....	68
3.9.7. Parametry biochemiczne.....	94
3.10. Ocena skuteczności diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych na podstawie badania obserwacyjnego .....	95
3.10.1. Kontrola stężenia Phe we krwi .....	96

---

---

3.10.2. Ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr .....	96
3.10.3. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych .....	97
3.10.4. Ocena parametrów antropometrycznych .....	99
3.10.5. Parametry biochemiczne i ciśnienie krwi .....	99
3.11. Ocena bezpieczeństwa diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych u młodzieży i chorych dorosłych .....	102
3.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	102
<b>4. Ograniczenia .....</b>	<b>106</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>106</b>
5.1. Podsumowanie analizy skuteczności .....	107
5.2. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa .....	110
5.4. Wnioski końcowe .....	111
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>111</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>117</b>
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badanie kliniczne .....	117
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	118
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych .....	120
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	121
7.4.1. Badanie Daly 2017 .....	121
7.4.2. Badanie Ney 2016 .....	124
7.4.4. Badanie Pinto 2017 .....	127
7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	129

---

---

7.5.1. Etap I .....	129
7.5.2. Etap II .....	129
7.6. Skale oceny jakości badań .....	130
7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	135
7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	136
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>138</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>140</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>142</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>amino acids</i> – aminokwasy
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AA-MF	ang. <i>amino acid medical foods</i> - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające aminokwasy
ADHD	ang. <i>Attention Deficit-Hyperactivity Disorder</i> – Nadpobudliwość Psychoruchowa z Deficytem Uwagi
ADHD RS / ADHD ASRS	ang. <i>Attention Deficit-Hyperactivity Disorder Rating Scale / Attention Deficit-Hyperactivity Disorder Adult Self-Report Scale</i> – Skala Oceny Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi / Skala Samooceny Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi dla dorosłych
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
Ala	ang. <i>alanine</i> - alanina
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Apoa1	ang. <i>apolipoprotein A1</i> - apolipoproteina A1
ApoB	ang. <i>apolipoprotein B</i> – apolipoproteina B
Arg	ang. <i>arginine</i> - arginina
Asp	ang. <i>asparagines</i> - asparagina
BAI	ang. <i>Beck Anxiety Inventory</i> - skala oceny lęku Becka
Bayley-III	ang. <i>The Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition</i> – skala rozwoju niemowląt i małych dzieci Bayley-III
b/d	brak danych
BH4	ang. <i>tetrahydrobiopterin</i> – tetrahydrobiopteryna
BH4D	ang. <i>tetrahydrobiopterin (BH4) deficiency</i> – niedobór tetrahydrobiopteryny
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BRIEF	ang. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i> – kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcji wykonawczych
BSAP	ang. <i>bone-specific alkaline phosphatase</i> - specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centra ds. Kontroli i Prewencji Chorób
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression Severity of Illness</i> – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów
cGMP	ang. <i>caseine glycomacropeptide</i> - glikomakropeptyd kazeinowy
cGMP-AA	ang. <i>caseine glycomacropeptide amino acids</i> - aminokwasy pochodzące z glikomakropeptydu kazeiny
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

Skrót	Rozwinięcie
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
Cys	ang. <i>cysteine</i> - cysteina
d.	dość
DIETA	dieta uboga w fenylalaninę
DDS	ang. <i>Denver Developmental Scale</i> – Skala Rozwojowa Denver
DSM-IV	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
ESPKU	ang. <i>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria</i> – Europejskie Stowarzyszenie na rzecz Fenylketonurii i Chorób Pokrewnych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSIQ	ang. <i>Full Scale Intelligence Quotient</i> – ogólny iloraz inteligencji
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GEC	ang. <i>Global Executive Composite</i> - łączny wskaźnik funkcji poznawczych
Gln	ang. <i>glutamine</i> - glutamina
Glu	ang. <i>glutamic acid</i> - kwas glutaminowy
Gly	ang. <i>glycine</i> - glicyna
GMP	ang. <i>glycomacropeptide</i> - glikomakropeptyd
GMP-MF	ang. <i>glycomacropeptide medical foods</i> - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające glikomakropeptyd
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> - system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - współczynnik filtracji kłębuszkowej
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> , lipoproteina o dużej gęstości
His	ang. <i>histidine</i> , histydyna
HPA	ang. <i>hyperphenylalaninemia</i> – hiperfenylalaninemia
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases-10</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Ile	ang. <i>isoleucine</i> - izoleucyna
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
L-AA	ang. <i>Phe-free L-amino acid</i> - dieta bezfenylalaninowa
Leu	ang. <i>leucine</i> - leucyna
LNAA	ang. <i>large neutral amino acids</i> – duże aminokwasy obojętne
Lys	ang. <i>lysine</i> - lizyna
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich



Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
Met	ang. <i>methionine</i> - metionina
MF	ang. <i>medical food</i> - środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NEED	ang. <i>the NHS Economic Evaluations Database</i> – baza danych wchodząca w skład biblioteki Cochrane, zawierająca indeksowane dane pochodzące z analiz farmakoekonomicznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NTX	ang. <i>N-terminal telopeptide</i> , N-końcowy telopeptyd
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – oryginalny tytuł
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenyloalanina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenylketonuria
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
Pro	ang. <i>proline</i> - prolina
Q	ang. <i>quartile</i> – kwartył
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SAP	dichlorowodorek sapropteryny
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
SDS	ang. <i>standard deviation score</i> – wskaźnik odchylenia standardowego (inaczej <i>z-score</i> )
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
Ser	ang. <i>serine</i> - seryna
Thr	ang. <i>threonine</i> - treonina
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
Trp	ang. <i>tryptophan</i> - tryptofan
TSH	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
Tyr	ang. <i>tyrosine</i> – tyrozyna
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLDL	ang. <i>very low density lipoprotein</i> , lipoproteina o bardzo małej gęstości
Val	ang. <i>valine</i> - walina
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHOQoL-100	ang. <i>The World Health Organization quality of life questionnaire</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia według WHO, składający się ze 100 pytań
WPPSI-III	ang. <i>The Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Third Edition</i> – Skala Inteligencji Wechslera dla dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym, wydanie III
WISC-IV	ang. <i>The Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition</i> – Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci, wydanie IV

## 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*), w ramach analizy klinicznej dla preparatu PKU Sphere® stosowanego w leczeniu chorych na fenylketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*; ICD-10<sup>1</sup> E 70.0, klasyczna fenylketonuria) w wieku od 4. roku życia, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

### WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W ramach I etapu przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W związku z tym podjęto decyzję o przeprowadzeniu II etapu przeglądu systematycznego, którego celem będzie odnalezienie badań pierwotnych, na podstawie których przeprowadzona zostanie analiza kliniczna.

---

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

Do II etapu przeglądu systematycznego włączono 6 publikacji, natomiast do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 publikacje.

Spośród odnalezionych publikacji, włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊗ *badanie Daly 2017* – badanie nierandomizowane, dotyczące porównania produktu PKU Sphere<sup>®</sup> względem białkozastępczych preparatów bezfenyloalaninowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. W badaniu brały udział dzieci i młodzież w wieku od 6 do 16 lat, chorzy na PKU;
- ⊗ *badanie Ney 2016* – badanie randomizowane typu *cross-over* dotyczące porównania diety zawierającej cGMP (pochodzącego głównie z produktów Glytactin<sup>®</sup>) względem diety niskofenyloalaninowej w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie. W badaniu uczestniczyli chorzy powyżej 15. roku życia (w większości chorzy dorośli).

Ponadto do analizy skuteczności praktycznej włączono obserwacyjne badanie Pinto 2017, w którym chorym przyjmującym dotychczas dietę opartą na preparatach niskofenyloalaninowych wprowadzono dietę zawierającą cGMP. Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 13 miesięcy a jego uczestnikami byli chorzy w wieku średnio 27 lat (SD: 10 lat).

Dodatkową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych od Zamawiającego dotyczących produktu PKU Sphere<sup>®</sup>. Przyczyną takiego postępowania był brak odnalezionych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji na stronach FDA, EMA, URPLWMIPB i ADRReports, co najprawdopodobniej należy wiązać z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

---

## Ocena skuteczności

### Skuteczność eksperymentalna

#### Populacja dzieci

Na podstawie badania *Dały 2017* przeprowadzono analizę skuteczności diety zawierającej cGMP (produkt PKU Sphere®) względem syntetycznych bezfenyloalaninowych diet białkozastępczych (L-AA) w populacji dzieci. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

Wykazano, iż w porównaniu z dietą syntetyczną PKU Sphere® jest dietą bardziej akceptowaną przez chorych. Cechuje się lepszym smakiem, lepszymi odczuciami w jamie ustnej, teksturą oraz zapachem.

Wprowadzenie diety zawierającej cGMP było związane ze znamiennym statystycznie wzrostem stężenia Phe we krwi, jednakże mieszczącym się w docelowym zakresie. Istotnej statystycznie redukcji nie zaobserwowano w grupie przyjmującej L-AA. Utrzymanie stężenia w zakresie docelowym było możliwe poprzez dostosowanie dawki Phe.

Podobnie, zaobserwowano także istotną statystycznie redukcję stężenia tyrozyny oraz wzrost stosunku Phe:Tyr w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP. W grupie chorych przyjmujących diety syntetyczne nie zaobserwowano takich zmian.

W odniesieniu do wartości energetycznej oraz dobowego spożycia naturalnego białka, tłuszczu i węglowodanów, nie odnotowano różnic pomiędzy grupami, jak również względem wartości początkowych. W obu grupach nie zaobserwowano również znamienych statystycznie różnic względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów antropometrycznych.

#### Populacja dorosłych<sup>2</sup>

Na podstawie badania *Ney 2016* oraz danych z rejestru clinicaltrials.gov możliwe było przeprowadzenie analizy skuteczności diety zawierającej cGMP (pochodzącego głównie z produktów Glytactin®) względem diety niskofenyloalaninowej w populacji chorych dorosłych.

---

<sup>2</sup> większość uczestników badania stanowili chorzy dorośli

---

Podobnie, jak w populacji dzieci, u dorosłych chorych stosujących dietę zawierającą cGMP uzyskano istotnie statystycznie wyższe wyniki niż w grupie kontrolnej w odniesieniu do oceny akceptowalności przyjmowanej diety. Badani chorzy stosujący dietę zawierającą cGMP wskazywali na wygodę jej stosowania, dostępność zróżnicowanych produktów, możliwość uzyskania uczucia sytości i ograniczenie podjadania, walory smakowe, poprawę funkcjonowania w czasie ćwiczeń oraz w pracy i szkole, poprawę w zakresie funkcjonowania układu pokarmowego (zmniejszenie częstości występowania nudności, zgagi, bólu w obrębie jamy brzusznej oraz poprawa regularności wypróżnień). Natomiast chorzy stosujący dietę syntetyczną najczęściej zgłaszali występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Ponadto, wskazywali na wyższą świadomość uczucia głodu oraz na występowanie uczucia głodu, bólów głowy, zmęczenia oraz redukcję spożycia jedzenia spowodowanego zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Kontrola stężenia Phe we krwi była porównywalna w obu grupach chorych. Odnotowano natomiast znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami w stosunku do zmiany stężenia Phe w surowicy (w grupie cGMP-MF stężenie wzrosło a w grupie AA-MF uległo redukcji). Istotnym jest fakt, iż wzrost stężenia Phe w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP nie był istotny statystycznie względem wartości początkowych, pomimo znamienne statystycznie wyższej podaży Phe w tej grupie chorych. Nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetków chorych, u których odnotowano wzrost bądź redukcję stężenia Phe w czasie 3 tygodni.

W odniesieniu do kontroli stężeń aminokwasów w surowicy, wykazano, iż istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wystąpiły w stosunku do stężeń lizyny (Lys) i waliny (Val) (niższe stężenia u chorych z grupy badanej) oraz w odniesieniu do stężeń treoniny (Thr) i fenyloalaniny (Phe), dla których w grupie badanej odnotowano wyższe stężenie. Należy podkreślić, iż średnie stężenia wszystkich aminokwasów (z wyjątkiem Phe) w obydwu analizowanych grupach chorych zawierały się w granicach normy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wartości początkowych w odniesieniu do stężeń aminokwasów suplementowanych wraz z glikomakropeptydem, tj. Arg, His, Leu, Trp i Tyr. Względne stężenia aminokwasów rozgałęzionych z diety zawierającej cGMP dla Val:Leu:Ile wynosiły około 3:2:1, co jest zgodne z referencyjnym zakresem normy oraz wskazuje na brak dowodów na występowanie zaburzeń stężeń tych aminokwasów na skutek suplementacji Leu wraz z dietą zawierającą cGMP.

Różnica między grupami w odniesieniu do wyników dotyczących kontroli stężenia Tyr we krwi nie była istotna statystycznie. Odnotowano natomiast znamienny statystycznie wzrost stosunku Phe:Tyr w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP, podczas gdy w grupie kontrolnej uległ on istotnej statystycznie redukcji.

Nie wykazano różnic pomiędzy ocenianymi dietami w ocenie neuropsychologicznej chorych, przeprowadzonej na podstawie kwestionariusza BRIEF oraz na podstawie skali BAI.

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść diety zawierającej cGMP pod względem wartości energetycznej pochodzącej z żywności medycznej oraz pod względem liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę. W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Znamiennie statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także w stosunku do podaży Phe i Tyr w ocenianych dietach ogółem. Phe w większej ilości była dostarczana wraz z dietą zawierającą cGMP, a Tyr w większym stopniu pochodziła z syntetycznej diety białkozastępczej.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi dietami pod względem zawartości CO<sub>2</sub> we krwi w czasie wizyty 4., która była wyższa u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP. Ponadto analiza stanu odżywienia wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie albumin u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP<sup>3</sup>.

### **Skuteczność praktyczna**

Ocena skuteczności praktycznej diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych została przeprowadzona na podstawie badania *Pinto 2017*, w którym uczestnikami byli chorzy w wieku średnio 27 lat (SD: 10 lat).

Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu stężenia Phe we krwi po wprowadzeniu diety zawierającej cGMP. Jednakże, odnotowano znamienny statystycznie wzrost stężenia Tyr we krwi oraz redukcję stosunku Phe:Tyr.

Wprowadzenie diety zawierającej cGMP nie wpłynęło na spożycie poszczególnych składników odżywczych. Jedyna zaobserwowana zmiana dotyczyła wprowadzenia Phe, która nie jest

---

<sup>3</sup> Wyższe stężenie albumin świadczy o lepszym odżywieniu organizmu [24]

obecna w syntetycznych dietach białkozastępczych, natomiast występuje w produktach zawierających cGMP.

Zmiana diety na zawierającą cGMP nie wpłynęła także na wystąpienie istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny parametrów antropometrycznych oraz ciśnienia krwi i tętna, natomiast w odniesieniu do oceny parametrów biochemicznych znamiennej statystycznie różnice stwierdzono tylko w stosunku do stężenia hemoglobiny glikowanej.

### Ocena bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa była możliwa do przeprowadzenia w ograniczonym zakresie, wyłącznie na podstawie badania *Ney 2016*. W okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z protokołem dietetycznym, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania wskazali ponadto na brak przypadków wystąpienia problemów ze zdrowiem zidentyfikowanych w trakcie badań fizykalnych przeprowadzanych w ramach wizyt kontrolnych, które mogłyby świadczyć o negatywnym wpływie zastosowanych produktów na stan zdrowia chorych.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie danych dotyczących produktu PKU Sphere® pochodzących z dokumentacji dotyczącej analizowanego produktu wykazano, iż jest to produkt o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

### Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników, można stwierdzić, iż PKU Sphere® jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe (wykazano wartości stężenia Phe mieszczące się w normach wskazanych w wytycznych klinicznych), której skuteczność nie różni się znacząco od syntetycznych diet opartych na białkozastępczych preparatach niskolub bezfenyloalaninowych (preparaty PKU).

Diety zawierające cGMP charakteryzują się wyższą akceptowalnością niż diety syntetyczne. Chorzy stosujący cGMP wykazują poprawę funkcjonowania w czasie ćwiczeń, w pracy i w szkole. Obserwuje się u nich poprawę funkcjonowania układu pokarmowego, co wynika z faktu, iż PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością. Wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa analizowanego produktu jest korzystny.



---

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu PKU Sphere® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w terapii osób chorych na fenyloketonurię, w wieku od 4. roku życia.

Należy podkreślić, iż wnioskowanie zostało przeprowadzone na podstawie najlepszych dostępnych dowodów dla analizowanej interwencji, obejmujących zarówno badania randomizowane, jak i badanie obserwacyjne.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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*) [21] celem analizy klinicznej dla produktu PKU Sphere® stosowanego w leczeniu chorych na fenyloketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*; ICD-10<sup>4</sup> E 70.0, klasyczna fenyloketonuria) w wieku od 4. roku życia, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [21] analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - ⊙ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

---

<sup>4</sup> ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi 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], Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [21] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [15].*

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

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

- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>5</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), EMA (ang. *European Medicines Agency – Europejska Agencja ds. Leków*), FDA (ang. *Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków*).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [2], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

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

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

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

---

<sup>5</sup> 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

zdrowia). Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa PKU Sphere® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, FDA oraz URPLW MiPB.

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

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

## 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (fenylketonuria) oraz interwencji badanej (glikomakropeptyd kazeinowy). Nie stosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>6</sup>). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu – ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – oryginalny tytuł), abstraktu – ab (ang. *abstract* – streszczenie) i słów kluczowych – kw (ang. *key word* – słowo kluczowe). W odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa). W bazach Medline oraz The Cochrane

---

<sup>6</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy handlowej oraz nazwy substancji dla interwencji badanej (PKU Sphere®, glikomakropeptyd).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla produktu PKU Sphere® lub glikomakropeptydu kazeinowego w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>7</sup> z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących produktu PKU Sphere® oraz takich, w których interwencję stanowiły inne produkty zawierające cGMP (cGMP; ang. *casein glycomacropeptide*). W Analizie problemu decyzyjnego [2] porównano składy PKU Sphere20® i Glytactin Bettermilk® w przeliczeniu na zalecane dzienne spożycie białka. Analiza ta wykazała duży stopień podobieństwa ocenianych produktów, w związku z czym uznano za zasadne rozszerzenie kryteriów selekcji badań o inne produkty zawierające cGMP.

---

<sup>7</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [9]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na fenyloketonurię od 4. r.ż.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Preparat PKU Sphere® stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny. Dawkowanie dostosowywane indywidualnie.	Inny niż obok wymieniony.
	Dowolny preparat zawierający cGMP stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny, przeznaczony do stosowania w populacji docelowej	
Metodyka	Opracowania wtórne ( <u>przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy</u> ). Publikacje w językach: polskim lub angielskim. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne. Publikacje w językach innych niż wskazane w kryteriach włączenia. Abstrakty konferencyjne.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>8</sup>) odnaleziono 152 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

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

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego będącego przeglądem systematycznym. W związku z tym podjęto decyzję o przeprowadzeniu II etapu przeglądu systematycznego, którego celem będzie odnalezienie badań pierwotnych, na podstawie których przeprowadzona zostanie analiza kliniczna.

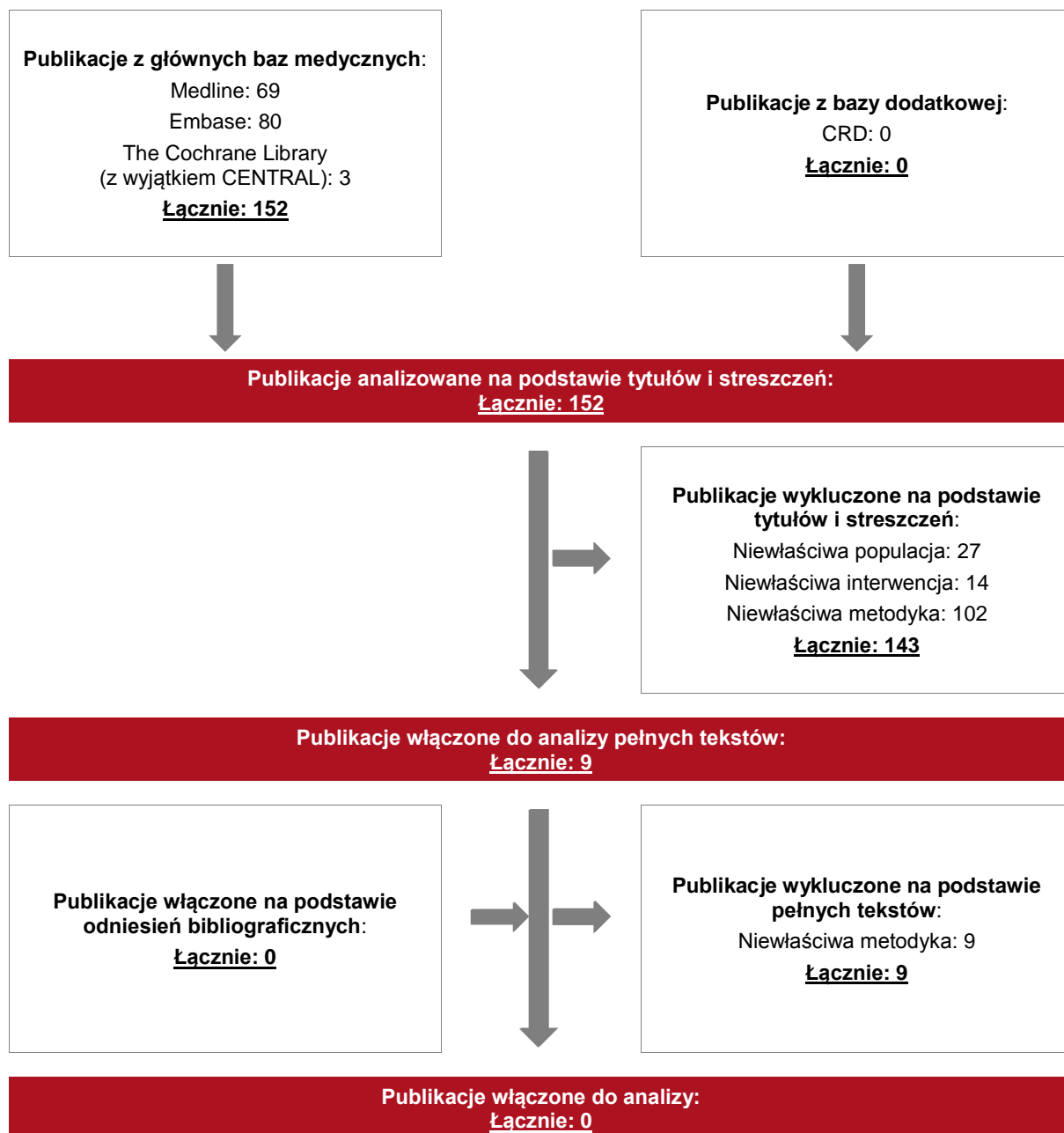
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody

<sup>8</sup> uwzględniono publikacje z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL)

wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.1.

### Rysunek 1.

#### Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I





## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę GMP oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytania zarówno dla GMP, jak nazwy handlowej analizowanej interwencji dietetycznej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami, a także badań jednoramiennych dla interwencji badanej.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poszukiwano zarówno badań pierwotnych dotyczących produktu PKU Sphere®, jak i takich, w których interwencją stanowiły inne produkty zawierające cGMP. W Analizie problemu decyzyjnego [2] porównano składy PKU Sphere 20® i Glytactin Bettermilk® w przeliczeniu na zalecane dzienne spożycie białka. Analiza ta wykazała duży stopień podobieństwa ocenianych produktów, w związku z czym uznano za zasadne rozszerzenie kryteriów selekcji badań o inne produkty zawierające cGMP.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

**Tabela 2**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Chorzy na fenyloketonurię od 4 r.ż.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci poniżej 4 r.ż.
<b>Interwencja</b>	Preparat PKU Sphere® stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny <sup>9</sup> Dawkowanie dostosowywane indywidualnie dla chorego. Dowolny preparat zawierający cGMP stosowany równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny, przeznaczony do stosowania w populacji docelowej.	Inny niż obok wymieniony.

<sup>9</sup> Zgodnie z zaleceniami producenta PKU Sphere® powinien być wprowadzany stopniowo w taki sposób, aby w pierwszym etapie zastąpić nim 1 z 3 dawek o niskiej zawartości Phe (proporcja 2:1), następnie w drugim etapie zastąpić kolejną, 2 z 3 dawek (proporcja 1:2) a ostatecznie zastąpić również ostatnią, kiedy chory docelowo stosuje wyłącznie PKU Sphere® (proporcja 3:0)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p>Syntetyczna dieta oparta na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych (preparaty PKU) stosowana równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenylalaniny, w postaci następujących preparatów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Easiphen®</li> <li>⊗ Lophlex®</li> <li>⊗ Milupa PKU 2 Mix®</li> <li>⊗ Milupa PKU 2 Prima®</li> <li>⊗ Milupa PKU 2 Secunda®</li> <li>⊗ Milupa PKU 2 Shake®</li> <li>⊗ Milupa PKU 3®</li> <li>⊗ Milupa PKU 3 Advanta®</li> <li>⊗ Milupa PKU 3 Tempora®</li> <li>⊗ Phenyl-Free 1®</li> <li>⊗ Phenyl-Free 2®</li> <li>⊗ Phenyl-Free 2 HP®</li> <li>⊗ PKU Anamix junior®</li> <li>⊗ PKU Cooler 10®</li> <li>⊗ PKU Cooler 15®</li> <li>⊗ PKU Cooler 20®</li> <li>⊗ PKU Express 15®</li> <li>⊗ PKU Express 20®</li> <li>⊗ PKU Gel®</li> <li>⊗ PKU Lophlex LQ®</li> <li>⊗ XP Maxamum®.</li> </ul> <p>Dawkowanie dostosowywane indywidualnie dla chorego (chorzy mogli stosować więcej niż 1 produkt jednocześnie).</p>	Niezgodne z założeniami.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. m. in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie Phe we krwi;</li> <li>⊗ stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe:Tyr;</li> <li>⊗ stężenie aminokwasów w surowicy;</li> <li>⊗ ocena neuropsychologiczna;</li> <li>⊗ akceptowalność produktu;</li> <li>⊗ spożycie składników odżywczych;</li> <li>⊗ parametry antropometryczne;</li> <li>⊗ parametry biochemiczne;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p>	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) <sup>10</sup> .	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Materiały konferencyjne. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 165 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której nie zidentyfikowano żadnych rekordów;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której nie zidentyfikowano żadnych publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 1 publikację (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);

<sup>10</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy głównej włączono 6<sup>11</sup> publikacji oraz do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 publikacje.

Spośród odnalezionych publikacji, włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊗ *badanie Daly 2017* [25] – badanie eksperymentalne, nierandomizowane, dotyczące porównania produktu PKU Sphere<sup>®</sup> 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;
- ⊗ *badanie Ney 2016* [27] oraz publikacje *Stroup 2017* [30] oraz *Stroup 2017b* [29] wraz z danymi z *NCT01428258* [26] – badanie eksperymentalne randomizowane o metodyce *cross-over*, dotyczące porównania diety zawierającej cGMP (pochodzącego głównie z produktów Glytactin<sup>®</sup>) względem diety niskofenyloalaninowej, w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie. W badaniu uczestniczyli chorzy powyżej 15. roku życia (w większości chorzy dorośli).

Ponadto do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie *Pinto 2017* [28], w którym chorym przyjmującym dotychczas dietę opartą na preparatach niskofenyloalaninowych wprowadzono dietę zawierającą cGMP. Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 13 miesięcy a jego uczestnikami byli chorzy w wieku średnio 27 lat (SD: 10 lat).

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

W związku z powyższym dodatkowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych od Zamawiającego dotyczących produktu PKU Sphere<sup>®</sup> pochodzących z dokumentacji dotyczącej analizowanego produktu [31, 32].

---

<sup>11</sup> dane z rejestru *National Institutes of Health*, które zawierały uzupełniające informacje dla włączonych badań, uwzględniono w charakterystyce badań pierwotnych lub – jeśli zawierały dodatkowe wyniki – w analizie skuteczności i/lub bezpieczeństwa

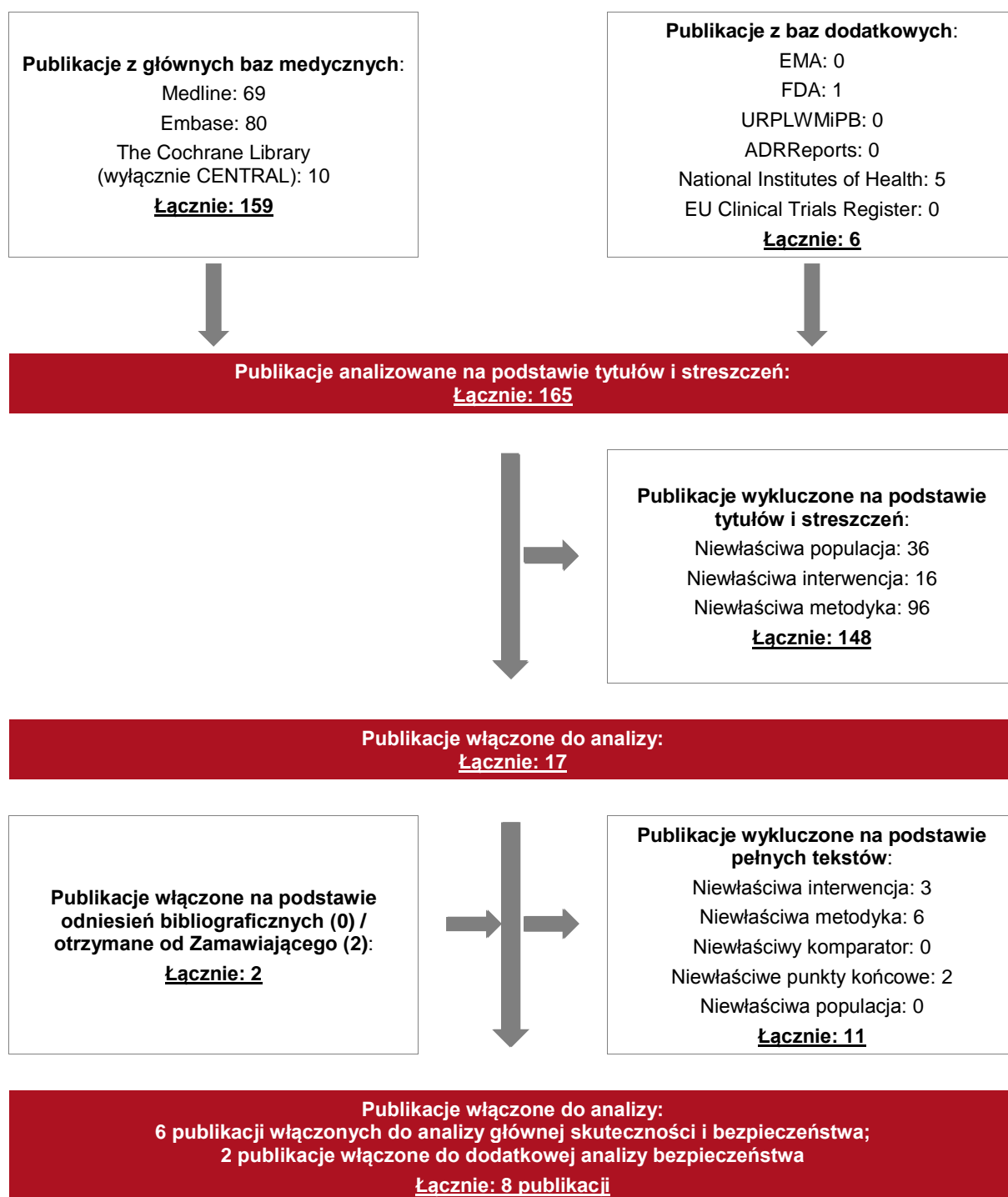
---

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru *National Institutes of Health* (NIH) odnaleziono 2 badania kliniczne będące w trakcie rekrutacji uczestników. Zidentyfikowane rekordy przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1. W rejestrze *EU Clinical Trials Register* nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.2.

---

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



## 3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [9]. W załączniku 7.6 (Tabela 43) przedstawiono opis kryteriów<sup>12</sup>.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [16].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [15]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6 (Tabela 48).

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [19]. W załączniku 7.6 przedstawiono wzór skali.

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE<sup>13</sup> [13] (wzór skali w załączniku 7.6, Tabela 46).

## 3.6. Włączone badania pierwotne

### 3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy klinicznej włączono łącznie 3 pierwotne badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności leczenia dietetycznego chorych na PKU żywością medyczną zawierającą cGMP względem syntetycznych diet eliminacyjnych. Wśród włączonych badań znalazło się jedno badanie randomizowane niezaślepienie o metodyce *cross-over* (badanie *Ney 2016*), jedno eksperymentalne prospektywne otwarte badanie nierandomizowane z grupą kontrolną (badanie *Daly 2017*) oraz jedno długookresowe, obserwacyjne, jednoramienne badanie (badanie typu *pretest/posttest*) (badanie *Pinto 2017*). W badaniach z grupami kontrolnymi podejście do badanej hipotezy miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii badania *Daly 2017*, *Ney 2016* oraz *Pinto 2017* zostały zakwalifikowane odpowiednio do kategorii IIC, IIA i IVA.

<sup>12</sup> nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego, w związku z czym nie przeprowadzono oceny w skali AMSTAR 2

<sup>13</sup> ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń



Wiarygodność badań eksperymentalnych oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 punkty (badanie *Ney 2016*) i 1 punkt (badanie *Daly 2017*) spośród 5 możliwych do uzyskania. W badaniu *Ney 2016* punkty odjęto za brak zaślepienia. Natomiast w badaniu *Daly 2017* z powodu braku randomizacji i zaślepienia. Z kolei wiarygodność badania *Pinto 2017* oceniono w skali NICE na 5 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów (badanie jednośrodkowe, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nie przedstawione w podziale na podgrupy chorych).

Okres obserwacji był zróżnicowany i wynosił od 11 tygodni (w tym I etap 1+3 tyg., 3 tyg. przerwy i II etap 1+3 tyg.) w badaniu *Ney 2016*, przez 6 miesięcy (oraz 12 miesięcy przed badaniem) w badaniu *Daly 2017* do średnio 19 miesięcy w badaniu *Pinto 2017*<sup>14</sup>.

Badanie *Ney 2016* było podzielone na 3 główne etapy. W pierwszym z nich chorzy stosowali dietę z ubogą podażą Phe z cGMP lub L-AA (ang. *L-amino acid - diety białkozastępcze*) przez 3 tygodnie (etap ten był poprzedzony tygodniową edukacją chorych na temat terapii). Następnie, przez kolejne 3 tygodnie okresu wymywania leku wszyscy chorzy otrzymywali L-AA, po czym następował kolejny etap badania (również poprzedzony edukacją chorych trwająca 1 tydzień), w którym chorzy zmieniali terapię – ci, którzy poprzednio byli leczeni cGMP rozpoczęli terapię L-AA, natomiast chorzy z grupy L-AA zaczęli terapię cGMP.

W badaniu *Pinto 2017* dane początkowe zbierano około 6 mies. przed rozpoczęciem terapii cGMP, gdy chorzy nadal stosowali AA jako główne źródło białka (przez średnio 13 (SD: 5) miesięcy). Kolejne dane zbierano po okresie powyżej 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia stosowania cGMP przez chorych (średnio 13 (SD: 7) miesięcy).

We wszystkich trzech badaniach uczestniczyli chorzy na PKU. Do badań *Ney 2016* i *Daly 2017* włączano wyłącznie chorych zdiagnozowanych podczas badań przesiewowych noworodków. Z kolei do badania *Pinto 2017* włączano chorych niezależnie od czasu postawienia diagnozy. W badaniach eksperymentalnych zastosowano kryterium wieku i włączano chorych w wieku powyżej 12 lat (badanie *Ney 2016*) oraz chorych w wieku od 5 do 16 lat (badanie *Daly 2017*).

Liczebność populacji we wszystkich trzech badaniach była niska i wynosiła 21 w badaniu *Daly 2017* (12 chorych w grupie badanej oraz 9 w grupie kontrolnej), 30 w badaniu *Ney 2016* (30

---

<sup>14</sup> średni okres obserwacji wynosił dla cGMP: 13 (SD: 7) a dla AA: 13 (SD: 5) miesięcy

---

chorych stosujących L-AA, a następnie cGMP (lub w odwrotnej kolejności)) oraz 11 w badaniu *Pinto 2017* (ta sama liczba chorych stosująca L-AA i cGMP).

We wszystkich trzech badaniach w grupie badanej zastosowano żywność medyczną zawierającą cGMP i L-aminokwasy w terapii dietetycznej PKU, częściowo lub całkowicie zastępując dotychczasowo stosowaną przez chorych żywność medyczną zawierającą wyłącznie L-aminokwasy bezfenyloalaninowe.

Wstępną charakterystykę badań klinicznych włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4).

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (cGMP)	Komparator (AA)
Daly 2017	<p>Eksperymentalne, prospektywne, nierandomizowane, otwarte, z grupą kontrolną;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIC;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Skala Jadad: 1/5	6 miesięcy (oraz 12 miesięcy przed badaniem)	<p>Chorzy na PKU w wieku od 6 do 16 lat<sup>15</sup>, zdiagnozowani przy urodzeniu, ze znanym stopniem stosowania się do zaleceń dietetycznych w PKU, ze stężeniem Phe we krwi wynoszącym 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla danego wieku (120-360 µmol/l dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120-600 µmol/l dla dzieci w wieku 11-16 lat)</p>	<p><b>cGMP:</b> N=12;</p> <p><b>L-AA:</b> N=9</p>	<p>Kontynuacja diety niskofenyloalaninowej z zachowaną podażą naturalnych białek (mediana: 5 g białka na dzień; zakres: 3; 30 g) z częściowym lub całkowitym zastąpieniem standardowych suplementów L-aminokwasów nie zawierających Phe (L-AA) aminokwasami pochodzącymi z glikomakropeptydu kazeinowego (cGMP).</p> <p>cGMP suplementowano aminokwasami w celu spełnienia wymagań WHO/FAO/UNU, z dodatkiem węglowodanów, tłuszczu i mikroelementów. Każde 20 g ekwiwalentu białka z substytutu</p>	<p>Kontynuowanie diety niskofenyloalaninowej z zachowaną podażą naturalnych białek (mediana: 5 g białka na dzień; zakres: 3; 30 g) ze standardowymi suplementami L-aminokwasów (L-AA) nie zawierającymi Phe.</p> <p>Substytucja białka u chorych opierała się całkowicie na preparatach L-AA.</p> <p>Chorzy otrzymywali suplementy w postaci płynnej (LQ Lophlex PKU – 1 chory; PKU Cooler – 7 chorych) lub w postaci proszku (Vitaflor Ltd PKU Gel – 1 chory).</p>

<sup>15</sup> włączano chorych od 5 r.ż., jednak w badaniu uczestniczyły dzieci od 6 r.ż.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (cGMP)	Komparator (AA)
						<p>proteinowego cGMP zawierało 30 mg Phe.</p> <p>Dawka cGMP była dostosowana na podstawie stężenia Phe we krwi i monitorowana (w przypadku przekroczenia pożądanego poziomu przez 3 kolejne tygodnie, dawka cGMP była zmniejszana o 20 g/dobę ekwiwalentu białka i zastąpiona 20 g/dobę ekwiwalentu białka pochodzącymi z L-AA).</p> <p>Chorzy otrzymywali suplementy L-AA przed terapią i w jej trakcie (jeśli nie wyeliminowano ich całkowicie cGMP) w postaci proszku (XP Maxamum; Nutricia Ltd, Trowbridge, UK – 1 chory) lub postaci płynnej (Nutricia Ltd Lophlex PKU – 2 chorych; Vitaflo Ltd PKU Cooler – 9 chorych).</p>	
<i>Ney 2016</i>	RCT, otwarte, skrzyżowane;	Skala Jadad: 3/5	11 tygodni (w tym I etap 1+3 tyg., 3 tyg.	Chorzy w wieku ≥12. r.ż., którzy rozpoczęli leczenie dietą z ubogą	<b>cGMP:</b> N=30 <b>AA-MF:</b> N=30	Dieta niskofenyloalaninowa wspomagana żywnością medyczną zawierającą	Dieta niskofenyloalaninowa wspomagana żywnością medyczną

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (cGMP)	Komparator (AA)
	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>		okres wymywania i II etap 1+3 tyg.)	podają Phe przed ukończeniem 1 miesiąca życia; PKU wykryte w teście przesiewowym noworodków; zdiagnozowana postać klasyczna lub nietypowa (ang. <i>variant</i> ) PKU z udokumentowanym stężeniem Phe powyżej 600 μmol/l w wieku 7-10 dni; chorzy przyjmujący lub gotowi do podjęcia diety PKU i konsumujący żywność medyczną dostarczającą ponad 50% zapotrzebowania na białko	(badani stanowili sami dla siebie kontrolę)	glikomakropeptyd (cGMP) i niezbędne aminokwasy. Chorzy używali łącznie 7 różnych produktów. cGMP-MF został dostarczony przez firmę Cambrooke Therapeutics w latach 2010-2015 i dostarczał ekwiwalent białka tj. Glytactin, zawierający około 70% glikomakropeptydu (cGMP-20, Arla Foods Ingredients) i 30% suplementów aminokwasów. Każdy z uczestników badania w fazie skryningowej próbował różnych cGMP i wybierał produkty, które mają być włączone do ich 3-tygodniowego leczenia glikomakropeptydem. Ponieważ cGMP dostarcza około 1,8 mg Phe / g ekwiwalentu białka, chorzy zostali poinstruowani, aby zmniejszyć spożycie naturalnych produktów zawierających Phe w celu zrównoważenia spożycia Phe z cGMP i utrzymania spożycia Phe na stałym poziomie.	zawierającą aminokwasy dotychczas spożywana przez chorych (AA-MF). Dieta była tak skonstruowana, żeby zapewnić typową dla danego chorego podaż aminokwasów z żywności medycznej. Chorzy stosowali łącznie 15 różnych produktów PKU. Dawka AA-MF została ustalona u chorych na podstawie typowego dziennego spożycia ekwiwalentów białka z AA-MF. Średnia (SE) przepisana dawka wynosiła 0,85 (0,03) g ekwiwalentu białka z AA-MF / kg / dzień. Każdy chory został poinstruowany jak należy przestrzegać diety niskofenyloalaninowej, przede wszystkim aby unikać produktów z wysoką zawartością Phe oraz aby spożywać odpowiednią ilość AA-MF w ≥3 posiłkach / dzień.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (cGMP)	Komparator (AA)
						Wiele preparatów cGMP zapewniało większe spożycie kalorii niż AA-MF.	
<i>Pinto 2017</i>	<p>Obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, długookresowe, retrospektywne, analiza porównawcza dotyczy tej samej grupy chorych (badanie sekwencyjne, z analizą danych przed i po zastosowaniu diety zawierającej cGMP);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IV A; Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>	Skala NICE: 5/8	<p>Średnia (SD): 19 (7) mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ AA: 13 (5) mies.;</li> <li>⊗ cGMP: 13 (7) mies.</li> </ul>	Chorzy na PKU leczeni dietetycznie (dieta oparta na GMP była głównym źródłem białka) w Centro de Genética Médica, Centro Hospitalar do Porto.	<p><b>cGMP:</b> N=11</p> <p><b>AA:</b> N=11 (badani stanowili sami dla siebie kontrolę)</p>	<p>cGMP jako główne źródło białka w diecie: preparat Glytactin BetterMilk®, n=10; preparat Glytactin RTD®, n=1.</p>	<p>Preparaty dietetyczne bezfenyloalaninowe (powszechne było stosowanie kilku różnych preparatów u chorego):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ preparaty w proszku: PKU Anamix junior®, n=1; PhenylAde®, n=2; PKU 3 Advanta®, n=4; Phlexy 10 drink mix®, n=1; PKU 2 Secunda®, n=1;</li> <li>⊗ preparaty w formie płynu: PKU cooler® 10, 15 i 20, n=9; XPhe Jump®, n=1;</li> <li>⊗ preparaty w formie batonów: Phenylade amino acid bar®, n=1).</li> </ul>
<p>Wszyscy chorzy stosowali dietę niskofenyloalaninową, która obejmowała unikanie produktów wysokobiałkowych, spożycie Phe zgodne w zależności od stężenia Phe we krwi</p>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (cGMP)	Komparator (AA)
						oraz suplementację preparatami bezfenyloalaninowymi zawierającymi L-aminokwasy i niskobiałkowymi pokarmami.	

### 3.6.2. Punkty końcowe

Oceniano wszystkie punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatów zawierających cGMP względem komparatora w populacji docelowej.

W poniższych rozdziałach nie przedstawiono punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia do analizy (szczegółowe ich zestawienie znajduje się w rozdziale 7.4).

W ramach włączonych do analizy badań *Daly 2017*, *Pinto 2017* oraz *Ney 2016* oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ parametry świadczące o akceptowalności diety;
- ⊗ stężenie aminokwasów we krwi (kontrola stężenia Phe we krwi, ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr, kontrola stężenia aminokwasów w surowicy);
- ⊗ parametry biochemiczne krwi, ciśnienie krwi;
- ⊗ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊗ parametry antropometryczne;
- ⊗ ocena neuropsychologiczna;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli zaprezentowano definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych.



**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Daly 2017*, *Pinto 2017* oraz *Ney 2016***

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Ocena skuteczności</b>				
Parametry świadczące o akceptowalności diety	<i>Daly 2017</i>	Po 7 dniach od rozpoczęcia stosowania diety zawierającej cGMP chorzy oraz ich opiekunowie wypełniali kwestionariusz umożliwiający określenie akceptowalności diety. Pytania dotyczyły smaku, zapachu, tekstury, odczuć w jamie ustnej oraz ogólnej akceptowalności diety zawierającej cGMP.	Wyższy poziom akceptacji diety świadczy o większym prawdopodobieństwie stosowania się do zaleceń, a tym samym zwiększa możliwość skuteczności leczenia.	Akceptowalność diety może zwiększać odpowiednie stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, co w opinii analityków jest klinicznie istotnym punktem końcowym, determinującym skuteczność terapii.  Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, prawdopodobnie zależy ona od wielu czynników.
	<i>Ney 2016</i>	<p>Akceptowalność stosowanej diety określano przy pomocy kwestionariusza składającego się z 6 pytań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Czy lubisz przyjmowany produkt?</li> <li>⊗ Czy przyjmowany produkt jest łatwy w przygotowaniu?</li> <li>⊗ Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie?</li> <li>⊗ Czy łatwo jest pozostać w zgodzie z zaleceniami dietetycznymi w PKU stosując produkt?</li> <li>⊗ Czy przyjmowanie produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych?</li> <li>⊗ Ogólnie, czy stosowanie produktu (zabranie ze sobą i konsumpcja) poza domem jest wygodne?</li> </ul> <p>Oceny dokonywano po 21 dniach stosowania każdej z ocenianych diet. Na każde z pytań można było udzielić odpowiedzi w formie 6-punktowej skali: 1 – bardzo nie lubię, 2 – nie lubię, 3 – trochę nie lubię, 4 – trochę lubię, 5 – lubię, 6 – bardzo lubię.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie aminokwasów we krwi (kontrola stężenia Phe we krwi, ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr, kontrola stężenia aminokwasów w surowicy)	<i>Daly 2017</i>	Dokonywano pomiarów stężenia Phe, Tyr oraz stosunku Phe:Tyr. Próbki krwi analizowano w odstępach cotygodniowych, które zbierano u chorych rano na czczo. Probki krwi pobierane były w domu chorego przez wykwalifikowany personel medyczny. Następnie analizowano próbki w laboratorium Birmingham Children's Hospital. Stężenie aminokwasów z próbek przechowywanych na kartach bibuły określano z wykorzystaniem metody tandemowej spektrometrii masowej. Mediana stężeń Phe, Tyr oraz stosunku Phe:Tyr dla okresu 6 miesięcy badania porównywana była z wartością otrzymaną na podstawie pomiarów w okresie 12 miesięcy przed jego rozpoczęciem.	Im wyższe stężenie Phe we krwi i większa częstość występowania zwiększonego stężenia Phe we krwi, tym mniejsza skuteczność terapii.	Ocena stężenia Phe we krwi jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Wysokie stężenie Phe we krwi jest skorelowane z występowaniem objawów ADHD oraz zaburzeniami dot. funkcji wykonawczych [8]. Wykazano, iż w ciągu pierwszych 18 lat życia u chorych na PKU, każdy wzrost 100 µmol stężenia Phe w osoczu znajdującego się pomiędzy 394 i 750 µmol, wiąże się ze spadkiem od 1,3 do 3,9 punktów w wyniku testu na iloraz inteligencji [23].
	<i>Pinto 2017</i>	Stężenie Phe oraz Tyr analizowano na podstawie zebranych na czczo próbek kropli suchej krwi za pomocą metody tandemowej spektrometrii masowej. Analizowano także stosunek Phe:Tyr.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Ney 2016</i>	<p>Profil parametrów biochemicznych mierzono na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Pomiarów stężenia aminokwasów w surowicy oraz Phe i Tyr w kropli suchej krwi dokonywano w laboratorium Wisconsin State Laboratory of Hygiene. Profil aminokwasów określono przy pomocy analizatora aminokwasów Hitachi L-8900 metodą pokolumnowej derywatyzacji ninhydryny. Współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej dla Phe wynosił 1,6%. W celu oznaczenia zawartości Phe i Tyr w suchej kropli krwi wykorzystano standardową metodę w badaniach przesiewowych noworodków (tandemowa spektrometria masowa). Współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej dla Phe i Tyr w próbkach kropli suchej krwi wynosił odpowiednio 11,7% i 12,1%.</p> <p>Stężenie Phe we krwi stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Pomiar stężenia treoniny stanowił m.in. wskaźnik oceny stosowania się do zaleceń dietetycznych spożycia produktów zawierających GMP.</p>		<p>Ponadto, wytyczne ESPKU 2017 [22] wskazują że uzyskanie &gt;75% wartości stężeń Phe znajdujących się w zalecanym zakresie, świadczy o długoterminowej skuteczności leczenia BH4.</p>
Parametry biochemiczne krwi, ciśnienie krwi	<i>Pinto 2017</i>	<p>Profil parametrów biochemicznych mierzono rano, na czczo. Skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz tętno monitorowano wg standardów po przebywaniu w pozycji siedzącej przez 5 minut, za pomocą urządzenia Critikon Dinamap TM vital signs monitor 8100.</p>	<p>Parametry biochemiczne są określone jako wartości referencyjne dla danej populacji. Wynik niemieszczący się w</p>	<p>Według opinii analityków, ocena parametrów biochemicznych oraz ciśnienia krwi stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Ney 2016</i>	Profil parametrów biochemicznych mierzono na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Pomiarów stężenia aminokwasów w surowicy dokonywano w laboratorium Wisconsin State Laboratory of Hygiene. Profil aminokwasów określono przy pomocy analizatora aminokwasów Hitachi L-8900 metodą pokolumnowej derywatyzacji ninhydryny.	granicach normy świadczy o nieprawidłowościach w rozwoju somatycznym (braku skuteczności leczenia).  Oдноśnie ciśnienia krwi – wysokie ciśnienie krwi w okresie dojrzewania lub młodego wieku jest silnie związane z późniejszym ryzykiem udaru mózgu lub choroby wieńcowej [10]	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, zależy ona od wielu czynników.
Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych	<i>Daly 2017</i>	Spożycie składników odżywczych z dietą oceniano na podstawie analizy 3-dniowego dzienniczka spożycia. Przestrzeganie zalecanego spożycia diety niskofenyloalaninowej oraz preparatów białkowych monitorowano podczas comiesięcznych wizyt domowych. Zawartość składników odżywczych w diecie analizowano przy pomocy programu MICRODIET (Microdiet Downlee Systems Ltd, Chapel-en-le-Frith, UK).  Mierzono spożycie energii, białka oraz Phe ze wszystkich naturalnych źródeł (zamienniki żywności odpowiadające 50 mg Phe, produkty niskofenyloalaninowe, warzywa, owoce)	Optymalna ilość całkowitego spożycia poszczególnych składników odżywczych świadczy o skuteczności terapii (zapotrzebowanie dla każdego chorego jest indywidualne, nie jest zalecany ani nadmierny wzrost, ani spadek)	W opinii analityków ocena całkowitego spożycia poszczególnych składników odżywczych jest klinicznie istotnym punktem końcowym, świadczącym o skuteczności terapii i jakości życia chorych, mająca wpływ na stan odżywienia chorego.  Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Pinto 2017</i>	Spożycie składników odżywczych z dietą oceniano na podstawie 24-godzinne go wywiadu żywieniowego. Oceniano spożycie białka pochodzącego z produktów naturalnych, ekwiwalentu białka pochodzącego z preparatów białkowych, procentowy udział białka pochodzącego z GMP, podaż Phe ogółem oraz Tyr i Leu z preparatów białkowych. Obliczano również podaż energii oraz procentowy udział makroskładników w diecie.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Ney 2016	<p>Spożycie składników odżywczych z dietą oceniano na podstawie 24-godzinnych dzienniczków spożycia zbieranych z 3 kolejnych dni przed datą wizyty oraz na podstawie dokumentacji spożycia preparatów medycznych.</p> <p>Oceniano spożycie energii, makroskładników (tłuszcze, węglowodany oraz białko), poszczególnych aminokwasów oraz mikroskładników. Oceny dokonywał dietetyk wyspecjalizowany w prowadzeniu diety z użyciem programu Food Processor SQL (wersja 10.12.0 ESHA), kontrolowany przez drugiego dietetyka z doświadczeniem prowadzenia chorych z PKU. Wartość odżywczą produktów gotowych do spożycia oraz spożytych dań restauracyjnych szacowano na podstawie deklaracji producenta oraz bazy produktów niskofenyloalaninowych przeznaczonych dla chorych z PKU Virginia Schuett's.</p> <p>Szczególną uwagę zwrócono na zawartość Phe oraz Tyr w diecie.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry antropometryczne	<i>Pinto 2017</i>	<p>Wzrost oraz masę ciała mierzono u chorych w lekkich ubraniach, bez obuwia, kapeluszy, chust, marynarek oraz biżuterii za pomocą stadiometru, z dokładnością do milimetra (wzrost) oraz wagi Seca z dokładnością 100g (masa ciała).</p> <p>Obwód talii mierzono w pozycji pionowej w połowie odległości od dolnego brzegu żeber do grzebienia biodrowego w czasie normalnego wydechu, z dokładnością do milimetra, przy użyciu nierozciągliwej miarki.</p> <p>Pomiaru składu ciała dokonywano na podstawie analizy impedancji bioelektrycznej (analizator Akern Quantum/S RJL systems, Florence, Italy) zgodnie ze standardami przyjętymi w ośrodku. Oceniano zawartość tkanki tłuszczowej, procentową zawartość tkanki tłuszczowej, procentową zawartość beztłuszczowej masy ciała oraz kąt fazowy przy użyciu programu BodyGram™ version 1.3, Akern Bioresearch, Florence, Italy.</p>	<p>Parametry antropometryczne są określone jako wartości referencyjne dla danej populacji. Wynik niemieszczący się w granicach normy świadczy o nieprawidłowościach w rozwoju somatycznym (braku skuteczności leczenia).</p>	<p>Według opinii analityków, ocena parametrów antropometrycznych stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, zależy ona od wielu czynników.</p>
	<i>Daly 2017</i>	<p>Ocena masy ciała oraz wzrostu przeprowadzona w momencie rozpoczęcia badania oraz na koniec badania przez tego samego badacza. Pomiarów wzrostu dokonywano za pomocą stadiometru Harpenden (Holtain Ltd, Crymch, UK), natomiast masę ciała na skalibrowanej wadze. Pomiary wykonywano z dokładnością do 0,1.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena neuropsychologiczna	Ocena w skali BRIEF	Ney 2016	<p><b>Skala BRIEF</b></p> <p>Ocena w skali BRIEF (łączna ocena funkcji wykonawczych (GEC, ang. <i>Global Executive Composite</i>), indeks metapoznawczy i behawioralny), którą wypełniali chorzy po 3 tygodniach stosowania każdej diety.</p> <p><u>Wynik GEC</u> stanowi łączną ocenę funkcji poznawczych obejmującą ocenę 8 obszarów funkcjonowania wykonawczego podzielonych na 2 indeksy:</p> <p><u>Indeks behawioralny</u> – hamowanie (kontrola impulsów i powstrzymanie się od niepożądanego zachowania), elastyczność (tolerowanie zmian, przenoszenie uwagi z jednego przedmiotu na inny) i kontrola emocjonalna (kontrola wyrażania uczuć z odpowiednią siłą);</p> <p><u>Indeks metapoznawczy</u> – inicjowanie (umiejętność niezależnego tworzenia pomysłów; łatwość podejmowania zadania), pamięć robocza (zdolność przetrzymywania w umyśle informacji aż do zrealizowania celu), planowanie (ustalenie celów, szukanie sposobu ich osiągnięcia) / organizowanie, organizowanie materiałów (organizowanie miejsca i materiałów; ustalanie kolejnych etapów rozwiązania zadania) i monitorowanie (sprawdzanie własnych wyników w trakcie i po zakończeniu zadania) [17].</p> <p>Aby otrzymać ostateczny wynik, sumowano poszczególne wyniki dla każdej domeny i w ten sposób obliczano wynik dla indeksu metapoznawczego i behawioralnego oraz łącznej oceny funkcji wykonawczych. Wyniki dla każdej domeny, indeksu i łącznej oceny funkcji wykonawczych są przedstawiane jako wartości t-score, błąd standardowy oraz zakresy i są porównywane z normami. Standardowo dla t-score przyjmuje się średnią &lt;50 pkt, a odchylenie standardowe (SD=10 pkt).</p>	<p>Wyższy wynik t-score oznacza mniejszą skuteczność leczenia (większy stopień dysfunkcji w zakresie funkcji wykonawczych).</p>	<p>Według opinii analityków, ocena funkcji wykonawczych w skali BRIEF oraz ocena lęku w skali BAI stanowią istotne klinicznie punkty końcowe.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Brakuje informacji na temat progów odcięcia dla t-score, w których zachowanie lub charakterystyka chorego jest uważana za problematyczną.</p> <p>Wynik t-score &gt;65 jest zazwyczaj uważany za istotny klinicznie, ale wynik t-score &gt;60 w skali BRIEF również można uważać za klinicznie znamienne [27].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Skala oceny lęku Becka (BAI)		<p>Skala oceny lęku Becka (BAI, ang. <i>Beck Anxiety Inventory</i>) służy samodzielnej ocenie lęku przez chorych. Zawiera 4 warianty odpowiedzi: 0 – brak objawów; 1 – łagodne objawy; 2 – umiarkowane objawy; 3 – ciężkie objawy.</p> <p>Wynik ogółem uzyskuje się sumując punkty z odpowiedzi udzielonych na 21 pytań. Możliwa do uzyskania liczba punktów mieszcząca się w przedziale 0-21, oznacza niski poziom lęku; od 22 do 35 – umiarkowany poziom lęku, natomiast <math>\geq 36</math> oznacza potencjalnie wysoki poziom lęku [4].</p>	Im wyższy wynik w skali BAI, tym wyższy poziom lęku (mniejsza skuteczność terapii).	
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>					
Profil bezpieczeństwa	Ney 2016		<p>Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>W badaniu Ney 2016 oceniano częstość występowania ciężkich oraz innych niż ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia.



### 3.6.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych stosowanych w fenylketonurii oceniono według zaleceń GRADE [13].

Do analizy włączono 2 badania eksperymentalne, tj. badanie *Daly 2017* oraz badanie *Ney 2016*. Wyjściowo oceniono jakość danych pochodzących z tych badań na wysoką.

Po uwzględnieniu faktu, iż badanie *Daly 2017* jest badaniem nierandomizowanym oraz niezaślepieniem, raportowane wyniki dotyczą w większości surogatowych punktów końcowych, a zaprezentowane wyniki przedstawiono w większości w postaci median wraz zakresami wartości co uniemożliwiło przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej wyników, jakość danych z tego badania obniżono do niskiej.

Podobne ograniczenia związane są z badaniem *Ney 2016*. Jest to badanie randomizowane, jednak również niezaślepienie, w którym zastosowano metodykę *cross-over*. Nie odnotowano w nim istotnych błędów w kwalifikacji chorych do badania, a utrata chorych została prawidłowo udokumentowana. Podobnie jak w badaniu *Daly 2017* wyniki w większości odnoszą się do surogatowych punktów końcowych. Ostatecznie jakość danych z badania *Ney 2016* również oceniono jako niską. Wraz z badaniem *Ney 2016* analizowano dane pochodzące z rejestru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (rekord *NCT0142825*), które ze względu na fakt, iż pochodzą ze źródła o niższej wiarygodności, oceniono jako dane bardzo niskiej jakości.

Jakość danych pochodzących z badania *Pinto 2017* oceniono jako bardzo niską. Jest to badanie typu pretest/posttest, które uzyskało 5/8 punktów w skali NICE. Analiza wyników tego badania została przeprowadzona w stosunkowo długim okresie obserwacji, jednak niewielka liczba uczestników ogranicza możliwość odniesienia uzyskanych wyników do populacji rzeczywistej.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia, takich jak ocena stężenia Phe we krwi, spożycie poszczególnych składników odżywczych z diety, ocena neuropsychologiczna oraz ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Wyjątek stanowiły parametry biochemiczne oraz ocena ciśnienia krwi, których wagę określono jako wysoka.

### 3.6.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (JW, ANK) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziałach 3.3.2 i 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7). Należy mieć na uwadze, że wzory ulegały nieznacznej modyfikacji w zależności od dostępności danych, złożoności i rodzaju punktów końcowych, liczby i metodyki uwzględnionych badań.

Kontrola wyników została wykonana krzyżowo (JW, ANK), a ostateczną kontrolę przeprowadził jeden analityk (MB).

### 3.6.5. Ocena jakości informacji

Ocena jakości informacji została przeprowadzona zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawioną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.5.2 (Tabela 48).

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *Ney 2016* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.5.2.

W związku z opisem metody randomizacji, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Wysokie ryzyko błędu systematycznego można byłoby teoretycznie stwierdzić z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane metodyką badania typu *cross-over*. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę zastosowany w badaniu 3-tygodniowy okres wymywania oraz 1-tygodniowy okres prowadzenia działań edukacyjnych pomiędzy

porównywanymi interwencjami, stwierdzono, iż w przypadku tego badania efekt ten nie powinien wystąpić, a ryzyko ostatecznie oceniono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających ze znajomości interwencji oraz związanych z oceną punktów końcowych określono jako wysokie, z uwagi na brak zastosowania zaślepienia.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Ney 2016**

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej; Badanie o metodyce typu <i>cross-over</i> , w której wszystkich chorych poddawano obu porównywanym interwencjom.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizację prowadzono z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i> ). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie nie było zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy byli świadomi przydzielonego leczenia.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i> ). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie nie było zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy byli świadomi przydzielonego leczenia.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i> ), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT <sup>16</sup> . Z badania utracono łącznie 2 chorych	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		

<sup>16</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i> )	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na 3-tygodniowy okres wymywania oraz 1-tygodniowy okres edukacyjny pomiędzy analizowanymi interwencjami nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i> ).	• Niskie ryzyko błędu

### 3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007.

Włączone do analizy badania pierwotne nie pozwoliły na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej uzyskanych wyników.

W badaniu *Daly 2017* autorzy przedstawili wszystkie wyniki o charakterze ciągłym jako mediany wraz z zakresami danych a ponadto nie wskazano wyników analizy statystycznej dla porównania grupy badanej z grupą kontrolną a zaprezentowane zostały p-wartości odpowiadające porównaniom wyników względem wartości początkowych w każdej z grup. W związku z tym w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki z badania *Daly 2017* wraz z odpowiadającymi im p-wartościami, na podstawie których interpretowano istotność statystyczną różnic.

Z kolei badanie *Ney 2016* to badanie o metodyce *cross-over*, co oznacza, że dane dla różnych interwencji pochodziły z tej samej grupy chorych, w publikacjach do tego badania zostały przedstawione łączne wyniki przed i po skrzyżowaniu grup, dotyczą więc grup zależnych. Obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych oraz wskazanie istotnej statystycznie różnicy w sposób analogiczny jak dla grup niezależnych nie jest prawidłowe w przypadku braku danych jednostkowych. W związku z powyższym uznano, że różnica pomiędzy grupami może być oparta jedynie na wynikach i wnioskach przedstawionych bezpośrednio w publikacji. Autorzy niniejszego opracowania odstąpili od przeprowadzania własnych kalkulacji a istotność statystyczna uzyskanych różnic (bądź jej brak) stwierdzano na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania.

Wartości odchyień standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

### **3.8. Ocena skuteczności diety zawierającej cGMP względem syntetycznych bezfenyloalaninowych diety białkozastępczych w populacji dzieci**

Na podstawie badania *Daly 2017* dokonano oceny skuteczności diety zawierającej cGMP (produkt PKU Sphere<sup>®</sup>) względem syntetycznych diet białkozastępczych (białkozastępcze diety bezfenyloalaninowe L-AA, ang. *Phe-free L-amino acid*), w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. W badaniu uczestniczyły dzieci w wieku od 6. do 16. roku życia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ parametry świadczące o akceptowalności przepisanej diety;
- ⊗ kontrola stężenia Phe we krwi;
- ⊗ ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ⊗ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊗ parametry antropometryczne.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### **3.8.1. Parametry świadczące o akceptowalności diety**

W badaniu *Daly 2017* po okresie 7 dni od rozpoczęcia przyjmowania diety zawierającej cGMP, opiekunowie oraz sami chorzy udzielali odpowiedzi na pytania kwestionariusza dotyczącego akceptowalności zastosowanej diety. Kwestionariusz zawierał pytania odnośnie smaku, zapachu, tekstury, odczuć w jamie ustnej oraz ogólnej akceptowalności diety zawierającej cGMP.

Wszyscy chorzy przyjmujący dietę zawierającą cGMP stwierdzili, że w porównaniu z syntetyczną dietą L-AA jest dietą bardziej akceptowaną. Wskazali, że cechuje się lepszym smakiem, lepszymi odczuciami w jamie ustnej, teksturą oraz zapachem.

### 3.8.2. Kontrola stężenia Phe we krwi

Spośród wszystkich chorych, u 75% z nich wykazano wyższe stężenie Phe w porównaniu do wartości z okresu poprzedzającego włączenie chorych do badania.

Mediana stężeń Phe w grupie chorych stosujących dietę zawierającą cGMP była wyższa niż w momencie rozpoczęcia leczenia, jednak poprzez dostosowanie dawki stężenie Phe pozostawało w zakresie docelowym.

Na podstawie wyników badania *Daly 2017* wykazano, że w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP przez 6 miesięcy wystąpił istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w porównaniu z wartością początkową. Z kolei w grupie chorych, którzy przyjmowali dietę bezfenyloalaninową (L-AA) stężenie to uległo redukcji, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie. Należy podkreślić, że pomimo zaobserwowanych zmian, mediany stężeń Phe zawierały się w zakresie docelowym<sup>17</sup>.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Kontrola stężenia Phe**

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median dla wartości końcowych	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
<i>Daly 2017</i>	GMP-AA	Stężenie Phe [μmol/l]	6	275 (60; 1120)	12	317 (50; 990)	12	37	TAK p=0,02
	L-AA			325 (70; 880)	9	280 (60; 1080)	9		NIE p=0,9
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*informacja przedstawiona przez autorów badania

<sup>17</sup> 120–360 mikromol/L dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120–600 mikromol/l dla chorych w wieku 11--16 lat

### 3.8.4. Ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr

W badaniu *Daly 2017* analizowano stężenie tyrozyny oraz stosunku fenyloalaniny do tyrozyny.

Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie redukcję stężenia Tyr, która pomimo redukcji pozostawała w zakresie normy.

Stwierdzono również znamiennej statystycznie zmianę stosunku Phe:Tyr w stosunku do wartości początkowych w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP oraz brak znamiennej statystycznie różnic w grupie chorych, którzy zostali przypisani do grupy przyjmującej syntetyczną dietę białkozastępczą.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Ocena stężenia Tyr i stosunku Phe:Tyr**

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median dla wartości końcowych	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
<i>Daly 2017</i>	GMP-AA	Stężenie Tyr [ $\mu\text{mol/l}$ ]	6	50 (30; 290)	12	40 (20; 190)	12	-10	TAK p=0,03
	L-AA			40 (30; 270)	9	40 (20; 140)	9	0	NIE p=1
	GMP-AA	Stosunek Phe:Tyr		1:5,5	12	1:8	12	n/o	TAK p=0,02
	L-AA			1:6	9	1:7	9		NIE

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 3.8.5. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych

W obydwu grupach, mediana przepisanego naturalnego białka pochodzącego z żywności wynosiła 5 g/dobę (zakres 3-30g). Jeden 12-letni chłopiec został wykluczony z terapii dietą zawierającą cGMP ze względu na brak spełnienia kryterium włączenia do badania w postaci kontroli stężenia Phe w 70% wartości docelowych, co było efektem niskiego stopnia stosowania się do zaleceń dietetycznych.

U 7 chorych, w celu uniknięcia wzrostu stężenia Phe powyżej wartości docelowych zredukowano ilość białka pochodzącego z diety zawierającej cGMP. Chorzy, którzy przyjmowali nadal tylko 20 g ekwiwalentu białkowego z cGMP-AA (N=3) nie wykazali wzrostu

stężenia Phe. Należy jednak podkreślić, że nie wykazano znamiennej statystycznie korelacji pomiędzy dawką cGMP-AA a zmianą stężenia Phe we krwi ( $r=0,07$ ).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli. W badaniu nie przedstawiono odpowiednich danych dla grupy kontrolnej.

**Tabela 8.**  
**Ocena ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP-AA**

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median	IS
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Daly 2017	GMP-AA	Ekwiwalent białka pochodzący z cGMP-AA [%]	6	100 (30; 100)	12	50 (30; 100)	12	50	b/d
	GMP-AA	Ekwiwalent białka pochodzący z cGMP-AA [g]		b/d	12	45 (20; 80)	12	b/d	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

W badaniu przeanalizowano również spożycie składników odżywczych pochodzących z diety zawierającej cGMP oraz z syntetycznej diety białkozastępczej.

Zgromadzone dane wykazały, że brak jest znaczących różnic pomiędzy grupami, jak również względem wartości początkowych pod względem wartości energetycznej i dobowego spożycia naturalnego białka, tłuszczu oraz węglowodanów.

Zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Ocena spożycia składników odżywczych**

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median dla wartości końcowych	IS**
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Daly 2017	GMP-AA	Wartość energetyczna [kcal/dobę]	6	1689 (b/d)	12	1690 (b/d)	12	60	b/d* **
	L-AA			1624 (b/d)	9	1630 (b/d)	9		
	GMP-AA	Wartość energetyczna [MJ/dobę]		7,067 (b/d)	12	7,071 (b/d)	12	7,003	b/d
	L-AA			67,95 (b/d)	9	68,20 (b/d)	9		
	GMP-AA			10,8 (b/d)	12	9,8* (b/d)	12		



Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median dla wartości końcowych	IS**
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
	L-AA	Białko naturalne [g/dobę]		9 (b/d)	9	10 (b/d)	9	14	NIE <sup>^</sup>
	GMP-AA	Tłuszcze [g/dobę]		52 (b/d)	12	59 (b/d)	12		
	L-AA			53 (b/d)	9	45 (b/d)	9		
	GMP-AA	Węglowodany [g/dobę]		300 (b/d)	12	300 (b/d)	12	0	b/d
	L-AA			292 (b/d)	9	300 (b/d)	9		
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*zawiera podaż 1,2 g naturalnego białka pochodzącego z cGMP-AA

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

\*\*\*autorzy badania podali informację o zbliżonej wartości energetycznej analizowanych produktów

<sup>^</sup>dotyczy różnicy pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną

### 3.8.6. Ocena parametrów antropometrycznych

Ocena parametrów antropometrycznych przeprowadzona na podstawie wyników badania *Daly 2017* wykazała brak znamienych statystycznie zmian w odniesieniu do masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI zarówno w grupie chorych stosujących dietę zawierającą cGMP, jak również u tych uczestników badania, którzy przyjmowali syntetyczne diety białkozastępcze.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Ocena parametrów antropometrycznych**

Badanie	Produkt	Punkt końcowy	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median dla wartości końcowych	IS*	
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N			
<i>Daly 2017</i>	GMP-AA	Masa ciała [z-score]	6	0,660 (-0,610; 1,130)	12	0,910 (-1,0; 2,460)	12	0,041	NIE	
	L-AA			0,752 (-1,082; 2,09)	9	0,869 (-1,164; 1,842)	9		NIE	
	GMP-AA	Wzrost [z-score]		0,170 (-0,61; 1,130)	12	0,145 (-0,670; 1,3)	12	0,284	NIE	
	L-AA			0,465 (-1,164; 1,842)	9	0,4290 (-1,184; 1,902)	9		NIE	
	GMP-AA	BMI		b/d						NIE
	L-AA			b/d						NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 3.9. Ocena skuteczności diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych u chorych dorosłych

Na podstawie badania *Ney 2016* oraz publikacji *Stroup 2017* oraz *Stroup 2017b* dokonano oceny skuteczności diety zawierającej cGMP (u większości chorych produkty Glytactin®) względem syntetycznych diet białkozastępczych w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie. W badaniu uczestniczyli chorzy w wieku od 15. do 49. roku życia.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ parametry świadczące o akceptowalności przepisanej diety;
- ⊗ kontrola stężenia Phe (we krwi oraz w surowicy);
- ⊗ ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ⊗ ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF, skali oceny lęku Becka (BAI), Testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan oraz Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge;
- ⊗ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊗ parametry biochemiczne;
- ⊗ kontrola stężenia aminokwasów w surowicy.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.9.1. Parametry świadczące o akceptowalności diety

Wśród uczestników badania *Ney 2016* przeprowadzono badanie kwestionariuszowe, w którym udzielali oni odpowiedzi w 6-stopniowej skali, w której 1 odnosiło się do odpowiedzi „bardzo nie lubię” a 6 – do „bardzo lubię”.

Analiza statystyczna wykazała, że po 3 tygodniach leczenia dietetycznego, u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP uzyskano istotnie statystycznie wyższy wynik w porównaniu z chorymi przyjmującymi dietę syntetyczną w odniesieniu do odpowiedzi na pytania dotyczące:

- ⊗ stopnia w jakim uczestnik lubił przyjmowany produkt;
- ⊗ łatwości, z którą chory pozostawał w zgodzie z zaleceniami dietetycznymi w PKU;
- ⊗ komfortu przyjmowania produktu w sytuacjach publicznych;
- ⊗ wygody stosowania produktu poza domem.

W odniesieniu do pozostałych dwóch pytań również wyższe oceny uzyskała dieta zawierająca cGMP, przy czym różnica względem grupy kontrolnej nie była znamieną statystycznie.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Ocena akceptowalności zastosowanej diety**

Badanie	Pytanie	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N	
Ney 2016	Czy lubisz przyjmowany produkt?	3	4,90 (0,97)	29	3,97 (1,29)	29	TAK p=0,001
	Czy przyjmowany produkt jest łatwy w przygotowaniu?	3	5,07 (0,86)	29	4,79 (1,18)	29	NIE p=0,366
	Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie?	3	4,86 (1,02)	29	4,50 (1,35)	29	NIE p=0,172
	Czy łatwo jest pozostać w zgodzie z zaleceniami dietetycznymi w PKU stosując produkt?	3	4,69 (0,86)	29	4,19 (0,97)	29	TAK p=0,019
	Czy przyjmowanie produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych?	3	4,72 (1,45)	29	3,83 (1,40)	29	TAK p=0,003
	Ogólnie, czy stosowanie produktu (zabranie ze sobą i konsumpcja) poza domem jest wygodne?	3	4,47 (1,24)	29	3,34 (1,67)	29	TAK p=0,001
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

Przeanalizowano ponadto dodatkowe komentarze uczestników badania. W grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP:

- ⊗ 11 osób wskazało, iż jest to dieta wygodna w stosowaniu, charakteryzująca się łatwością dostosowywania. Wskazano także na zróżnicowanie produktów;
- ⊗ 11 osób wskazało na uzyskanie uczucia sytości i możliwość dokonywania lepszych wyborów żywności z ograniczeniem podjadania;
- ⊗ 6 osób wskazało na walory smakowe;
- ⊗ 6 osób wskazało na poprawę funkcjonowania w czasie ćwiczeń, w pracy i w szkole;
- ⊗ 6 osób wskazało na poprawę w zakresie funkcjonowania układu pokarmowego (zmniejszenie częstości występowania nudności, zgagi, bólu w obrębie jamy brzusznej oraz poprawa regularności wypróżnień);
- ⊗ 5 osób wykazało zaniepokojenie w związku z wysoką kalorycznością części produktów zawierających cGMP;

- ⊗ 5 osób wskazało na objawy ze strony żołądka i jelit oraz niskie walory estetyczne osadu w produkcie Restore®;
- ⊗ 5 osób wskazało na potrzebę przyjmowania produktów białkozastępczych (AA-MF);
- ⊗ 3 osoby stwierdziły stabilizację emocjonalną.

Z kolei w grupie przyjmującej syntetyczne produkty białkozastępcze:

- ⊗ 10 osób wskazało na wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (w tym biegunki, zaparcia, zgagi, nudności, bólu w obrębie jamy brzusznej);
- ⊗ 3 osoby wskazały na wyższą świadomość uczucia głodu po zmianie produktu z zawierającego cGMP na AA;
- ⊗ 1-2 osoby wskazały na uczucie głodu, bóle głowy, zmęczenie, mniejsze spożycie jedzenia spowodowane zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Autorzy badania przedstawili ponadto odsetki chorych, którzy udzielili pozytywnych odpowiedzi na zadane w kwestionariuszu pytania. Za pozytywne odpowiedzi uznawano odpowiedzi, którym nadano od 4 do 6 punktów.

Na podstawie danych przedstawionych w poniższej tabeli można wnioskować o wyższej akceptowalności diety zawierającej cGMP względem syntetycznej diety białkozastępczej.

**Tabela 12.**  
**Ocena akceptowalności zastosowanej diety – pozytywne odpowiedzi\***

Badanie	Pytanie	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Ney 2016	Czy lubisz przyjmowany produkt?	3	27 (93,1)	29	20 (69,0)	29	b/d
	Czy przyjmowany produkt jest łatwy w przygotowaniu?	3	28 (96,6)	29	24 (82,8)	29	b/d
	Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie?	3	25 (86,2)	29	23 (79,3)	29	b/d
	Czy łatwo jest pozostać w zgodzie z zaleceniami dietetycznymi w PKU stosując produkt?	3	26 (89,7)	29	23 (79,3)	29	b/d
	Czy przyjmowanie produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych?	3	23 (79,3)	29	17 (58,6)	29	b/d
	Ogółem, czy stosowanie produktu (zabranie ze sobą i konsumpcja) poza domem jest wygodne?	3	24 (82,8)	29	13 (44,8)	29	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*przez pozytywną odpowiedź rozumie się nadanie pytaniu 4, 5 lub 6 punktów

### 3.9.2. Kontrola stężenia Phe

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi dietami w odniesieniu do kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi w czasie 3 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Kontrola stężenia Phe we krwi**

Badanie	Punkt końcowy*	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS***
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N	
Ney 2016	Phe we krwi [ $\mu\text{mol/l}$ ]	3	497 (186,23)	30	444 (186,23)	30	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*jeśli nie podano inaczej mowa jest o stężeniu w osoczu

\*\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

Zestawienie danych dotyczących zmiany stężenia Phe w surowicy wskazują na znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do populacji ogółem, tj. wszystkich chorych niezależnie od nasilenia choroby. Autorzy badania nie przedstawili dokładnych danych umożliwiających przeprowadzenie analizy statystycznej w podgrupach, jednak zgromadzone dane pozwalają stwierdzić, iż prawdopodobnie efekty terapeutyczne nie różnią się od tych uzyskiwanych w populacji ogółem.

Należy podkreślić, iż wzrost stężenia Phe w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP nie był znamiennej statystycznie względem wartości początkowych, pomimo tego, iż podaż Phe była w tej grupie istotnie statystycznie wyższa.

Autorzy badania wskazali na fakt, iż zidentyfikowano istotne zróżnicowanie w odpowiedzi na Phe pomiędzy dietami, jednak nie wykazano, aby dieta zawierająca cGMP istotnie wpływała na zmianę stężenia Phe w osoczu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Zmiana stężenia Phe w surowicy**

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Ney 2016	Zmiana stężenia Phe [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Ogółem	3	62 (219,09)**	30	-85 (219,09)***	30	TAK p=0,0008 <sup>^</sup>
		PKU łagodna do umiarkowanej (ang. <i>variant PKU</i> )	3	24 (158,11) <sup>^</sup>	10	-12 (158,11) <sup>^^</sup>	10	b/d
		Klasyczna PKU	3	Stwierdzono odpowiedź na Phe porównywalną z wynikiem ogółem				

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*zmiana stężenia Phe nie była istotny statystycznie względem wartości początkowych (p=0,136), pomimo istotnie statystycznie wyższej podaży Phe z diety zawierającej cGMP-MF (p=0,026)

\*\*\*zmiana stężenia Phe była istotna statystycznie względem wartości początkowych (p=0,044)

<sup>^</sup>informacja o istotności statystycznej różnicy została przedstawiona w Ney 2016 (NCT01428258)

<sup>^^</sup>zmiana stężenia Phe nie była istotny statystycznie względem wartości początkowych (p=0,648)

<sup>^^^</sup>zmiana stężenia Phe nie była istotny statystycznie względem wartości początkowych (p=0,813)

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu zarówno do odsetka chorych, u których odnotowano wzrost, jak i do chorych, u których stwierdzono redukcję stężenia Phe w czasie 3 tygodni.

Autorzy badania wskazali ponadto, że u 9 chorych odnotowano wzrost a u 8 chorych stwierdzono redukcję stężenia Phe bez względu na zastosowaną dietę.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Kontrola stężenia Phe**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Ney 2016	Wzrost stężenia Phe	3	18 (60,0)	30	13 (43,3)	30	NIE p=0,267
	Redukcja stężenia Phe	3	12 (40,0)	30	17 (56,7)	30	b/d

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

### 3.9.3. Kontrola stężenia aminokwasów w surowicy

Szczegółowa analiza dotycząca zmian stężeń aminokwasów w surowicy w trakcie stosowania analizowanych diet wykazała, że istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wystąpiły w stosunku do stężeń lizyny (Lys) i waliny (Val) (niższe stężenia u chorych z grupy badanej)

oraz w odniesieniu do stężeń treoniny (Thr) i fenyloalaniny (Phe), dla których w grupie badanej odnotowano wyższe stężenie.

Średnie stężenia wszystkich aminokwasów (z wyjątkiem Phe) w obydwu analizowanych grupach chorych zawierały się w granicach normy.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wartości początkowych w odniesieniu do stężeń aminokwasów suplementowanych wraz z glikomakropeptydem, tj. Arg, His, Leu, Trp i Tyr. Względne stężenia aminokwasów rozgałęzionych z diety zawierającej cGMP dla Val:Leu:Ile wynoszą około 3:2:1, co jest zgodne z referencyjnym zakresem normy oraz wskazuje na brak dowodów na występowanie zaburzeń stężeń tych aminokwasów na skutek suplementacji Leu wraz z dietą zawierającą cGMP.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Zmiana stężeń aminokwasów w surowicy po 3 tygodniach**

Badanie	Punkt końcowy*		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
				Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N	
Ney 2016	Ala	μmol/l	3	302 (98,59)	30	307 (87,64)	30	NIE p=0,460
				53 (10,95)	30	53 (10,95)	30	NIE p=0,068
				2 (1,64)	30	2 (1,10)	30	NIE p=0,554
				36 (5,48)	30	34 (5,48)	30	NIE p=0,579
				18 (10,95)	30	19 (10,95)	30	NIE p=0,190
				26 (16,43)	30	25 (16,43)	30	NIE p=0,815
				480 (65,73)	30	491 (65,73)	30	NIE p=0,108
				265 (93,11)	30	279 (115,02)	30	NIE p=0,048
				73 (10,95)	30	76 (10,95)	30	NIE p=0,615
				47 (10,95)	30	48 (10,95)	30	NIE p=0,318
				91 (16,43)	30	94 (21,91)	30	NIE p=0,325
				128 (21,91)	30	150 (32,86)	30	TAK p<0,001

Badanie	Punkt końcowy*		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
				Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N	
	Met			19 (5,48)	30	17 (2,74)	30	NIE p=0,385
	Ornityna			43 (10,95)	30	45 (10,95)	30	NIE p=0,346
	Phe			777 (356,02)	30	655 (323,16)	30	TAK p=0,001
	Pro			116 (49,30)	30	130 (49,30)	30	NIE p=0,136
	Ser			95 (16,43)	30	96 (21,91)	30	NIE p=0,701
	Tauryna			92 (32,86)	30	87 (38,34)	30	NIE p=0,491
	Thr			149 (54,77)	30	112 (32,86)	30	TAK p<0,001
	Trp			25 (10,95)	30	26 (5,48)	30	NIE p=0,221
	Tyr***			32 (5,48)	30	36 (10,95)	30	NIE p=0,172
	Val			159 (27,39)	30	201 (38,34)	30	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*jeśli nie podano inaczej mowa jest o stężeniu w osoczu

\*\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*\*w badaniu zostały podane różne wartości SE dla stężenia tyrozyny w osoczu. W tabeli przeliczono SE na SD z wartości 1,5 (uznano ją jako wartość dokładniejszą)

### 3.9.4. Ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi dietami stwierdzono w odniesieniu do kontroli stężenia tyrozyny we krwi w czasie 3 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Kontrola stężenia Tyr we krwi**

Badanie	Punkt końcowy*		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS***
				Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N	
Ney 2016	Tyr (krew) [μmol/L]		3	42 (16,43)	30	46 (16,43)	30	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*jeśli nie podano inaczej mowa jest o stężeniu w osoczu

\*\* SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania



Autorzy badania wskazali ponadto, że w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP stosunek Phe:Tyr uległ wzrostowi ( $p=0,0889$ ), podczas gdy u chorych z grupy kontrolnej uległ znamiennej statystycznie redukcji ( $p=0,0128$ ).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Stosunek Phe:Tyr**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Ney 2016	Zmiana stosunku stężeń Phe:Tyr	3	2,42 (7,56)	30	-3,65 (7,50)	30	TAK $p=0,0006$
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\* SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

### 3.9.5. Ocena neuropsychologiczna

#### 3.9.5.1. Kwestionariusz BRIEF

Ocenę neuropsychologiczną przedstawiono na podstawie kwestionariusza BRIEF, w którym przedstawiono wynik dla łącznego wskaźnika funkcji poznawczych (GEC, ang. *Global Executive Composite*) oraz dla indeksów: metapoznawczego oraz behawioralnego.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych, pomimo zastosowania różnych metod statystycznych (np. test parametryczny lub test nieparametryczny dla pomiarów dokonanych przy okazji 2 lub 4 wizyty w przypadku zaobserwowania efektu sekwencji;  $p=0,46-0,99$ ).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS**
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N	
Ney 2016	GEC	3	49,0 (9,86)	30	48,8 (11,5)	30	NIE
	Indeks metapoznawczy	3	49,7 (8,76)	30	50,1 (10,95)	30	NIE
	Indeks behawioralny	3	48,6 (10,95)	30	48,1 (12,6)	30	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetków chorych, u których uzyskano wynik GEC w normie, granicznie istotny oraz istotny klinicznie.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS*
			n (%)	N	n (%)	N	
Ney 2016	Wynik GEC w zakresie normy ( $\leq 50$ )	3	20 (66,7)	30	20 (66,7)	30	NIE
	Wynik GEC granicznie istotny (51-64)	3	6 (20,0)	30	5 (16,7)	30	NIE
	Wynik GEC klinicznie istotny ( $\geq 65$ )	3	4 (13,3)	30	5 (16,7)	30	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 3.9.5.2. Skala oceny lęku Becka (BAI)

Samooceń chorych na przeprowadzona na podstawie skali oceny lęku Becka (BAI, ang. *Beck Anxiety Inventory*) wykazała brak różnic pomiędzy grupami. Autorzy nie przedstawili danych, na podstawie których możliwe byłaby ich tabelaryczna prezentacja. Ogółem, 75% chorych wyraziło minimalny lęk, a 25% zadeklarowało, że ich poziom lęku jest łagodny do umiarkowanego.

### 3.9.5.3. Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan

W badaniu Ney 2016 (publikacja Stroup 2017b) przedstawiono ocenę neuropsychologiczną na podstawie Testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan oceniającą fluencję słowną oraz płynność figuralną. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących liczby chorych poddanych poszczególnym testom.

Łączna liczba chorych poddana ocenie neuropsychologicznej wynosiła 29-30 chorych.

**Tabela 21.**  
**Ocena neuropsychologiczna na podstawie Testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan\***

Badanie	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	cGMP-MF	AA-MF	IS**
				Średnia (SD)	Średnia (SD)	
Ney 2016 (Stroup 2017b)	Fluencja słowna	Fluencja literowa <sup>18</sup> (fluencja słowna dla kryterium formalnego)	3	9,00 (3,01)	9,40 (3,67)	NIE p=0,3462
		Fluencja kategoryalna <sup>19</sup> (fluencja słowna dla kryterium treściwego)	3	10,23 (3,17)	10,90 (3,12)	NIE p=0,2231
		Fluencja kategoryalna - przełączenia <sup>20</sup>	3	9,63 (3,59)	9,66 (2,68)	NIE p=0,7373
		Przełączenie: trafność całkowita	3	10,10 (3,14)	10,45 (2,44)	NIE p=0,3953
		Fluencja literowa vs kategoryalna	3	8,77 (3,86)	8,57 (2,97)	NIE p=0,7486
		Przełączanie vs fluencja	3	9,43 (3,70)	8,97 (3,29)	NIE p=0,4538
		Przełączanie: odsetek z trafnym przełączaniem	3	10,97 (2,51)	11,24 (1,94)	NIE p=0,5118
	Płynność figuralna	Wypełnione kropki	3	9,80 (2,91)	9,62 (3,26)	NIE p=0,5548
		Tylko puste kropki	3	9,53 (3,26)	9,93 (3,13)	NIE p=0,2947
		Przełączanie	3	10,27 (2,69)	10,21 (2,53)	NIE p=0,838
		Fluencja projektowania: całkowity wynik prawidłowych	3	10,27 (3,36)	10,31 (3,30)	NIE p=0,9544
		Wypełnione+puste kropki	3	9,97 (2,87)	10,00 (3,14)	NIE p=0,8965
		Przełączanie vs kontrast	3	10,30 (2,12)	10,21 (2,43)	NIE p=0,9384
		Procentowa dokładność projektu	3	9,37 (2,57)	8,76 (3,04)	NIE p=0,2537
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*dane normatywne: średnia = 10, SD = 3, dla n=29-30, \*\*dane przedstawione przez autorów badania

<sup>18</sup> ang. *letter fluency scaled*

<sup>19</sup> ang. *category fluency scaled*

<sup>20</sup> ang. *category switching scaled*

### 3.9.5.4. Bateria Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge

Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge (ang. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących liczby chorych poddanych poszczególnym testom.

Łączna liczba chorych poddana ocenie neuropsychologicznej wynosiła 22-24 chorych.

**Tabela 22.**

**Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	cGMP-MF	AA-MF	IS**
				Średnia (SD)	Średnia (SD)*	
Ney 2016 (Stroup 2017b)	Planowanie poznawcze (ang. <i>Stockings of Cambridge</i> )	Myślenie początkowe	3	0,184 (0,81)	-0,013 (1,26)	NIE p=0,127
		Myślenie sekwencyjne	3	0,078 (1,29)	0,563 (0,57)	NIE p=0,196
		Problem rozwiązany w minimalnej liczbie ruchów	3	-0,52 (1,02)	0,050 (0,99)	NIE p=0,172
	Zakres pamięci przestrzennej		3	0,201 (1,08)	0,389 (1,29)	NIE p=0,441
	Przestrzenna pamięć robocza (ang. <i>Spatial working memory</i> )	Pomiędzy błędami	3	0,014 (0,97)	0,278 (1,22)	NIE p=0,087
		Strategia	3	0,080 (1,12)	0,458 (1,50)	NIE p=0,086
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*standardowe wyniki: średnia = 0, SD = 1

\*\* dane przedstawione przez autorów badania

### 3.9.6. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść diety zawierającej cGMP pod względem wartości energetycznej pochodzącej z żywności medycznej oraz pod względem liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę.

W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy dietą zawierającą cGMP a syntetyczną dietą białkozastępczą.

Ponadto wykazano, że u 6 (20,0%) z 30 chorych, u których zaobserwowano redukcję ostatecznego stężenia treoniny w surowicy względem wartości początkowych, co może wskazywać na obniżone spożycie diety zawierającej cGMP w okresie 72 godzin poprzedzających pobranie materiału do badań. U wszystkich tych chorych odnotowano natomiast podwyższone stężenie Phe w surowicy przy stosowaniu cGMP. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego z pominięciem danych dla tych chorych nie zmienia wnioskowania.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Ocena profilu odżywczego diet niskofenylalaninowych**

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS**
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N	
Ney 2016	Wartość energetyczna	[kcal/d]	3	2265 (662,74)	30	2113 (476,52)	30	NIE p=0,253
		[kcal/kg/d]	3	33 (10,95)	30	31 (5,48)	30	NIE p=0,255
		[% z MF*/d]	3	32 (10,95)	30	23 (10,95)	30	TAK p=0,002
		[% z białka]	3	15 (21,91)	30	16 (21,91)	30	NIE p=0,216
		[% z tłuszczu]	3	27 (5,48)	30	28 (10,95)	30	NIE p=0,600
		[% z węglowodanów]	3	60 (5,48)	30	58 (10,95)	30	NIE p=0,228
	Białko	[g/d]	3	79 (21,91)	30	80 (16,43)	30	NIE p=0,892
		[g/kg/d]	3	1,14 (0,33)	30	1,15 (0,27)	30	NIE p=0,950
		[g z diety/d]	3	27 (16,43)	30	26 (16,43)	30	NIE p=0,651
	Białko z MF	[g/ d]***	3	52 (16,43)	30	54 (16,43)	30	NIE p=0,527
		[g/kg/d]	3	0,74 (0,22)	30	0,76 (0,27)	30	NIE p=0,576
		[%/d]	3	66 (16,43)	30	68 (21,91)	30	NIE p=0,603
	Liczba porcji/d	wizyta 1.-2.	3	3,26 (1,05)	15	2,99 (1,05)	15	NIE p=0,476
		wizyta 3.-4.	3	3,74 (0,93)	15	2,43 (0,93)	15	TAK p=0,001
	<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*dane przedstawione przez autorów badania

---

W ocenie profilu dziennej podaży makroskładników wykazano różnicę w wartości energetycznej, węglowodanów oraz tłuszczów z żywności medycznej na korzyść diety zawierającej cGMP.

Istotnie statystycznie więcej fenyloalaniny z żywności medycznej oraz tłuszczów nasyconych ogółem i pochodzących z żywności medycznej znajdowało się w diecie zawierającej cGMP w porównaniu do syntetycznej diety białkozastępczej.

W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi dietami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24**  
**Ocena profilu dziennej podaży makroskładników**

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF				AA-MF				IS
				10 per	Mediana	90 per	N	10 per	Mediana	90 per	N	
Ney 2016 (Stroup 2017)	Wartość energetyczna	[kcal/d]	3	1523	2148	3152	30	1471	2076	2711	30	NIE p=0,33
		[kcal/kg/d]	3	21	30	46	30	23	29	43	30	NIE p=0,33
		[kcal/d z MF]	3	340	694	1007	30	162	393	913	30	TAK p=0,002
		[kcal/d z NF]	3	905	1532	2467	30	969	1597	2247	30	NIE p=0,53
	Białko	[g/d]	3	56	81	109	30	61	76	107	30	NIE p=0,81
		[g/kg/d]	3	0,8	1,1	1,7	30	0,85	1,1	1,5	30	NIE p=1
		Ekwiwalent białka pochodzący z MF [g/d]	3	30	53	73	30	33	59	75	30	NIE p=0,98
		Ekwiwalent białka pochodzący z MF [g/kg/d]	3	0,45	0,76	1,03	30	0,47	0,78	1,1	30	NIE p=0,94
		[% ekwiwalentu białka pochodzący z MF]	3	40	71	86	30	34	77	84	30	NIE p=0,58
		[g z NF/d]	3	11	22	58	30	12	20	46	30	NIE p=0,88
	Phe	ogółem [mg/d]	3	544	1014	2592	30	487	924	1973	30	NIE p=0,25
		[mg z MF/d]	3	50	85	137	30	0	0	0	30	TAK p=0,0001***
		[mg z NF/d]	3	419	929	2524	30	487	924	1973	30	NIE p=0,97

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF				AA-MF				IS
				10 per	Mediana	90 per	N	10 per	Mediana	90 per	N	
	Węglowodan y	ogółem [g/d]	3	195	347	473	30	203	294	406	30	NIE p=0,1
		[g z MF/d]	3	42	91	166	30	1	36	125	30	TAK p=0,0001***
		[g z NF/d]	3	127	240	369	30	150	237	363	30	NIE p=0,52
	Cukry	ogółem [g/d]	3	78	129	227	30	67	122	243	30	NIE p=0,69
		[g z MF/d]	3	22	53	109	30	0	36	102	30	NIE p=0,10***
		[% energii z MF z cukrów]	3	20	30	55	30	0	34	51	30	NIE p=0,18
		[g z NF/d]	3	35	69	153	30	19	89	170	30	NIE p=0,94
	Błonnik	ogółem [g/d]	3	9	18	28	30	10	17	39	30	NIE p=0,93
		[g z MF/d]	3	0	2	4	30	0	0	17	30	NIE p=0,67
		[g z NF/d]	3	9	16	28	30	10	15	24	30	NIE p=0,64
	Tłuszcze	ogółem [g/d]	3	35	65	102	30	37	64	92	30	NIE p=0,62
		[g z MF/d]	3	0	15	26	30	0	1	20	30	TAK p=0,0004
		[g z NF/d]	3	23	53	93	30	31	58	82	30	NIE p=0,63
	Tłuszcze nasycone	ogółem [g/d]	3	10	21	31	30	8	15	26	30	TAK p=0,046



Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF				AA-MF				IS
				10 per	Mediana	90 per	N	10 per	Mediana	90 per	N	
		[g z MF/d]	3	0	4	11	30	0	0	1	30	TAK p=0,005
		[g z NF/d]	3	5	13	28	30	8	15	25	30	NIE p=0,85
	Tłuszcze trans*	ogółem [g/d]	3	0,03	0,4	1,8	30	0,1	0,4	1,3	30	NIE p=0,66
	Cholesterol*	ogółem [mg/d]	3	4	40	136	30	9	30	118	30	NIE p=0,76
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\* Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu ANOVA

\*\* Diety AM-FM oraz cGMP-FM nie zawierały cholesterolu oraz tłuszczów trans

\*\*\* Test Kruskal-Wallis został przeprowadzony, gdy dane były nieasymetryczne

Przeanalizowano również podaż Phe i Tyr w zastosowanych dietach. Wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do podaży Phe i Tyr ogółem. W przypadku Phe w większej ilości była ona dostarczana wraz z dietą zawierającą cGMP, a z kolei tyrozyna w większym stopniu pochodziła z syntetycznej diety białkozastępczej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Podaż Phe i Tyr w diecie (porównanie wyników końcowych)**

Badanie	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N	
Ney 2016	Fenylalanina mg/dobę	MF	3	88 (32,86)	30	b/d (b/d)	30	b/d
		Naturalna	3	b/d (b/d)	30	1092 (733,95)	30	b/d
		Ogółem	3	1252 (832,54)	30	1092 (733,95)	30	TAK p=0,0259
	Tyrozyna g/dobę	MF	3	3,9 (1,64)	30	5,1 (2,74)	30	b/d
		Naturalna	3	1,1 (1,64)	30	1,0 (1,64)	30	b/d
		Ogółem	3	4,96 (1,53)	30	6,62 (1,53)	30	TAK p<0,01
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

Analizie poddano podaż witamin oraz dodatków żywieniowych. Wykazano istotnie statystycznie większą podaż witaminy E dla populacji ogółem oraz większą podaż witaminy E z żywności medycznej w populacji chorych, którzy przyjmowali suplementację mikroskładników zarówno na diecie zawierającej cGMP oraz syntetycznej diecie białkozastępczej na korzyść syntetycznej diety białkozastępczej. Tiamina w większej ilości była dostarczana z syntetycznej diety białkozastępczej w podaży ogółem, pochodzącej z żywności medycznej w populacji ogółem oraz w grupie chorych przyjmujących suplementację. Cholina występowała istotnie statystycznie w większej ilości w syntetycznej diecie białkozastępczej pod względem podaży ogółem, podaży z żywności medycznej dla populacji ogółem oraz w populacji chorych, którzy przyjmowali suplementację mikroskładników. Podaż karnityny pochodzącej z żywności medycznej oraz inozytolu z żywności medycznej była istotnie statystycznie większa w syntetycznej diecie białkozastępczej.

W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi dietami. Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Ocena podaży witamin i dodatków żywieniowych w porównaniu z wartościami referencyjnymi**

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS [tyg.]	cGMP-MF							AA-MF							IS
			10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N			
						<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]				
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>																	
Ney 2016 (Stroup 2017)	Witamina A	Ogółem [IU/d]	3	2479	8089	16320	3	—	30	3454	6996	17572	0	—	30	NIE p=0,39	
		[IU z MF/d]	3	0	2246	4008	—	0	30	0	2642	4037	—	0	30	NIE p=0,15	
		[IU z MF/d]***	3	1348	2295	4043	—	—	21	1543	2840	4063	—	—	21	NIE p=0,60	
		[IU z NF/d]^	3	983	5232	13795	10	—	30	1656	5061	14604	7	—	30	NIE p=0,99	
	Witamina D	Ogółem [IU/d]	3	36	511	1243	33	3	30	148	562	1941	33	3	30	NIE p=0,58^^	
		[IU z MF/d]	3	0	485	868	—	—	30	0	396	960	—	—	30	NIE p=0,99^^	
		[IU z MF/d]	3	0	500	929	—	—	24	234	599	960	—	—	24	NIE p=0,50^^	
		[IU z NF/d]	3	3	30	159	93	—	30	2	27	644	90	—	30	NIE p=1,00	
	Witamina E	Ogółem [IU/d]	3	7	25	37	23	—	30	13	29	55	13	—	30	TAK p=0,002	
		[IU z MF/d]	3	0	15	23	—	0	30	0	18	28	—	0	30	NIE p=0,14^^	

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS [tyg.]	cGMP-MF							AA-MF							IS
			10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N			
						<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]				
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>																	
	[IU z MF/d]	3	8	15	25	—	—	21	13	18	27	—	—	21	TAK p=0,01 <sup>^^</sup>		
		3	4	10	20	87	—	30	6	10	38	80	—	30	NIE p=0,16 <sup>^^</sup>		
	Witamina K	Ogółem [µg/d]	3	59	190	393	23	ND <sup>^^</sup>	30	119	160	412	3	ND	30	NIE p=0,27	
		[µg z MF/d]	3	0	74	131	—	—	30	0	75	112	—	—	30	NIE p=0,91 <sup>^^</sup>	
		[µg z MF/d]	3	42	75	134	—	—	21	55	75	109	—	—	21	NIE p=0,75	
		[µg z NF/d]	3	20	102	308	53	—	30	29	103	311	47	—	30	NIE p=0,39	
<b>Witaminy rozpuszczalne w wodzie</b>																	
Ney 2016 (Stroup 2017)	Witamina C	Ogółem [mg/d]	3	45	164	296	13	0	30	78	161	276	3	0	30	NIE p=0,86	
		[mg z MF/d]	3	0	74	129	—	—	30	0	61	130	—	—	30	NIE p=0,46 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	44	81	131	—	—	21	42	62	133	—	—	21	NIE p=0,19	
		[mg z NF/d]	3	27	72	197	43	—	30	19	94	212	37	—	30	NIE p=0,62	
	Tiamina	Ogółem [mg/d]	3	0,9	2	2,7	13	ND	30	1,2	2,5	6,5	3	ND	30	TAK p=0,03 <sup>^^</sup>	

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS [tyg.]	cGMP-MF							AA-MF							IS
			10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N			
						<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]				
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>																	
		[mg z MF/d]	3	0	1	1,7	—	—	30	0	1,3	3,9	—	—	30	TAK p=0,01	
		[mg z MF/d]	3	0,6	1	1,8	—	—	21	0,6	1,3	3,7	—	—	21	TAK p=0,02	
		[mg z NF/d]	3	0,4	0,9	1,7	63	—	30	0,5	1	3	33	—	30	NIE p=0,15 <sup>^^</sup>	
	Ryboflawina	Ogółem [mg/d]	3	1,8	2,9	4,7	0	ND	30	1	2,6	4	10	ND	30	NIE p=0,33 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	1,1	1,8	2,9	—	—	30	0	1,5	2,8	—	—	30	NIE p=0,12	
		[mg z MF/d]	3	1	1,7	2,8	—	—	25	0,7	1,5	2,9	—	—	25	NIE p=0,41	
		[mg z NF/d]	3	0,4	0,8	1,9	63	—	30	0,5	1	2,1	47	—	30	NIE p=0,31 <sup>^^</sup>	
	Niacyna	Ogółem [mg/d]	3	16	32	42	3	—	30	16	31	65	3	—	30	NIE p=0,87 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	7	18	26	—	0	30	0	16	55	—	20	30	NIE p=0,52 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	7	18	27	—	—	25	5	21	57	—	—	25	NIE p=0,68 <sup>^^</sup>	
		[mg z NF/d]	3	6	12	25	43	—	30	7	13	26	37	—	30	NIE p=0,19	

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS [tyg.]	cGMP-MF							AA-MF							IS
			10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N			
						<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]				
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>																	
	Witamina B6	Ogółem [mg/d]	3	1,8	3,1	5,7	0%	0%	30	1,9	3,1	5,7	3%	0%	30	NIE p=0,65 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	1,1	1,8	2,9	—	—	30	0	1,7	2,8	—	—	30	NIE p=0,28	
		[mg z MF/d]	3	1,1	1,8	2,9	—	—	25	1	1,7	2,9	—	—	25	NIE p=0,62	
		[mg z NF/d]	3	0,5	1,2	4,3	37	—	30	0,7	1,5	2,8	27	—	30	NIE p=0,34 <sup>^^</sup>	
	Równoważnik folianów	Ogółem [µg/d]	3	593	1193	1461	3	—	30	504	1159	1902	3	—	30	NIE p=0,58 <sup>^^</sup>	
		[µg z MF/d]	3	192	733	1126	—	27	30	0	743	1507	—	37	30	NIE p=0,80 <sup>^^</sup>	
		[µg z MF/d]	3	457	800	1141	—	—	24	382	851	1512	—	—	24	NIE p=0,06	
		[µg z NF/d]	3	116	364	790	43	—	30	160	347	847	40	—	30	NIE p=0,35	
	Witamina B12	Ogółem [mg/d]	3	4,1	7,1	13,9	0	ND	30	2,3	6,5	11,8	10	ND	30	NIE p=0,23 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	2,4	4,8	9,4	—	—	30	0	5,1	6,8	—	—	30	NIE p=0,14	
[mg z MF/d]		3	2,4	4,5	10,8	—	—	25	2,2	5,4	7	—	—	25	NIE p=0,71		

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS [tyg.]	cGMP-MF							AA-MF							IS
			10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N			
						<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]				
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>																	
		[mg z NF/d]	3	0,2	1,1	8,7	63	—	30	0,1	1,5	8,1	53	—	30	NIE p=0,71 <sup>^^</sup>	
	Cholina	Ogółem [mg/d]	3	71	512	868	40	0	30	74	311	674	63	0	30	TAK p=0,02	
		[mg z MF/d]	3	0	430	780	—	—	30	0	277	628	—	—	30	TAK p=0,03	
		[mg z MF/d]	3	253	501	806	—	—	21	111	414	588	—	—	21	TAK p=0,003	
		[mg z NF/d]	3	36	63	172	100%	—	30	25	65	109	100	—	30	NIE p=0,15	
	Kwas pantotenowy	Ogółem [mg/d]	3	6	10	16	7%	ND	30	4	9	15	17%	ND	30	NIE p=0,47 <sup>^^</sup>	
		[mg z MF/d]	3	4	7	11	—	—	30	0	5	13	—	—	30	NIE p=0,21	
		[mg z MF/d]	3	4	7	12	—	—	25	3	5	13	—	—	25	NIE p=0,96	
		[mg z NF/d]	3	1	2	4	93%	—	30	1	3	7	83%	—	30	NIE p=0,38 <sup>^^</sup>	
	Biotyna	Ogółem [mg/d]	3	27	104	428	13%	ND	30	18	67	242	23%	ND	30	NIE p=0,14	
[mg z MF/d]		3	23	67	359	—	—	30	0	42	160	—	—	30	NIE p=0,06		

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS [tyg.]	cGMP-MF							AA-MF					IS	
			10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N		
						<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]			
<b>Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach</b>																
	[mg z MF/d]	3	22	54	403	—	—	25	20	97	160	—	—	25	NIE p=0,69	
	[mg z NF/d]	3	1	4	13	93%	—	30	2	6	126	83%	—	30	NIE p=0,32 <sup>^^</sup>	
<b>Inne</b>																
Ney 2016 (Stroup 2017)	Karnityna	[g z MF/d]	3	<0,001	<0,001	<0,001	—	—	30	0,03	0,057	0,1	—	—	30	TAK p<0,0001 <sup>^^</sup>
	Tauryna	[g z MF/d]	3	0,085	0,16	0,258	—	—	30	0,065	0,13	0,3	—	—	30	NIE p=0,27
	Inozytol	[g z MF/d]	3	0	0,005	0,048	—	—	30	0	0,08	0,135	—	—	30	TAK p<0,0001 <sup>^^</sup>
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>																

\* podaż składników odżywczych została oszacowana na podstawie 3 dniowego jadłospisu. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu ANOVA

\*\* limity podaży zgodne z DRI (ang. *Dietary Reference Intake* – Zalecane Dzielne Spożycie) w USA, opracowane na podstawie AMDR (ang. *The Acceptable Macronutrient Distribution Range* – akceptowalny zakres rozkładu makroskładników), EAR (ang. *Estimated Average Requirement* – średnie zapotrzebowanie), AI (ang. *Adequate Intake* – wystarczające spożycie) i UL (ang. *Tolerable Upper Intake Level* – poziom maksymalny spożycia), zostały porównane z uwzględnieniem płci oraz wieku dla każdego chorego indywidualnie. Limity referencyjne pochodzące z *The United States Dietary Guidelines for Americans 2015–2020* (Wytyczne dotyczące żywienia Dla Amerykanów na lata 2015-2020) zostały wykorzystane do oceny podaży nasyconych tłuszczów oraz cukru z diety

\*\*\* subanalizy podaży mikroskładników odżywczych pochodzących z MF zostały wykonane z powodu wysokich wskaźników użycia AA-MF bez suplementacji składników odżywczych. Subanaliza porównuje podaż mikroskładników odżywczych pochodzących z MF, które były suplementowane mikroskładnikami odżywczymi. Z powodu różnych profili suplementowania mikroskładnikami odżywczymi pochodzącymi z MF, liczba chorych w grupie dla każdego mikroskładnika może się różnić



---

<sup>^</sup> NF zostało zdefiniowane jako całość pożywienia oraz napoi, która nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego (MF) w leczeniu Fenylketonurii

<sup>^^</sup> Test Kruskal-Wallis został przeprowadzony, gdy dane były nieasymetryczne

<sup>^^^</sup>zgodnie z DRI, UL dla wybranych składników odżywczych nie zostało zdeterminowane z powodu niewystarczających dowodów naukowych

Przeanalizowano podaż składników mineralnych. Miedź w większej ilości była dostarczana z syntetycznej diety białkozastępczej w podaży ogółem, pochodzącej z żywności medycznej w populacji ogółem oraz w grupie chorych przyjmujących suplementację. Żelazo w podaży ogółem oraz pochodzące z żywności medycznej w grupie chorych, przyjmujących suplementację występowało istotnie statycznie w większej ilości w syntetycznej diecie białkozastępczej. Podaż sodu ogółem, a także pochodzącej z żywności medycznej dla populacji ogółem oraz w populacji chorych przyjmujących suplementację była istotnie statystycznie większa w diecie zawierającej cGMP.

W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi dietami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Ocena podaży składników mineralnych w porównaniu z wartościami referencyjnymi**

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF						AA-MF						IS
				10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż		N	
							<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]		
Ney 2016 (Stroup 2017)	Wapń	Ogółem [mg/d]	3	586	1529	2453	20	7	30	839	1468	2402	10	0	30	NIE p=1,00 <sup>^^</sup>
		[mg z MF/d]	3	63	1153	2225	—	—	30	106	1103	2077	—	—	30	NIE p=0,99
		[mg z MF/d] <sup>***</sup>	3	60	1255	2391	—	—	27	552	1151	2129	—	—	27	NIE p=0,62 <sup>^^</sup>
		[mg z NFd] <sup>^</sup>	3	156	401	726	90	—	30	183	313	784	93	—	30	NIE p=0,80 <sup>^^</sup>
	Miedź	Ogółem [µg/d]	3	0,6	1,5	2,7	13	0	30	1,2	1,9	4,2	3	7	30	TAK p=0,0006 <sup>^^</sup>
		[µg z MF/d]	3	0	0,6	1,1	—	—	30	0	1,2	3	—	—	30	TAK p=0,005
		[µg z MF/d]	3	0,4	0,7	1,1	—	—	21	0,6	1,2	2,8	—	—	21	TAK p=0,0001
		[µg z NF/d]	3	0,4	0,8	1,9	40	—	30	0,5	0,9	3,4	33	—	30	NIE p=0,27 <sup>^^</sup>
	Jod	Ogółem [µg/d]	3	12	153	262	33	0	30	13	140	235	23	0	30	NIE p=0,66 <sup>†</sup>
		[µg z MF/d]	3	0	141	239	—	—	30	0	132	223	—	—	30	NIE p=0,48 <sup>^^</sup>
		[µg z MF/d]	3	78	149	241	—	—	21	77	137	223	—	—	21	NIE p=0,32

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF						AA-MF						IS
				10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż		N	
							<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]		
		[µg z NF/d]	3	0	8	48	97	—	30	2	9	42	93	—	30	NIE p=0,26
	Żelazo	Ogółem [mg/d]	3	9	23	31	3	0	30	14	25	43	0	3	30	TAK p=0,02
		[mg z MF/d]	3	0	14	23	—	—	30	0	15	31	—	—	30	NIE p=0,14^^
		[mg z MF/d]	3	8	14	23	—	—	21	10	16	31	—	—	21	TAK p=0,02
		[mg z NF/d]	3	4	8	17	33	—	30	5	8	22	37	—	30	NIE p=0,15
	Magnez	Ogółem [mg/d]	3	196	514	782	23	—	30	281	501	746	13	—	30	NIE p=0,78^^
		[mg z MF/d]	3	41	353	578	—	53	30	32	320	570	—	37	30	NIE p=0,77†
		[mg z MF/d]	3	38	354	600	—	—	27	126	321	570	—	—	27	NIE p=0,80^^
		[mg z NF/d]	3	77	165	292	87	—	30	110	171	320	90	—	30	NIE p=0,41
	Mangan	Ogółem [mg/d]	3	1,8	3,8	5,3	13	3	30	1,9	3,9	7,1	10	0	30	NIE p=0,26
		[mg z MF/d]	3	0	1,6	3	—	—	30	0	1,6	3,4	—	—	30	NIE p=0,84
		[mg z MF/d]	3	0,6	1,9	3,1	—	—	21	0,9	1,7	3,4	—	—	21	NIE p=0,41^^

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF						AA-MF						IS
				10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż		N	
							<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]		
		[mg z NF/d]	3	0,9	1,9	3,7	50	—	30	1,1	2,2	6,3	40	—	30	NIE p=0,10
	Fosfor	Ogółem [mg/d]	3	774	1536	2204	10	0	30	952	1616	2431	7	0	30	NIE p=0,60
		[mg z MF/d]	3	253	965	1708	—	—	30	81	972	2036	—	—	30	NIE p=0,71^^
		[mg z MF/d]	3	240	984	1800	—	—	27	531	1032	2047	—	—	27	NIE p=0,26
		[mg z NF/d]	3	259	538	1064	67	—	30	329	526	1007	73	—	30	NIE p=0,80
	Potas	Ogółem [mg/d]	3	2014	3350	4540	93	ND	30	1809	2810	4179	93	ND^^^	30	NIE p=0,15
		[mg z MF/d]	3	718	1146	1781	—	—	30	0	600	2558	—	—	30	NIE p=0,08^^
		[mg z MF/d]	3	680	1120	1815	—	—	25	60	880	2673	—	—	25	NIE p=0,46^^
		[mg z NF/d]	3	1077	1867	3204	100	—	30	938	1910	3011	97	—	30	NIE 1,00†
	Selen	Ogółem [µg/d]	3	25	88	142	17	0	30	54	93	133	7	0	30	NIE p=0,50^^
		[µg z MF/d]	3	0	55	89	—	—	30	9	58	89	—	—	30	NIE p=0,34^^
		[µg z MF/d]	3	29	60	93	—	—	23	26	59	89	—	—	23	NIE p=0,31

Badanie	Parametr		OBS [tyg.]	cGMP-MF						AA-MF						IS
				10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż**		N	10 per	Mediana	90 per	Nieadekwatna lub nadmierna podaż		N	
							<EAR lub AI [%]	>UL[%]					<EAR lub AI [%]	>UL[%]		
		[µg z NF/d]	3	8	27	103	73	—	30	12	29	88	83	—	30	NIE p=0,95
	Sód	Ogółem [mg/d]	3	2052	3261	4645	7	83	30	1816	2637	3879	7	63	30	TAK p=0,048
		[mg z MF/d]	3	580	1140	2040	—	—	30	0	413	1175	—	—	30	TAK p<0,0001 <sup>^^</sup>
		[mg z MF/d]	3	480	1123	2280	—	—	25	17	583	1198	—	—	25	TAK p=0,0003
		[mg z NF/d]	3	1007	2041	3383	23	—	30	1363	2206	3138	17	—	30	NIE p=0,69
	Cynk	Ogółem [mg/d]	3	5	13	31	20	10	30	5	16	41	13	13	30	NIE p=0,12
		[mg z MF/d]	3	0	9	17	—	—	30	0	12	30	—	—	30	NIE p=0,05
		[mg z MF/d]	3	6	10	17	—	—	21	6	12	28	—	—	21	NIE p=0,14 <sup>^^</sup>
		[mg z NF/d]	3	2	4	19	83	—	30	3	4	17	77	—	30	NIE p=0,64 <sup>^^</sup>
	<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>															

\* podaż składników odżywczych została oszacowana na podstawie 3 dniowego jadłospisu. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu ANOVA

\*\* limity podaży zgodne z DRI (ang. *Dietary Reference Intake* – Zalecane Dzielne Spożycie) w USA, opracowane na podstawie AMDR (ang. *The Acceptable Macronutrient Distribution Range* – akceptowalny zakres rozkładu makroskładników), EAR (ang. *Estimated Average Requirement* – średnie zapotrzebowanie), AI (ang. *Adequate Intake* – wystarczające spożycie) i UL (ang. *Tolerable Upper Intake Level* – poziom maksymalny spożycia), zostały porównane z uwzględnieniem płci oraz wieku dla każdego chorego indywidualnie. Limity referencyjne pochodzące z *The United States Dietary Guidelines for Americans 2015–2020* (Wytyczne dotyczące żywienia Dla Amerykanów na lata 2015-2020) zostały wykorzystane do oceny podaży nasyconych tłuszczów oraz cukru z diety

---

\*\*\* subanaliza podaży mikrośladników odżywczych pochodzących z MF zostały wykonane z powodu wysokich wskaźników użycia AA-MF bez suplementacji składników odżywczych. Subanaliza porównuje podaż mikrośladników odżywczych pochodzących z MF, które były suplementowane mikrośladnikami odżywczymi. Z powodu różnych profili suplementowania mikrośladnikami odżywczymi pochodzącymi z MF, liczba chorych w grupie dla każdego mikrośladnika może się różnić.

^ NF zostało zdefiniowane jako całość pożywienia oraz napoi, która nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego (MF) w leczeniu Fenylketonurii

^^ Test Kruskal-Wallis został przeprowadzony, gdy dane były nieasymetryczne

^^^zgodnie z DRI, UL dla wybranych składników odżywczych nie zostało zdeterminowane z powodu niewystarczających dowodów naukowych

---

---

Przeprowadzono analizę podaży 18 aminokwasów, porównując podaż w zależności od diety oraz genotypu choroby. Porównując leczenie dietą zawierającą cGMP z syntetyczną dietą białkozastępczą wykazano, iż podaż ogółem oraz pochodząca z żywności medycznej aminokwasów: Ala, Asp, Cys, Gly, His, Lys, Met, Trp, Tyr, Val była istotnie statystycznie większa z syntetycznej diety białkozastępczej. Natomiast podaż aminokwasów: Arg, Glu, Leu, Thr ogółem oraz pochodząca z żywności medycznej była istotnie statystycznie większa w diecie zawierającej cGMP w porównaniu do diety AA. Fenylalanina z żywności medycznej w większej ilości była dostarczana w diecie zawierającej cGMP.

---



**Tabela 28.**  
**Ocena podaży 18 aminokwasów w dietach niskofenyloalaninowych**

Badanie (publikacja)	Parametr		OBS [tyg.]	Dieta				Odmiana PKU				IS		
				cGMP-MF		AA-MF		Klasyczna PKU		PKU łagodna do umiarkowanej (ang. variant PKU)				
				Mediana (25 per-75 per)	N	Mediana (25 per-75 per)	N	Mediana (25 per -75 per)	N	Mediana (25 per -75 per)	N	trt*	gt**	trt x gt***
Ney 2016 (Stroup 2017b)	Ala	[g/d]	3	3,3 (2,6; 3,5)	30	4,0 (2,9; 5,0)	30	3,5 (2,9; 4,3)	20	3,3 (2,7; 4,0)	10	TAK p=0,002	NIE p=0,56	NIE p=0,39
		[g z MF/d]	3	2,2 (1,7; 2,8)	30	3,4 (2,0; 4,0)	30	2,7 (2,0; 3,7)	20	2,0 (1,6; 2,9)	10	TAK p=0,001	NIE p=0,15	NIE p=0,23
		[g z NF/d]	3	0,8 (0,6; 1,3)	30	0,7 (0,6; 1,1)	30	0,7 (0,5; 1,1)	20	1,0 (0,7; 1,7)	10	NIE p=0,81	NIE p=0,07	NIE p=0,38
	Arg	[g/d]	3	6,0 (5,3; 7,3)	30	5,1 (4,3; 6,7)	30	6,0 (4,8; 7,2)	20	5,6 (4,1; 7,0)	10	TAK p=0,01	NIE p=0,59	NIE p=0,45
		[g z MF/d]	3	4,9 (4,0; 6,5)	30	4,2 (2,9; 5,5)	30	4,9 (3,8; 6,1)	20	4,1 (2,9; 5,8)	10	TAK p=0,01	NIE p=0,31	NIE p=0,30
		[g z NF/d]	3	0,9 (0,6; 1,6)	30	0,9 (0,7; 1,3)	30	0,8 (0,6; 1,3)	20	1,1 (0,8; 2,0)	10	NIE p=0,93	NIE p=0,13	NIE p=0,52
	Asp	[g/d]	3	5,3 (4,7; 6,0)	30	6,3 (5,2; 7,4)	30	5,8 (5,0; 7,1)	20	5,3 (4,2; 6,5)	10	TAK p=0,01	NIE p=0,23	–
		[g z MF/d]	3	3,2 (2,4; 4,0)	30	4,7 (2,8; 5,9)	30	4,1 (2,9; 5,3)	20	2,7 (2,1; 3,8)	10	TAK p=0,01	NIE p=0,08	NIE p=0,11

	Cys	[g z NF/d]	3	1,9 (1,3; 2,7)	30	1,7 (1,4; 2,9)	30	1,6 (1,3; 2,6)	20	2,0 (1,6; 3,7)	10	NIE p=0,74	NIE p=0,18	NIE p=0,68
		[g/d]	3	0,6 (0,4; 0,8)	30	3,0 (2,5; 3,5)	30	1,5 (0,6; 3,0)	20	1,5 (0,6; 3,0) <sup>o</sup>	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,52	NIE p=0,12
		[g z MF/d]	3	0,01 (0; 0,03)	30	2,2 (1,9; 3,0)	30	0,4 (0,01; 2,4)	20	0,4 (0,02; 2,1) <sup>o</sup>	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,87	–
		[g z NF/d]	3	0,6 (0,4; 0,8)	30	0,6 (0,4; 0,8)	30	0,5 (0,4; 0,7)	20	0,7 (0,5; 1,3)	10	NIE p=0,75	NIE p=0,1	NIE p=0,64
	Glu	[g/d]	3	12,1 (9,9; 15,0)	30	7,1 (4,2; 13,5)	30	11,5 (7,5; 14,7)	20	10,2 (5,9; 12,7)	10	TAK p=0,0003	NIE p=0,64	NIE p=0,10
		[g z MF/d]	3	7,2 (5,6; 8,9)	30	0,6 (0; 9,1)	30	7,2 (2,7; 9,5)	20	3,9 (0; 7,0)	10	TAK p=0,0002	NIE p=0,07	NIE p=0,07
		[g z NF/d]	3	4,8 (3,0; 6,2)	30	4,1 (2,9; 5,5)	30	3,8 (2,7; 5,5)	20	5,1 (3,1; 8,2)	10	NIE p=0,91	NIE p=0,16	NIE p=0,83
	Gly	[g/d]	3	1,1 (0,9; 1,4)	30	4,0 (3,4; 5,8)	30	2,3 (1,1; 4,2)	20	2,8 (1,1; 3,7)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,74	NIE p=0,51
		[g z MF/d]	3	0,4 (0,3; 0,5)	30	3,3 (2,6; 4,9)	30	1,0 (0,4; 3,7)	20	1,0 (0,4; 3,0)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,44	NIE p=0,57
		[g z NF/d]	3	0,7 (0,5; 1,0)	30	0,6 (0,5; 0,9)	30	0,6 (0,5; 0,8)	20	0,8 (0,6; 1,6)	10	NIE p=0,82	NIE p=0,11	NIE p=0,28
	His	[g/d]	3	2,0 (1,5; 2,1)	30	2,4 (2,1; 2,7)	30	2,2 (1,8; 2,6)	20	2,1 (1,6; 2,4)	10	TAK p=0,002	NIE p=0,73	NIE p=0,55
		[g z MF/d]	3	1,3 (1,0; 1,7)	30	1,8 (1,5; 2,3)	30	1,8 (1,3; 2,1)	20	1,4 (1,0; 1,7)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,11	NIE p=0,39

	Ile	[g z NF/d]	3	0,5 (0,3; 0,7)	30	0,4 (0,3; 0,6)	30	0,4 (0,3; 0,6)	20	0,6 (0,4; 2,0)	10	NIE p=0,63	NIE p=0,09	NIE p=0,81
		[g/d]	3	5,0 (3,6; 5,6)	30	4,1 (3,7; 5,3)	30	4,8 (3,9; 5,6)	20	4,0 (3,6; 5,3)	10	NIE p=0,09	NIE p=0,26	NIE p=0,17
		[g z MF/d]	3	3,8 (2,9; 4,9)	30	3,4 (2,8; 4,0)	30	3,8 (3,2; 5,0)	20	2,9 (2,5; 3,7)	10	NIE p=0,16	NIE p=0,08	NIE p=0,15
		[g z NF/d]	3	0,8 (0,5; 1,2)	30	0,7 (0,5; 1,0)	30	0,6 (0,5; 1,0)	20	1,1 (0,6; 1,6)	10	NIE p=0,61	NIE p=0,07	NIE p=0,77
	Leu	[g/d]	3	12,5 (9,9; 14,8)	30	7,4 (6,4; 9,2)	30	10,2 (8,0; 13,0)	20	7,8 (6,5; 12,1)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,34	NIE p=0,21
		[g z MF/d]	3	10,4 (8,7; 13,3)	30	6,3 (4,4; 7,5)	30	8,8 (6,3; 10,9)	20	6,3 (4,8; 9,6)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,15	NIE p=0,18
		[g z NF/d]	3	1,5 (0,9; 2,7)	30	1,3 (1,0; 1,8)	30	1,2 (0,9; 1,8)	20	1,9 (1,1; 3,0)	10	NIE p=0,59	NIE p=0,07	NIE p=0,68
	Lys	[g/d]	3	3,2 (3,0; 3,7)	30	5,5 (4,4; 6,6)	30	4,0 (3,2; 5,9)	20	4,1 (3,3; 5,1)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,84	NIE p=0,05
		[g z MF/d]	3	2,2 (1,8; 2,8)	30	4,8 (3,2; 5,1)	30	3,0 (2,2; 4,9)	20	2,6 (2,0; 3,3)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,06	TAK p=0,01
		[g z NF/d]	3	0,9 (0,6; 1,5)	30	0,7 (0,5; 1,2)	30	0,7 (0,5; 1,1)	20	1,3 (0,7; 2,0)	10	NIE p=0,68	NIE p=0,049	NIE p=0,94
	Met	[g/d]	3	1,2 (1,0; 1,5)	30	1,5 (1,2; 2,1)	30	1,4 (1,1; 1,7)	20	1,3 (1,1; 1,7)	10	TAK p=0,004	NIE p=0,6	NIE p=0,34
		[g z MF/d]	3	0,7 (0,5; 1,0)	30	1,0 (0,8; 1,6)	30	1,0 (0,8; 1,3)	20	0,7 (0,5; 0,9)	10	TAK p=0,0001	TAK p=0,04	NIE p=0,07

	Phe	[g z NF/d]	3	0,4 (0,2; 0,7)	30	0,4 (0,2; 0,5)	30	0,3 (0,2; 0,5)	20	0,5 (0,3; 0,9)	10	NIE p=0,63	NIE p=0,09	NIE p=0,54
		[g/d]	3	1014 (707-1433)	30	924 (663-1187)	30	855 (569-1180)	20	1082 (814-1973)	10	NIE p=0,25	NIE p=0,06	NIE p=0,75
		[g z MF/d]	3	85 (70; 110)	30	0 (0-0)	30	4 (0; 92)	20	25 (0; 80)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,73	–
		[g z NF/d]	3	929 (640;1383)	30	924 (663;1187)	30	797 (544;1167)	20	1065 (734;1973)	10	NIE p=0,97	NIE p=0,07	NIE p=0,92
	Pro	[g/d]	3	6,3 (5,1; 7,5)	30	5,9 (5,2; 6,7)	30	6,3 (5,3; 6,9)	20	5,5 (4,9; 7,0)	10	NIE p=0,28	NIE p=0,85	NIE p=0,25
		[g z MF/d]	3	4,5 (3,6; 5,7)	30	4,3 (3,3; 5,9)	30	4,6 (3,9; 5,8)	20	3,9 (3,1; 4,6)	10	NIE p=0,88	NIE p=0,2	NIE p=0,26
		[g z NF/d]	3	1,6 (0,9; 2,2)	30	1,2 (0,8; 1,9)	30	1,1 (0,7; 1,8)	20	1,8 (0,9; 2,5)	10	NIE p=0,36	NIE p=0,12	NIE p=0,91
	Ser	[g/d]	3	3,8 (3,0; 4,2)	30	3,7 (3,1; 4,7)	30	3,8 (3,2; 4,5)	20	3,5 (3,0; 4,3)	10	NIE p=0,28	NIE p=0,59	NIE p=0,86
		[g z MF/d]	3	2,5 (1,8; 3,1)	30	2,7 (2,0; 3,5)	30	2,9 (2,1; 3,6)	20	2,2 (1,7; 2,7)	10	NIE p=0,13	NIE p=0,15	NIE p=0,74
		[g z NF/d]	3	0,9 (0,5; 1,3)	30	0,8 (0,6; 1,1)	30	0,7 (0,5; 1,1)	20	1,1 (0,8; 1,8)	10	NIE p=0,72	NIE p=0,1	NIE p=0,79
	Thr	[g/d]	3	7,0 (5,3; 8,0)	30	3,5 (3,1; 4,4)	30	5,0 (3,6; 7,0)	20	4,3 (3,4; 6,5)	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,37	NIE p=0,53
		[g z MF/d]	3	5,8 (4,6; 7,3)	30	3,0 (2,2; 3,3)	30	4,1 (3,0; 6,0)	20	3,2 (2,2; 5,2)o	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,18	NIE p=0,45

	Trp	[g z NF/d]	3	0,7 (0,5; 1,1)	30	0,6 (0,5; 0,9)	30	0,6 (0,5; 0,9)	20	0,9 (0,6; 1,4)	10	NIE p=0,68	NIE p=0,1	NIE p=0,55	
		[g/d]	3	1,1 (0,9; 1,2)	30	1,4 (1,2; 1,8)	30	1,2 (1,0; 1,5)	20	1,2 (1,0; 1,3)	10	TAK p=0,0006	NIE p=0,35	–	
		[g z MF/d]	3	0,8 (0,6; 0,9)	30	1,2 (0,9; 1,4)	30	1,0 (0,8; 1,3)	20	0,8 (0,6; 1,0) <sup>o</sup>	10	TAK p<0,0001	NIE p=0,1	TAK p=0,03	
		[g z NF/d]	3	0,2 (0,1; 0,4)	30	0,2 (0,2; 0,3)	30	0,2 (0,1; 0,3)	20	0,3 (0,2; 0,5)	10	NIE p=0,81	NIE p=0,22	NIE p=0,87	
	Tyr	[g/d]	3	5,2 (3,4; 6,2)	30	6,1 (5,1; 7,8)	30	6,0 (4,5; 7,7)	20	5,1 (3,9; 6,1)	10	TAK p=0,0004	NIE p=0,21	p=0,07	
		[g z MF/d]	3	3,8 (2,3; 5,2)	30	5,6 (4,0; 7,3)	30	5,3 (3,8; 6,4)	20	3,9 (3,1; 5,0)	10	TAK p=0,0003	NIE p=0,11	NIE p=0,08	
		[g z NF/d]	3	0,6 (0,4; 1,2)	30	0,7 (0,4; 1,0)	30	0,6 (0,4; 0,8)	20	0,9 (0,5; 1,4)	10	NIE p=0,81	TAK p=0,02	–	
	Val	[g/d]	3	4,6 (3,5; 5,0)	30	4,9 (4,3; 6,2)	30	4,8 (4,2; 5,9)	20	4,5 (4,0; 5,0)	10	TAK p=0,03	NIE p=0,29	NIE p=0,07	
		[g z MF/d]	3	3,3 (2,6; 4,2)	30	4,1 (3,1; 4,8)	30	4,1 (3,1; 4,8)	20	3,0 (2,6; 4,0)	10	TAK p=0,002	NIE p=0,07	TAK p=0,04	
		[g z NF/d]	3	1,0 (0,7; 1,4)	30	0,9 (0,6; 1,3)	30	0,8 (0,6; 1,3)	20	1,2 (0,8; 2,0)	10	NIE p=0,68	NIE p=0,08	NIE p=0,71	
	<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>														

tr – (ang. treatment) – leczenie

\*\*gt – (ang. genotype) – genotyp

\*\*\* tr x gr – interakcja leczenia i genotypu

### 3.9.7. Parametry biochemiczne

Analiza parametrów biochemicznych wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi dietami pod względem zawartości CO<sub>2</sub> we krwi w czasie 4. wizyty. Zawartości CO<sub>2</sub> we krwi była wyższa u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP. Ponadto analiza stanu odżywienia wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie albumin u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP<sup>21</sup>. W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Ocena analizy biochemicznej krwi dla porównania diet niskofenylalaninowych**

Badanie	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N	
Ney 2016	Elektrolity [mmol/l]	Sód	3	139 (2,74)	30	139 (2,19)	30	NIE p=0,851
		Potas	3	3,94 (0,22)	30	3,94 (0,27)	30	NIE p=0,970
		Chlorki	3	105 (2,74)	30	105 (2,74)	30	NIE p=0,707
		CO <sub>2</sub> (wizyta 2.)	3	25 (2,32)	15	26 (1,94)	15	NIE p=0,083
		CO <sub>2</sub> (wizyta 4.)	3	26 (2,32)	15	24 (2,32)	15	TAK p=0,019
	Funkcja nerek	Azot mocznikowy we krwi [mg/dl]	3	10,6 (3,29)	30	11,2 (3,29)	30	NIE p=0,947
		Amoniak [μmol/l]	3	24 (10,95)	30	24 (10,41)	30	NIE p=0,594
		Kreatynina [mg/dl]	3	0,77 (0,11)	30	0,77 (0,16)	30	NIE p=0,701
		Szacowany GFR* [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	3	100 (26,84)	30	98 (26,29)	30	NIE p=0,540
	Stan odżywienia	Białko całkowite [g/dl]	3	7,42 (0,38)	30	7,35 (0,44)	30	NIE p=0,291
		Albuminy [g/dl]	3	4,35 (0,22)	30	4,24 (0,22)	30	TAK p=0,027

<sup>21</sup> Stężenie albumin jest jednym z parametrów, na podstawie którego oceniany jest stan odżywienia organizmu. Im wyższe stężenie albumin tym wyższy stopień odżywienia organizmu [24]

Badanie	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	cGMP-MF		AA-MF		IS
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N	
		Prealbuminy [mg/dl]	3	27 (6,02)	30	27 (5,48)	30	NIE p=0,828
		Glukoza [mg/dl]	3	85 (6,02)	30	84 (7,12)	30	NIE p=0,443
		Hematokryt [%]	3	41 (1,64)	30	42 (1,64)	30	NIE p=0,222
Ney 2016 (NCT01428258)	Witamina D	ng/ml	3	33,8 (9,31)	30	33,6 (8,33)	30	NIE p=0,797
	BSAP*	µg/l	3	17,0 (10,71)	26	17,0 (11,22)	26	b/d**
	NTX**	nmol/l	3	17,5 (3,43)	27	17,1 (3,38)	27	b/d**
<b>GRADE: jakość danych – niska (dla Ney 2016), bardzo niska (dla danych z NCT01428258), waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*SD przeliczono na podstawie wartości SE przedstawionych przez autorów badania

\*\*w publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat wyników analizy statystycznej

### 3.10. Ocena skuteczności diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych na podstawie badania obserwacyjnego

Ocena skuteczności praktycznej diety zawierającej cGMP (wszyscy chorzy przyjmowali produkty z serii Glytactin®) względem syntetycznych diet białkozastępczych została przeprowadzona na podstawie badania *Pinto 2017*, w którym okres obserwacji wynosił średnio 13 miesięcy. Uczestnikami badania było 11 chorych w wieku średnio 27 lat (SD: 10 lat). U chorych przyjmujących dotychczas preparaty niskofenylalaninowe wprowadzono dietę zawierającą cGMP. W badaniu przedstawiono wyniki, na podstawie których możliwe jest wnioskowanie o wpływie wprowadzenia diety zawierającej cGMP na efekty zdrowotne uzyskiwane przez chorych na PKU.

Ocena skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ kontrola stężenia Phe we krwi;
- ⊗ ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ⊗ parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- ⊗ ocena parametrów antropometrycznych;
- ⊗ parametry biochemiczne i ciśnienie krwi.

Szczegółowe zestawienia danych źródłowych oraz ich analiza została przedstawiona w poniższych podrozdziałach.

### 3.10.1. Kontrola stężenia Phe we krwi

Przeprowadzono porównanie stężeń Phe w czasie stosowania syntetycznej diety niskofenyloalaninowej oraz w czasie stosowania diety zawierającej cGMP.

Analiza danych wykazała brak znamiennej statystycznie zmiany stężenia Phe po wprowadzeniu diety zawierającej cGMP.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**  
**Kontrola stężenia Phe we krwi**

Badanie	Parametr	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		Różnica median	IS
			Mediana (przedział międzykwartylowy)	N	Mediana (przedział międzykwartylowy)	N		
<i>Pinto</i> 2017	Phe [mg/dl]^	cGMP: 13 (7) AA: 13 (5)	8,6 (5,6; 12,3)	11	9,0 (5,8; 14,6)	11	0,4	NIE p=0,594
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wyniki przedstawiono jako mediana (SD)

^w badaniu przedstawiono tę wartość również jako średnią (SD): cGMP – 2,2 (1,1); AA – 2,3 (0,8), p=0,563

### 3.10.2. Ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr

Szczegółowa analiza danych dotyczących oceny stężenia Tyr we krwi oraz stosunku Phe:Tyr w obydwu przypadkach wykazała istotne statystycznie zmiany po przejściu chorych na dietę zawierającą cGMP.

Stężenie tyrozyny we krwi uległo istotnej statystycznie poprawie, podczas gdy stosunek Phe:Tyr uległ redukcji.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 31.**  
**Ocena stężenia Tyr i stosunku Phe:Tyr**

Badanie	Parametr	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		Różnica median	IS
			Mediana (przedział międzykwartyłowy)	N	Mediana (przedział międzykwartyłowy)	N		
Pinto 2017	Tyr [ $\mu\text{mol/l}$ ]*	cGMP: 13 (7)	52,0 (19,2)**	11	63,2 (25,6)**	11	11,2	TAK p=0,033
	Stosunek Phe:Tyr	AA: 13 (5)	10,4 (7,1; 23,0)	11	7,5 (5,6; 20,3)	11	-2,9	TAK p=0,041
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w badaniu przedstawiono tę wartość również jako średnią (SD): cGMP – 18,3 (9,3); AA – 19,3 (13,9), p=0,812

\*\*wyniki przedstawiono jako mediana (SD)

### 3.10.3. Parametry dotyczące spożycia składników odżywczych

Analiza wpływu wprowadzenia diety zawierającej cGMP na spożycie poszczególnych składników odżywczych wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Istotna zmiana co do profilu odżywczego przyjmowanej diety dotyczyła wyłącznie wprowadzenia fenyloalaniny, która nie jest obecna w syntetycznych dietach białkozastępczych, natomiast występuje w produktach zawierających cGMP.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Ocena profilu odżywczego diet niskofenyloalaninowych**

Badanie	Składnik odżywczy diety	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		MD (SD)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Pinto 2017	Podaż naturalnego białka [g/kg/dobę]	cGMP: 13 (7) AA: 13 (5)	0,47 (0,27)	11	0,59 (0,49)	11	0,12 (0,32)	NIE p=0,241
	Substytut białkowy [g/kg/dobę]		0,85 (0,73; 1,08)*	11	0,75 (0,61; 0,99)*	11	-0,10 (n/o)	NIE p=0,182
	Phe [mg/dobę]		1269 (847)	11	1575 (1217)	11	306 (1220,28)	NIE p=0,425
	Tyr z substytutu białkowego [g/dobę]		5,18 (1,77)	11	4,37 (1,68)	11	-0,81 (2,24)	NIE p=0,259
	Phe z substytutu białkowego [mg/dobę]		0,0 (0,0)	11	33,8 (11,7)	11	n/o	b/d
	Leu z substytutu białkowego [g/dobę]		6,02 (1,73)	11	6,94 (2,10)	11	0,92 (2,68)	NIE p=0,282
	Białko [%]		13,8 (2,3)	11	14,4 (3,1)	11	0,6 (2,19)	NIE p=0,384

Badanie	Składnik odżywczy diety	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		MD (SD)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Tłuszcze [%]		26,9 (5,0)	11	28,2 (2,9)	11	1,3 (4,09)	NIE p=0,317
	Węglowodany [%]		57,0 (52,1; 60,1)*	11	58,4 (54,8; 58,9)*	11	1,4 (n/o)	NIE p=0,594
	Energia [kcal/dobę]		2277 (551)	11	2222 (421)	11	-55 (444,22)	NIE p=0,690
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wynik przedstawiony jako mediana (przedział międzykwartylowy)

\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 3.10.4. Ocena parametrów antropometrycznych

Nie stwierdzono również znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do poszczególnych parametrów antropometrycznych po wprowadzeniu diety zawierającej cGMP.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
**Parametry antropometryczne**

Badanie	Parametr	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		MD (SD)	IS***
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Pinto 2017	Masa ciała [kg]	cGMP: 13 (7) AA: 13 (5)	60,4 (15,2)	11	62,1 (15,1)	11	1,7 (3,23)	NIE p=0,112
	Wzrost [cm]		161,0 (154,5; 163,3)*	11	161,0 (154,5; 165,0)*	11	0,0 (n/o)	NIE p=0,317
	Obwód w talii [cm]		86,2 (15,5)	10	87,5 (14,7)	10	1,3 (5,59)	NIE p=0,481
	Wskaźnik BMI [kg/m <sup>2</sup> ]**		24,0 (6,0)	11	24,4 (6,5)	11	0,4 (1,40)	NIE p=0,367
	Tkanka tłuszczowa [kg]		17,3 (13,5)	9	19,6 (14,4)	9	2,3 (3,70)	NIE p=0,099
	Tkanka tłuszczowa [%]		25,5 (16,1)	9	28,6 (15,0)	9	3,1 (6,23)	NIE p=0,174
	Beztłuszczowa masa ciała [%]		74,5 (16,1)	9	71,4 (15,0)	9	-3,1 (6,23)	NIE p=0,174
	Kąt fazowy		6,8 (0,7)	9	6,7 (0,7)	9	-0,1 (0,71)	NIE p=0,684
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wynik przedstawiony jako mediana (przedział międzykwartylowy)

\*\*częstość występowania nadwagi i otyłości na początku badania wynosiła 46% i pozostała na tym samym poziomie również po zmianie diety na zawierającą cGMP

\*\*\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 3.10.5. Parametry biochemiczne i ciśnienie krwi

Na podstawie badania *Pinto 2017* dokonano oceny wpływu, jaki wywiera na parametry biochemiczne wprowadzenie diety zawierającej cGMP. Wyniki badania wskazują, iż znamiennej statystycznie różnicę odnotowano tylko w odniesieniu do hemoglobiny glikowanej. Analiza pozostałych parametrów nie wykazała istotnych statystycznie zmian ocenianych parametrów.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Parametry biochemiczne**

Badanie	Parametr	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		MD (SD)	IS^^
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Pinto 2017	Kwas moczowy [mg/dl]	cGMP: 13 (7) AA: 13 (5)	4,0 (0,8)	11	4,0 (1,0)	11	0 (0,0)	NIE p=0,881
	Glukoza [mg/dl]		78,2 (6,8)	11	75,8 (5,4)	11	-2,4 (7,21)	NIE p=0,296
	Kreatynina [mg/dl]		0,7 (0,1)	11	0,7 (0,1)	11	0 (0,0)	NIE p=0,666
	Mocznik [mg/dl]		20,5 (7,6)	11	24,8 (5,3)	11	4,3 (6,4)	NIE p=0,050
	Hemoglobina glikowana [%]		5,1 (0,4)	10	5,0 (0,3)	10	-0,1 (0,1)	TAK p=0,011
	Cholesterol całkowity [mg/dl]		165 (37)	11	160 (38)	11	-5 (31,77)	NIE p=0,613
	Trójglicerydy [mg/dl]		84 (27)	11	89 (47)	11	5 (29,55)	NIE p=0,587
	HDL* [mg/dl]		55 (14)	11	51 (9)	11	-4 (8,35)	NIE p=0,143
	LDL** [mg/dl]		93 (32)	11	91 (34)	11	-2 (24,13)	NIE p=0,789
	VLDL*** [mg/dl]		17 (6)	11	18 (10)	11	1 (5,71)	NIE p=0,574
	ApoA1# [mg/dl]		153 (25)	10	144 (23)	10	-9 (19,78)	NIE p=0,184
	ApoB ## [mg/dl]		82 (22)	10	88 (23)	10	6 (13,69)	NIE p=0,199
	Żelazo [µg/dl]		110 (37)	11	93 (42)	11	-17 (35, 17)	NIE p=0,140
	Transferyna [mg/dl]		271 (43)	11	262 (39)	11	-9 (44,77)	NIE p=0,520
	Ferrytyna [ng/dl]		56 (43; 81)^	11	59 (36; 69)^	11	3 (n/o)	NIE p=0,262
	Albuminy [g/dl]		4,69 (0,33)	11	4,69 (0,21)	11	0 (0,0)	NIE p=0,971
	Homocysteina [µmol/l]		8,44 (1,51)	8	7,84 (1,14)	8	-0,6 (1,94)	NIE p=0,411
	Prealbuminy [mg/dl]		249 (28)	11	245 (53)	11	-4 (44,16)	NIE p=0,770
	Białko CRP### [mg/dl]		1,95 (2,18)	10	2,12 (1,76)	10	0,17 (1,69)	NIE p=0,757
	Insulina [µU/ml]		9,65 (3,77)	8	12,38 (6,65)	8	2,73 (3,77)	NIE p=0,080
Wapń [mmol/l]	2,37 (0,12)	11	2,34 (0,09)	11	-0,03 (0,09)	NIE p=0,279		

Badanie	Parametr	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		MD (SD)	IS <sup>^^</sup>
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Fosfor [mmol/l]		1,07 (0,24)	11	0,99 (0,15)	11	-0,08 (0,19)	NIE p=0,202
	Cynk [μmol/l]		13,16 (3,44)	11	12,38 (1,86)	11	-0,78 (3,79)	NIE p=0,510
	Witamina B <sub>12</sub> [pg/ml]		641 (340)	11	665 (389)	11	24 (182,51)	NIE p=0,672
	Witamina D [nmol/l]		77 (26)	11	72 (27)	11	-5 (14,33)	NIE p=0,274
	Kwas foliowy [ng/ml]		13,4 (3,9)	11	14,9 (4,7)	11	1,5 (5,60)	NIE p=0,395
	Hemoglobina [g/dl]		14,2 (1,2)	8	13,8 (0,7)	8	-0,4 (0,72)	NIE p=0,159
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*ang. *High Density Lipoprotein* – lipoproteina o dużej gęstości  
 \*\*ang. *Low Density Lipoprotein* – lipoproteina o małej gęstości  
 \*\*\*ang. *Very Low Density Lipoprotein* – lipoproteina bardzo małej gęstości  
 #ang. *Apolipoprotein A1* – apolipoproteina A1  
 ##ang. *Apolipoprotein B* – apolipoproteina B  
 ###ang. *C-reactive protein* – białko C-reaktywne  
 ^wynik przedstawiony jako mediana (przedział międzykwartyłowy)  
 ^^informacja przedstawiona przez autorów badania

Wykazano, iż wprowadzenie u chorych na fenyloketonurię diety zawierającej cGMP nie wpływa istotnie statystycznie na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi, jak również na tętno.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Ciśnienie krwi i tętno**

Badanie	Parametr	OBS, średnia (SD) [mies.]	AA		cGMP		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Pinto 2017	Ciśnienie skurczowe krwi [mmHg]	cGMP: 13 (7) AA: 13 (5)	115,5 (8,5)	10	114,5 (13,4)	10	-1 (8,68)	NIE p=0,724
	Ciśnienie rozkurczowe krwi [mmHg]		62,3 (14,1)	10	58,3 (8,6)	10	-4 (15,07)	NIE p=0,423
	Tętno [uderzenia/min.]		71,1 (7,1)	10	75,0 (12,7)	10	3,9 (11,17)	NIE p=0,298
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*informacja przedstawiona przez autorów badania

### 3.11. Ocena bezpieczeństwa diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych u młodzieży i chorych dorosłych

Ocena bezpieczeństwa diety zawierającej cGMP (u większości chorych produkty z serii Glytactin®) względem syntetycznych diet białkozastępczych została przeprowadzona na podstawie badania *Ney 2016* w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie. W ramach tej części opracowania przeanalizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ciężkich oraz innych niż ciężkie) oraz wskazano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania analizowanych diet.

W okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z protokołem dietetycznym, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania wskazali ponadto na brak przypadków wystąpienia problemów ze zdrowiem zidentyfikowanych w trakcie badań fizykalnych przeprowadzanych w ramach wizyt kontrolnych, które mogłyby świadczyć o negatywnym wpływie zastosowanych produktów na stan zdrowia chorych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36**  
**Częstość występowania ciężkich i innych niż ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	cGMP-MF		AA-MF		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>Ney 2016</i> (NCT01428258)	3	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	32	0 (0,0)	30	NIE
		Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	32	0 (0,0)	30	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

### 3.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie materiałów od Zamawiającego dotyczących produktu PKU Sphere<sup>®</sup> [32].

Profil bezpieczeństwa preparatu PKU Sphere20<sup>®</sup> uznany jest za korzystny. Nie stwierdzono interakcji produktu z przyjmowaną żywnością oraz z preparatami mlekozastępczymi stosowanymi u niemowląt. Bezpieczeństwo stosowania preparatu zostało potwierdzone w przedklinicznych badaniach na zwierzętach oraz w badaniach typu analizy przypadków. Ponadto, preparat ten może nieść dodatkowe korzyści zdrowotne, których wykazanie wymaga jednakże przeprowadzenie badań o dłuższym okresie obserwacji [32].

Preparat PKU Sphere<sup>®</sup> jako środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego został dopuszczony do obrotu zgodnie z aktualnymi regulacjami prawnymi obowiązującymi w Polsce oraz w Unii Europejskiej [20].

Wprowadzanie preparatu zawierającego cGMP powinno następować stopniowo, z równoczesnym zmniejszeniem podaży preparatów bezfenyloalaninowych (L-AA) oraz z kontrolą stężenia Phe we krwi. Należy mieć na uwadze, że u części chorych możliwe jest jedynie częściowe zastąpienie preparatów L-AA, co ma związek z zawartością Phe w produkcie [32].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## Stosowanie preparatu PKU Sphere® w stanach chorobowych

W przypadku współwystępowania stanu chorobowego, ważne jest kontrolowanie stężenia Phe we krwi oraz kontynuowanie stosowania preparatu zawierającego cGMP. Niemniej jednak konieczne może być podawanie go w mniejszych dawkach ze zwiększoną częstotliwością w ciągu dnia, tak aby bilans dobowy pozostał niezmienny [32].

W trakcie leczenia żywieniowego u chorych z PKU mogą wystąpić przypadki wahań stężenia Phe we krwi u chorego. W poniższej tabeli przedstawiono ogólne zalecenia dotyczące postępowania w szczególnych sytuacjach.

**Tabela 37**  
**Zalecenia w szczególnych przypadkach występowania zwiększonego stężenia Phe we krwi u chorego**

Szczególna sytuacja	Zalecenia
Gorączka, zakażenie, uraz	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zwiększenie spożycia energii w diecie;</li> <li>⊗ zapewnienie odpowiedniego spożycia produktów białkowych;</li> <li>⊗ rozpoznanie oraz leczenie źródła zakażenia.</li> </ul>
Zwiększone spożycie białka ze źródeł naturalnych	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola czy nie została zwiększona podaż preparatu PKU Sphere® samodzielnie przez chorego;</li> <li>⊗ kontrola przestrzegania diety (w domu, szkole, pracy itp.);</li> <li>⊗ kontrola wiedzy oraz oszacowań dotyczących prawidłowego przeliczania odpowiedniej dawki Phe w codziennej diecie;</li> <li>⊗ kontrola przypadkowej mylnej klasyfikacji produktów bezglutenowych jako produkty niskobiałkowe.</li> </ul>
Niewłaściwe spożycie białka z preparatów białkowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola przestrzegania diety (w domu, szkole, pracy itp.);</li> <li>⊗ kontrola spożycia produktów białkowych w odpowiednich ilościach podczas wprowadzania preparatu PKU Sphere®;</li> <li>⊗ odpowiednie rozłożenie w ciągu doby spożycia produktów białkowych;</li> <li>⊗ kontrola odpowiedniego spożycia produktów białkowych w domu;</li> <li>⊗ ponowne oszacowanie odpowiedniej ilości produktów białkowych potrzebnych do spożycia w ciągu dnia.</li> </ul>
Nieodpowiednie przyjmowanie preparatów białkowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola jakościowa spożywanych produktów białkowych.</li> </ul>
Wahania poziomów hormonów (np. miesiączka)	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak.</li> </ul>
Powody niemożliwe do wyjaśnienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ redukcja przyjmowanego preparatu PKU Sphere® do 1 saszetki, zamiennie na odpowiedni ekwiwalent białka z tradycyjnych preparatów białkowych;</li> <li>⊗ rozważenie zmniejszenia przyjmowanej ilości białka pochodzenia naturalnego do 0,5-1 g/dobę. Uważne monitorowanie stężenia Phe we krwi.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Vitaflo 2017 [61]

## 4. Ograniczenia

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

- ⊗ analiza została oparta na 1 badaniu dotyczącym PKU Sphere® oraz na badaniach, w których interwencję dietetyczną stanowiły inne produkty zawierające cGMP (głównie produkty Glytactin®). W *Analizie problemu decyzyjnego* porównano składy PKU Sphere® i Glytactin Bettermilk® w przeliczeniu na zalecane dzienne spożycie białka. Analiza ta wykazała duży stopień podobieństwa ocenianych produktów, jednak wnioskowanie o PKU Sphere® na podstawie innych produktów może być obarczone niepewnością;
- ⊗ ograniczona ilość wyników dla podstawowej oceny bezpieczeństwa – prawdopodobnie wiąże się to z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego;
- ⊗ w badaniu *Daly 2017* wszystkie wyniki o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci mediany, co uniemożliwiło dokonanie właściwych obliczeń wskaźnika różnicy średnich (MD), a przez to dokonania wysokiej jakości oceny istotności statystycznej analizowanych wyników;
- ⊗ nie odnaleziono badań klinicznych dla PKU Sphere® (ani dla diety zawierającej cGMP), na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem wszystkich innych środków spożywczych stosowanych jako dieta eliminacyjna w populacji docelowej, przyjętych za komparator. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu *Daly 2017* dokonano porównania głównie z PKU Cooler®, przyjęto że zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność diety zawierającej cGMP względem syntetycznej diety opartej na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych (preparaty PKU), stosowanych równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenyloalaniny w populacji dzieci od 4. roku życia oraz w populacji dorosłych. Podstawowa analiza bezpieczeństwa była możliwa do przeprowadzenia tylko na podstawie 1 z badań włączonych do analizy (badanie *Ney 2016*), natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa została

przeprowadzona na podstawie materiałów od Zamawiającego dotyczących produktu PKU Sphere®.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono podsumowania poszczególnych części analizy oraz wnioski końcowe.

## 5.1. Podsumowanie analizy skuteczności

### Skuteczność eksperymentalna

#### Populacja dzieci

Analiza skuteczności diety zawierającej cGMP (produkt PKU Sphere®) względem syntetycznych bezfenyloalaninowych diet białkozastępczych (L-AA) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, w populacji dzieci została przeprowadzona na podstawie badania *Daly 2017*.

Wykazano, iż w porównaniu z dietą syntetyczną PKU Sphere® jest dietą bardziej akceptowaną przez chorych.

Wprowadzenie diety zawierającej cGMP było związane z istotnym statystycznie wzrostem stężenia Phe we krwi, jednak podkreślono, iż możliwe jest utrzymanie tego stężenia w zakresie docelowym poprzez dostosowanie dawki Phe. Stężenie Phe we krwi w grupie przyjmującej L-AA uległo redukcji, jednak nie była to zmiana znamienne statystycznie.

W grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP odnotowano również znamienne statystycznie redukcję stężenia tyrozyny oraz wzrost stosunku Phe:Tyr, podczas gdy w grupie chorych przyjmujących diety syntetyczne nie zaobserwowano takich zmian.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami, jak również względem wartości początkowych w stosunku do wartości energetycznej oraz dobowego spożycia naturalnego białka, tłuszczu i węglowodanów. W obydwu grupach chorych nie zaobserwowano również znamienych statystycznie różnic względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów antropometrycznych.

## Populacja dorosłych<sup>22</sup>

Analiza skuteczności diety zawierającej cGMP (pochodzącego głównie z produktów Glytactin®) względem diety niskofenylalaninowej w populacji chorych dorosłych została przeprowadzona na podstawie badania *Ney 2016* oraz danych z rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Wykazano, iż u chorych stosujących dietę zawierającą cGMP uzyskano istotnie statystycznie wyższe wyniki niż w grupie kontrolnej w badaniu kwestionariuszowym dotyczącym oceny akceptowalności przyjmowanej diety. Uczestnicy badania, u których zastosowano dietę zawierającą cGMP wskazywali ponadto na wygodę jej stosowania, dostępność zróżnicowanych produktów, możliwość uzyskania uczucia sytości i ograniczenie podjadania, walory smakowe, poprawę funkcjonowania w czasie ćwiczeń oraz w pracy i szkole, poprawę w zakresie funkcjonowania układu pokarmowego (zmniejszenie częstości występowania nudności, zgagi, bólu w obrębie jamy brzusznej oraz poprawa regularności wypróżnień). Z kolei chorzy stosujący dietę syntetyczną najczęściej zgłaszali występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ale również wskazywali na wyższą świadomość uczucia głodu oraz na występowanie uczucia głodu, bólów głowy, zmęczenia oraz redukcję spożycia jedzenia spowodowanego zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Wyniki analizy wskazują na porównywalną kontrolę stężenia Phe we krwi pomiędzy chorymi stosującymi dietę zawierającą cGMP a chorymi przyjmującymi dietę syntetyczną. Wykazano natomiast znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami w stosunku do zmiany stężenia Phe w surowicy (w grupie cGMP-MF stężenie wzrosło a w grupie AA-MF uległo redukcji). Należy jednak podkreślić, iż wzrost stężenia Phe w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP nie był znamienne statystycznie względem wartości początkowych, pomimo tego, iż podaż Phe była w tej grupie istotnie statystycznie wyższa. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetków chorych, u których odnotowano wzrost bądź redukcję stężenia Phe w czasie 3 tygodni.

Analiza kontroli stężeń aminokwasów w surowicy wykazała, że istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wystąpiły w stosunku do stężeń lizyny (Lys) i waliny (Val) (niższe stężenia u chorych z grupy badanej) oraz w odniesieniu do stężeń treoniny (Thr) i fenylalaniny (Phe), dla których w grupie badanej odnotowano wyższe stężenie. Istotnym jest, iż średnie stężenia wszystkich aminokwasów (z wyjątkiem Phe) w obydwu analizowanych grupach chorych

---

<sup>22</sup> większość uczestników badania stanowili chorzy dorośli

zawierały się w granicach normy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wartości początkowych w odniesieniu do stężeń aminokwasów suplementowanych wraz z glikomakropeptydem, tj. Arg, His, Leu, Trp i Tyr. Względne stężenia aminokwasów rozgałęzionych z diety zawierającej cGMP dla Val:Leu:Ile wynoszą około 3:2:1, co jest zgodne z referencyjnym zakresem normy oraz wskazuje na brak dowodów na występowanie zaburzeń stężeń tych aminokwasów na skutek suplementacji Leu wraz z dietą zawierającą cGMP.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dietami w stosunku do kontroli stężenia tyrozyny we krwi. Stwierdzono natomiast znamieny statystycznie wzrost stosunku Phe:Tyr w grupie chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP, podczas gdy w grupie kontrolnej uległ on istotnej statystycznie redukcji.

Analiza dotycząca oceny neuropsychologicznej chorych, przeprowadzona na podstawie kwestionariusza BRIEF oraz na podstawie skali BAI nie wykazały różnic pomiędzy ocenianymi dietami.

Przeprowadzono także ocenę parametrów dotyczących spożycia składników odżywczych. Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść diety zawierającej cGMP pod względem wartości energetycznej pochodzącej z żywności medycznej oraz pod względem liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę. W odniesieniu do pozostałych parametrów nie wykazano różnic pomiędzy ocenianymi dietami.

Analiza podaży Phe i Tyr w ocenianych dietach wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w stosunku do podaży tych aminokwasów ogółem. Phe w większej ilości była dostarczana wraz z dietą zawierającą cGMP, a tyrozyna w większym stopniu pochodziła z syntetycznej diety białkozastępczej.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi dietami pod względem zawartości CO<sub>2</sub> we krwi w czasie wizyty 4., która była wyższa u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP. Ponadto analiza stanu odżywienia wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie albumin u chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP.

### **Skuteczność praktyczna**

Ocena skuteczności praktycznej diety zawierającej cGMP względem syntetycznych diet białkozastępczych została przeprowadzona na podstawie badania *Pinto 2017*, w którym uczestnikami byli chorzy w wieku średnio 27 lat (SD: 10 lat).

Zestawienie uzyskanych w badaniu danych wykazało brak istotnego statystycznie wzrostu stężenia Phe we krwi po wprowadzeniu diety zawierającej cGMP. Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie wzrost stężenia Tyr we krwi oraz redukcję stosunku Phe:Tyr.

Wprowadzenie diety zawierającej cGMP nie wpłynęło na spożycie poszczególnych składników odżywczych. Zaobserwowano wyłącznie jedną zmianę co do profilu odżywczego przyjmowanej diety, która dotyczyła wprowadzenia fenyloalaniny, która nie jest obecna w syntetycznych dietach białkozastępczych, natomiast występuje w produktach zawierających cGMP.

Zmiana diety na zawierającą cGMP nie wpłynęła również na wystąpienie istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny parametrów antropometrycznych oraz ciśnienia krwi i tętna a w odniesieniu do oceny parametrów biochemicznych znamienne statystycznie różnicę stwierdzono tylko w stosunku do stężenia hemoglobiny glikowanej.

## **5.2. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa**

### **Podstawowa analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa była możliwa do przeprowadzenia w ograniczonym zakresie i tylko na podstawie badania *Ney 2016*. Wykazano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie nie w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z protokołem dietetycznym, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania wskazali ponadto na brak przypadków wystąpienia problemów ze zdrowiem zidentyfikowanych w trakcie badań fizykalnych przeprowadzanych w ramach wizyt kontrolnych, które mogłyby świadczyć o negatywnym wpływie zastosowanych produktów na stan zdrowia chorych

### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących produktu PKU Sphere® pochodzących z dokumentacji dotyczącej analizowanego produktu.

Analiza ta wykazała, że jest to produkt o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

---

## 5.4. Wnioski końcowe

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że PKU Sphere® jest interwencją skuteczną, pozwalającą na kontrolę stężenia Phe (wykazano wartości stężenia Phe mieszczące się w normach wskazanych w wytycznych klinicznych), która nie odbiega skutecznością od syntetycznych diet opartych na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych (preparaty PKU). Wyniki analizy wskazują jednoznacznie na wyższą akceptowalność diety zawierającej cGMP w porównaniu z dietami syntetycznymi. Należy również podkreślić wskazywaną przez chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP poprawę funkcjonowania w czasie ćwiczeń, w pracy i szkole. Istotna jest również wykazywana przez tych chorych poprawa funkcjonowania układu pokarmowego, co wynika z tego, iż PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością. 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. Wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa analizowanego produktu jest korzystny.

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu PKU Sphere® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w terapii osób chorych na fenylketonurię, w wieku od 4. roku życia.

## 6. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują na skuteczność produktu PKU Sphere®, który umożliwia właściwą kontrolę stężenia fenylalaniny we krwi. Rezultaty analizy wskazują jednoznacznie na wyższą akceptowalność diety zawierającej cGMP w porównaniu z dietami syntetycznymi. Należy również podkreślić wskazywaną przez chorych przyjmujących dietę zawierającą cGMP poprawę codziennego funkcjonowania oraz poprawę funkcjonowania układu pokarmowego, co wynika z tego, iż PKU Sphere® jest produktem naturalnym, charakteryzującym się wysoką biodostępnością oraz wysoce akceptowalnym smakiem, zapachem i teksturą.

Skuteczność produktu PKU Sphere® i syntetycznej diety opartej na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych (preparaty PKU), stosowanych równocześnie z dietą o niskiej zawartości fenylalaniny jest porównywalna.

---

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa były ograniczone, co wynika najpewniej z faktu, iż nie jest to interwencja lekowa a dietetyczna, jednak na podstawie dostępnych informacji można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną (m.in. punkty końcowe związane z akceptowalnością stosowanych produktów dietetycznych, a także dotyczących kontroli stężenia Phe we krwi) lub wysoką (ocena parametrów biochemicznych i ciśnienia krwi). Jakość wyników oceniono na niską (badanie *Daly 2017* i badanie *Ney 2016*) oraz bardzo niską (badanie *Pinto 2017* oraz dane z *NCT0142825*), przede wszystkim ze względu na ograniczenia w metodyce analizowanych badań (szczegółowy opis oceny w rozdziale 3.6.3.).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparto na danych z 2 badaniach eksperymentalnych z grupą kontrolną (w tym 1 badaniu randomizowanym) oraz z jednego badania obserwacyjnego. We wszystkich badaniach zidentyfikowano ograniczenia metodologiczne, dodatkowo grupy badanych chorych były nieliczne. W związku z powyższym wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią. Jednocześnie należy jednak zauważyć, iż w analizowanej populacji docelowej (choroba rzadka, populacja chorych od 4 r.ż.) nie odnaleziono dowodów naukowych o wyższej jakości, dlatego też przyjęto, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane (ang. *best available evidence*). Ponadto wyniki z włączonych badań można ocenić jako zgodne (zbieżność oszacowanego efektu kontroli stężenia Phe we krwi oraz akceptowalności diety).

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako średnia. Pomimo, że w raporcie uwzględniono zarówno wyniki z badań eksperymentalnych, jak i wyniki badania obserwacyjnego (którego wyniki wykorzystano do oceny skuteczności praktycznej analizowanej interwencji), należy pamiętać o ich ograniczeniach metodycznych oraz o stosunkowo niewielkiej liczbie uczestników. Wyniki uzyskane w badaniu *Pinto 2017* potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badań eksperymentalnych a populacja uczestników badań była spójna z populacją docelową – chorzy na fenyloketonurię od 4 r.ż.

Mając na uwadze powyższe uznano, iż badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną. Należy przy tym mieć na uwadze niepewność dotyczącą odniesienia wyników końcowych do polskiej praktyki klinicznej, która wynika z faktu zastosowania w badaniu *Ney 2016* oraz *Pinto 2017* diety zawierającej cGMP, jednak pochodzącego z innych produktów niż PKU Sphere®. W *Analizie problemu decyzyjnego* [2] przeprowadzono analizę porównawczą składów produktów PKU Sphere® i Glytactin Bettermilk® w przeliczeniu na



zalecane dzienne jego spożycie, na podstawie którego stwierdzono, iż są to produkty o podobnych składach, w związku z czym obarczone niewielkim ryzykiem, ale uzasadnione jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie PKU Sphere® również na podstawie badań, w których większość chorych przyjmowała produkty Glytactin®.

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

Ponadto nie odnaleziono żadnych zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych dla produktu PKU Sphere® stosowanego w populacji docelowej. Zidentyfikowano natomiast rekord dotyczący badania dla innego produktu zawierającego cGMP, którego zakończenie planowane jest na sierpień 2018. Uznano niniejszym, że ryzyko zmiany wnioskania wynikające z opublikowania dodatkowych danych jest bardzo niskie.

Jednym z badań wykorzystanych do przeprowadzenia analizy klinicznej było badanie randomizowane *Ney 2016*, będące badaniem o metodyce cross-over. Ograniczeniem badań o takiej konstrukcji jest wysokie ryzyko wynikające z możliwości przeniesienia efektu działania produktu zastosowanego u chorych jako pierwszy na okres podawania drugiej interwencji. W przypadku badania *Ney 2016* ryzyko to zostało zminimalizowane poprzez zastosowanie przed skrzyżowaniem grup 3 tygodniowego okresu wymywania a dodatkowo każdy z dwóch etapów badania był poprzedzony 1 tygodniem, w którym prowadzono działania edukacyjne.

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono badań klinicznych dla produktu PKU Sphere® (ani dla innej diety zawierającej cGMP), w oparciu o które możliwa byłaby jego ocena względem wszystkich produktów dietetycznych aktualnie refundowanych w leczeniu fenyloketonurii w Polsce. Należy jednak uwzględnić fakt, iż w badaniu *Daly 2017* większość chorych z grupy kontrolnej otrzymywała PKU Cooler®, w związku z czym zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, spełniono kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

Autorzy badania *Daly 2017* wskazują na kilka możliwych przyczyn dotyczących znacznego wzrostu stężenia fenyloalaniny we krwi w grupie chorych stosujących dietę zawierającą cGMP. Po pierwsze, wpływ resztkowej ilości fenyloalaniny w cGMP na stężenie Phe we krwi różni się u chorych w zależności od ich tolerancji na Phe. Mediana spożycia 60 g ekwiwalentu białka

zapewnia dodatkowe 90 mg fenylalaniny. Jeśli dziecko przyjmuje 60 g ekwiwalentu białka z cGMP, ale stosuje wyłącznie 4 g/dobę naturalnego białka, otrzyma dodatkowe 45% fenylalaniny z cGMP. Z kolei, jeśli chory przyjmuje 30 g/dobę naturalnego białka, otrzymywałby dodatkowo tylko 6% fenylalaniny z cGMP. Autorzy badania podkreślili jednak, iż taki sam wzrost stężenia fenylalaniny we krwi zaobserwowany w badaniu był niezależny od tolerancji fenylalaniny. Po drugie, stężenie fenylalaniny i tyrozyny w osoczu może zależeć od składu i stosunku aminokwasów dostarczonych w produkcie zawierającym cGMP. Szczególny wpływ mają duże aminokwasy obojętne (LNAA), tj. izoleucyna, leucyna, tyrozyna, histydyna i tryptofan, które mogą wpływać na redukcję stężenia Phe we krwi poprzez wpływ na przepływ innych aminokwasów przez barierę krew-mózg, czy stymulację syntezy białek. W badaniu *Ney 2016* wskazano ponadto na rolę LNAA w redukcji absorpcji cGMP w jelitach. Inne czynniki, które mogły mieć wpływ na stężenie fenylalaniny to: niespożycie całkowitej przepisanej dawki substytutu białka, dodatkowe spożycie białka naturalnego, przekraczającego zalecane dzienne spożycie, stopień nasilenia PKU, utrata wagi, choroby lub niestosowanie się do diety, obserwowane zwłaszcza u starszych dzieci.

Według autorów badania *Pinto 2017*, do wzrostu stężenia Tyr we krwi prawdopodobnie przyczynił się wzrost absorpcji cGMP. Jest to istotny wynik, biorąc pod uwagę, iż Tyr jest niezbędnym aminokwasem w PKU, a poprawa stężenia Tyr jest skorelowana ze zwiększonymi zdolnościami neuropoznawczymi i poprawą stężenia dopaminy.

Produkt PKU Sphere® został opracowany w odpowiedzi na problemy związane z leczeniem dietetycznym fenylketonurii. Choroba ta prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń OUN, powodując różne formy niepełnosprawności intelektualnej i zaburzenia neurologiczne, które stanowią główne objawy nieleczonej lub leczonej niewystarczająco PKU. Dzieci, u których choroba zostaje wykryta w pierwszych dniach życia i które następnie są wczesnie, systematycznie i długotrwale (optymalnie do końca życia) leczone, rozwijają się prawidłowo, wykorzystując w pełni swój potencjał intelektualny [3]. Wczesne wykrycie choroby, dzięki wprowadzonym badaniom przesiewowym noworodków, pozwala na szybkie wdrożenie leczenia, polegającego przede wszystkim na wprowadzeniu diety z ograniczoną podażą Phe. Jednakże restrykcyjne stosowanie diety jest dla wielu chorych uciążliwe, a stężenie Phe trudne do utrzymania w rekomendowanym zakresie. Dodatkowo, przewlekły charakter choroby, która wymaga leczenia przez całe życie wpływa negatywnie na sferę psychiczną chorych [7, 12]. Problemy z przestrzeganiem diety i związane z tym wzrost stężenia Phe poza zakres terapeutyczny obserwuje się w szczególności u chorych w okresie dojrzewania i chorych dorosłych, dlatego też wprowadzenie produktu PKU Sphere® jako nowej, dodatkowej opcji

terapeutycznej ma na celu zwiększenie wyboru możliwych do zastosowania produktów a więc ułatwienie chorym codziennej kontroli stężenia Phe we krwi a jednocześnie, poprzez wysokie oceny akceptowalności tego produktu przez chorych, powinna wpływać pozytywnie na stosowanie się do zaleceń dietetycznych.

Mimo, że konsekwencje braku terapii PKU nie są tak poważne jak w okresie niemowlęcym i dzieciństwie, wykazano, że przerwanie leczenia prowadzi do następstw neurologicznych, takich jak: zwiększenie ryzyka zaburzeń nastroju, deficyty uwagi, zaburzenia funkcji wykonawczych, pogorszenia wyników w nauce i osiągnięć szkolnych, trudności w funkcjonowaniu społecznym, czyli większości domen, które z pewnością mogą wpłynąć na jakość życia chorego [11].

Z powodu ograniczonych możliwości terapeutycznych, pozostaje istotna, niezaspokojona potrzeba leczenia chorych na PKU. Nowe opcje terapeutyczne, takie jak naturalny produkt PKU Sphere®, który zwiększa wybór możliwych do zastosowania produktów oraz który charakteryzuje się wysoką biodostępnością może stanowić alternatywę dla dotychczas powszechnie stosowanych syntetycznych diet opartych na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenyloalaninowych.

Należy mieć na uwadze fakt, iż oprócz zaspokajania potrzeb żywieniowych, w przebiegu PKU istotne jest również zaspokojenie preferencji chorego odnoszących się do parametrów takich jak smak, zapach czy konsystencja produktu. Nie bez znaczenia jest również wygoda w stosowaniu produktu oraz komfortowe funkcjonowanie układu pokarmowego.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w przeglądzie systematycznym *Gutiérrez-Ibarluzea 2015* [14] oraz publikacji *Poley 2015* [18], 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 fenyloketonurii jest to tym trudniejsze, iż jest to choroba rzadka. Autorzy przeglądu systematycznego *Gutiérrez-Ibarluzea 2015* odnieśli się do raportów HTA wykonywanych dla różnego rodzaju diet czy interwencji żywieniowych, które zostały ocenione przez agencje oceny technologii medycznych w krajach wysokorozwiniętych. Na podstawie ich analizy wskazano na trudności w osiągnięciu równowagi pomiędzy możliwością wnioskowania na podstawie prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych i możliwością odniesienia ich wyników do szerszej populacji oraz integracją wyników z dobrze zaprojektowanych badań obserwacyjnych z wynikami uzyskanymi z badań z długim okresem obserwacji. Niniejsza

---

analiza pomimo wskazanych powyżej trudności została przeprowadzona z uwzględnieniem najlepszych dostępnych aktualnie dowodów naukowych i co istotne, wnioskowanie oparte jest zarówno na badaniach randomizowanych, jak i długookresowym badaniu obserwacyjnym.

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie wskazują, że włączenie produktu PKU Sphere® do polskiej praktyki klinicznej może w sposób znaczący zwiększyć różnorodność możliwych do zastosowania preparatów żywieniowych i zapewnić dostęp do produktu o wysokich parametrach świadczących o jego akceptowalności.

---

## 7. Załączniki

### 7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badanie kliniczne

**Tabela 38.**  
Trwające badanie kliniczne dla cGMP w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Evaluating the Tolerance, Safety and Acceptability of PKU GMPPro, a Whey Protein Derived Feed for the Dietary Management of Phenylketonuria in Children and Adults - a Pilot Trial	NCT02915510	W trakcie rekrutowania uczestników	Nutricia UK Ltd	Jednoramienne, otwarte	Ocena diety zawierającej cGMP pod względem skuteczności, tolerancji, akceptowalności i stopnia stosowania się do zaleceń dietetycznych u chorych na PKU	Lipiec 2016	Sierpień 2018
Evaluation of the Acceptability, Tolerance, and Satiety of PKU Sphere, a Glycomacropeptide (GMP) Based Medical Food in Patients With Phenylketonuria (PKU).	NCT03419819	W trakcie rekrutowania uczestników	Vitaflor International, Ltd	Eksperymentalne, jednoramienne	Ocena diety zawierającej cGMP pod względem skuteczności, tolerancji, akceptowalności i stopnia stosowania się do zaleceń dietetycznych u chorych na PKU	Maj 2018	Październik 2020

Data ostatniego wyszukiwania: 02.06.2017 r.

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 39.

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

Nr	Zapytanie	
<b>Medline</b>		
#1	"phenylketonuria"[All Fields] OR "PKU"[All Fields] OR "Hyperphenylalaninaemia"[All Fields] OR "Hyperphenylalaninaemias"[All Fields] OR "Oligophrenia Phenylpyruvica"[All Fields] OR "Phenylpyruvic Oligophrenia"[All Fields] OR "Phenylpyruvica Oligophrenia"[All Fields] OR "Folling Disease"[All Fields] OR "Folling's Disease"[All Fields] OR "Foelling Disease"[All Fields] OR "Foelling's Disease"[All Fields]	10 259
#2	"phenylalanine hydroxylase"[All Fields] OR "dihydropteridine reductase"[All Fields] OR "phenylalanine 4 monooxygenase"[All Fields]	2 756
#3	"deficient"[All Fields] OR "deficiency"[All Fields]	539 012
#4	#2 AND #3	757
#5	#1 OR #4	10 509
#6	"Glycomacropeptide"[All Fields] OR "glycoprotein"[All Fields] OR "glucoprotein"[All Fields] OR "kappa-casein"[All Fields] OR "whey"[All Fields] OR "κ-CN"[All Fields] OR "GMP"[All Fields]	165 512
#7	#5 AND #6	69
<b>The Cochrane Library</b>		
#1	phenylketonuria OR PKU OR Hyperphenylalaninaemia OR Hyperphenylalaninaemias OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "Phenylpyruvic Oligophrenia" OR "Phenylpyruvica Oligophrenia" OR "Folling Disease" OR "Folling's Disease" OR "Foelling Disease" OR "Foelling's Disease"	372
#2	"phenylalanine hydroxylase" OR "dihydropteridine reductase" OR "phenylalanine 4 monooxygenase"	33
#3	Deficient OR deficiency	19 812
#4	#2 AND #3	17
#5	#1 OR #4	376
#6	Glycomacropeptide OR glycoprotein OR glucoprotein OR "kappa-casein" OR whey OR "κ-CN" OR GMP	5 264
#7	#5 AND #6	13*
<b>Embase</b>		

Nr	Zapytanie	
#1	(phenylketonuria OR PKU OR Hyperphenylalaninaemia OR Hyperphenylalaninaemias OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "Phenylpyruvic Oligophrenia" OR "Phenylpyruvica Oligophrenia" OR "Folling Disease" OR "Folling's Disease" OR "Foelling Disease" OR "Foelling's Disease").ab,kw,ot,ti.	7 778
#2	("phenylalanine hydroxylase" OR "dihydropteridine reductase" OR "phenylalanine 4 monooxygenase").ab,kw,ot,ti.	2 787
#3	(deficient OR deficiency) ab,kw,ot,ti.	550 853
#4	#2 AND #3	849
#5	#1 OR #4	8 015
#6	(Glycomacropeptide OR glycoprotein OR glucoprotein OR "kappa-casein" OR whey OR "κ-CN" OR GMP) ab,kw,ot,ti,tn.	187 349
#7	#5 AND #6	80

\*publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 10, Cochrane Reviews – 3  
Data wyszukiwania: 06.06.2018 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 40.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	"PKU Sphere" OR glycomacropeptide	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	"PKU Sphere" OR glycomacropeptide	0
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	"PKU Sphere" OR glycomacropeptide	0
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	"PKU Sphere" OR glycomacropeptide	1
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	"PKU Sphere" OR glycomacropeptide	5
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	"PKU Sphere" OR glycomacropeptide	0
<b>URPLWMIPIB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	"PKU Sphere"	0
	glikomakropeptyd	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 23.05.2018 r.



## 7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.4.1. Badanie Daly 2017

Daly 2017 [25]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, otwarte, prospektywne, nierandomizowane z grupą kontrolną</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 21 chorych utracono 1 (4,8%) chorego: 12-letni chłopiec został wykluczony z grupy badanej ze względu na niski stopień stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. <i>adherence</i>) dotyczących diety, przez co nie był w stanie uzyskać stężenia Phe we krwi zalecanego w kryteriach włączenia do badania;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 1/5 (badanie nierandomizowane, otwarte);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Vitaflo International;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (prawdopodobnie 1);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy (oraz 12 miesięcy obserwacji chorych przed badaniem);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek od 5 do 16 lat;</li> <li>⊗ znany stopień stosowania się do zaleceń dietetycznych w PKU;</li> <li>⊗ stężenie Phe we krwi wynoszące 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla danego wieku (120-360 <math>\mu\text{mol/l}</math> dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120-600 <math>\mu\text{mol/l}</math> dla dzieci w wieku 11-16 lat);</li> <li>⊗ fenyloketonuria zdiagnozowana przy urodzeniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie sapropteryną.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	cGMP	L-AA
Liczba chorych	12	9
Mężczyźni, n (%)	12 (57,1)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	11 (6-16)	
	b/d (6; 16)	b/d (6; 14)
Ekwiwalent białka pochodzący z suplementacji, mediana (zakres) [g/dobę]	60 (60; 80)	60 (60; 80)

Daly 2017 [25]		
Stężenie Phe we krwi, mediana (zakres) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	275 (170; 550)	325 (190; 540)
Stężenie Tyr we krwi, mediana (zakres) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	50 (35-100)	40 (40-75)
Stosunek median stężeń Phe:Tyr, mediana (zakres)	1:5,5 (1:11; 1:3)	1:6 (1:11; 1:4)
Wartość energetyczna [MJ/dobę (kcal/dobę)]	7,067 (1689)	6,795 (1624)
Białko naturalne, mediana [g/dobę]	10,8	9,0
Tłuszcze, mediana [g/dobę]	52	53
Węglowodany, mediana [g/dobę]	300	292
Masa ciała, mediana (zakres) [Z-score]	0,660 (-0,610; 1,130)	0,752 (-1,082; 2,09)
Wzrost, mediana (zakres) [Z-score]	0,170 (-0,61; 1,130)	0,465 (-1,164; 1,842)
INTERWENCJA		
<p>Dzieci dokonywały wyboru co do preferowanego produktu spośród zawierającego cGMP lub bezfenyloalaninowego. W celu zapewnienia stosowania się do zaleceń dietetycznych związanych ze stosowaniem diety zawierającej cGMP w okresie 5 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu każde z dzieci zostało poproszone o przyjmowanie 20 g ekwiwalentu białkowego z diety zawierającej cGMP przez 7 dni. Jeżeli preferowany był produkt zawierający cGMP dzieci zostały przyporządkowane do grupy badanej. W przeciwnym przypadku pozostawały na diecie bezfenyloalaninowe, stanowiąc grupę kontrolną.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> kontynuacja diety niskofenyloalaninowej z zachowaną podażą naturalnych białek (mediana: 5 g białka na dzień; zakres: 3; 30 g) z częściowym lub całkowitym zastąpieniem standardowych suplementów L-aminokwasów nie zawierających Phe (L-AA) aminokwasami pochodzącymi z glikomakropeptydu kazeiny (cGMP).</p> <p>cGMP suplementowano aminokwasami w celu spełnienia wymagań WHO/FAO/UNU, z dodatkiem węglowodanów, tłuszczu i mikroelementów. Każde 20 g ekwiwalentu białka z substytutu proteinowego cGMP zawierało 30 mg Phe.</p> <p>Dawka cGMP była dostosowana na podstawie stężenia Phe we krwi i monitorowana (w przypadku przekroczenia pożądanego poziomu przez 3 kolejne tygodnie, dawka cGMP była zmniejszana o 20 g/dobę ekwiwalentu białka i zastąpiona 20 g/dobę ekwiwalentu białka pochodzącymi z L-AA).</p> <p>Chorzy otrzymywali suplementy L-AA przed terapią i w jej trakcie (jeśli nie wyeliminowano ich całkowicie cGMP) w postaci proszku (XP Maxamum; Nutricia Ltd, Trowbridge, UK – 1 chore) lub postaci płynnej (Nutricia Ltd Lophlex PKU – 2 chore; Vitaflo Ltd PKU Cooler – 9 chore).</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> kontynuowanie diety niskofenyloalaninowej z zachowaną podażą naturalnych białek (mediana: 5 g białka na dzień; zakres: 3; 30 g) ze standardowymi suplementami L-aminokwasów (L-AA) nie zawierającymi Phe.</p> <p>Substytucja białka u chorej opierała się całkowicie na preparatach L-AA.</p> <p>Chorzy otrzymywali suplementy w postaci płynnej (LQ Lophlex PKU – 1 chore; PKU Cooler – 7 chore) lub w postaci proszku (Vitaflo Ltd PKU Gel – 1 chore).</p> <p>Na początku badania, w obu grupach mediana ekwiwalentu białka z substytutów białkowych wynosiła: 60 (zakres: 60; 80) g/dzień.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>		

**Daly 2017 [25]**

- \* parametry świadczące o akceptowalności przepisanej diety;
- \* kontrola stężenia Phe we krwi;
- \* ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- \* parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- \* parametry antropometryczne.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** nie dotyczy

## 7.4.2. Badanie Ney 2016

Ney 2016, publikacja Stroup 2017 i Stroup 2017b oraz dane z NCT01428258 [27, 26, 29, 30]			
METODYKA			
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, otwarte, dwuramienne, skrzyżowane (ang. cross-over)</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> tak, komputerowo generowany system randomizacyjny;  <b>Zaślepienie:</b> brak;  <b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 2 (6,7%) spośród 30 chorych z powodu niespełnienia wymagań protokołu w wyznaczonym okresie badania;  <b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie otwarte);  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;  <b>Sponsor:</b> Uniwersytet w Wisconsin, Madison, we współpracy ze Szpitalem Dziecięcym w Bostonie;  <b>Liczba ośrodków:</b> 2 (USA);  <b>Okres obserwacji:</b> łącznie 11 tygodni (w tym I etap 1+3 tyg., 3 tyg. przerwy i II etap 1+3 tyg.);  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 12</math>. r.ż.;</li> <li>⊗ chorzy, którzy rozpoczęli leczenie dietą z ubogą podażą Phe przed ukończeniem 1 miesiąca życia;</li> <li>⊗ PKU wykryte w teście przesiewowym noworodków;</li> <li>⊗ zdiagnozowana postać klasyczna lub łagodna do umiarkowanej (ang. <i>variant</i>) PKU z udokumentowanym stężeniem Phe powyżej 600 <math>\mu\text{mol/l}</math> w wieku 7-10 dni;</li> <li>⊗ chorzy przyjmujący lub gotowi do podjęcia diety PKU i konsumujący żywność medyczną dostarczającą ponad 50% zapotrzebowania na białko;</li> <li>⊗ tolerancja żywności medycznej zawierającej L-aminokwasy i tej zawierającej cGMP;</li> <li>⊗ chorzy stosujący cGMP przed badaniem, pod warunkiem zmiany leczenia na AA-MF na 3 tyg. przed pierwszą wizytą w badaniu, aby wcześniejsza terapia cGMP nie wpłynęła na wyniki leczenia;</li> <li>⊗ chorzy stosujący sapropterynę, pod warunkiem stałej tolerancji Phe i stosowania stałej dawki leku przez cały okres badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kobiety w ciąży lub planujące ciążę;</li> <li>⊗ osoby niepełnosprawne intelektualne z powodu nieleczzonej lub źle leczonej PKU;</li> <li>⊗ osoby z chorobami, które uznano za mogące wpływać na wyniki leczenia.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	Dieta I (cGMP)	Dieta II (AA-MF)	
Liczba chorych	30		
Mężczyźni, n (%)	12 (40,0)		
Wiek, średnia (zakres) [lata]*	b/d (15; 49)		
Dorośli, n (%)	25 (83,3)		
Postać PKU, n (%)	Klasyczna PKU	20 (66,7)	
	Łagodna do umiarkowanej PKU	10 (33,3)	
Stężenie, średnia (SD) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Fenyloalanina	691 (317,7)	763 (350,5)
	Tyrozyna	33 (11,0)	34 (11,0)
	Alanina	306 (93,1)	299 (93,1)
	Arginina	53 (16,4)	48 (11,0)

Ney 2016, publikacja Stroup 2017 i Stroup 2017b oraz dane z NCT01428258 [27, 26, 29, 30]			
	Kwas asparaginowy	2 (2,2)	2 (1,1)
	Cytrulina	34 (11,0)	34 (11,0)
	Cysteina	17 (11,0)	19 (11,0)
	Kwas glutaminowy	23 (11,0)	22 (16,4)
	Glutamina	487 (60,2)	477 (71,2)
	Glicyna	283 (93,1)	282 (115,0)
	Histydyna	71 (11,0)	73 (11,0)
	Izoleucyna	47 (11,0)	47 (11,0)
	Leucyna	89 (16,4)	90 (16,4)
	Lizyna	143 (32,9)	143 (32,9)
	Metionina	11 (5,5)	16 (5,5)
	Ornityna	43 (11,0)	43 (11,0)
	Prolina	123 (32,9)	122 (38,5)
	Seryna	94 (21,9)	94 (21,9)
	Tauryna	93 (38,3)	93 (32,9)
	Treonina	103 (21,9)	106 (27,4)
	Tryptofan	26 (5,5)	26 (11,0)
	Walina	192 (49,3)	198 (38,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		25,86 (3,5)	
Parametr		Dorośle kobiety	Dorośli mężczyźni
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]**		27,0 (5,3)	25,2 (3,6)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Wszyscy chorzy przed badaniem byli na diecie AA-MF. Następnie chorych podzielono na dwie grupy, z których I otrzymywała najpierw AA-MF a następnie cGMP-MF, natomiast grupa II otrzymywała najpierw cGMP-MF, a następnie AA-MF.</p> <p><b>Interwencja AA-MF:</b> dieta niskofenyloalaninowa wspomagana żywnością medyczną zawierającą aminokwasy dotychczas spożywana przez chorych (AA-MF). Dieta była tak skonstruowana, żeby zapewnić typową dla danego chorego podaż aminokwasów z żywności medycznej.</p> <p>Chorzy stosowali łącznie 15 różnych produktów (PKU Lophlex LQ 20 – 6 chorych; CAMINO PRO PKU – 5 chorych; Phenex-2 – 4 chorych; Phenyl-free 2 HP – 4 chorych; PhenylAde Essential Drink Mix – 3 chorych; Periflex Advance – 3 chorych, PhenylAde MTE Amino Acid Blend – 3 chorych; Lophlex Powder – 2 chorych; Phenyl-free 2 – 2 chorych; Phlexy-10 Tablets – 2 chorych; PKU Cooler 15 – 2 chorych; XPhe Maxamum Powder – 2 chorych; Phlexy-10 Drink Mix – 1 chory; Periflex Junior – 1 chory; PKU Cooler 20 – 1 chory). Chorzy mogli spożywać więcej niż jeden produkt.</p> <p>Dawka AA-MF została ustalona u chorych na podstawie typowego dziennego spożycia ekwiwalentów białka z AA-MF. Średnia (SE) przepisana dawka wynosiła 0,85 (0,03) g ekwiwalentu białka z AA-MF / kg / dzień. Każdy chory został poinstruowany jak należy przestrzegać diety niskofenyloalaninowej, przede wszystkim aby unikać produktów z wysoką zawartością Phe oraz aby spożywać odpowiednią ilość AA-MF w ≥3 posiłkach / dzień.</p> <p><b>Interwencja cGMP:</b> dieta niskofenyloalaninowa wspomagana żywnością medyczną zawierającą glikomakropeptyd (cGMP) i niezbędne aminokwasy. Chorzy używali łącznie 7 różnych produktów (Glytactin Bettermilk – 20 chorych; Glytactin RESTORE – 18 chorych; Glytactin COMPLETE 15 – 14 chorych; Glytactin RTD 15 – 9 chorych; Glytactin RESTORE LITE – 7 chorych; CaminoPro Pudding with Glytactin – 7 chorych; Glytactin SWIRL Caramel – 2 chorych). Chorzy mogli spożywać więcej niż jeden produkt.</p> <p>cGMP-MF został dostarczony przez firmę Cambrooke Therapeutics w latach 2010-2015 i dostarczał ekwiwalent białka tj. Glytactin, zawierający około 70% glikomakropeptydu (cGMP-20, Arla Foods Ingredients) i 30% suplementów aminokwasów. Każdy z uczestników badania w fazie skryningowej próbował różnych cGMP i</p>			

**Ney 2016, publikacja Stroup 2017 i Stroup 2017b oraz dane z NCT01428258 [27, 26, 29, 30]**

wybierał produkty, które mają być włączone do ich 3-tygodniowego leczenia glikomakropeptydem. Ponieważ cGMP dostarcza około 1,8 mg Phe / g ekwiwalentu białka, chorzy zostali poinstruowani, aby zmniejszyć spożycie naturalnych produktów zawierających Phe w celu zrównoważenia spożycia Phe z cGMP i utrzymania spożycia Phe na stałym poziomie. Wiele preparatów cGMP zapewniało większe spożycie kalorii niż AA-MF.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- parametry świadczące o akceptowalności przepisanej diety;
- kontrola stężenia Phe (we krwi oraz w surowicy);
- kontrola stężenia aminokwasów w surowicy;
- ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;
- ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF oraz skali oceny lęku Becka (BAI);
- parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;
- parametry biochemiczne.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- dane dotyczące porównania stężenia Phe oznaczanego z surowicy względem oznaczenia dokonanego z krwi;
- punkty końcowe, których wyniki przedstawiono dla pośrednich okresów obserwacji.

\*zgodnie z danymi z NCT01428258 dla N=32 średnia wieku 28 lat (zakres 15-56)

\*\*średnie BMI w badaniu zostały podane odpowiednio dla dorosłych kobiet (n=15), dorosłych mężczyzn (n=10) i niepełnoletnich (n=5)

## 7.4.4. Badanie Pinto 2017

Pinto 2017 [28]				
METODYKA				
<p><b>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, długookresowe, retrospektywne, analiza porównawcza dotyczy tej samej grupy chorych (badanie sekwencyjne, z analizą danych przed i po zastosowaniu diety zawierającej cGMP)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> uczestnikami badania było 21 chorych z PKU leczonych dietetycznie w Centro de Genética Médica, Centro Hospitalar do Porto, dane zbierane od maja 2013 do lutego 2016 r.;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 5/8 (badanie jednoośrodkowe, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nie przedstawione w podziale na podgrupy chorych);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Portugalia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średnia (SD): 19 (7) miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ AA – 13 (5) miesięcy;</li> <li>⊗ cGMP – 13 (7) miesięcy;</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie PKU;</li> <li>⊗ brak chorób współistniejących;</li> <li>⊗ stosowanie diety zawierającej cGMP jako główne źródło białka.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stosowanie diety z wykorzystaniem LNAA;</li> <li>⊗ brak dostępnych wyników badań biochemicznych lub analizy składu ciała;</li> <li>⊗ oczekiwanie na roczną rutynową kontrolę diety zawierającej cGMP.</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr		cGMP		
Liczba chorych		11		
Wiek, średnia (SD) [lata]		27 (10)		
Wiek <18 lat, n (%)		2 (18,2)		
Mężczyźni, n (%)		3 (27,3)		
Postać PKU, n (%)*	Klasyczna PKU (stężenie Phe we krwi >20 mg/dl)	6 (54,5)		
	Łagodna PKU (stężenie Phe we krwi 6-20 mg/dl)	4 (36,4)		
	HPA (stężenie Phe we krwi <6 mg/dl)	1 (9,1)		
Zawartość składników odżywczych w stosowanych preparatach (średnia wartość w przeliczeniu na 1 g równoważnika białka)				
Produkt	Energia [kcal]	Węglowodany [g]	Tłuszcze [g]	Phe [mg]
GMP	12	1,6	0,3	1,7

<b>Pinto 2017 [28]</b>				
AA – w formie płynów	6,2	0,5	0,03	brak
AA – w formie proszku	9,3	0,9	0,2	brak
AA – w formie batonów	27	1,7	1,8	brak-
<b>INTERWENCJA</b>				
<p><b>Interwencja badana:</b> dieta zawierająca cGMP jako główne źródło białka w diecie: preparat Glytactin BetterMilk®, n=10; preparat Glytactin RTD®, n=1.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> preparaty dietetyczne bezfenyloalaninowe (powszechnie było stosowanie kilku różnych preparatów u chorego):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ preparaty w proszku: PKU Anamix junior®, n=1; PhenylAde®, n=2; PKU 3 Advanta®, n=4; Phlexy 10 drink mix®, n=1; PKU 2 Secunda®, n=1;</li> <li>⊗ preparaty w formie płynu: PKU cooler® 10, 15 i 20, n=9; XPhe Jump®, n=1;</li> <li>⊗ preparaty w formie batonów: Phenylade amino acid bar®, n=1).</li> </ul> <p>Wszyscy chorzy stosowali dietę niskofenyloalaninową, która obejmowała unikanie produktów wysokobiałkowych, spożycie Phe zgodne w zależności od stężenia Phe we krwi oraz suplementację preparatami bezfenyloalaninowymi zawierającymi L-aminokwasy i niskobiałkowymi pokarmami.</p>				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola stężenia Phe we krwi;</li> <li>• ocena stężenia Tyr we krwi i stosunku Phe:Tyr;</li> <li>• parametry dotyczące spożycia składników odżywczych;</li> <li>• ocena parametrów antropometrycznych;</li> <li>• parametry biochemiczne i ciśnienie krwi.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b> nie dotyczy</p>				

\*klasyfikacja na podstawie stężenia Phe we krwi noworodków, zgodnie z portugalskimi wytycznymi. Trzech z sześciu chorych na klasyczną PKU byli zdiagnozowani później, w związku z czym do zaklasyfikowania ich wykorzystano genotyp



## 7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 7.5.1. Etap I

**Tabela 41.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al Hafid 2015 [33]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Camp 2014 [34]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie zawierające przeglądy systematyczne w zakresie związku fenyloketonurii z ilorazem inteligencji i dotyczący sapropteryny i LNAA. Dane dotyczące GMP przedstawiono jedynie opisowo i nie na podstawie przeglądu systematycznego
<i>Eavri 2010 [35]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Giovannini 2012 [36]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>MacLeod 2010 [37]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Ney 2014 [38]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Specola 2017 [39]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Strisciuglio 2014 [40]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Van Spronsen 2010 [41]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny

### 7.5.2. Etap II

**Tabela 42.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abdel-Salam 2010 [42]</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano napój na bazie mleka krowiego i bawolego, zawierający 2,5% glikomakropeptydu (BioPur-GMP™).
<i>Ahring 2018 [43]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane przeprowadzone z udziałem 8 chorych, u których na podstawie pomiarów (pobrane próbki krwi do analizy laboratoryjnej) przeprowadzonych po 15, 30, 60, 120 oraz 240 minutach od spożycia posiłku dokonano oceny metabolomicznej oraz oceny w skalo VAS. Porównywano cGMP vs AA vs cGMP+AA
<i>Hill 2018 [44]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>LaClair 2009 [45]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca procesu oczyszczania glikomakropeptydu

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Lim 2007</i> [46]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym testowano 7 gotowych posiłków różnego rodzaju. Oceniano punkty końcowe dotyczące akceptowalności produktów.
<i>MacLeod 2010</i> [47]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>van Calcar 2009</i>
<i>Ney 2009</i> [48]	Niewłaściwa metodyka	Opis 1 przypadku
<i>Ney 2017</i> [49]	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>Ney 2016</i> dotycząca wyników analizy metabolomicznej.
<i>Stroup 2017c</i> [50]	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>Ney 2016</i> dotycząca podgrupy 8 chorych, u których oceniano wskaźnik równowagi kwasowo-zasadowej i jego wpływ na gęstość mineralną kości
<i>Van Calcar 2009</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną, w którym okres obserwacji wynosił łącznie 8 dni (4 dni chorzy przyjmowali dietę bezfenyloalaninową a następnie przez 4 dni dietę zawierającą cGMP. Do badania włączono łącznie 12 chorych, spośród których 3 przyjmowało komercyjny GMP a pozostałych 9 - oczyszczony GMP (GMP te różnią się zawartością Phe i białka/100g)
<i>Zaki 2016</i> [52]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące chorych, których mediana wieku wynosi 6,73 (około połowa chorych nie spełnia kryterium wiekowego, tj. poniżej 6. r.ż.). Badanie obserwacyjne, które przebiegało 2-etapowo (każdy etap trwał 9 tygodni. W pierwszym chorzy przyjmowali cGMP i AAF 50%/50%, a w drugim źródłem diety była w 100% suplementacja AAF) – proporcja cGMP:AAF niezgodna ze schematem wprowadzania cGMP do diety i proporcjami w kolejnych etapach tego procesu

## 7.6. Skale oceny jakości badań

**Tabela 43.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 44.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 45.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

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

**Tabela 46.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>⊗ badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>⊗ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>⊗ ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>⊗ umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>⊗ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> </ul>

- ⊗ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)

**Czynniki zwiększające jakość danych:**

- ⊗ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo < 0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników  $\geq 2$  badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)
- ⊗ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo < 0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)
- ⊗ wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- ⊗ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

**Tabela 47.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

**Tabela 48.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.  Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

## 7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 49.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

**Tabela 50.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

**Tabela 51**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Punkt końcowy	Interwencja	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

**Tabela 52.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Punkt końcowy	Interwencja					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Zmiana względem wartości początkowej (95% CI)	IS
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

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

**Tabela 53.**

**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań.</li> </ul>	Tak, podrozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 3.8, 3.9, 3.11, 0
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 3.4.3



<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 3.3.1, 3.4.1, 7.2, 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdziały 0, 3.4.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdział 7.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdział 7.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdział 7.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdział 7.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdział 7.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 7.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 7.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 7.4
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 3.8, 3.9, 3.11, 0
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, podrozdział 3.12

Źródło: opracowanie własne

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	23
Tabela 2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	26
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	35
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Daly 2017, Pinto 2017</i> oraz <i>Ney 2016</i> .....	41
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>Ney 2016</i> .....	51
Tabela 6. Kontrola stężenia Phe.....	54
Tabela 7. Ocena stężenia Tyr i stosunku Phe:Tyr.....	55
Tabela 8. Ocena ekwiwalentu białka pochodzącego z cGMP-AA.....	56
Tabela 9. Ocena spożycia składników odżywczych.....	56
Tabela 10. Ocena parametrów antropometrycznych .....	57
Tabela 11. Ocena akceptowalności zastosowanej diety.....	59
Tabela 12. Ocena akceptowalności zastosowanej diety – pozytywne odpowiedzi* .....	60
Tabela 13. Kontrola stężenia Phe we krwi .....	61
Tabela 14. Zmiana stężenia Phe w surowicy .....	62
Tabela 15. Kontrola stężenia Phe.....	62
Tabela 16. Zmiana stężeń aminokwasów w surowicy po 3 tygodniach.....	63
Tabela 17. Kontrola stężenia Tyr we krwi .....	64
Tabela 18. Stosunek Phe:Tyr.....	65

---

<b>Tabela 19. Ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF</b> .....	65
<b>Tabela 20. Ocena neuropsychologiczna na podstawie kwestionariusza BRIEF</b> .....	66
<b>Tabela 21. Ocena neuropsychologiczna na podstawie Testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan*</b> .....	67
<b>Tabela 22. Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge</b> .....	68
<b>Tabela 23. Ocena profilu odżywczego diet niskofenylalaninowych</b> .....	69
<b>Tabela 24. Ocena profilu dziennej podaży makroskładników</b> .....	71
<b>Tabela 25. Podaż Phe i Tyr w diecie (porównanie wyników końcowych)</b> .....	74
<b>Tabela 26. Ocena podaży witamin i dodatków żywieniowych w porównaniu z wartościami referencyjnymi</b> .....	75
<b>Tabela 27. Ocena podaży składników mineralnych w porównaniu z wartościami referencyjnymi</b> .....	83
<b>Tabela 28. Ocena podaży 18 aminokwasów w dietach niskofenylalaninowych</b> .....	89
<b>Tabela 29. Ocena analizy biochemicznej krwi dla porównania diet niskofenylalaninowych</b> .....	94
<b>Tabela 30. Kontrola stężenia Phe we krwi</b> .....	96
<b>Tabela 31. Ocena stężenia Tyr i stosunku Phe:Tyr</b> .....	97
<b>Tabela 32. Ocena profilu odżywczego diet niskofenylalaninowych</b> .....	97
<b>Tabela 33. Parametry antropometryczne</b> .....	99
<b>Tabela 34. Parametry biochemiczne</b> .....	100
<b>Tabela 35. Ciśnienie krwi i tętno</b> .....	101
<b>Tabela 36. Częstość występowania ciężkich i innych niż ciężkich zdarzeń niepożądanych</b> .....	102

---

---

Tabela 37 Zalecenia w szczególnych przypadkach występowania zwiększonego stężenia Phe we krwi u chorego.....	105
<b>Tabela 38. Trwające badanie kliniczne dla cGMP w populacji docelowej .....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 40. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 41. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 42. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 43. Kryteria Cook.....</b>	<b>130</b>
<b>Tabela 44. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 45. Ocena jakości danych wg skali NICE.....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 46. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>133</b>
<b>Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 49. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 50. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 51 Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne .....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 52. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne.....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 53. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>136</b>

---

## **9. Spis rysunków**

**Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....24**

**Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....31**

---

## 10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Analiza problemu decyzyjnego, *Preparat PKU Sphere® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) w fenyloketonurii – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, Warszawa 2018
3. Ars Vivendi, *Wiedzieć więcej, Poradnik, 1 edycja, dla chorych na PKU i RD oraz ich rodzin i wolontariuszy*, Warszawa 2009
4. Beck A.T., Epstein N., Brown G., i in., *An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties*, J Consult Clin Psychol. 1988 Dec;56(6):893-7
5. Blau N., Longo N., *Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria*, Experts Opinion on Pharmacotherapy 2015, 16 (6): 791-800
6. Bosch A. M., Burlina A., Cunningham A. i in., *Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2015, 10 (80): 1-14
7. Brown C. S., Lichter-Konecki U., *Phenylketonuria (PKU): A problem solved?*, Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015, 6: 8-12
8. Burton B., Grant M., Feigenbaumc, A. i in., *A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria*, Molecular Genetics and Metabolism 2015, 114: 415-424
9. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
10. Couce M. L., Vitoria I., Aldamiz-Echevarria L. i in., *Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2016, 11 (123): 1-12
11. Douglas T. D., Ramakrishnan U., Kable J. A., Singh R. H., *Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride*, Health and Quality of Life Outcomes 2013, 11 (218): 1-10

- 
12. Feillet F., MacDonald A., Hartung (Perron) D., Burton B., *Outcomes beyond phenylalanine: An international perspective*, *Molecular Genetics and Metabolism* 2010, 99: 79-85
  13. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328: 1490
  14. Gutiérrez-Ibarluzea I., Arana-Arri E., *Nutrition, a health technology that deserves increasing interest among HTA doers. A systematic review*, *Front.Pharmacol.*6:156.
  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](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 15.06.2018 r.)
  16. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
  17. Kielar-Turska M., Białecka-Pikul M., Skórska A., *Rozwój zdolności mentalizacji. Z badań nad związkiem teorii umysłu, sprawności językowych i funkcji zarządzającej*, *Psychologia Rozwojowa* 2006, 2: 35-47  
<http://www.ejournals.eu/sj/index.php/PR/article/viewFile/3033/3032> (data dostępu 15.06.2018 r.)
  18. Poley M.J., *Nutrition and health technology assessment: when two worlds meet*, *Front. Pharmacol.* 6:232
  19. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 15.06.2018 r.)
  20. Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała, [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0609&from=PL\\_](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0609&from=PL_)(data dostępu 15.06.2018 r.)
  21. 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
-

- 
22. van Spronsen F., van Wegberg A. M. J., Ahring K. i in., *Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria*, The Lancet Diabetes and Endocrinology 2017
23. Waisbren S. E., Noel K., Fahrbach K., *Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis*, Molecular Genetics and Metabolism 2007, 92: 63-90
24. Wnęk D., *Niedożywienie i ocena stanu odżywienia pacjenta*, <https://dieta.mp.pl/niedozywienie/110018,niedozywienie-i-ocena-stanu-odzywienia-pacjenta> (data dostępu: 21.06.2018 r.)

**Badania pierwotne włączone do analizy – II etap:**

25. Daly A., 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.
26. Dane z NCT01428258, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01428258> (data dostępu 15.06.2018 r.)
27. Ney D.M., Stroup B.M., Clayton M.K., i in., *Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomized, controlled, crossover trial*. American Journal of Clinical Nutrition 2016, 104 (2): 334-345
28. Pinto A., Almeida M.F., Ramos P.C. i in., *Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source*. European Journal of Clinical Nutrition, 2017
29. Stroup B.M., Murali S.G., Nair N., i in., *Dietary amino acid intakes associated with a low phenylalanine diet combined with amino acid medical foods and glycomacropeptide medical foods and neuropsychological outcomes in subjects with phenylketonuria*, Data in Brief 2017, 13, 377–384
30. Stroup B.M., Ney D.M., Murali S.G., i in., *Metabolomic Insights into the Nutritional Status of Adults and Adolescents with Phenylketonuria Consuming a Low- Phenylalanine Diet in Combination with Amino Acid and Glycomacropeptide Medical Foods*, Journal of nutrition and metabolism 2017, 4:1-17
-



## Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

31. Vitaflo International Ltd, *The introduction and use of a Glycomacropeptide (GMP) based protein substitute in children and adults with PKU*, January 2017, <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/via/documents/pku%20sphere%20protocol%20hcp%20a4%20uk.pdf> (data dostępu 15.06.2018 r.)

## Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

32. Al Hafid N., Christodoulou J., *Phenylketonuria: a review of current and future treatments*, *Transl Pediatr.* 2015 Oct;4(4):304-17
33. Camp K.M., Parisi M.A., Acosta P.B., i in., *Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs*, *Molecular Genetics and Metabolism* 2014: 112 (2): 87-122
34. Eavri R., Lorberboum-Galski H. *Novel approaches to the therapy of phenylketonuria*, *Annales Nestle* 2010, 68 (2): 70-77
35. Giovannini M., Verduci E., Salvatici E., i in., *Phenylketonuria: Nutritional advances and challenges*, *Nutrition and Metabolism* 2009, 9
36. MacLeod E.L., Ney D.M., *Nutritional management of phenylketonuria*, *Annales Nestle* 2010, 68 (2): 58-69
37. Ney D.M., Blank R.D., Hansen K.E., *Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria*. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2014, 17 (1): 61-68
38. Specola N., Chiesa A., *Alternative therapies for PKU*, *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017, 5
39. Strisciuglio P., Concolino D., *New strategies for the treatment of phenylketonuria (PKU)*, *Metabolites* 2014, 4(4): 1007-1017

40. van Spronsen F.J., Enns G.M., *Future treatment strategies in phenylketonuria*, Mol Genet Metab. 2010;99 Suppl 1:S90-5.

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:**

41. Abdel-Salam A.M., Effat L.K., *Preparation and evaluation of a novel therapeutic dairy-based drink for phenylketonuria*, North American Journal of Medical Sciences 2010, 2: 66 - 70

42. Ahring K.K., Lund A.M., Jensen E., i in., *Comparison o Glycomacropeptide with Phenylalanine Free-Synthetic Amino Acids in Test Meals to PKU Patients: No Significant Differences in Biomarkers, Including Plasma Phe Levels*, Journal of Nutrition and Metabolism 2018, 2018: 6352919

43. Hill M., *Use of PKU Sphere™ as a protein substitute during preconception for a patient with Hyperphenylalaninemia*, Vitaflo International Ltd., 2018

44. Laclair C.E., Ney D.M., MacLeod E.L. i in., *Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria*, Journal of Food Science 2009, 74 (4): 199-206

45. Lim K., van Calcar S.C., Nelson K.L., *Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU*, Molecular Genetics and Metabolism 2007, 92 (1-2): 176-178

46. MacLeod E.L., Clayton M.K., van Calcar S.C., Ney D.M., *Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria*, Molecular Genetics and Metabolism 2010, 100 (4): 303-308

47. Ney D.M., Gleason S.T., van Calcar S.C. i in., *Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2009, 32 (1): 32-39

48. Ney D.M., Murali S.G., Stroup B.M. i in., *Metabolomic changes demonstrate reduced bioavailability of tyrosine and altered metabolism of tryptophan via the kynurenine pathway with ingestion of medical foods in phenylketonuria*, Molecular Genetics and Metabolism 2017, 6: 1096-7192(17)30096-3 (E-pub Ahead of Print)

49. Stroup B.M., Sawin E.A., Murali S.G. i in., *Amino Acid Medical Foods Provide a High Dietary Acid Load and Increase Urinary Excretion of Renal Net Acid, Calcium, and Magnesium Compared with Glycomacropeptide Medical Foods in Phenylketonuria*, Journal of Nutrition and Metabolism 2017, 2017: 1909101
50. Van Calcar S.C., MacLeod E.L., Gleason S.T. i in., *Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with aminoacids*, American Journal of Clinical Nutrition 2009, 89 (4): 1068-1077
51. Zaki O.K., El-Wakeel L., Ebeid Y. i in., *The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria*, Journal of Nutrition and metabolism 2016, 2016: 2453027
-