



**PREPARAT BIAŁKOZASTĘPCZY PKU MOTION® (ŚRODEK  
SPOŻYWCZY SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO)  
STOSOWANY W RAMACH DIETY ELIMINACYJNEJ U OSÓB  
POWYŻEJ 3. ROKU ŻYCIA CHORYCH NA FENYLOKETONURIĘ**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, lipiec 2019

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p><b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792</p>		
<p><b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b></p>	<p><b>Imię i nazwisko (inicjały)</b></p>	<p><b>Stanowisko</b></p>	<p><b>Wkład pracy</b></p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p><b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Komtur Polska Sp. z o.o. Plac Farmacji 1 02-699 Warszawa</p>		
<p><b>Konflikt interesów</b></p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	12
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA FENYLOKETONURII .....	15
2.3. ROZPOZNIANIE FENYLOKETONURII .....	19
2.4. OBRAZ KLINICZNY FENYLOKETONURII .....	21
2.5. EPIDEMIOLOGIA .....	25
2.6. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W FENYLOKETONURII.....	26
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	33
2.8. ROKOWANIE.....	40
2.9. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA FENYLOKETONURIĘ .....	41
2.10. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE .....	42
2.11. FENYLOKETONURIA JAKO CHOROBA RZADKA .....	44
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	45
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	49
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)....	49
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	56
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU FENYLOKETONURII .....	57
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	57
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	61
7. BIBLIOGRAFIA .....	63
8. SPIS TABEL.....	65

**INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ACMG</b>	ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> ; Amerykańskie Kolegium ds. Genetyki Medycznej i Genomiki
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASIEM</b>	ang. <i>Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism</i> ; Australazjatyckie Towarzystwo ds. Wrodzonych Wad Metabolizmu
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BH4</b>	ang. <i>Tetrahydrobiopterin</i> ; Tetrahydrobiopteryna
<b>BMI</b>	ang. <i>Body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CDEC</b>	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ; Kanadyjski Komitet ds. Leków
<b>CHMP</b>	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>COMP</b>	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
<b>DHA</b>	ang. <i>Docosahexaenoic acid</i> ; Kwas dokozaheksaenowy
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ESPKU</b>	ang. <i>European Society for Phenylketonuria</i> ; Europejskie Towarzystwo ds. Fenylketonurii
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>GMP</b>	Glikomakropeptyd
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HPA</b>	ang. <i>hyperphenylalaninemia</i> ; Hiperfenyloalaninemia
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health-related Quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>IMiD</b>	Instytut Matki i Dziecka
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
<b>IQ</b>	ang. <i>Intelligence quotient</i> ; Iloraz inteligencji
<b>LNAA</b>	ang. <i>Large neutral amino acids</i> ; Duże, neutralne aminokwasy



Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenyloketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PAH</b>	ang. <i>Phenylalanine hydroxylase</i> ; Hydroksylaza fenyloalaninowa
<b>PAH</b>	Gen kodujący hydroksylazę fenyloalaninową
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
<b>Phe</b>	ang. <i>Phenylalanine</i> ; Fenyloalanina
<b>PKU</b>	ang. <i>Phenylketonuria</i> ; Fenyloketonuria
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
<b>SIGN</b>	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Międzyuczelniana instytucja opracowująca wytyczne praktyki klinicznej
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion® stosowanego w diecie eliminacyjnej u chorych na fenylketonurię, jak i określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu PKU Motion® we wnioskowanym wskazaniu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Lista A2), w odrębnej grupie limitowej.

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

**(P) populację docelową** (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dzieci powyżej 3. roku życia, młodzież oraz dorośli chorzy na fenylketonurię;

**(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*) stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Motion® 10 Tropical,
- PKU Motion® 20 Tropical,
- PKU Motion® 10 Red Fruits,
- PKU Motion® 20 Red Fruits,
- PKU Motion® 20 Yellow Fruits,

porcjowany, w płynie, gotowy do spożycia, stanowiący dietę eliminacyjną do stosowania w fenylketonurii;

**(C) komparatory** (ang. *comparison*) – refundowane technologie opcjonalne stanowią środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, porcjowane, w płynie i gotowe do spożycia:

- PKU Lophlex LQ® 10, PKU Lophlex LQ® 20,
- PKU Cooler® 10, PKU Cooler® 15, PKU Cooler® 20,

oraz hipotetycznie komparatory - technologie podobne tj. środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, porcjowane w proszku: PKU Express® 15, PKU Express® 20, PKU Gel® 10;

**(O) punkty końcowe** (ang. *outcomes*) – **wyniki** istotne z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej: ocena prawidłowego rozwoju fizycznego, ocena prawidłowego rozwoju umysłowego, kontrola stężenia fenylalaniny we krwi, kontrola spożycia/podaży energii i niezbędnych składników odżywczych, stopień akceptowalności substytutu białkowego przez chorego, stopień stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych stanowiących podstawę leczenia (*compliance*), jakość życia (ang. *quality of life*, QoL), a w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych; ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych ze stosowaniem substytutu białkowego, ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko przerwania stosowania substytutu białkowego ze względu na złą tolerancję.

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

**Fenylketonuria** (ang. *phenylketonuria*; PKU; według klasyfikacji ICD-10: E70.0 – klasyczna fenylketonuria) jest wrodzoną, monogenową chorobą metaboliczną dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, w przebiegu której w następstwie zahamowania przemian aminokwasu – fenylalaniny (Phe) dochodzi do wzrostu jego stężenia i metabolitów we krwi obwodowej

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



oraz płynach ustrojowych, co powoduje stopniowe i nieodwracalne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestujące się upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi [5], [16].

Fenylketonuria jest wywołana mutacjami punktowymi w genie *PAH*, który koduje hydroksylazę fenyloalaniny, co prowadzi do całkowitego braku lub znacznego zmniejszenia aktywności enzymu i zahamowania przemian fenyloalaniny [12]. Zwiększenie stężenia fenyloalaniny we krwi powyżej 120  $\mu\text{moli/l}$  ( $>2$  mg/dl) jest określane jako hiperfenylalaninemia (HPA) [5].

Hiperfenylalaninemia spowodowana mutacjami w genie dla hydroksylazy fenyloalaniny może przybierać 3 zasadnicze postaci kliniczne, w zależności od aktywności enzymu i stężenia fenyloalaniny we krwi:

- fenylketonurię klasyczną o ostrym przebiegu (aktywność PAH  $<1\%$  wartości prawidłowej; stężenie fenyloalaniny we krwi przed leczeniem  $>1$  200  $\mu\text{moli}$  [20 mg/dl]),
- fenylketonurię o łagodnym przebiegu (aktywność PAH 1-3% wartości prawidłowej; stężenie fenyloalaniny we krwi 600-1 200  $\mu\text{moli}$ ),
- łagodną hiperfenylalaninemię (aktywność PAH 3-6%; stężenie fenyloalaniny we krwi  $<600$   $\mu\text{moli}$ ) [5], [17].

Mutacje powodujące defekty innych enzymów niż hydroksylaza fenyloalaniny, m.in. enzymów biorących udział w biosyntezie lub metabolizmie tetrahydropteryny (BH4) odpowiadają za tzw. nietypowe postaci fenylketonurii stanowiące pozostałe 2-3% przypadków hiperfenylalaninemii [5], [7]. Wyodrębnia się także zespół fenylketonurii matczynej, który ze względu na podwyższony poziom fenyloalaniny we krwi kobiety ciężarnej ze źle kontrolowaną fenylketonurią prowadzi do zmian rozwojowych płodu i może powodować upośledzenie psychomotoryczne lub wady wrodzone u dziecka [17], [18].

Dziecko obciążone fenylketonurią rodzi się pozornie zdrowe, bez charakterystycznych objawów klinicznych mogących sugerować chorobę, a stężenie fenyloalaniny we krwi bezpośrednio po urodzeniu pozostaje jeszcze w normie, ze względu na wyrównanie deficytu enzymatycznego dzięki dostatecznie wysokiej aktywności PAH u matki będącej heterozygotą. Objaz choroby pojawia się stopniowo po ekspozycji na fenyloalaninę zawartą w mleku kobiecym lub mieszankach mlekozastępczych [5], [8]. Stopniowe gromadzenie się fenyloalaniny w płynach ustrojowych i tkankach, a także jej metabolitów, jak i wtórne zaburzenia przemian tyrozyny i tryptofanu wiążą się z wystąpieniem niespecyficznych, wczesnych objawów fenylketonurii, które manifestują się najczęściej około 3. miesiąca życia, u około 50% chorych. Do objawów tych należą: uporczywe, nawracające wymioty, niecharakterystyczne zmiany skórne przypominające zmiany na tle alergicznym lub zapalnym o różnym nasileniu, względnie typowe zaburzenia barwnikowe, tzw. „rozcieńczenie barwnika” czyli osłabiona pigmentacja na wskutek zmniejszenia syntezy melanin oraz specyficzny „mysi” zapach ciała, który spowodowany jest wydalaniem z moczem i potem kwasu ortohydroksyfenylooctowego [5].

Wraz z wiekiem, na pierwszy plan w obrazie fenylketonurii wysuwa się opóźnienie rozwoju umysłowego. U większości nieleczonych chorych z klasyczną postacią PKU niepełnosprawność intelektualna odpowiada wartościom typowym dla opóźnienia w stopniu głębokim, a iloraz inteligencji (IQ) zawiera się w przedziale 20-40 [5], [8].

Poza opóźnieniem rozwoju intelektualnego, wzrost stężenia fenyloalaniny powyżej  $>600$   $\mu\text{moli}$  w czasie pierwszych 4 lat życia nieleczonego dziecka powoduje zaburzenia zachowania i zaburzenia psychopatologiczne, takie jak m.in.: nadpobudliwość, niepokój i lęk, stany przypominające zachowania autystyczne, agresja czy zachowania destruktywne [5]. Dodatkowo, w badaniu neurologicznym obserwuje się m.in.: zmniejszone lub zwiększone napięcie mięśniowe, wygórowane odruchy głębokie i powierzchniowe, zespoły spastyczne, hiperkinezy w postaci drżenia, mioklonii, oraz drgawki [5], [17]. Rozwój fizyczny u chorych na fenylketonurię jest z reguły prawidłowy, niemniej istnieją pewne typowe anomalie rozwojowe manifestujące się w wyglądzie zewnętrznym. Poza małogłowiem, obserwuje się także zmiany kostne w postaci: wystającej szczęki, dużych szpar pomiędzy zębami i hipoplazji szkliwa [5].

Przełomem w rozpoznawaniu fenylketonurii było wprowadzenie badań przesiewowych, dzięki którym możliwe jest wczesne zdiagnozowanie choroby i szybkie wprowadzenie leczenia, a tym samym zapobieżenie nieodwracalnemu, szkodliwemu działaniu wysokich stężeń fenylalaniny na organizm dziecka, prowadzącemu do zaburzeń rozwoju i niepełnosprawności intelektualnej [6].

W Polsce badania przesiewowe noworodków wykonuje się obligatoryjnie w całej populacji i obejmują one identyfikację 29 chorób wrodzonych. Badania przesiewowe są bezpłatne, w całości finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków, a ich głównym wykonawcą jest Instytut Matki i Dziecka [9]. Efekt społeczny i korzyść ekonomiczna badań przesiewowych noworodków są nie do podważenia. Koszt wykrycia jednego dziecka chorego w badaniu przesiewowym odpowiada kosztom utrzymania osoby z niepełnosprawnością intelektualną w specjalistycznym zakładzie opieki przez okres 2-3 lat. Badania przesiewowe ograniczają liczbę niepełnosprawnych pacjentów wymagających opieki od państwa, a także w znacznym stopniu zmniejszają koszt społeczny ponoszony przez rodziny chorych [8].

W Polsce, fenylketonuria klasyczna występuje z częstością 1:7000 do 1:8000 żywych urodzeń [8], a więc spełnia kryteria choroby rzadkiej [10]. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, w okresie od stycznia do grudnia 2018 r. zarejestrowano 388 000 żywych urodzeń. Oznacza to, że przy ww. zapadalności, rocznie rodzi się w Polsce około 48-55 dzieci z fenylketonurią. Według bilansu badań przesiewowych w latach 2015-2017, na 1 143 000 przebadanych noworodków, liczba wykrytych chorych na fenylketonurię wyniosła 173 [8]. Co 46 osoba w populacji polskiej jest zdrowym nosicielem nieprawidłowego genu PKU [10].

**Podstawą leczenia u chorych na fenylketonurię jest stosowanie odpowiedniej diety eliminacyjnej**, w której generalną zasadą jest ograniczenie podaży fenylalaniny w celu zapobieżenia toksycznemu działaniu tego aminokwasu na ośrodkowy układ nerwowy i umożliwienie prawidłowego rozwoju dziecka, ale jednocześnie zapewnienie minimalnej jego ilości, koniecznej do syntezy białek własnych, a więc prawidłowego wzrostu i funkcjonowania organizmu [6], [10].

Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie odpowiedniej diety już w okresie noworodkowym i utrzymywanie bezpiecznego stężenia fenylalaniny we krwi [8], [10]. Najbardziej optymalnym momentem wprowadzenia diety, po wykonaniu pełnej diagnostyki różnicowej i wykluczeniu defektu syntezy tetrahydrobiopteryny, jest okres od 7 do 10 doby życia; przyjmuje się, że każde 4 tygodnie opóźnienia wprowadzenia diety eliminacyjnej powoduje spadek ilorazu inteligencji (IQ) o 4 punkty [12]. Aktualne rekomendacje żywieniowe wskazują na konieczność stosowania diety ubogofenylalaninowej przez całe życie, niemniej najbardziej restrykcyjne zalecenia dotyczą wieku wczesnodziecięcego, co wynika z intensywnego rozwoju mózgu i konieczności zapobiegania jego uszkodzeniom [15].

Wytyczne praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że podstawą leczenia fenylketonurii jest niskofenylalaninowa dieta eliminacyjna polegająca na ograniczeniu podaży fenylalaniny z jednoczesnym pokryciem zapotrzebowania na wszystkie inne składniki odżywcze. Wytyczne europejskie opracowane pod auspicjami *European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders* (ESPKU) i opublikowane w 2017 roku [12], jako górną granicę bezpiecznego stężenia fenylalaniny we krwi u chorych w wieku powyżej 12 lat skazują stężenie 600  $\mu\text{mol/l}$ , podczas gdy według wytycznych amerykańskich z 2014 roku [13] docelowy górny zakres stężeń fenylalaniny bez względu na wiek chorego wynosi 360  $\mu\text{mol/l}$ . Stężenie fenylalaniny we krwi wynoszące  $>360$   $\mu\text{mol/l}$ , zgodnie z wytycznymi *Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism* (ASIAM) jest dopuszczalne w indywidualnych przypadkach u chorych w wieku powyżej 12 lat [14]. Według wytycznych polskich z 2001 roku [50], dopuszczalne, maksymalne stężenie fenylalaniny u pacjentów w wieku  $>12$  lat wynosi 720  $\mu\text{mol/l}$ , niemniej optymalnie nie powinno przekraczać 600  $\mu\text{mol/l}$ . Wszystkie powyższe wytyczne praktyki klinicznej pozostają zgodne odnośnie konieczności utrzymania stężenia fenylalaniny w zakresie 120-360  $\mu\text{mol/l}$  u dzieci do 12. roku życia.

Kontrola stężenia fenylalaniny i utrzymanie go w wartościach rekomendowanych, możliwa jest dzięki stosowaniu specjalnych preparatów białkozastępczych pozbawionych fenylalaniny oraz specjalnie przetworzonych, niskobiałkowych odpowiedników tradycyjnej żywności o ograniczonej zawartości fenylalaniny [6], [16].

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



Preparaty białkozastępcze tj. diety syntetyczne, będące głównym źródłem białka stosowane u chorych z fenylketonurią dzielą się na: kompletne i skoncentrowane. Do kompletnych preparatów białkozastępczych należą mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów pozbawione fenylalaniny, które zawierają węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe, natomiast preparaty skoncentrowane pozbawione są tłuszczu w składzie [6], [16]. Syntetyczne substytuty białkowe dzięki wzbogaconemu składowi, zapewniają także właściwą podaż energii i składników odżywczych, co umożliwia prawidłowe funkcjonowanie organizmu i zapobiega niedoborom żywieniowym [6], [16]. Preparaty te różnią się od siebie nie tylko składem, ale także postacią oraz właściwościami organoleptycznymi [12].

Alternatywnym źródłem białka w diecie u chorych na fenylketonurię może być uzyskiwany z serwatki glikomakropeptyd (GMP), będący naturalnie występującym białkiem o wysokiej biodostępności, które zawiera śladowe ilości fenylalaniny [6].

W leczeniu chorych na fenylketonurię znajdują także zastosowanie preparaty zawierające tzw. duże, neutralne aminokwasy (ang. *large neutral amino acids*; LNAA), których działanie obejmuje obniżenie stężenia fenylalaniny we krwi dzięki kompetyjnemu hamowaniu jej wchłaniania w kosmkach jelitowych, a także obniżenie stężenia fenylalaniny w ośrodkowym układzie nerwowym dzięki spowolnieniu i częściowemu hamowaniu transportu aminokwasu przez barierę krew-mózg [12]. Niektórzy pacjenci z klasyczną fenylketonurią, bez potwierzonego deficytu endogennej tetrahydrobiopteryny (BH4), ale z zachowaną resztkową aktywnością PAH mogą odnosić korzyści kliniczne w wyniku farmakologicznego leczenia za pomocą sapropteryny. Podanie sapropteryny zwiększa zdolność przemiany fenylalaniny do tyrozyny, w wyniku czego zmniejsza się stężenie aminokwasu we krwi [12], [13].

**Ocenianą interwencję wnioskowaną** stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Motion® 10 Tropical, płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/70 ml, 30 torebek po 70 ml (EAN: 8008698021286),
- PKU Motion® 20 Tropical, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml (EAN: 8008698015476),
- PKU Motion® 10 Red Fruits, płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/70 ml, 30 torebek po 70 ml (EAN: 8008698021323),
- PKU Motion® 20 Red Fruits, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml (EAN: 8008698021309),
- PKU Motion® 20 Yellow Fruits, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml (EAN: 8008698024331),

porcjowany, w płynie, gotowy do spożycia, stanowiący dietę eliminacyjną do stosowania w fenylketonurii.

PKU Motion® to seria gotowych do spożycia produktów białkozastępczych przeznaczonych do postępowania dietetycznego w potwierdzonej fenylketonurii lub hiperfenylalaninemii u dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży i dorosłych, które zawierają zbilansowaną mieszaninę egzogennych i endogennych L-aminokwasów bez fenylalaniny, węglowodany, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe, wzbogacone o L-karnitynę i cholinę, bez tłuszczów. Produkty zawierają cukry i substancję słodzącą – sukralozę, a także soki owocowe z koncentratów poprawiające smak i zwiększające akceptowalność preparatu. Nie zawierają konserwantów. Produkty PKU Motion® dostępne są w formie płynu gotowego do spożycia, w porcjowanych saszetkach o pojemności 70 ml oraz 140 ml zawierających odpowiednio 10 gram oraz 20 gram równoważnika białka [27], [28], [29].

Zgodnie z wytycznymi, obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu fenylketonurii jest przede wszystkim dieta eliminacyjna, której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenylalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych. W Polsce, u chorych na fenylketonurię, w ramach listy A2 Obwieszczenia Ministra Zdrowia, tj. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowane są obecnie wyłącznie syntetyczne diety eliminacyjne do stosowania w fenylketonurii, które dostępne są z odpłatnością ryczałtową [4].

Uwzględniając ograniczenia wiekowe do stosowania produktu PKU Motion® (od 3. roku życia), jak i postać (dieta eliminacyjna w płynie, porcjowana, gotowa do spożycia) i zawartość równoważnika białka w pojedynczej porcji (10 lub 20 gramów), jako **najbardziej odpowiednie komparatory dla produktów białkozastępczych serii PKU Motion® uznano środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego:**

- **PKU Lophlex LQ® 10, PKU Lophlex LQ® 20;**
- **PKU Cooler® 10, PKU Cooler® 20®, a także PKU Cooler® 15** (zawierający 15 gramów równoważnika białka w porcji) stanowiące skondensowane diety eliminacyjne, porcjowane, w płynie i gotowe do spożycia.

Za dodatkowe, hipotetyczne komparatory uznano technologie podobne tj. środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, porcjowane, w proszku takie jak PKU Express® i PKU Gel®, które prawdopodobnie nie będą zastępowane / będą zastępowane w niewielkim stopniu przez wnioskowaną technologię, w przypadku jej refundacji, ze względu na odmienną postać (proszki porcjowane) i zakres wiekowy populacji docelowej (PKU Gel®), ale są refundowane ze środków publicznych i mogą być stosowane wśród chorych z analizowanej populacji.

Na stronach internetowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono łącznie trzy pozytywne, jedną pozytywną warunkową oraz jedną negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT z zakresu stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenylketonurii [3], w tym jedna z nich [22] dotyczyła rozpatrywanego komparatora dla interwencji wnioskowanej. Na mocy decyzji nr 76/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Cooler® we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3. roku życia, młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, w ramach odrębnej grupy limitowej, z wnioskowanym poziomem odpłatności dla pacjenta - ryczałt (art. 14 ust. 1 pkt 2a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) [22].

Interwencja wnioskowana tj. dieta eliminacyjna PKU Motion® nie była dotychczas (kwiecień 2019 r.) przedmiotem oceny agencji AOTMiT [3]. Dodatkowo, na mocy opinii nr 1/2012 wydanej w dniu 30 stycznia 2012 roku, Rada Konsultacyjna AOTMiT uważa za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenylketonurii [21].

Na stronach internetowych agencji oceny technologii medycznych, takich jak: brytyjska NICE [34], szkocka SMC [35], walijska AWMSG [36], niemiecka G-ba [37], francuska HAS [38], szwedzka SBU [39], kanadyjska CADTH [40], nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących zarówno interwencji wnioskowanej, jak i interwencji alternatywnych, ale także innych diet eliminacyjnych stosowanych w fenylketonurii.

Jedynie na stronie internetowej australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) zidentyfikowano pozytywne rekomendacje finansowe dotyczące stosowania diet eliminacyjnych w fenylketonurii, będących komparatorami dla wnioskowanej interwencji tj. PKU Lophlex LQ (listopad 2008 [42]; lipiec 2013 [43]) oraz PKU Cooler (marzec 2007 [45]; marzec 2017 [46]). Agencja PBAC nie oceniała dotychczas (lipiec 2019 r.) zasadności współfinansowania ze środków publicznych diety PKU Motion [41].



## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Motion® 10 Tropical - płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/140 ml, 30 torebek po 70 ml,
- PKU Motion® 20 Tropical - płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml,
- PKU Motion® 10 Red Fruits - płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/70 ml, 30 torebek po 70 ml,
- PKU Motion® 20 Red Fruits - płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml,
- PKU Motion® 20 Yellow Fruits - płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml,

porcjowany, w płynie, gotowy do spożycia, stanowiący dietę eliminacyjną do stosowania w fenyloketonurii lub hiperfenyloalaninemii przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży i dorosłych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu PKU Motion® we wnioskowanym wskazaniu (fenyloketonuria) w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Lista A2), z utworzeniem odrębnej grupy limitowej.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu tj. fenyloketonurii (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- charakterystyka interwencji wnioskowanej (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion®),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i

Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących diety eliminacyjnej PKU Motion® oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## **2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM**

Populację docelową dla diety eliminacyjnej PKU Motion® stanowią dzieci powyżej 3. roku życia, młodzież oraz dorośli chorzy na fenylketonurię.

### **2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA**

Fenylketonuria (ang. *phenylketonuria*; PKU) jest wrodzoną, monogenową chorobą metaboliczną dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, w przebiegu której w następstwie zahamowania przemian aminokwasu – feniloalaniny (Phe) dochodzi do wzrostu jego stężenia i metabolitów we krwi obwodowej oraz płynach ustrojowych, co powoduje stopniowe i nieodwracalne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestujące się upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi [5], [16].

Feniloalanina jest aromatycznym aminokwasem egzogennym tj. nie jest syntezowana w organizmie i musi być dostarczana wraz z pożywieniem. Aminokwas ten wchodzi w skład większości naturalnie występujących białek, a poza udziałem w biosyntezie białek ustrojowych, feniloalanina, a właściwie produkt jej hydroksylacji - tyrozyna jest prekursorem w syntezie neuroprzekaźników należących do grupy katecholamin (dopaminy, norepinefryny, epinefryny), serotoniny, hormonów tarczycy (tyroksyny, trójjodotyroniny) oraz substancji barwnikowych (melanin) [5].

Feniloalanina przechodzi przez barierę krew-mózg i ma zasadnicze znaczenie dla właściwego funkcjonowania układu nerwowego [5].

Okolo 75% wolnej feniloalaniny wchłoniętej do krwiobiegu ulega w komórkach wątroby hydroksylacji do tyrozyny, a niewielka część ulega procesom transaminacji do fenyletylaminy oraz dekarboksylacji do kwasu fenylpirogronowego, O-hydroksyfenylooctowego oraz fenylooctowego. Przemiany feniloalaniny do tyrozyny w hepatocytach pozwalają na utrzymanie homeostazy tego aminokwasu, a kluczowym enzymem konwertującym ten proces w obecności tlenu oraz kofaktora reakcji - tetrahydrobiopteryny (BH4) jest hydroksylaza feniloalaniny (ang. *phenylalanine hydroxylase*; PAH); niezbędna jest również prawidłowa aktywność enzymów regulujących i regenerujących kofaktor. Aktywność hydroksylazy feniloalaninowej jest proporcjonalna do stężenia feniloalaniny we krwi; wzrost jej stężenia zwiększa



aktywność PAH i odwrotnie - małe stężenie aminokwasu powoduje zwolnienie hydroksylacji. Ekspresja genu *PAH*, który koduje hydroksylazę fenylalaniny, zachodzi w wątrobie, a w okresie rozwoju płodowego także w mózgu; aktywność enzymu stwierdza się w komórkach wątroby płodu już w trzecim trymestrze [5], [17].

Prawidłowe stężenie fenylalaniny we krwi wynosi w przybliżeniu 0,6–1,2 mg/dl [5] (według innych źródeł: 1-2 mg/dl [19], [50]).

Fenylketonuria wywołana jest mutacjami punktowymi w genie *PAH*, który koduje hydroksylazę fenylalaniny i znajduje się na chromosomie 12 (q22-q24.1), co prowadzi do całkowitego braku lub znacznego zmniejszenia aktywności enzymu i zahamowania przemian fenylalaniny [12]. Zwiększenie stężenia fenylalaniny we krwi powyżej 120  $\mu\text{mol/l}$  (>2 mg/dl) jest określane jako hiperfenylalaninemia (HPA). Defekt enzymatyczny hydroksylazy katalizującej przemianę fenylalaniny do tyrozyny u chorych na fenylketonurię i prowadzący do wzrostu stężenia Phe we krwi obwodowej oraz płynach ustrojowych odpowiada za 97-98% przypadków hiperfenylalaninemii [5], [6].

Hiperfenylalaninemia spowodowana mutacjami w genie dla hydroksylazy fenylalaniny może przybierać 3 zasadnicze postacie kliniczne, w zależności od aktywności enzymu i stężenia fenylalaniny we krwi:

- fenylketonurię klasyczną o ostrym przebiegu (aktywność PAH <1% wartości prawidłowej; stężenie fenylalaniny we krwi przed leczeniem >1200  $\mu\text{mol/l}$  [20 mg/dl]),
- fenylketonurię o łagodnym przebiegu (aktywność PAH 1-3% wartości prawidłowej; stężenie fenylalaniny we krwi 600-1200  $\mu\text{mol/l}$ ),
- łagodną hiperfenylalaninemię (aktywność PAH 3-6%; stężenie fenylalaniny we krwi <600  $\mu\text{mol/l}$ ) [5], [17].

**Tabela 1. Klasyfikacja hiperfenylalaninemii wynikająca z defektu hydroksylazy fenylalaniny (PAH) [5].**

Postać	Aktywność PAH w biotach wątroby - % wartości prawidłowej	Stężenie fenylalaniny w surowicy krwi przed leczeniem ( $\mu\text{mol/l}$ [mg/dl])
<b>Klasyczna fenylketonuria</b>	<1%	>1200 $\mu\text{mol}$ [20 mg]
<b>Łagodna fenylketonuria</b>	1-3%	600-1200 $\mu\text{mol}$ [10-20 mg]
<b>Łagodna hiperfenylalaninemia</b>	3-6%	<600 $\mu\text{mol}$ [10 mg]

Mutacje powodujące defekty innych enzymów niż hydroksylaza fenylalaniny, m.in. enzymów biorących udział w biosyntezie lub metabolizmie tetrahydropteryny (BH4) odpowiadają za tzw. nietypowe postacie fenylketonurii stanowiące pozostałe 2-3% przypadków hiperfenylalaninemii [5], [7]. Tetrahydropteryna jest kofaktorem hydroksylacji wspólnym dla trzech aminokwasów tj. fenylalaniny, tyrozyny i tryptofanu (poza hydroksylazą fenylalaninową, także hydroksylazy 3-tyrozynowej i

hydroksylazy 5-tryptofanowej, odpowiedzialnym za prawidłowy metabolizm fenyloalaniny do tyrozyny, jak i biosyntezę epinerfryny, norepinefryny i dopaminy w wyniku hydroksylacji tyrozyny oraz biosyntezę serotoniny na drodze hydroksylacji tryptofanu. W związku z powyższym defekt enzymów związanych z utrzymywaniem właściwego poziomu BH4 prowadzi do hiperfenyloalaninemii, której towarzyszy niedobór amin biogennych [11].

Aktualnie znane zaburzenia syntezy tetrahydropteryny obejmują:

- defekt cyklohydroksylazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH),
- defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydropteryny (6-PTPS),

z kolei, zaburzenia regeneracji BH4 wynikają z:

- defektu dehydratazy 4 $\alpha$ -karbinoloaminowej pteryny (PCD),
- defektu reduktazy dihydropterydynowej (DHPR) [5], [17].

Za deficyt tetrahydropteryny odpowiadają głównie defekty syntazy pirogronylotetrahydropterynowej (57%) oraz reduktazy dihydropterydynowej (31%). Nietypowa postać fenyloketonurii stanowi w rzeczywistości kilka jednostek chorobowych zróżnicowanych pod względem biochemicznym i klinicznym. Ze względu na nasilone objawy neurologiczne i wczesne, nagłe zgony, nietypowa postać fenyloketonurii określana bywa mianem złośliwej hiperfenyloalaninemii [5].

Wyodrębnia się także zespół fenyloketonurii matczynej, który ze względu na podwyższony poziom fenyloalaniny we krwi kobiety ciężarnej ze źle kontrolowaną fenyloketonurią prowadzi do zmian rozwojowych płodu i może powodować upośledzenie psychomotoryczne lub wady wrodzone u dziecka. Kobiety z hiperfenyloalaninią powinny stale monitorować stężenie fenyloalaniny we krwi i utrzymywać go na niskim poziomie nie tylko w czasie ciąży, ale także w okresie prekonceptyjnym; w zależności od autora norm powinno się ono utrzymywać w przedziale 120-360  $\mu$ moli lub 60-250  $\mu$ moli [17], [18].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), fenyloketonuria jako choroba metaboliczna jest sklasyfikowana w kategorii E70 - Zaburzenia przemian aminokwasów aromatycznych, w której wyodrębniono:

- E70.0 - klasyczną fenyloketonurię,
- E70.1 - inne hiperfenyloalaninemie.

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA FENYLOKETONURII

Wszystkie postaci hiperfenyloalaninemii wywołane są mutacjami punktowymi (jednogenowymi), które powodują zaburzenia ekspresji genów kodujących białka enzymatyczne systemu przemian fenyloalaniny.

### Dziedziczenie

Hiperfenyloalaninemia dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że chore dziecko musi otrzymać po jednym zmutowanym genie wywołującym chorobę od każdego z rodziców; rodzice są najczęściej bezobjawowymi nosicielami nieprawidłowego genu i nie wykazują symptomów choroby dzięki prawidłowemu drugiemu allelowi. W rodzinie, gdzie matka i ojciec są bezobjawowymi nosicielami mutacji istnieje 25% ryzyko, że dziecko urodzi się chore. Ryzyko urodzenia kolejnego chorego dziecka jest stałe i dla każdej ciąży wynosi 25%. W przypadku, gdy jedno z rodziców jest chore na fenyloketonurię, a drugie jest bezobjawowym nosicielem, ryzyko urodzenia chorego dziecka z każdej ciąży wynosi 50%, natomiast potomstwo rodziców chorych na fenyloketonurię będzie obciążone chorobą w 100% [10].

### Podłoże molekularne choroby

Znana jest zarówno lokalizacja chromosomowa, jak sekwencja genów, których mutacje powodują hiperfenyloalaninemię. Najlepiej zbadane są mutacje genu, który koduje hydroksylazę fenyloalaninową (PAH). Gen ten leży na długim ramieniu chromosomu 12 (q22-q24.1) i zbudowany jest z 90 000 par zasad, zawiera 13 eksonów i 12 intronów. Pełna sekwencja kodująca składa się z 1356 par zasad i określa 452 aminokwasy budujące hydroksylazę fenyloalaniny. Enzym ten jest tetramerem zbudowanym z 4 podjednostek, a jednostka podstawowa PAH ma masę 52 kDa [5], [11].

Zidentyfikowano ponad 500 mutacji w genie dla hydroksylazy fenyloalaninowej [13]; 60% wszystkich mutacji stanowią mutacje punktowe zmieniające sens kodonu z powodu zamiany zasad w kodującej sekwencji trzech nukleotydów (ang. *missense*), a więc zmieniające w sekwencji aminokwasowej białka jeden aminokwas na inny. Stopień zaburzenia ekspresji i aktywności enzymu jest zależny od położenia i rodzaju zamienionych aminokwasów, stąd też heterogenność na poziomie molekularnym stanowi podstawę heterogenności postaci klinicznych choroby. Pozostałe 40% stanowią mutacje splicingowe, które powodują nieprawidłowe wycinanie intronów, mutacje tzw. nonsensowne (ang. *nonsense*) powodujące zmianę kodonu aminokwasowego na terminujący (powodujący przedwczesne zatrzymanie translacji) oraz delecje polegające na utracie pary lub większej liczby par nukleotydów, co powoduje zmianę ramki odczytu (ang. *frameshift*). Wszystkie powyższe mutacje prowadzą do powstania nieaktywnych form hydroksylazy fenyloalaninowej lub form o ograniczonej aktywności enzymatycznej.

Stopień upośledzenia aktywności enzymatycznej PAH zależy od rodzaju mutacji, z których wyróżnia się trzy grupy: mutacje silne (S), mutacje łagodne (Ł), mutacje pośrednie (P) [5], [11], [17].

Do mutacji silnych zalicza się mutacje zmieniające ramkę odczytu, zaburzające wycinanie intronów oraz mutacje wprowadzające dodatkowy kodon terminujący; powodują one całkowity brak aktywności hydroksylazy fenylalaniny [17], z kolei niektóre inne mutacje pozostawiają znaczącą aktywność resztkową enzymu [11].

Obydwa zmutowane allele genu *PAH* kodują podjednostki hydroksylazy, które wspólnie tworzą tetramer enzymu. Zróżnicowanie postaci klinicznych zależy więc od rodzaju występujących mutacji w allelach genu;

- kombinacja dwóch mutacji silnych (S) będzie zawsze powodowała klasyczną fenylketonurię,
- mutacja silna (S) w połączeniu z pośrednią (P) powoduje łagodną fenylketonurię,
- mutacja silna (S) w połączeniu z łagodną (Ł) powoduje łagodną hiperfenylalaninemię lub łagodną fenylketonurię,
- dwie mutacje pośrednie (P) będą wywoływać łagodną hiperfenylalaninemię, rzadziej łagodną fenylketonurię
- mutacja pośrednia (P) w połączeniu z łagodną (Ł) wywołuje łagodną hiperfenylalaninemię,
- dwie mutacje łagodne (Ł) będą wywoływać łagodną hiperfenylalaninemię lub fenotyp normalny [5], [11], [17].

Zależności między rodzajem mutacji w *locus PAH*, a fenotypem klinicznym zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Podstawowe korelacje między rodzajem mutacji w genie dla PAH, a postacią kliniczną hiperfenylalaninemii [11].**

Mutacje	Postać hiperfenylalaninemii
<b>S + S</b>	Klasyczna fenylketonuria
<b>S + P</b>	Łagodna fenylketonuria
<b>P + P</b>	Łagodna hiperfenylalaninemia, rzadziej łagodna fenylketonuria
<b>S + Ł</b>	Łagodna hiperfenylalaninemia lub łagodna fenylketonuria
<b>P + Ł / Ł + Ł</b>	Łagodna hiperfenylalaninemia lub fenotyp prawidłowy

Korelacje genotyp-fenotyp są istotne dla rutynowej diagnostyki molekularnej i prób określenia obrazu klinicznego na podstawie badań molekularnych [11].

Pomimo identyfikacji ponad 500 mutacji w genie dla hydroksylazy fenylalaninowej, w określonych populacjach rozpoznaje się najczęściej 30-40 różnych mutacji, spośród których kilka występuje z częstością >10% [5], [13].

W latach 1993-2000, przeprowadzono w Polsce badania genotypów u chorych z różnymi postaciami hiperfenylalaninemii. Przebadana populacja obejmowała 79 dzieci z łagodną hiperfenylalaninią, 22 dzieci z łagodną fenylketonurią oraz 89 dzieci z klasyczną fenylketonurią [5], [11]. Na podstawie badań stwierdzono, że z największą częstością w populacji polskiej występuje mutacja R408W, która jest mutacją silną, charakterystyczną dla klasycznej fenylketonurii i powoduje ona całkowity brak aktywności hydroksylazy fenylalaninowej. Mutację R408W zidentyfikowano zarówno w układzie homo-, jak i heterozygotycznym; występowała ona z częstością 55,6% w grupie pacjentów z klasyczną fenylketonurią, około 25% u chorych z łagodną fenylketonurią oraz z częstością 32,3% u chorych z łagodną hiperfenylalaninią [5], [11], [17].

W grupie chorych z klasyczną fenylketonurią, poza dominującą mutacją R408W, w dalszej kolejności występowały mutacje R158Q (6,74%), IVS10 (5%) oraz IVS12 (2,8%), R261Q (2,2%), G272X (1,68%), R252W (1,1%), a najrzadziej wykrywano mutację P281L (0,56%). Wśród pacjentów z łagodną fenylketonurią, poza mutacją R408W, zidentyfikowano ponadto mutacje: E390G (13,6%), Y414C i A104D (po 9,1%), R241H i IVS10 (po 6,8%), R243Q (4,5%), a inne mutacje, takie jak L48S, R68G, czy Q266H, występowały o wiele rzadziej (po około 2,3%). Z kolei w grupie chorych z łagodną hiperfenylalaninią stwierdzono także mutacje A403V i A300S, które występowały z częstością około 10% (odpowiednio: 10,1% i 9,5%), I306V (7,6%), R297H (5,7%), a relatywnie rzadko bo z częstością 0,6% zidentyfikowano inne mutacje, takie jak m.in. R71H, P89S lub G272X [11], [17].

Wśród wszystkich wymienionych przykładowo mutacji występowały mutacje silne, pośrednie i łagodne; do silnych mutacji zaliczane są mutacje splicingowe (np. IVS10, IVS12) oraz mutacje terminujące (np. R261, G272X), które występowały stosunkowo często u chorych z łagodną fenylketonurią lub łagodną hiperfenylalaninią. Nosiciele jednej z wymienionych mutacji silnych można traktować jak funkcjonalne hemizygoty pod względem mutacji w drugim allelu; fenotyp kliniczny zależy więc od mutacji w drugim allelu genu *PAH*, a znając rodzaj mutacji można przewidywać fenotyp metaboliczny oraz kliniczny chorego, co umożliwi wybór i planowanie optymalnego sposobu leczenia [5], [11], [17].

Również światowe badania molekularnego podłoża hiperfenylalaninemii wykazały, że najczęstszym defektem warunkującym ograniczenie aktywności enzymatycznej hydroksylazy fenylalaninowej i wystąpienie choroby jest mutacja R408W. Mutacja ta stanowi ogółem 84% wśród wszystkich zmutowanych alleli odpowiedzialnych za hiperfenylalaninię w całej Europie. Zmienność częstości występowania mutacji R408W związana z jej wariantami na chromosomach w odrębnych haplotypach

*PAH*tj. R408W-2.3 oraz R408W-1.8, została zaobserwowana w poszczególnych grupach etnicznych oraz zależnie od położenia geograficznego. Mutacja R408W-2.3 dominuje w krajach nadbałtyckich Europy Wschodniej, podczas gdy mutację R408W-1.8 najczęściej identyfikowano w Irlandii i krajach sąsiednich, gdzie traktowana jest jako drugie w kolejności źródło szerzenia się defektu genetycznego R408W [5].

#### Diagnostyka molekularna

W populacji polskiej co 46 osoba jest zdrowym nosicielem nieprawidłowego genu PKU [10]. Diagnostyka molekularna u zdrowych krewnych probandów jest jedynym pewnym sposobem identyfikacji nosicieli jednej kopii zmutowanego genu *PAH*. Jest to szczególnie istotne w przypadku rodzin, w których występowały różne postaci hiperfenylalaninemii, np. łagodna HPA lub łagodna fenylketonuria u rodzeństwa. Identyfikacja mutacji pozwala wyjaśnić, czy wynika to z odziedziczenia mutacji związanej z różnymi postaciami HPA czy też jeden z rodziców jest nosicielem dwóch mutacji łagodnych, powodujących bezobjawową hiperfenylalaninię. Rozróżnienie to jest ważne z punktu widzenia poradnictwa genetycznego; diagnostyka molekularna oparta na sekwencjonowaniu zapewnia w tym wypadku szybkie i pewne rozpoznanie konkretnej postaci hiperfenylalaninemii, co umożliwia szybkie wprowadzenie odpowiedniej diety i udzielenie porady rodzicom [11].

Szczególnie użyteczna jest wczesna identyfikacja mutacji pośrednich. Zdarza się, że podwyższenie stężenia fenylalaniny we krwi dziecka z łagodną fenylketonurią następuje powoli, w związku z czym diagnoza kliniczna zostaje postawiona dopiero pod koniec 1. roku życia lub jeszcze później. Możliwe są także sytuacje odwrotne, gdy u noworodka występują stężenia fenylalaniny charakterystyczne dla fenylketonurii, a w ciągu kilku miesięcy stężenia aminokwasu ustalają się na poziomie typowym dla łagodnej hiperfenylalaninemii. Inne możliwe scenariusze odnoszą się do sytuacji, w której wstępne rozpoznanie łagodnej hiperfenylalaninemii nie zostaje potwierdzone molekularnie, a dalsza obserwacja kliniczna wskazuje na przejściową, niedziedziczną postać HPA [11].

#### Patomechanizm uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego

W poniższej tabeli opisano trzy aspekty, w których rozpatrywana jest patogenezę uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w wyniku nieleczzonej fenylketonurii.

**Tabela 3. Patomechanizm uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu fenylketonurii [5].**

<p><b>Zaburzenia transportu aminokwasów przez błony komórkowe oraz barierę krew-mózg</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ze względu na wspólny szlak transportowy, wysoki poziom fenylalaniny hamuje kompetencyjnie przechodzenie tyrozyny i tryptofanu, a także metioniny, leucyny, waliny i histydyny przez barierę krew-mózg,</li> <li>• wysokie stężenie fenylalaniny wewnątrz komórek zaburza prawidłowe rozmieszczenie tyrozyny i tryptofanu tj. hamuje transport przez błony pęcherzyków synaptycznych,</li> <li>• fenylalanina wpływając na transport przez błony zatrzymuje pewną ilość tyrozyny i tryptofanu w komórkach tkanek obwodowych.</li> </ul>
--	--

	W wyniku ww. zaburzeń dochodzi do zmniejszenia dostępności tyrozyny i tryptofanu dla neuronów, jak i zmniejszenia syntezy neuroprzekaźników, takich jak serotonina i dopamina.
<b>Zmniejszenie syntezy neuroprzekaźników</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie syntezy dopaminy w wyniku hamowania hydroksylazy tyrozyny,</li> <li>• zmniejszenie syntezy serotoniny w wyniku hamowania hydroksylazy tryptofanu.</li> </ul> <p>Potwierdzeniem tej hipotezy są obniżone stężenia dopaminy, kwasu wanilomigdałowego oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego w płynie mózgowo-rdzeniowym u nieleczonych pacjentów. Istnieje teoria, że zaburzenia wyższych funkcji nerwowych, obserwowane nawet u konsekwentnie leczonych chorych są wynikiem dysfunkcji okolicy kory przedczołowej, szczególnie wrażliwej na niedobór dopaminy.</p>
<b>Zaburzenia syntezy i przemiany mieliny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duże stężenie fenyloalaniny hamuje ATP-sulfurylazę w oligodendrocytach, co powoduje zmniejszenie syntezy cerebrosulfatydów i szybszy rozpad mieliny,</li> <li>• szybszy rozpad mieliny i zmniejszona synteza sulfatydów w osłonkach mielinowych prowadzi do demielinizacji, utraty pewnej liczby neuronów i zaburzeń przewodzenia.</li> </ul>

Wszystkie zaburzenia przedstawione w powyższej tabeli są efektem podwyższonego stężenia fenyloalaniny i wskazują, że stanowi ona główny czynnik neurotoksyczny; stężenia metabolitów fenyloalaniny tj. kwasu fenylopirogronowego oraz kwasu ortohydroksyfenylooctowego nie są tak duże aby mogły działać neurotoksycznie [5].

### 2.3. ROZPOZNANIE FENYLOKETONURII

Przełomem w rozpoznawaniu fenyloketonurii było wprowadzenie badań przesiewowych, dzięki którym możliwe jest wczesne zdiagnozowanie choroby i szybkie wprowadzenie leczenia, a tym samym zapobieżenie nieodwracalnemu, szkodliwemu działaniu wysokich stężeń fenyloalaniny na organizm dziecka prowadzącemu do zaburzeń rozwoju i niepełnosprawności intelektualnej [6].

Pierwsze na świecie badania przesiewowe noworodków zapoczątkował w USA Robert Guthrie, który w 1962 roku opracował test, w którym wzrost bakterii *Bacillus subtilis* jest uwarunkowany obecnością fenyloalaniny w badanej próbce krwi i jest wprost proporcjonalny do jego stężenia. W Polsce wczesną diagnostykę fenyloketonurii, przy dobrowolnej współpracy oddziałów noworodkowych z całego kraju, wprowadzono w 1964 roku w Instytucie Matki i Dziecka (IMiD) w Warszawie. Pierwszą i podstawową metodą analityczną stosowaną w badaniach skryningowych noworodków był test mikrobiologiczny Guthrie'go, który wykorzystywano do obowiązkowych badań obejmujących całą populację noworodków w Polsce, od 1976 do 1997 roku [5].

Obecnie badania przesiewowe wykonywane są za pomocą dokładniejszych metod analitycznych, umożliwiających ilościowe oznaczenie stężenia fenyloalaniny w surowicy krwi, do których należą:



metoda fluorymetryczna, metoda enzymatyczna, metoda kolorymetryczna, metoda chromatograficzna oraz najnowsza technika tandemowej spektrometrii mas (LC/MS/MS). Metoda MS/MS pozwala na krótki czas analizy oraz poszerzenie możliwości diagnostycznych jednocześnie w kierunku kilku rzadkich chorób metabolicznych [5].

W Polsce badania przesiewowe noworodków wykonuje się obligatoryjnie w całej populacji i obejmują one identyfikację 29 chorób wrodzonych. Badania przesiewowe są bezpłatne, w całości finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Badań Przesiewowych Noworodków, a ich głównym wykonawcą jest Instytut Matki i Dziecka [9]. Aktualnie realizowany Program Badań Przesiewowych Noworodków na lata 2019-2022 [8] stanowi kontynuację poprzedniej edycji programu polityki zdrowotnej na lata 2015-2018, a jego celem jest obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób.

Testy przesiewowe są przeprowadzane zgodnie z procedurami opracowanymi w IMiD, który koordynuje badania w całym kraju [9].

Schemat badań diagnostycznych noworodków w celu rozpoznania fenylketonurii w Polsce składa się z następujących po sobie kilku etapów, aż do finalnej diagnozy:

- wstępnego badania przesiewowego,
- badań potwierdzających rozpoznanie,
- badań służących diagnostyce różnicowej hiperfenylalaninemii [5].

W pierwszych dniach życia tj. w 3-4 dobie życia, próbkę krwi z pięty noworodka pobiera się na specjalną bibułę, a wszystkie dalsze operacje z pobraną na bibułę próbką krwi odbywają się pod kontrolą komputera, z automatycznym odczytem kodów paskowych na bibule i na płytkach w testach. Badanie przesiewowe w kierunku fenylketonurii polega na oznaczaniu stężenia fenylalaniny i tyrozyny metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) oraz stosunku fenylalaniny do tyrozyny (Phe/Tyr), co zwiększa specyficzność testu [9]. Konieczność oznaczenia stężenia tyrozyny wynika z możliwości wzrostu poziomu fenylalaniny w przypadku wrodzonej lub przejściowej tyrozinemii noworodków [5].

Wyniki ze stężeniem fenylalaniny  $<2,5$  mg/dl uznawane są za prawidłowe, natomiast stężenie fenylalaniny  $\geq 2,5$  mg/dl wymaga powtórnego oznaczenia. W powtórnym badaniu z pierwszej bibuły, wynik  $<3$  mg/dl jest uznawany za prawidłowy, natomiast wynik  $\geq 3$  mg/dl wymaga weryfikacji w drugim badaniu krwi na bibule ( $<6$  mg/dl) lub wezwania rodziców dziecka na konsultację do poradni chorób metabolicznych ( $\geq 6$  mg/dl). Jeśli w drugim teście na bibule stężenie fenylalaniny nadal utrzymuje się  $\geq 3$  mg/dl, następuje wezwanie rodziców do poradni [5], [8].



Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenyloketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



W ramach badań diagnostycznych przeprowadza się także analizę aminokwasów w osoczu krwi metodą HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa) [8].

Wykrycie podwyższonego stężenia fenyloalaniny zawsze wymaga różnicowania fenyloketonurii klasycznej z innymi postaciami hiperfenyloalaninemii [8]. Postępowanie obejmujące diagnostykę różnicową HPA umożliwia identyfikację znanych 2 defektów metabolicznych szlaku syntezy biopteryn i 2 defektów ich regeneracji, co wymaga przeprowadzenia:

- oznaczenie aktywności reduktazy dihydropterydowej (DHPR),
- testu obciążenia tetrahydrobiopteryną (BH4),
- oznaczenia profilu biopteryn wydalanych w moczu [5].

Analiza DNA w pierwszym etapie procedury diagnostycznej obejmuje badanie mutacji w genie dla hydroksylazy fenyloalaninowej, takich jak: R408W, R158Q, c.1315+1G>A, c.1066-11G>A oraz innych rzadkich mutacji w eksonach 5 i 12 genu *PAH*, a także badanie mutacji w eksonach 2, 3, 6, 7, 11 genu *PAH* na drugi etap procedury diagnostycznej [8].

Ostateczne rozpoznanie może być następujące: fenyloketonuria klasyczna, fenyloketonuria łagodna, łagodna hiperfenyloalaninemia lub nietypowa postać fenyloketonurii będąca hiperfenyloalaninemią wynikającą z niedoboru tetrahydrobiopteryny [5].

#### **2.4. OBRAZ KLINICZNY FENYLOKETONURII**

Obciążony fenyloketonurią płód rozwija się prawidłowo ze względu na wyrównanie deficytu enzymatycznego dzięki dostatecznie wysokiej aktywności hydroksylazy fenyloalaninowej u matki będącej heterozygotą. Dziecko rodzi się pozornie zdrowe, bez charakterystycznych objawów klinicznych mogących sugerować chorobę, a stężenie fenyloalaniny we krwi bezpośrednio po urodzeniu pozostaje jeszcze w normie. Obraz choroby pojawia się stopniowo po ekspozycji na fenyloalaninę zawartą w mleku kobiecym lub mieszankach mlekozastępczych [5], [8].

Zahamowanie przemian fenyloalaniny powoduje wzrost jej stężenia we krwi i nieodwracalne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego skutkujące różnymi formami niepełnosprawności umysłowej i zaburzeń neurologicznych. Choroba ma przebieg podstępny, a opóźnienie rozwoju umysłowego może rozwijać się powoli i niezauważalnie w czasie pierwszych miesięcy życia [5], [10]. Stopniowe gromadzenie się fenyloalaniny w płynach ustrojowych i tkankach, a także jej metabolitów, jak i wtórne zaburzenia przemian tyrozyny i tryptofanu wiążą się z wystąpieniem niespecyficznego,

wczesnych objawów fenylketonurii, które manifestują się w pierwszych tygodniach i miesiącach życia, najczęściej około 3. miesiąca życia, u około 50% chorych.

Do objawów tych należą:

- uporczywe, nawracające wymioty,
- niecharakterystyczne zmiany skórne przypominające zmiany na tle alergicznym lub zapalnym o różnym nasileniu (czasami obserwuje się tylko wyraźną tendencję do suchości i nadwrażliwości skóry, a w innych przypadkach występuje rozległy łojotokowy lub wypryskopodobny rumień),
- względnie typowe zaburzenia barwnikowe, tzw. „rozcieńczenie barwnika” czyli osłabiona pigmentacja na wskutek zmniejszenia syntezy melaniny; u wielu dzieci obserwuje się jaśniejszą karnację względem zdrowego rodzeństwa, włosy są najczęściej jasnoblond, a tęczówki oczu – niebieskie,
- specyficzny „mysi” zapach ciała, który spowodowany jest wydalaniem z moczem i potem kwasu ortohydroksyfenylooctowego, pojawiający się około 2. miesiąca życia,
- opóźnienie rozwoju ruchowego, które narasta stopniowo w różnym tempie u poszczególnych dzieci [5].

Wraz z wiekiem, na pierwszy plan w obrazie fenylketonurii wysuwa się opóźnienie rozwoju umysłowego. U większości nieleczonych chorych z klasyczną postacią PKU niepełnosprawność intelektualna odpowiada wartościom typowym dla opóźnienia w stopniu głębokim, a iloraz inteligencji (IQ) zawiera się w przedziale 20-40 [5], [8].

Nasilenie zmian patologicznych w mózgu koreluje ze zwiększonym stężeniem fenylalaniny we krwi w różnym wieku rozwoju dziecka. Opóźnienie mowy ściśle związane jest z wysokimi stężeniami fenylalaniny pomiędzy 4. a 12. rokiem życia, z kolei iloraz inteligencji koreluje ze stężeniami fenylalaniny w okresie poniżej 10. roku życia [5]. Szacuje się, że nielezione niemowlęta z fenylketonurią tracą średnio 1 lub 2 punkty IQ na tydzień w ciągu pierwszego roku życia [17].

Stężenia fenylalaniny we krwi wynoszące powyżej 1 200  $\mu\text{mol}$  prowadzą do ciężkich uszkodzeń i ostrych zaburzeń neuropsychologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, niemniej długotrwałe podwyższone stężenie fenylalaniny powyżej 600  $\mu\text{mol}$  również prowadzi do uszkodzenia mózgu i upośledzenia intelektualnego. U chorych przestrzegających diety eliminacyjnej, u których stężenie fenylalaniny mieści się w przedziale 60-300  $\mu\text{mol}$ , obserwuje się wartości IQ nieznacznie niższe od przeciętnych [5].

Przed wprowadzeniem leczenia opartego na diecie eliminującej fenylalaninę tj. do wczesnych lat 60-tych, głębokie upośledzenie umysłowe było podstawowym i najczęstszym symptomem choroby. W

przełglądzie z 1953 roku odnotowano, że 85% chorych na fenylketonurię wykazywało iloraz inteligencji niższy od 40, u 37% pacjentów był on niższy od 10, a tylko u 1% chorych IQ wynosiło powyżej 70 [5].

Poza opóźnieniem rozwoju intelektualnego, wzrost stężenia fenylalaniny powyżej >600  $\mu$ mol/l w czasie pierwszych 4 lat życia nieleczzonego dziecka powoduje zaburzenia zachowania i zaburzenia psychopatologiczne, takie jak m.in.:

- nadpobudliwość, drażliwość, pobudzenie psychomotoryczne, niepokój i lęk, stany przypominające zachowania autystyczne, agresja, autoagresja, samookaleczanie, napadowe, niekontrolowane wybuchy złości, stany psychotyczne, zachowania destruktywne, zaburzenia snu [5].

Dodatkowo, w badaniu neurologicznym obserwuje się:

- zmniejszone lub zwiększone napięcie mięśniowe, wygórowane odruchy głębokie i powierzchniowe, stereotypie ruchowe u starszych pacjentów, zespoły spastyczne o charakterze paraplegii, quadriplegii lub tetraplegii, niemożność chodzenia i chód atetotyczny, hiperkineza w postaci drżenia, mioklonii, atetozji oraz drgawki (w 25-30% przypadkach występują przed ukończeniem 1. roku życia, głównie pod postacią napadów zgięciowych, u dorosłych częściej występują napady typu *grand mal*) [5], [17].

Rozwój fizyczny u chorych na fenylketonurię jest z reguły prawidłowy, niemniej istnieją pewne typowe anomalie rozwojowe manifestujące się w wyglądzie zewnętrznym. Poza stałą cechą jaką jest małowłowie, występujące u 68-94% chorych, obserwuje się także zmiany kostne w postaci: wystającej szczęki, dużych szpar pomiędzy zębami i hipoplazji szkliwa [5].

Obraz kliniczny nietypowych postaci fenylketonurii spowodowanych niedoborem kofaktora BH<sub>4</sub> jest różny od klasycznej postaci choroby. Wyróżnia się postać ostrą lub centralną oraz postać łagodną tzw. obwodową [5].

Postać centralna nietypowej fenylketonurii wynika z defektu cyklohydroksylazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), syntazy pirogronylotetrahydropteryny (PTPS) lub reduktazy dihydropterydynowej (DHPR). U nowo narodzonego dziecka nie obserwuje się symptomów choroby, jedynie w przypadku defektu enzymatycznego dotyczącego syntazy pirogronylotetrahydropteryny raportowane bywają porody przedwczesne i niska masa urodzeniowa, jednocześnie w większości przypadków występuje małowłowie. Zaburzenia pojawiają się dopiero około 4. miesiąca życia; najpierw nieznaczne w postaci zmniejszonej żywotności, niewielkiej wiotkości i słabszego odruchu ssania, następnie gwałtownie pojawiają się ciężkie objawy neurologiczne, takie jak: zaburzenia napięcia mięśniowego - hipotonia mięśni tułowia (nieprzymanie główki) oraz wzrastający niedowład spastyczny kończyn, napady drgawek, zaburzenia połykania, ślinienie. Szybko pogłębia się upośledzenie rozwoju psychoruchowego. W wyniku

spóźnionego lub/i nieskutecznego leczenia, w przypadku tej postaci choroby raportowane są nagłe zgony [5].

W obwodowej, łagodnej postaci nietypowej fenyloketonurii, która również wynika z deficytów syntazy pirogronilotetrahydropteryny, reduktazy dihydropterydynowej lub dehydratazy pteryno-4-karbinoloaminowej (PCD), objawy występują później, nie są charakterystyczne i mają niewielkie nasilenie. Rozwój psychoruchowy dziecka jest prawidłowy lub nieznacznie opóźniony, niemniej obserwuje się zaburzenia neurologiczne, takie jak: niewielka hipotonia lub zwiększenie napięcia mięśni, nieprawidłowe ruchy kończyn, a czasami drżenia lub napady padaczkowe [5].

W przypadku fenyloketonurii matczynej, zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi matki w czasie ciąży ma wpływ teratogeny na płód. Aminokwas ten przechodzi przez łożysko na zasadzie transportu czynnego, w wyniku czego jego stężenie we krwi płodu jest większe o 70-80% względem stężenia u matki [18].

U kobiet chorych na fenyloketonurię i nieodpowienio kontrolujących stężenie fenyloalaniny we krwi raportowano samoistne poronienia, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrastania, a u narodzonych dzieci: małogłowie, ogólne opóźnienie rozwoju, wrodzone wady serca, a także wady układu kostnego, wodogłowie, centralne porażenie nerwu twarzonego, objawy dysmorficzne twarzy (niedorozwój żuchwy i szczęki, płaska nasada nosa, wydłużona rynienka podnoskowa, wąska górna warga), zrośnięcie przełyku, dysplazję stawów biodrowych i inne. Obraz uszkodzenia płodu dowodzi, że zachodzi ono w pierwszym trymestrze ciąży [17]. Prawdopodobnie częstość występowania tych zaburzeń bezpośrednio koreluje ze stężeniem fenyloalaniny we krwi kobiety ciężarnej; prawdopodobieństwo opóźnionego tempa wzrastania płodu, małogłowia oraz wad anatomicznych serca jest także dużo większe, jeśli podczas kluczowej fazy embriogenezy we wczesnych okresach ciąży wystąpił niekontrolowany wzrost stężenia fenyloalaniny we krwi matki [18].

Skutki źle kontrolowanej, nieleczonej fenyloketonurii matczynej występują bez względu na to, czy płód choruje na fenyloketonurię [18].

Problem matczynej fenyloketonurii stał się w ostatniej dekadzie bardziej aktualny ponieważ więcej kobiet z fenyloketonurią, dzięki wczesnemu rozpoznaniu i wdrożeniu leczenia, osiąga wiek dojrzały, możliwość prokreacji i planuje posiadanie dzieci [5].

## 2.5. EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania fenylketonurii na świecie waha się od 1:2600 do 1:120 000, a średnia zapadalność wynosi 1 na 15 000 żywo urodzonych dzieci. Częstotliwość ta nie jest zależna od płci, jakkolwiek w zakresie występowania choroby istnieje znaczne zróżnicowanie geograficzne, jak i różnice w poszczególnych grupach etnicznych i rasach [5].

Częstość występowania fenylketonurii w zależności od różnic rasowo-etnicznych, przedstawia się następująco:

- najczęściej: rasa biała, rasa kaukaska, rasa azjatycka (Daleki Wschód), Żydzi jemeńscy,
- bardzo rzadko: rasa czarna i afrokaraibska, Żydzi aszkenazyjscy, Japończycy, Hindusi [5], [19].

W Europie, średnia częstość występowania fenylketonurii wynosi około 1:10 000 urodzeń; w pewnych państwach, jak np. w Turcji lub Irlandii wskaźnik ten jest wysoki, podczas gdy w innych, np. w Finlandii – bardzo niski [7], [12]. Z kolei, częstość występowania fenylketonurii w USA oszacowana jest na 1:10 000 do 1:20 000 urodzeń [5], [19].

W poniższej tabeli zestawiono część występowania fenylketonurii w poszczególnych krajach Europy oraz na świecie, w oparciu o oszacowania własne autora publikacji [5].

**Tabela 4. Częstość występowania fenylketonurii na świecie [5].**

Kraj	Częstość występowania
Turcja	1: 2 600
Irlandia	1: 3 000
Izrael (Żydzi jemeńscy)	1: 5000
Polska	1: 7 000
Włochy	1: 7 200
Estonia	1: 8 090
Litwa	1: 8 700
Wielka Brytania	1: 9 090
- Anglia	1: 9 803
- Walia	1: 10 101
- Szkocja	1: 7 874
- Irlandia Północna	1: 4 016
Niemcy	1: 10 000
Stany Zjednoczone	1: 10 000
Australia	1: 11 224
Kanada	1: 15 000
Szwajcaria	1: 16 000
Chiny	1: 16 500
Francja	1: 17 000
Szwecja	1: 30 850
Japonia	1: 70 000
Finlandia	1: 100 000

Według najnowszych danych organizacji Orphanet, opublikowanych w styczniu 2019 roku, częstość występowania fenyloketonurii w Europie wynosi 10 na 100 000 urodzeń, natomiast chorobowość z powodu hiperfenyloalaninemii związanej z niedoborem tetrahydrobiopteryny na świecie wynosi 0,2 na 100 000 osób [20].

W Polsce, fenyloketonuria klasyczna występuje z częstością 1:7000 do 1:8000 żywych urodzeń [8], [10], [50]. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, w okresie od stycznia do grudnia 2018 r. zarejestrowano 388 000 żywych urodzeń. Oznacza to, że przy ww. zapadalności, rocznie rodzi się w Polsce około 48-55 dzieci z fenyloketonurią. Uwzględniając 402 000 żywych urodzeń w 2017 roku, wskaźniki te wynoszą odpowiednio 50-57 noworodków z PKU.

Według bilansu badań przesiewowych w latach 2015-2017, na 1 143 000 przebadanych noworodków, liczba wykrytych chorych na fenyloketonurię wyniosła 173 [8].

Częstość występowania łagodnej hiperfenyloalaninemii w populacji polskiej jest stosunkowo niska tj. około 5 razy mniejsza w porównaniu z klasyczną postacią fenyloketonurii i wynosi 1: 36 000 urodzeń [5], [50]. Biorąc pod uwagę liczbę żywych urodzeń w 2018 roku, rocznie rodzi się około 11 dzieci, u których stwierdza się łagodną hiperfenyloalaninemię.

## **2.6. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W FENYLOKETONURII**

Fenyloketonuria jest chorobą nieuleczalną. Podstawą postępowania terapeutycznego u chorych na fenyloketonurię jest stosowanie odpowiedniej diety eliminacyjnej, w której generalną zasadą jest ograniczenie podaży feniloalaniny w celu zapobieżenia toksycznemu działaniu tego aminokwasu na ośrodkowy układ nerwowy i umożliwienie prawidłowego rozwoju dziecka, ale także jednocześnie zapewnienie minimalnej jego ilości, koniecznej do syntezy białek własnych, a więc prawidłowego wzrostu i funkcjonowania organizmu [6], [10].

Źródłem feniloalaniny są codzienne spożywane produkty zawierające białka pokarmowe, w których stanowi ona od 3-7 % ich masy. Duża ilość tego aminokwasu występuje w produktach bogatobiałkowych, takich jak mięso, ryby, jaja, mleko i przetwory mleczne, produkty zbożowe, rośliny strączkowe, a także w orzechach, kakao i czekoladzie [10].

Dieta eliminacyjna stosowana w fenyloketonurii jest dietą:

- niskofeniloalaninową,
- normokaloryczną,
- o umiarkowanej zwiększonej podaży białka [6], [10].

Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie odpowiedniej diety już w okresie noworodkowym i utrzymywanie bezpiecznego stężenia fenylalaniny we krwi [8], [10]. Najbardziej optymalnym momentem wprowadzenia diety, po wykonaniu pełnej diagnostyki różnicowej i wykluczeniu defektu syntezy tetrahydrobiopteryny, jest okres od 7 do 10 doby życia [12]. Aktualne rekomendacje żywieniowe wskazują na konieczność stosowania diety ubogofenylalaninowej przez całe życie, niemniej najbardziej restrykcyjne zalecenia dotyczą wieku wczesnodziecięcego, co wynika z intensywnego rozwoju mózgu i konieczności zapobiegania jego uszkodzeniom [15].

Zindywidualizowanie diety eliminacyjnej uzależnione jest od ciężkości choroby warunkowanej stopniem upośledzenia aktywności hydroksylazy fenylalaninowej, a zalecenia i możliwe modyfikacje diety zależą od:

- indywidualnej tolerancji fenylalaniny,
- wieku chorego,
- stanu fizjologicznego chorego,
- aktualnej masy ciała chorego [6], [16].

Normy stężenia fenylalaniny według polskich autorów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Normy bezpiecznego stężenia fenylalaniny we krwi w zależności od wieku [5], [15].**

Wiek	Bezpieczny zakres stężeń fenylalaniny we krwi
Dzieci do 12. roku życia	2-6 mg/dl [120-360 $\mu$ mol/l]
Młodzież >12. roku życia	2-12 mg/dl (optymalnie <10 mg/dl) [120-720 $\mu$ mol/l]
Dorośli	2-15 mg/dl (optymalnie <10 mg/dl) [120- 900 $\mu$ mol/l]

Najnowsze wytyczne opracowane przez ekspertów klinicznych z 10 krajów europejskich, opublikowane w 2017 roku [12], postępowanie dietetyczne w fenylketonurii uzależniają od stężenia fenylalaniny we krwi u nieleczonej osoby. Przyjmuje się, że w przypadku stężenia fenylalaniny we krwi <360  $\mu$ mol/l u chorych nieleczonych, postępowanie terapeutyczne w postaci ścisłej diety eliminacyjnej nie jest konieczne. Leczenie takie jest rekomendowane u dzieci do lat 12, jeśli stężenie fenylalaniny we krwi wynosi od 360 do 600  $\mu$ mol/l, podczas gdy nieleczeni wcześniej dorośli z takim stężeniem Phe mogą już nie wymagać leczenia. Docelowe stężenie fenylalaniny u dzieci w wieku 0-12 lat powinno wynosić 120-360  $\mu$ mol /l. Stężenie fenylalaniny >600  $\mu$ mol/l stanowi wskazanie do stosowania diety przez całe życie, niezależnie od wieku [12]. Ze względu na ryzyko wzrostu stężeń fenylalaniny we krwi wraz z wiekiem, chore dzieci ze stężeniem <360  $\mu$ mol/l powinni być dokładnie monitorowane przez co najmniej pierwszy rok życia, według wytycznych europejskich [12], lub minimum przez pierwsze 2 lata życia, zgodnie z wytycznymi amerykańskimi [13].



Według Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie [10], częstość oznaczeń kontrolnych stężenia fenylalaniny wynosi:

- raz w tygodniu w okresie 0-12 miesięcy życia,
- co 1-2 tygodnie do 3. roku życia,
- co 2 tygodnie w wieku 3-7 lat,
- raz w miesiącu powyżej 7. roku życia.

Jednocześnie zarówno wytyczne europejskie [12], jak i amerykańskie [13] zalecają monitorowanie stężenia fenylalaniny co 2 tygodnie u dzieci do 12. roku życia.

Ścisłe stosowanie się do zaleceń dietetycznych w fenylketonurii ma szczególne znaczenie u kobiet w wieku reprodukcyjnym ze względu na ryzyko wystąpienia matczynej fenylketonurii będącej zagrożeniem dla rozwijającego się płodu [18]. *American Academy of Pediatrics* uznaje, że wartości referencyjne stężenia fenylalaniny dla okresu ciąży powinny wynosić 60-360  $\mu\text{mol/l}$  (1-6 mg/dl). Część ośrodków europejskich zaostrza kryteria prawidłowej kontroli metabolicznej, przyjmując za optymalne stężenia 60-240  $\mu\text{mol/l}$  [1-4 mg/dl] [18]. Jednocześnie należy pamiętać, że zbyt małe stężenia fenylalaniny we krwi matki również mogą prowadzić do poważnych nieprawidłowości w rozwoju płodu [6]. Aktualne zalecenia, zarówno europejskie, jak i amerykańskie wskazują, że kobiety w ciąży, a także w okresie prekoncepcyjnym powinny zredukować stężenie fenylalaniny we krwi do wartości 120-360  $\mu\text{mol/l}$  [2-6 mg/dl], co pozostaje zgodne z zakresami stężeń rekomendowanych do utrzymania we wczesnym dzieciństwie [12], [13]. Na konieczność utrzymywania stężenia fenylalaniny we krwi matki w zakresie 120-360  $\mu\text{mol/l}$  wskazują również polscy autorzy, co pozostaje zgodne z powyższymi rekomendacjami [6].

Kontrola stężenia fenylalaniny i utrzymanie go w wartościach rekomendowanych, możliwa jest dzięki stosowaniu specjalnych preparatów białkozastępczych pozbawionych fenylalaniny oraz specjalnie przetworzonych, niskobiałkowych odpowiedników tradycyjnej żywności, takich jak pieczywo, mąki, makaron czy zastępnik ryżu o ograniczonej zawartości fenylalaniny [6], [16].

Preparaty białkozastępcze tj. diety syntetyczne, będące głównym źródłem białka stosowane u chorych z fenylketonurią dzielą się na: kompletne i skoncentrowane. Do kompletnych preparatów białkozastępczych należą mieszaniny syntetycznych L-aminokwasów pozbawione fenylalaniny, które zawierają węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe, natomiast preparaty skoncentrowane pozbawione są tłuszczu w składzie [6], [16].

Wolne aminokwasy w preparatach białkozastępczych wchłaniają się szybciej niż te wchodzące w skład białek naturalnych, szybciej się również utleniają i nie zostają w pełni wykorzystywane przez organizm do syntezy białek własnych. Stąd też zalecana podaż białka dla chorych z PKU jest wyższa niż w



Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



przypadku osób zdrowych. Zwiększenie dobowej podaży białka w eliminacyjnej diecie niskofenylalaninowej ułatwia obniżenie stężeń fenylalaniny we krwi pacjenta oraz umożliwia lepszą kontrolę metaboliczną [6]. Mieszanki białkozastępcze niezawierające fenylalaniny najczęściej wzbogacone są w tyrozynę, która u chorych na fenylketonurię staje się aminokwasem deficytowym [15].

Syntetyczne substytuty białkowe dzięki wzbogaconemu składowi, zapewniają także właściwą podaż energii i składników odżywczych, co umożliwia prawidłowe funkcjonowanie organizmu i zapobiega niedoborom żywieniowym [6], [16]. Preparaty te różnią się od siebie nie tylko składem, ale także postacią oraz właściwościami organoleptycznymi. Substytuty białkowe występują najczęściej w postaci smakowych/bezsmakowych proszków (dostępnych w puszkach lub odmierzonych, porcjowanych saszetkach) oraz w postaci roztworów/ zawiesin gotowych do wypicia (dostępnych w porcjowanych woreczkach, butelkach lub kartonikach). Mieszanki białkozastępcze w proszku mogą być przyjmowane po utworzeniu roztworu, żelu/pasty do bezpośredniego spożycia lub wymieszane z przygotowanym posiłkiem. Dodatkowo, dostępne są także preparaty w postaci kapsułek oraz tabletek o małej objętości [12]. Wybór preparatu zależy od wieku, masy ciała, stanu fizjologicznego, ale także od akceptacji chorego [6]. Stopień stosowania się do zaleceń lekarskich i stosowanie diety eliminacyjnej stanowi istotną kwestię w leczeniu fenylketonurii, szczególnie u dzieci, głównie ze względu na restrykcje żywieniowe, jak i gorzki smak preparatów białkozastępczych [12].

Z kolei, specjalistyczna żywność niskobiałkowa przeznaczona dla chorych z fenylketonurią i będąca alternatywą dla niedozwolonych produktów spożywczych, stanowi źródło energii oraz zapewnia uczucie sytości. Żywność niskobiałkowa powinna zawierać nie więcej niż 50 mg fenylalaniny na 100 gramów (równoważnik 1 g białka na 100 g) suchej masy [16].

Ubogo- lub bezfenylalaninowe preparaty białkozastępcze są w Polsce dostępne na receptę za stałą, niską opłatą ryczałtową, niemniej, w przeciwieństwie do niektórych krajów (m.in. Włochy, Belgia, Wielka Brytania, Dania, Kanada) specjalistyczna żywność niskobiałkowa jest pełnopłatna [16].

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe zasady i zalecenia z zakresu postępowania dietetycznego w klasycznej fenylketonurii.

**Tabela 6. Kluczowe zasady leczenia dietetycznego w fenylketonurii [6], [16].**

Białko	
<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczne jest ograniczenie podaży białka z produktów naturalnych i jednocześnie dostarczanie odpowiedniej jego ilości z substytutów białkowych aby pokryć zapotrzebowanie organizmu;</li> <li>podaż białka zależy od: wieku, masy ciała, stanu fizjologicznego i aktywności fizycznej chorego;</li> <li>podstawowym źródłem białka w diecie niskofenylalaninowej są preparaty bezfenylalaninowe i niskofenylalaninowe; będące mieszaniną syntetycznych L-aminokwasów ze zwiększoną zawartością tyrozyny (aminokwasu deficytowego w PKU), wzbogacone w witaminy, makro- i mikroelementy, węglowodany oraz tłuszcze; preparaty te zazwyczaj pokrywają 80-85% zalecanej podaży białka;</li> <li>dobowa dawka preparatu pokrywająca zapotrzebowanie pacjenta na białko powinna być podana co najmniej w 3. porcjach rozłożonych w ciągu dnia w celu zapewnienia optymalnego wykorzystania aminokwasów i zminimalizowania wahań stężenia fenylalaniny we krwi.</li> </ul>	
Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej Fenylketonurii [6] dotyczące podaży białka	
Wiek	Zapotrzebowanie
0-1 rok życia	2,5-3,0 g/kg m.c./ dobę
1-4 rok życia	1,8-2,5 g/kg m.c./ dobę
4-10 rok życia	1,7-2,0 g/kg m.c./ dobę
10-15 rok życia	1,1-1,5 g/kg m.c./ dobę
Powyżej 15 lat	1,0-1,3 g/kg m.c./ dobę
Kobiety w ciąży	
- 1 trymestr	1,1-1,2 g/kg m.c./ dobę
- 2 trymestr	1,2-1,3 g/kg m.c./ dobę
- 3 trymestr	1,4-1,5 g/kg m.c./ dobę
Fenylalanina	
<ul style="list-style-type: none"> <li>fenylalanina jako aminokwas egzogeny niezbędny do syntezy białek własnych musi być dostarczany w odpowiedniej ilości wraz z pożywieniem;</li> <li>ilość fenylalaniny, jaką osoba chora na fenylketonurię może otrzymać w produktach naturalnych, zależy od: wieku, masy ciała, stanu fizjologicznego oraz indywidualnej tolerancji fenylalaniny;</li> <li>indywidualna tolerancja fenylalaniny to taka ilość tego aminokwasu, dostarczona z pożywieniem, przy której jego stężenie we krwi utrzymuje się w bezpiecznych, zalecanych granicach;</li> <li>produkty o dużej zawartości fenylalaniny muszą być wyeliminowane, a te o małej zawartości należy podawać w ściśle określonej ilości; pokarmy niezawierające fenylalaniny lub zawierające ją w śladowych ilościach nie muszą być ograniczane.</li> </ul>	
Zalecana podaż fenylalaniny [6]	
Wiek	Zapotrzebowanie
0 <3 miesięcy życia	130-430 mg/dobę
3 <6 miesięcy życia	135-400 mg/dobę
6 <9 miesięcy życia	145-370 mg/dobę
9 <12 miesięcy życia	135-330 mg/dobę
1 <4 rok życia	200-320 mg/dobę
4 <7 rok życia	200-400 mg/dobę
7 <11 rok życia	220-500 mg/dobę
11 <19 rok życia	220-1000 mg/dobę
Dorośli	220-1100 mg/dobę
Kobiety w ciąży	
- 1 trymestr	265-770 mg/dobę
- 2 trymestr	
- 3 trymestr	
Energia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiednia podaż energii w diecie jest konieczna do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, pokrycia wydatku energetycznego związanego z podstawową przemianą materii oraz aktywnością fizyczną;</li> </ul>	

- przestrzeganie zaleceń w zakresie podaży energetycznej (oprócz zwiększonej ilości białka) sprzyja obniżeniu i stabilizacji stężeń fenylalaniny we krwi;
- źródłem energii w diecie niskofenylalaninowej są: substytuty białka pozbawione fenylalaniny, wzbogacone w węglowodany i tłuszcze; tłuszcze; produkty niskobiałkowe, wysokowęglowodanowe; słodycze o niskiej zawartości białka; owoce.

Zalecana podaż energii [6]	
Wiek	Zapotrzebowanie
0 <6 miesięcy życia	120 kcal/kg m.c./dobę
7 <12 miesięcy życia	110 kcal/kg m.c./dobę
1 <4 rok życia	900-1800 kcal/dobę
4 <7 rok życia	1300-2300 kcal/dobę
7 <11 rok życia	1650-3300 kcal/dobę
11 <19 rok życia	1500-1900 kcal/dobę
Dorośli	2000-3300 kcal/dobę
Kobiety w ciąży	
- 1 trymestr	1700-2700 kcal/dobę
- 2 trymestr	1700-2700 kcal/dobę
- 3 trymestr	1700-2700 kcal/dobę

Alternatywnym źródłem białka w diecie u chorych na fenylketonurię może być glikomakropeptyd (GMP), który uzyskuje się z serwatki w wyniku enzymatycznej hydrolizy kazeiny. GMP jest naturalnie występującym białkiem (glikofosfopeptyd zbudowany z 64 reszt aminokwasowych), które zawiera śladowe ilości fenylalaniny. Wysoka biodostępność glikomakropeptydów powoduje że są one lepiej wchłaniane i wykorzystywane przez organizm, niemniej stosowanie komercyjnie dostępnych preparatów z GMP nadal wymaga równoczesnej suplementacji aminokwasów, szczególnie takich jak tyrozyna, tryptofan, histydyna oraz leucyna, należy także pamiętać że zawierają one pewne ilości fenylalaniny. Niemniej ze względu na korzystne właściwości organoleptyczne, takie jak przyjemny, łagodny smak, zapach oraz kolor, preparaty zawierające glikomakropeptydy mogą stanowić dobrą alternatywę dla syntetycznych substytutów białkowych zawierających mieszaniny wolnych aminokwasów. Sugeruje się również, że glikomakropeptyd może obniżyć poposiłkowe stężenie greliny będącej hormonem stymulującym apetyt, może więc promować pojawienie się uczucia sytości [6], [12].

W leczeniu chorych na fenylketonurię znajdują także zastosowanie preparaty zawierające tzw. duże, neutralne aminokwasy (ang. *large neutral amino acids*; LNAA), tj. tryptofan, tyrozyna, histydyna, metionina, treonina, leucyna, izoleucyna oraz walina. Ich działanie jest wielokierunkowe i obejmuje:

- obniżenie stężenia fenylalaniny we krwi dzięki kompetyjnemu hamowaniu jej wchłaniania w kosmkach jelitowych,
- obniżenie stężenia fenylalaniny w ośrodkowym układzie nerwowym dzięki spowolnieniu i częściowemu hamowaniu transportu aminokwasu przez barierę krew-mózg,
- zwiększenie stężenia neuroprzekazników w mózgowiu (serotoniny, norepinefryny oraz epinefryny) [12].

W jednośrodkowym badaniu klinicznym wykazano redukcję stężenia fenylalaniny we krwi o około 40% w wyniku stosowania ubogofenylalaninowej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego wraz z suplementacją LNAA w dawce 0,5 lub 1,0 g/kg masy ciała [13]. Niemniej aktualnie, dodatkowa podaż LNAA jest wskazywana głównie u dorosłych pacjentów mających trudności w przestrzeganiu ścisłej diety eliminacyjnej. Preparaty te nie są zalecane u kobiet ciężarnych ze względu na brak wystarczających danych dotyczących wpływu LNAA na wzrastanie płodu, a szczególnie na rozwój mózgu, a ich stosowanie w monoterapii nie zapewnia wystarczającej redukcji stężenia fenylalaniny we krwi ciężarnej do wartości bezpiecznych dla płodu [12], [13].

Niektórzy pacjenci z klasyczną fenylketonurią, bez potwierdzonego deficytu endogennej tetrahydrobiopteryny (BH4) ale zachowaną resztkową aktywnością hydroksylazy fenylalaninowej mogą odnosić korzyści kliniczne w wyniku farmakologicznego leczenia za pomocą sapropteryny. Podanie sapropteryny zwiększa zdolność przemiany fenylalaniny do tyrozyny, w wyniku czego zmniejsza się stężenie Phe we krwi. Mechanizm działania sapropteryny u chorych z resztkową aktywnością PAH nie jest do końca poznany, niemniej syntetyczna forma BH4 może działać jak farmakologiczny chaperon umożliwiający zmutowanemu białku osiągnięcie korzystniejszej konformacji i zwiększenie stabilności [12], [13].

W przybliżeniu 25-50% chorych na fenylketonurię wynikającą z deficytu hydroksylazy fenylalaninowej osiąga odpowiedź na leczenie sapropteryną w postaci obniżenia stężenia fenylalaniny we krwi. Pacjenci z łagodną postacią fenylketonurii w największym stopniu odnoszą korzyść z terapii farmakologicznej sapropteryną, jakkolwiek odpowiedź na leczenie raportowano także u chorych z całkowitym brakiem aktywności PAH. Zastosowanie sapropteryny u chorych, u których następuje redukcja stężenia fenylalaniny we krwi po doustnym podaniu substancji, pozwala na złagodzenie i rozszerzenie diety [6], [13]. W chwili obecnej, jedynym preparatem farmakologicznym do stosowania w fenylketonurii jest produkt leczniczy Kuvan® zawierający dichlorowodorek sapropteryny, zarejestrowany przez europejską agencję EMA, jak i amerykańskie FDA do stosowania w leczeniu hiperfenylalaninemii z niedoboru tetrahydrobiopteryny, jak i w leczeniu fenylketonurii u dorosłych i dzieci w każdym wieku, u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia [13], [26].

Potencjalną terapią farmakologiczną w fenylketonurii może stać się alternatywna forma enzymu zastępująca hydroksylazę fenylalaninową, tj. amoniolaza fenylalaniny (ang. *phenylalanine ammonium lyase*). Aktualnie, na etapie badań klinicznych III fazy oceniana jest skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu Pegvaliase, będącego pegylowaną, rekombinowaną formą amoniolazy fenylalaninowej uzyskanej z bakterii *Anabaena variabilis*. Enzym ten umożliwia konwersję fenylalaniny do kwasu trans-cynamonowego, którego finalny metabolit tj. kwas benzoesowy zostaje sprzęgnięty z glicyną i wydany z moczem, w wyniku czego następuje obniżenie stężenia fenylalaniny we krwi.

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



Dołączenie cząsteczki glikolu polietylenowego zmniejsza immunogenność enzymu i zwiększa jego stabilność [12], [13].

Strategie leczenia chorych na fenylketonurię w przyszłości, poza udoskonaleniem terapii obniżających stężenie fenylalaniny we krwi, ukierunkowane będą na patofizjologię uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu choroby. Cele przyszłych terapii obejmują poprawę parametrów neuropsychologicznych oraz funkcjonalnych, jak i polepszenie jakości życia chorych na fenylketonurię poprzez zmniejszenie konieczności restrykcyjnego stosowania diet eliminacyjnych. Mogą być one osiągnięte dzięki efektom badań nad zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej, a w dalszej przyszłości także terapii genowej lub repopulacji wątroby za pomocą komórek wykazujących ekspresję hydroksylazy fenylalaninowej [12], [13].

Aktualnie, leczenie z wykorzystaniem glikomakropeptydu, LNAA oraz sapropteryny nie jest w Polsce refundowane.

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej na świecie, w tym wytyczne europejskie [12], amerykańskie [13] oraz australijskie [14], a także wytyczne polskie [50] z zakresu **leczenia fenylketonurii**.

**Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w fenylketonurii.**

Kraj/ Region	Organizacja	Kluczowe zalecenia
Europa	<p><i>European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders (ESPKU)</i></p> <p>2017 [12]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W celu utrzymania stężeń fenylalaniny we krwi w rekomendowanym zakresie, pacjenci z deficytem hydroksylazy fenylalaninowej (PAH) mogą być sklasyfikowani jako: niewymagający leczenia lub wymagający leczenia za pomocą diety eliminacyjnej lub farmakologicznie za pomocą tetrahydrobiopteryny (BH4) lub wymagający leczenia dietetycznego, jak i BH4. Stopień rekomendacji: √.</li> <li>W diagnostyce różnicowej hiperfenylalaninemii o jakimkolwiek stopniu nasilenia, deficyt BH4 powinien być wykluczony na podstawie badań stężenia pteryn we krwi lub moczu oraz oznaczenia aktywności reduktazy dihydropterynydynamowej w kropli krwi. Stopień rekomendacji: C.</li> <li>Chorzy z nieleczonym stężeniem fenylalaniny &lt;360 μmol/l nie wymagają leczenia. Chorzy z nieleczonym stężeniem fenylalaniny &gt;360 μmol/l powinni być poddani leczeniu. Chorzy z nieleczonym stężeniem fenylalaniny 360-600 μmol/l powinni być leczeni do ukończenia 12. roku życia. Chorzy z nieleczonym stężeniem fenylalaniny &gt;600 μmol/l powinni być leczeni przez całe życie. Stopień rekomendacji: D/C.</li> <li>Dorośli chorzy z fenylketonurią powinni podlegać systematycznej obserwacji do końca życia w specjalistycznych ośrodkach leczenia chorób metabolicznych, ze względu na ryzyko mogące pojawić się w wieku dojrzałym. Stopień rekomendacji: C.</li> <li>U leczonych chorych z fenylketonurią w wieku do 12. roku życia, docelowe stężenie fenylalaniny we krwi powinno wynosić 120-360 μmol/l. Stopień rekomendacji: B.</li> <li>U leczonych chorych z fenylketonurią w wieku 12 lat i starszych, docelowe stężenie fenylalaniny we krwi powinno wynosić 120-600 μmol/l. Stopień rekomendacji: D.</li> <li>U ciężarnych chorych leczonych z powodu fenylketonurii, docelowe stężenie fenylalaniny we krwi powinno wynosić 120-360 μmol/l. Stopień rekomendacji: B.</li> <li>Chore z nieleczonym stężeniem fenylalaniny &lt;360 μmol/l nie wymagają leczenia w celu obniżenia stężenia Phe przed zajęciem w ciąży oraz w trakcie ciąży. Stopień rekomendacji: B.</li> <li>Coroczne badanie stanu odżywienia jest konieczne u każdego pacjenta, który stosuje zaordynowaną niskofenylalaninową dietę eliminacyjną lub samodzielnie ogranicza spożywanie produktów białkowych. Badanie to musi obejmować ocenę parametrów antropometrycznych (waga, wzrost, BMI). Rekomendowane jest także oznaczenie stężenia aminokwasów w surowicy krwi, stężenia homocysteiny lub kwasu metylomalonowego, hemoglobiny, wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej oraz stężenia ferrytyny. Stopień rekomendacji: C.</li> <li>Częstość pomiarów stężenia fenylalaniny we krwi powinna wynosić co najmniej: a) u dzieci w wieku 0-1 lat: raz w tygodniu; b) u dzieci w wieku 1-12 lat: co 2 tygodnie; c) u chorych w wieku &gt;12 lat: co miesiąc; d) u kobiet planujących ciążę: raz w tygodniu; e) u kobiet w ciąży: 2 razy w tygodniu. Stopień rekomendacji: √.</li> </ul>

- U chorych w wieku poniżej 12. roku życia, w przypadku gdy stężenie fenylalaniny przekracza o 50% zakres stężeń rekomendowanych w czasie 6 miesięcy, należy rozważyć: a) zwiększenie częstości kontrolnych oznaczeń stężenia fenylalaniny oraz ponowienie edukacji pacjenta/ rodziny/ opiekunów w zakresie postępowania dietetycznego; b) konsultację psychologiczną lub interwencję pracownika socjalnego; c) hospitalizację. W przypadku gdy stężenie fenylalaniny we krwi przekracza o 100% zakres rekomendowany w czasie 6 miesięcy i obserwowane są symptomy braku stosowania się chorego lub/i opiekuna do zaleceń terapeutycznych w postaci braku współpracy z lekarzem lub niestawianie się na wizyty kontrolne, należy rozważyć konsultację z opieką społeczną w celu zabezpieczenia zdrowia dziecka. Stopień rekomendacji: √.
- Całkowita podaż białka powinna zapewniać bezpieczny poziom zależny od wieku, zgodnie z zaleceniami FAO/WHO/UNU z 2007 roku, z dodatkową 40% podażą z suplementacji wolnych aminokwasów. Stopień rekomendacji: C/D.
- Zapotrzebowanie na energię, makro- i mikroelementy u chorych na fenylketonurię powinno odpowiadać zakresom referencyjnym przewidzianym dla osób zdrowych. Stopień rekomendacji: C.
- Preparaty białkozastępcze pozbawione fenylalaniny, w formie wolnych aminokwasów powinny być zapewnione każdemu choremu na fenylketonurię leczonemu dietą ubogofenylalaninową i przyjmującemu niewystarczającą podaż białka zgodnie ze standardami FAO/WHO/UNU 2017 dla naturalnej podaż białka. Stopień rekomendacji: B/C.
- Preparaty białkozastępcze pozbawione fenylalaniny powinny być przyjmowane w równych porcjach co najmniej 3 razy dziennie. Stopień rekomendacji: B/C.
- W celu zapewnienia odpowiedniej adherencji do zaleceń dietetycznych, pacjenci z fenylketonurią powinni mieć możliwość wyboru odpowiedniego dla siebie produktu białkozastępczego. Stopień rekomendacji: B/C.
- Ponieważ tyrozyna jest składnikiem wszystkich aminokwasowych produktów białkozastępczych, jej dodatkowa suplementacja nie jest zalecana w praktyce klinicznej. Stopień rekomendacji: B.
- Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych, stosowanie dużych, neutralnych aminokwasów nie jest zalecane u dzieci do 12. roku życia oraz u kobiet w ciąży. Stopień rekomendacji: D.

Stopnie rekomendacji określone zostały zgodnie z zasadami opracowanymi przez SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

Poziom dowodów naukowych:

1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego.

1+ prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego.

1- metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego.

2++ wysokiej jakości przeglądy systematyczne oparte na badaniach kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku czynników zakłócających lub błędów systematycznego oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.

2+ prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku czynników zakłócających lub błędów systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.



		<p>2- badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem czynników zakłócających lub błędów systematycznego oraz wysokim ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego.</p> <p>3 badania nieanalityczne/ opisowe, m.in. raporty przypadków, serie przypadków.</p> <p>4 opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>✓ rekomendowana najlepsza praktyka medyczna w oparciu na kliniczne doświadczenia panelu ekspertów tworzących wytyczne.</p> <p>A co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badania RCT o poziomie dowodów 1++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub dowody oparte głównie na danych z badań z poziomu 1+, mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.</p> <p>B dowody naukowe obejmujące badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1+++ lub 1+.</p> <p>C dowody naukowe obejmujące badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+++.</p> <p>D dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+.</p>
<p><b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><i>American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) oraz Genetic Metabolic Dietician's International (DMDI)</i></p> <p><b>2014 [13]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wytyczne odnoszą się do postępowania w fenylketonurii definiowanej jako deficyt hydroksylazy fenylalaninowej.</li> <li>• Leczenie chorych na fenylketonurię powinno być wdrożone tak szybko jak to możliwe. Leczenie dietetyczne trwa całe życie, a celem jest osiągnięcie stężenia fenylalaniny we krwi w zakresie 120-360 umol/l (2-6 mg/dl) u chorych w każdym wieku.</li> <li>• Brak jest przekonujących dowodów na to, że stężenie fenylalaniny <math>\geq 360</math> umol/l pozostaje bez klinicznego wpływu na organizm.</li> <li>• Stężenie fenylalaniny we krwi powinno być monitorowane co najmniej 1 raz w tygodniu u chorych do 1. roku życia; co 2 tygodnie w wieku od 1-12 lat, a co miesiąc u młodzieży i chorych dorosłych ze stabilną i dobrze kontrolowaną chorobą.</li> <li>• Stężenie fenylalaniny we krwi powinno być mierzone o stałej porze w ciągu dnia, najlepiej 2-3 godziny po posiłku.</li> <li>• Stężenie tyrozyny we krwi powinno być utrzymywane w zakresie normy.</li> <li>• Rutynowe badania biochemiczne (oznaczanie stężenia fenylalaniny, tyrozyny i innych aminokwasów w surowicy krwi, kompletna morfologia, stężenie ferrytyny oraz witaminy D<sub>25-OH</sub>) powinny być wykonywane regularnie, w odstępach czasu zależnie od wieku chorego.</li> <li>• Badanie pełnego panelu aminokwasów we krwi powinno być rozważone w przypadku gdy ocena stanu odżywienia chorego wskazuje na taką konieczność.</li> <li>• Chorzy leczeni od najwcześniejszych tygodni życia z dobrą kontrolą metaboliczną, ale u których doszło do utraty tej kontroli w okresie późnego dzieciństwa lub w wieku dorosłym, mogą doświadczać zarówno odwracalnych, jak i nieodwracalnych zaburzeń neuropsychiatrycznych.</li> <li>• Genotypowanie hydroksylazy fenylalaninowej (analiza mutacji) jest rekomendowane w celu usprawnienia planowanego leczenia.</li> <li>• Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (syntetyczne preparaty białkozastępcze lub modyfikowana żywność o niskiej zawartości białka/ fenylalaniny) jest niezbędna u chorych na fenylketonurię i powinna być traktowana w kategoriach leku.</li> <li>• Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego powinna być spożywana codziennie w postaci co najmniej 3 porcji, ponieważ częstsze posiłki związane są z lepszą tolerancją fenylalaniny i lepszą kontrolą jej stężenia we krwi.</li> </ul>



- Jakiegokolwiek leczenie skojarzone obejmujące stosowanie diety eliminacyjnej, sapropteryny, dużych aminokwasów i poprawiające kontrolę stężenia fenylalaniny we krwi jest odpowiednie i powinno być zindywidualizowane.
- Duże, neutralne aminokwasy mogą być stosowane u chorych dorosłych, którzy nie osiągają dobrej kontroli metabolicznej lub nie stosują się do innych terapii.
- Doświadczenie w stosowaniu sapropteryny u chorych w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.
- Odpowiedzi na leczenie sapropteryną nie można dokładnie przewidzieć na podstawie znajomości określonych mutacji, w związku z czym wystąpienie odpowiedzi na sapropterynę powinno być udokumentowane na podstawie formalnych badań.
- Redukcja stężenia fenylalaniny we krwi, zwiększenie tolerancji fenylalaniny lub poprawa w zakresie klinicznych objawów fenylketonurii stanowią ważne wskaźniki wskazujące na zasadność kontynuacji stosowanego leczenia.
- Poradnictwo genetyczne powinno być dostępne w sposób ciągły dla chorych na fenylketonurię oraz ich rodzin.
- Z powodu zwiększonego ryzyka zaburzeń neuropoznawczych oraz psychologicznych, zalecane są regularne badania zdrowia psychicznego.
- Wizyty kontrolne w ośrodku specjalizującym się w leczeniu chorób metabolicznych powinny odbywać się co tydzień/ miesiąc w przypadku niemowląt; co 6 miesięcy u dzieci w wieku 1-7 lat, co 6-12 miesięcy u chorych w wieku 8 lat i starszych, a także co miesiąc w przypadku kobiet ciężarnych z fenylketonurią.
- Rekomendacje dotyczące fenylketonurii matczynej:
  - Stężenie fenylalaniny we krwi powinno być utrzymane w zakresie 120-360  $\mu\text{mol/l}$  w czasie ciąży, jak i w okresie prekoncepcyjnym.
  - Leczenie za pomocą dużych, neutralnych aminokwasów nie powinno być stosowane w czasie ciąży.
  - Chore stosujące sapropterynę, po zająsci w ciążę powinny mieć możliwość kontynuacji takiego leczenia.
  - Chore, które mogą odnieść korzyści z leczenia sapropteryną powinny mieć możliwość rozpoczęcia takiego leczenia w czasie ciąży.
  - Brak jest przeciwwskazań do karmienia piersią ponieważ noworodek nieobciążony fenylketonurią może metabolizować nieznacznie podwyższone stężenia fenylalaniny w mleku matki.
- Leczenie fenylketonurii powinno być zindywidualizowane, z możliwością stosowania różnych preparatów oraz urozmaiconej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

Poziom dowodów naukowych oraz stopień rekomendacji określone zostały zgodnie z zasadami opracowanymi przez SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Jak podkreślił autorzy ww. wytycznych, metodologia SIGN nie jest przydatna w odniesieniu do rzadkich lub ultra rzadkich chorób, takich jak wrodzone wady metabolizmu ze względu na brak możliwości przeprowadzenia dużych badań randomizowanych (ze względów praktycznych [mała liczba chorych], jak i etycznych). Za wyjątkiem stosowania sapropteryny, w przypadku którego dowody naukowe zostały określone na poziomie 1, a stopień rekomendacji – A, inne dostępne dowody naukowe znajdowały się na poziomie 3 lub 4, a wszystkie rekomendacje cechowały się stopniem C lub D.

<p><b>Australazja</b></p>	<p><i>Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism (ASIM)</i></p> <p><b>2017 [14]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy, u których stężenie fenyloalaniny we krwi wynosi powyżej 360 <math>\mu\text{mol/l}</math> (6 mg/dl) powinni być leczeni. Leczenie powinno rozpocząć się tak szybko jak to możliwe, najlepiej do 10. dnia życia (LOE 3).</li> <li>• Niemowlęta ze stężeniem fenyloalaniny we krwi w zakresie 120-360 <math>\mu\text{mol/l}</math> (2-6 mg/dl) nieleczone za pomocą diety eliminacyjnej powinny być ściśle monitorowane co najmniej do wieku szkolnego (LOE 3).</li> <li>• Utrzymanie stężenia fenyloalaniny w zakresie 120-360 <math>\mu\text{mol/l}</math> (2-6 mg/dl) jest zalecane u dzieci do 12. roku życia (LOE 1).</li> <li>• U chorych w wieku powyżej 12 lat, w pewnych przypadkach akceptowalne jest stężenie fenyloalaniny wynoszące &gt;360 <math>\mu\text{mol/l}</math>. Docelowe stężenia fenyloalaniny mogą być zindywidualizowane, niemniej należy pamiętać o większych korzyściach klinicznych w przypadku utrzymywania niższych stężeń fenyloalaniny we krwi (LOE4).</li> <li>• Stężenie tyrozyny w surowicy powinno być utrzymane w zakresie 50-100 <math>\mu\text{mol/l}</math>, a suplementację należy rozważyć w przypadku niskiego stężenia tj. &lt;30 <math>\mu\text{mol/l}</math> (LOE 3).</li> <li>• Kontrolne badania powinny być przeprowadzane o stałej porze dnia, np. rano przed pierwszym posiłkiem lub po upływie 3-4 godzin po posiłku ubogim w fenyloalaninę. Stężenie fenyloalaniny oraz tyrozyny powinno być mierzone: a) u niemowląt: 2 razy w tygodniu, aż do osiągnięcia stabilnego, docelowego zakresu, następnie raz w tygodniu do 1. roku życia; b) u dzieci: co najmniej raz na 2 tygodnie lub co miesiąc; c) u młodzieży i dorosłych: co najmniej raz w miesiącu (LOE 3).</li> <li>• Celem leczenia fenyloketonurii u wszystkich chorych jest osiągnięcie oraz utrzymanie odpowiedniej wagi oraz wzrostu na poszczególnych etapach rozwoju (LOE 3).</li> <li>• Badania antropometryczne (waga, wzrost, obwód głowy, BMI) powinny być przeprowadzane w czasie każdej wizyty kontrolnej w klinice leczenia chorób metabolicznych lub podawane lekarzowi w czasie kontaktu telefonicznego, w celu monitorowania wzrostu i rozwoju: a) u dzieci do 1. roku życia: w czasie każdej wizyty kontrolnej, w tym pomiar obwodu głowy; b) u dzieci w wieku 1-7 lat: co najmniej co 6 miesięcy, w tym pomiar obwodu głowy do 36. miesiąca życia; c) u dzieci i młodzieży w wieku 8-18 lat: minimum co 6 miesięcy; d) u chorych dorosłych: co najmniej raz w roku (LOE 3).</li> <li>• Całkowita podaż białka u chorych na fenyloketonurię jest wyższa niż zapotrzebowanie w populacji ogólnej, zależne od wieku/płci (LOE 3).</li> <li>• Suplementacja aminokwasów za pomocą bez- lub ubogofenyloalaninowych preparatów jest rekomendowana w celu dostarczenia odpowiedniej ilości białka w diecie, utrzymania odpowiedniej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi i zapewnienia prawidłowego wzrostu (LOE 3).</li> <li>• Naturalne i syntetyczne źródła białka powinny być spożywane co najmniej 3-4 razy dziennie (LOE 3).</li> <li>• Podaż energii powinna być oszacowana indywidualnie na podstawie aktualnej masy ciała i wzrostu (LOE 5).</li> <li>• Zapotrzebowanie na tyrozynę u chorych na fenyloketonurię jest wyższe niż w ogólnej populacji (LOE 3).</li> </ul> <p>Rekomendacje zostały opracowane na podstawie dowodów naukowych (<i>level of evidence</i>; LOE) sklasyfikowanych według <i>Australian National Health and Medical Research Council</i> :</p>
---------------------------	--	--

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeglądy systematyczne</li> <li>2. Pojedyncze badania eksperymentalne (np. badania RCT)</li> <li>3. Badania quasi-eksperymentalne (np. badania z pseudorandomizacją, badania kohortowe, badania jednoramienne)</li> <li>4. Badania nieeksperymentalne (np. raporty przypadków, serie przypadków)</li> <li>5. Opinie ekspertów klinicznych.</li> </ol>
<b>Polska</b>	<b>Instytut Matki i Dziecka (IMI) 2001 [50]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawą postępowania terapeutycznego w fenylketonurii jest wprowadzenie diety niskofenylalaninowej w okresie noworodkowym, co zapobiega uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego; optymalny czas wdrożenia leczenia dietetycznego to 7-10 dzień życia dziecka.</li> <li>• Dieta opiera się na białkozastępczych preparatach nisko- lub bezfenylalaninowych produkowanych na bazie hydrolizatów białkowych lub pozbawionych fenylalaniny syntetycznych mieszaninach aminokwasów uzupełnionych w witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe.</li> <li>• Fenylalanina jest aminokwasem egzogennym, koniecznym do prawidłowej biosyntezy białek strukturalnych organizmu oraz do syntezy związków, których jest prekursorem, stąd też schemat diety musi uwzględniać podstawowe zapotrzebowanie na ten aminokwas.</li> <li>• Schemat diety musi być w każdym przypadku dostosowany indywidualnie, m.in. ze względu na różne zapotrzebowanie na fenylalaninę, zależne przede wszystkim od tolerancji związanej ze stopniem aktywności hydroksylazy fenylalaninowej.</li> <li>• Dopuszczalne stężenia fenylalaniny we krwi wynoszą: u dzieci do 12. roku życia: 120-360 <math>\mu\text{mol/l}</math> (2-6 mg/dl); u dzieci i młodzieży &gt;12 lat: 120-720 <math>\mu\text{mol/l}</math> (2-12 mg/dl), optymalnie &lt;600 <math>\mu\text{mol/l}</math> (&lt;10 mg/dl); u dorosłych: 120-900 <math>\mu\text{mol/l}</math> (2-15 mg/dl); u kobiet w ciąży: 120-360 <math>\mu\text{mol/l}</math> (2-6 mg/dl).</li> <li>• Wskazaniem do leczenia dietetycznego jest poziom fenylalaniny we krwi wynoszący &gt;600 <math>\mu\text{mol/l}</math> (10 mg/dl).</li> <li>• Wykładnikiem efektywnego leczenia jest prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny pacjenta.</li> <li>• Utrzymanie leczenia dietetycznego zalecane jest przez całe życie. Na podstawie badań wykazano, że nieprzestrzeganie zaleceń żywieniowych przez dorosłych pacjentów może powodować wystąpienie zaburzeń neurologicznych cofających się po ponownym wprowadzeniu diety ograniczającej podaż fenylalaniny.</li> <li>• Zalecane jest regularne monitorowanie wybranych wskaźników biochemicznych we krwi pacjentów, takich jak: stężenie fenylalaniny, stężenie tyrozyny, stężenie białka całkowitego).</li> <li>• Rekomendowane jest leczenie dziewcząt i kobiet przez cały okres prokrecji ze względu na uszkadzające działanie wysokich stężeń fenylalaniny z krwi matki na rozwój płodu.</li> <li>• Zalecana jest identyfikacja kobiet z hiperfenylalaninemią urodzonych przed wprowadzeniem badań przesiewowych.</li> <li>• Zalecane jest określenie stężenia fenylalaniny we krwi u każdej kobiety wykazującej cechy opóźnienia rozwoju, u kobiet z obciążonym wywiadem ginekologiczno-położniczym oraz u tych, które urodziły dzieci z wadami wrodzonymi.</li> </ul>

Wytyczne praktyki klinicznej podsumowane w powyższej tabeli jednoznacznie wskazują, że podstawą leczenia fenylketonurii jest niskofenylalaninowa dieta eliminacyjna polegająca na kontrolowanym ograniczeniu podaży fenylalaniny z jednoczesnym pokryciem zapotrzebowania na wszystkie inne składniki odżywcze. Wdrożenie leczenia powinno nastąpić jak najszybciej, najlepiej do 10. dnia życia. Wytyczne europejskie opracowane pod auspicjami *European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders* i opublikowane w 2017 roku [12], jako górną granicę bezpiecznego stężenia fenylalaniny we krwi u chorych w wieku powyżej 12 lat skazują stężenie 600  $\mu\text{mol/l}$ , podczas gdy według wytycznych amerykańskich z 2014 roku [13], docelowy górny zakres stężeń fenylalaniny bez względu na wiek chorego wynosi 360  $\mu\text{mol/l}$ . Stężenie fenylalaniny we krwi wynoszące  $>360 \mu\text{mol/l}$ , zgodnie z wytycznymi *Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism* jest dopuszczalne w indywidualnych przypadkach u chorych w wieku powyżej 12 lat [14]. Według wytycznych polskich z 2001 roku [50], dopuszczalne, maksymalne stężenie fenylalaniny u pacjentów w wieku  $>12$  lat wynosi 720  $\mu\text{mol/l}$ , niemniej optymalnie nie powinno przekraczać wartości 600  $\mu\text{mol/l}$ . Wszystkie przytoczone wytyczne praktyki klinicznej pozostają zgodne odnośnie konieczności utrzymania stężenia fenylalaniny w zakresie 120-360  $\mu\text{mol/l}$  u dzieci do 12. roku życia.

## 2.8. ROKOWANIE

Fenylketonuria jest schorzeniem nieuleczalnym. Rokowanie w fenylketonurii uzależnione jest od wczesnego rozpoznania choroby oraz jak najszybszego wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego, polegającego na stosowaniu ubogofenylalaninowej diety eliminacyjnej. Utrzymanie odpowiednich stężeń fenylalaniny we krwi zapobiega uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego i umożliwia prawidłowy rozwój dziecka. Leczenie należy rozpocząć nie później niż w 10. dniu życia; przyjmuje się, że każde 4 tygodnie opóźnienia wprowadzenia diety eliminacyjnej powoduje spadek IQ o 4 punkty [12].

U dzieci z wykrytą chorobą w ramach obowiązkowych badań przesiewowych, u których wprowadzono odpowiednie leczenie już w okresie noworodkowym, obserwuje się prawidłowy rozwój psychiczny, fizyczny i społeczny, a także osiągnięcie oczekiwanej długości życia, porównywalnej do osób zdrowych [8], [9]. Niemniej, mimo, że dorośli chorzy na fenylketonurię z prawidłowo prowadzoną kontrolą choroby w dzieciństwie wykazują na ogół brak deficytu intelektualnego lub jest on niewielkiego stopnia, dokładniejsze badania psychometryczne u prawidłowo leczonych chorych wykazywały przypadki różnie nasilonych zaburzeń dotyczących m.in. myślenia abstrakcyjnego, rozwiązywania problemów, mowy ekspresyjnej lub płynności słownej, mimo że iloraz inteligencji mieścił się jeszcze w zakresie wartości prawidłowych. Ponadto, w porównaniu z populacją ogólną, chorzy z fenylketonurią klasyczną częściej doświadczają zaburzeń emocjonalnych, takich jak depresja, lęki, a także zachowań hiperaktywnych. W

przypadku chorych z nieleczoną łagodną hiperfenyloalaniem ryzyko zaburzeń neuropsychologicznych jest znikome [15], [18].

Nieprzestrzeganie diety przez chorych na fenylketonurię powoduje przekroczenie tolerowanego stężenia fenylalaniny i wystąpienie objawów klinicznych, takich jak: problemy z koncentracją, trudności w nauce, opóźniona szybkość reakcji, zaburzenia zachowania, a nawet powikłania neurologiczne [15], [18]. Zła kontrola metaboliczna i zaniedbania dietetyczne mogą prowadzić do rozwoju zmian patologicznych w istocie białej mózgu związanych z zaburzeniami mielinizacji, co uwidoczniło w badaniach metodą rezonansu magnetycznego. Zmiany te są potencjalnie odwracalne pod warunkiem jak najszybszego przywrócenia prawidłowego leczenia dietetycznego [18].

## **2.9. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA FENYLOKETONURIĘ**

Pierwsze badania, w których analizowano jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) u chorych z fenylketonurią wykazały brak istotnych odchyżeń w ocenie jakości życia względem ogólnej populacji, jakkolwiek w jednym badaniu raportowano niższą punktację w domenie funkcji poznawczych [12], [49]. Obserwacje te pozostają niejako w sprzeczności z raportowanym przez pacjentów i klinicystów obciążeniem związanym z koniecznością stosowania restrykcyjnej diety i jak podkreślono w publikacji [12] mogły one wynikać z zastosowania kwestionariuszy i skali dedykowanych do oceny jakości życia pacjentów z chorobami przewlekłymi, które nie uwzględniały specyficznych problemów, z jakimi borykają się chorzy na fenylketonurię. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym [49] przeprowadzonym ośrodkach klinicznych w 7 państwach (Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Hiszpanii, Turcji oraz Wielkiej Brytanii) do oceny jakości życia chorych na fenylketonurię w wieku >9 lat i stosujących leczenie dietetyczne, eliminacyjne lub/i farmakologiczne, jak i rodziców chorych dzieci zastosowano zarówno skale generyczne (m.in. *Pediatric Quality-of-Life Inventory* oraz *Medical Outcome Survey 36 item Short Form*), jak i nowo opracowaną skalę specyficzną dla fenylketonurii (PKU-QoL). Analiza kwestionariuszy opartych na skalach generycznych wypełnionych przez 305 chorych (92 dzieci, 110 młodzieży, 104 dorosłych) oraz 253 rodziców chorych dzieci, w każdej grupie wskazała na jakość życia porównywalną do populacji ogólnej. Z kolei, ocena jakości życia w skali PKU-QoL wskazała na negatywny wpływ choroby na jakość życia, szczególnie w domenie funkcjonowania emocjonalnego, w tym: uczucia niepokoju dotyczącego stężenia fenylalaniny we krwi, poczucia winy wynikającego z niewłaściwego stosowania się do restrykcji żywieniowych i przyjmowania suplementów białkozastępczych, obawy dotyczące stężenia fenylalaniny we krwi u chorych ciężarnych i niepewność co do prawidłowego rozwoju dziecka. Pacjenci z łagodnie/umiarkowanie nasiloną fenylketonurią oraz chorzy stosujący sapropterinę raportowali mniejszy wpływ

choroby i wynikających z niej ograniczeń żywieniowych na codzienne funkcjonowanie i stan emocjonalny [49].

Ponieważ dieta eliminacyjna w fenylketonurii istotnie odbiega od zbilansowanej diety standardowej, wielu pacjentów, obok trudności w akceptacji swojej choroby, ma problem z akceptacją restrykcji żywieniowych, a konieczność ich przestrzegania może stanowić dla nich duże obciążenie psychospołeczne. W takich przypadkach konieczna bywa pomoc psychologa, szczególnie u dzieci w okresie dorastania i dojrzewania w otoczeniu zdrowych rówieśników, niemniej najbardziej istotna jest odpowiednia postawa rodziców i innych członków rodziny [13], [15].

W Polsce przeprowadzono badanie dotyczące akceptacji choroby w grupie 218 pacjentów z klasyczną fenylketonurią w wieku od 10 do 35 lat leczonych w 9 specjalistycznych klinikach chorób metabolicznych [48]. Do oceny zastosowano skalę odpowiedzi Likerta. Wyniki badania wykazały, że 28,9% pacjentów nie akceptuje swojej choroby, a u chorych, którym z trudem przychodzi akceptacja diagnozy częściej obserwuje się negatywne postrzeganie swojej osoby na tle grupy rówieśniczej. Łącznie 36% chorych nie chce aby o chorobie wiedzieli ich znajomi, podczas gdy tylko 18% rodziców uważa, że rówieśnicy np. w szkole, nie powinni wiedzieć o chorobie dziecka. 42% rodziców chorych dzieci chciałoby mieć możliwość rozmowy z innymi rodzicami chorych dzieci, a tylko 13% ma potrzebę rozmowy z lekarzem. Spośród pacjentów z fenylketonurią, tylko 20% widzi potrzebę rozmowy o swojej kondycji psychicznej z lekarzem, a 8% dzieci, niezależnie od wieku, oraz 14% rodziców preferuje konsultacje z psychologiem.

Wyniki badania [48] wykazały, że akceptacja choroby ma zasadniczy wpływ na integrację społeczną i wskazały na potrzebę pokonywania barier komunikacyjnych między chorymi a ich zdrowymi rówieśnikami. Obserwowana zależność, że brak akceptacji diagnozy przez rodziców wpływał na brak akceptacji choroby przez dzieci, wskazuje na konieczność udzielania pomocy także rodzicom, w tym zarówno wsparcia psychologicznego, jak i poradnictwa oraz edukacji w zakresie odpowiedniego postępowania w chorobie.

## **2.10. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE**

Dzięki wprowadzeniu w Polsce od kilkadziesiąt lat obowiązkowych badań przesiewowych noworodków, przypadki ciężkiego upośledzenia umysłowego będącego skutkiem zaburzeń metabolizmu fenylalaniny, należą do przeszłości. Zastosowanie leczenia już od okresu noworodkowego umożliwia chorym prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny, stąd też efekt społeczny i korzyść ekonomiczna badań przesiewowych noworodków są nie do podważenia. Koszt wykrycia jednego dziecka chorego w badaniu przesiewowym odpowiada kosztom utrzymania osoby z niepełnosprawnością intelektualną w

specjalistycznym zakładzie opieki przez okres 2-3 lat. Badania przesiewowe ograniczają liczbę niepełnosprawnych pacjentów wymagających opieki od państwa, a także w znacznym stopniu zmniejszają koszt społeczny ponoszony przez rodziny chorych [8]. Jednocześnie należy pamiętać o chorych z ciężkim upośledzeniem umysłowym, którzy urodzili się przed wprowadzeniem badań przesiewowych, jak i chorych dotkniętych niepełnosprawnością intelektualną w stopniu lekkim/umiarkowanym, mimo zastosowanego leczenia.

Zgodnie z polskim ustawodawstwem, dziecko chore na fenylketonurię jest kwalifikowane jako osoba niepełnosprawna, ze względu na:

- trwale naruszoną sprawność układu enzymatycznego wątroby (niedobór hydroksylazy fenylalaniny, niepełnosprawność powstała od urodzenia). Leczenie pozwala zapobiec uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego, ale nie prowadzi do wyleczenia,
- konieczność stałego i codziennego współdziałania opiekuna w procesie leczenia, rehabilitacji i edukacji,
- ograniczoną możliwość samodzielnej egzystencji, uzasadniającą konieczność stałej opieki lub pomocy innej osoby.

Potrzeba takiej opieki i nadzoru wynika ze specyfiki stosowanego leczenia dietetycznego, opartego na konsekwentnym stosowaniu produktów białkozastępczych kilka razy dziennie w odpowiednich proporcjach wagowych, spożywaniu wyłącznie dozwolonych produktów żywieniowych i jednocześnie zapewnienie dobowego zapotrzebowania na fenylalaninę, białko, tłuszcze, węglowodany oraz energię, co wymaga dokładnego odważania i obliczania spożywanych produktów [47].

Ze względu na konieczność stosowania restrykcyjnej diety przez całe życie, rozpoznanie fenylketonurii wymaga dobrego przygotowania merytorycznego chorych dzieci i ich rodziców, ale także wymaga modyfikacji przyzwyczajeń żywieniowych wszystkich członków rodziny, co wiąże się z wieloma trudnościami. W polskim badaniu [15] z 2018 roku, analizowano najczęstsze problemy, z jakimi spotykają się chorzy i ich rodziny przy realizacji diety ubogofenylalaninowej. Uwzględniono w nim 63 pacjentów z fenylketonurią pozostających pod opieką jednej z poradni zaburzeń metabolicznych, w wieku od 3 miesięcy do 44 lat; w tym dzieci i młodzież do 18 roku życia stanowili 70% ankietowanych, a dorośli – 30%. Do raportowanych problemów należały:

- wysokie koszty żywności niskobiałkowej (73%),
- niedobry smak białkozastępczych preparatów bezfenylalaninowych (43%),
- wyliczanie zawartości fenylalaniny w produktach spożywczych (36,5%),
- czasochłonność przygotowywania posiłków i odważania produktów (32%) [15].



Wydatki związane z zakupem żywności niskobiałkowej stanowiły problem u największego odsetka chorych. W innym polskim badaniu [16], również opublikowanym w 2018 roku, porównywano modelowe jadłospisy dobowe oraz ich koszty u dzieci z fenylketonurią względem standardowej diety stosowanej u zdrowych rówieśników (w wieku 3, 10 i 17 lat). Wyniki analizy wskazały, że jadłospis dla dzieci z fenylketonurią oparty na specjalistycznej żywności niskobiałkowej był średnio droższy o 41,49% od jadłospisu ich zdrowych rówieśników. Wyższy koszt diety ubogofenylalaninowej w porównaniu z normalną, zbilansowaną dietą związany jest z koniecznością zapewnienia odpowiedniej podaży energii i akceptowalnego urozmaicenia codziennego jadłospisu. Realizacja zapotrzebowania energetycznego organizmu bez przekroczenia dozwolonej ilości fenylalaniny lub nadmiernej podaży tłuszczów i węglowodanów nie byłaby możliwa w przypadku stosowania konwencjonalnej diety. Obserwowane wyniki wskazują, że przestrzeganie restrykcji żywieniowych w fenylketonurii, zapewniających utrzymanie prawidłowego stężenia fenylalaniny we krwi i brak objawów klinicznych choroby, powoduje odczuwalne obciążenie finansowe chorych i ich rodzin [16]. Dodatkowo, w związku opieką nad chorym dzieckiem, koniecznością przygotowywania posiłków lub nadzoru nad ich przyjmowaniem przez dziecko, pojawia się problem utraty części dochodów w wyniku ograniczenia czasu pracy zarobkowej lub całkowitej rezygnacji z pracy przez jednego z rodziców.

Kolejne obciążenie finansowe rodzin chorych na fenylketonurię wynika z konieczności częstego oznaczania stężenia fenylalaniny we krwi, szczególnie u małych dzieci, co wiąże się z licznymi wizytami kontrolnymi w przychodniach, jak i konsultacjami w specjalistycznych poradniach, często znacznie oddalonych od miejsca zamieszkania [13].

Jednocześnie, należy pamiętać, że prawidłowa kontrola metaboliczna i utrzymanie docelowego zakresu stężeń fenylalaniny we krwi w wyniku rygorystycznego przestrzegania zaleceń dietetycznych wiąże się z ekonomicznymi korzyściami dla służby zdrowia, jak i korzyściami społecznymi [13].

### **2.11. FENYLOKETONURIA JAKO CHOROBA RZADKA**

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [32]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w Zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba rzadka występuje z częstością  $\leq 5$  przypadków na 10 000 osób [33].

W oparciu o szacunkową częstość występowania fenylketonurii w Polsce tj. 1-7000 do 1:8000 żywych urodzeń, analizowane schorzenie spełnia kryteria choroby rzadkiej.

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 8000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej. W Polsce liczbę chorych szacuje się na 2,5-3 miliony. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale wśród nich występują także nietypowe nowotwory i choroby autoimmunologiczne, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [32], [33].

Ze względu na podłoże genetyczne, rozpoznawanie we wczesnych etapach życia, przewlekły i nasilony charakter objawów lub trwałe ubytki zdrowia, brak różnorodnych i skutecznych metod terapii, jak i relatywnie wysoką śmiertelność wśród chorych, choroby rzadkie i ultraradkie są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [32].

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- PKU Motion® 10 Tropical - płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/70 ml, 30 torebek po 70 ml (GIS-ŻP-ŻP-4230-00266/BR/18; EAN: 8008698021286),
- PKU Motion® 20 Tropical - płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml (GIS-ŻP-ŻS-4230-00267/BR/18; EAN: 8008698015476),
- PKU Motion® 10 Red Fruits - płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/70 ml, 30 torebek po 70 ml (GIS-ŻP-ŻS-4230-00253/BR/18; EAN: 8008698021323),
- PKU Motion® 20 Red Fruits - płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml (GIS-ŻP-ŻS-4230-00258/BR/18; EAN: 8008698021309),
- PKU Motion® 20 Yellow Fruits - płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/140 ml, 30 torebek po 140 ml (GIS-ŻP-ŻS-4230-00258/BR/18; EAN: 8008698024331),

porcjowany, w płynie, gotowy do spożycia, stanowiący dietę eliminacyjną do stosowania w fenylketonurii.

PKU Motion® to seria gotowych do spożycia produktów białkozastępczych przeznaczonych do postępowania dietetycznego w potwierdzonej fenylketonurii lub hiperfenylalaninemii u dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży i dorosłych (wnioskowane wskazanie obejmuje tylko fenylketonurię), które zawierają zbilansowaną mieszaninę egzogennych i endogennych L-aminokwasów bez fenylalaniny, węglowodany, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe, wzbogacone o L-karnitynę i cholinę, bez tłuszczów. Produkty zawierają cukry i substancję słodzącą – sukralozę, a także soki owocowe z

koncentratów poprawiające smak i zwiększające akceptowalność preparatu. Nie zawierają konserwantów.

Produkty PKU Motion® dostępne są w formie płynu gotowego do spożycia, w porcjowanych saszetkach o pojemności 70 ml oraz 140 ml zawierających odpowiednio 10 gram oraz 20 gram równoważnika białka. Opakowanie zbiorcze zawiera 30 saszetek i dostępne jest w 3 wariantach smakowych do wyboru tj.:

- tropikalnym (PKU Motion® 10 Tropical, PKU Motion® 20 Tropical – każda saszетка zawiera, odpowiednio 10 lub 20 g równoważnika białka oraz 44% soku z koncentratów; brzoskwiniowego, papai, jabłkowego),
- czerwonych owoców (PKU Motion® 10 Red Fruits, PKU Motion® 20 Red Fruits – każda saszетка zawiera, odpowiednio 10 lub 20 g równoważnika białka oraz 41,5% soku z koncentratów; winogronowego, truskawkowego, wiśniowego),
- żółtych owoców (PKU Motion® 20 Yellow Fruits – każda saszетка zawiera 20 g równoważnika białka oraz 36,5% soku z koncentratów; jabłkowego, cytrynowego).

W poniższej tabelach przedstawiono skład produktów PKU Motion®, na podstawie dostępnych broszur informacyjnych [27], [28], [29].

**Tabela 8. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion.**

Preparat	Skład
<b>PKU Motion® Tropical [27]</b>	woda, 33,5% sok brzoskwiniowy z koncentratu, 5,6% sok papai z koncentratu, 4,8% sok jabłkowy z koncentratu, L-tyrozyna, L-glutamina, kwas L-glutaminowy, L-prolina, L-arginino-L-asparaginin, L-seryna, L-treonina, fosforan dwuwapniowy, L-lizyno-L-asparaginin, L-leucyna, Glicyna, L-lizyno-L-glutaminian, L-walina, L-alanina, naturalny aromat (owoców tropikalnych), cytrynian trójwapniowy, L-histydyna, L-cystyna, cytrynian trójpotasowy, L-metionina, węglan magnezu, emulgatory: mono- i diglicerydy roślinnych kwasów tłuszczowych, L-tryptofan, ekstrakt z krokosza barwierskiego, dwuwinian choline, kwas cytrynowy, kwas winowy, zagęszczacz: guma ksantanowa, L-winian-L-karnityny, substancja słodząca: sukraloza, fosforan potasu, kwas askorbinowy, siarczan żelaza, siarczan cynku, barwnik: beta karoten, niacynamid, DL-alfa tokoferol, siarczan manganu, kwas pantotenowy, siarczan miedzi, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, tiamina, palmitynian retinylu, octan retinylu, kwas foliowy, jodek potasu, chlorek chromu, molibdenian sodu, selenian sodu, biotylna, filochinon, cholekalcyferol, cyjanokobalamina
<b>PKU Motion® Red Fruits [28]</b>	woda, 23% sok winogronowy z koncentratu, 12% sok truskawkowy z koncentratu, 6,5% sok wiśniowy z koncentratu, L-tyrozyna, L-glutamina, kwas L-glutaminowy, L-prolina, L-arginino-L-asparaginin, L-seryna, L-treonina, fosforan dwuwapniowy, L-lizyno-L-asparaginin, L-leucyna, Glicyna, L-lizyno-L-glutaminian, L-walina, L-alanina, naturalny aromat (owoców czerwonych), cytrynian trójwapniowy, L-histydyna, L-cystyna, cytrynian trójpotasowy, L-metionina, węglan magnezu, emulgatory: mono- i diglicerydy roślinnych kwasów tłuszczowych, L-tryptofan, ekstrakt z krokosza barwierskiego, dwuwinian choline, kwas cytrynowy, kwas winowy, zagęszczacz: guma ksantanowa, L-winian-L-karnityny, substancja słodząca: sukraloza, fosforan potasu, kwas askorbinowy, siarczan żelaza, siarczan cynku, barwnik: beta karoten, niacynamid, DL-alfa tokoferol, siarczan manganu, kwas pantotenowy, siarczan miedzi, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny,

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



	tiamina, palmitynian retinylu, octan retinylu, kwas foliowy, jodek potasu, chlorek chromu, molibdenian sodu, selenian sodu, biotyna, filochinon, cholekalcyferol, cyjanokobalamina
<b>PKU Motion® Yellow Fruits [29]</b>	woda, 28,5% sok jabłkowy z koncentratu, 8% sok cytrynowy z koncentratu, L-tyrozyna, L-glutamina, kwas L-glutaminowy, L-prolina, L-arginino-L-asparaginian, L-seryna, L-treonina, fosforan dwuwapniowy, L-lizyno-L-asparaginian, L-leucyna, Glicyna, L-lizyno-L-glutaminian, L-walina, L-alanina, naturalny aromat (cytrynowy), cytrynian trójwapniowy, L-histydyna, L-cystyna, cytrynian trójpotasowy, L-metionina, węglan magnezu, emulgatory: mono- i diglicerydy roślinnych kwasów tłuszczowych, L-tryptofan, ekstrakt z krokosza barwierskiego, dwuwiniol cholinowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, zagęszczacz: guma ksantanowa, L-winian-L-karnityny, substancja słodząca: sukraloza, fosforan potasu, kwas askorbinowy, siarczan żelaza, siarczan cynku, barwnik: beta karoten, niacynamid, DL-alfa tokoferol, siarczan manganu, kwas pantotenowy, siarczan miedzi, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, tiamina, palmitynian retinylu, octan retinylu, kwas foliowy, jodek potasu, chlorek chromu, molibdenian sodu, selenian sodu, biotyna, filochinon, cholekalcyferol, cyjanokobalamina

Poniżej zestawiono poszczególne składniki odżywcze w porcji PKU Motion w przeliczeniu na 100 ml oraz porcję, którą stanowi saszetka o objętości 70 ml lub saszetka o objętości 140 ml.

**Tabela 9. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion® [27], [28], [29], [51], [52], [53], [54], [55].**

Składniki odżywcze	Jednostka	PKU Motion		
		100 ml	70 ml (porcja)	140 ml (porcja)
<b>Energia</b>	kJ (kcal)	323 (76)*	230 (54)*	459 (108)*
		337 (79)^	236 (56)^	471 (111)^
		317 (75)#		444 (105)#
<b>Tłuszcze</b>	g	0	0	0
<b>- w tym nasycone</b>	g	0	0	0
<b>Węglowodany</b>	g	5,0*	3,5*	7,0*
		5,5^	3,9^	7,7^
		3,7#		5,2#
<b>- w tym cukry</b>	g	3,3*	2,3*	4,6*
		4,9^	3,4^	6,9^
		3,0#		4,2#
<b>Błonnik</b>	g	0	0	0
<b>Równoważnik białka</b>	g	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>20</b>
<b>Sól</b>	g	0,08	0,06	0,11
<b>Sód</b>	mg	30	20	40
<b>Aminokwasy</b>				
<b>L-alanina</b>	g	0,83	0,58	1,16
<b>L-arginina</b>	g	0,76	0,53	1,06
<b>Kwas L-asparaginowy</b>	g	1,12	0,78	1,57
<b>L-cysteina</b>	g	0,35	0,25	0,49
<b>L-histydyna</b>	g	0,36	0,25	0,50
<b>Kwas L-glutaminowy</b>	g	2,25	1,58	3,15
<b>L-glutamina</b>	g	0	0	0
<b>Glicyna</b>	g	1,02	0,71	1,43
<b>L-izoleucyna</b>	g	0,74	0,52	1,04
<b>L-leucyna</b>	g	1,13	0,79	1,58
<b>L-lizyna</b>	g	1,02	0,71	1,43
<b>L-metionina</b>	g	0,23	0,16	0,32
<b>L-fenylalanina</b>	mg	<5 <sup>a</sup>	<5 <sup>a</sup>	<5 <sup>a</sup>
<b>L-prolina</b>	g	1,68	1,18	2,35
<b>L-treonina</b>	g	1,17	0,82	1,64

<b>L-tryptofan</b>	g	0,23	0,16	0,32
<b>L-tyrozyna</b>	g	1,83	1,28	2,56
<b>L-walina</b>	g	0,85	0,60	1,19
<b>L- seryna</b>	g	1,27	0,89	1,78
<b>Witaminy</b>				
<b>Witamina A</b>	µg	199 200 <sup>#</sup>	139	279 280 <sup>#</sup>
<b>Witamina D</b>	µg	6,00 5,96 <sup>#</sup>	4,20	8,40 8,34 <sup>#</sup>
<b>Witamina E</b>	mg	4,00 3,76 <sup>#</sup>	2,80	5,60 5,26 <sup>#</sup>
<b>Witamina K</b>	µg	12	8,40	17
<b>Witamina C</b>	mg	19	13	27 26 <sup>#</sup>
<b>Tiamina</b>	mg	0,40 0,45 <sup>#</sup>	0,28	0,56 0,63 <sup>#</sup>
<b>Ryboflawina</b>	mg	0,60	0,42	0,84
<b>Niacyna</b>	mg	5,00 4,99 <sup>#</sup>	3,50	7,00 6,99 <sup>#</sup>
<b>Witamina B6</b>	mg	0,60	0,42	0,84
<b>Kwas foliowy</b>	µg	88	62	123
<b>Witamina B12</b>	µg	1,00 1,19 <sup>#</sup>	0,70	1,40 1,67 <sup>#</sup>
<b>Biotyna</b>	µg	15	11	21
<b>Kwas pantotenowy</b>	mg	2,00 1,88 <sup>#</sup>	1,40	2,80 2,63 <sup>#</sup>
<b>Składniki mineralne</b>				
<b>Potas</b>	mg	172* <sup>^</sup> (10)/ 225* 172 <sup>^</sup> (20) 154 <sup>#</sup>	120* <sup>^</sup>	315* 241 <sup>^</sup> 216 <sup>#</sup>
<b>Wapń</b>	mg	352	246	493
<b>Fosfor</b>	mg	280 273 <sup>#</sup>	196	392 382 <sup>#</sup>
<b>Magnez</b>	mg	90 87 <sup>#</sup>	63	126 122 <sup>#</sup>
<b>Pierwiastki śladowe</b>				
<b>Żelazo</b>	mg	5,00 4,60 <sup>#</sup>	3,5	7,00 6,44 <sup>#</sup>
<b>Cynk</b>	mg	3,00 3,40 <sup>#</sup>	2,10	4,20 4,76 <sup>#</sup>
<b>Miedź</b>	mg	0,40 0,42 <sup>#</sup>	0,28	0,56 0,59 <sup>#</sup>
<b>Mangan</b>	mg	0,80	0,56	1,12
<b>Selen</b>	µg	15	11	21
<b>Chrom</b>	µg	12	8	17
<b>Molibden</b>	µg	23	16	32
<b>Jod</b>	µg	67	47	94
<b>Inne</b>				
<b>L-karnityna</b>	mg	23	16	32
<b>Cholina</b>	mg	140	98	196
<b>Osmolarność</b>	mOsm/kg	1656* 1880 <sup>^</sup> 1724 <sup>#</sup>	-	-

<sup>a</sup> może zawierać śladowe ilości fenyloalaniny (<5mg/100ml) pochodzące z koncentratu soku owocowego.

\* PKU Motion *Tropical*.

<sup>^</sup> PKU Motion *Red Fruits*.

<sup>#</sup> PKU Motion *Yellow Fruits*.

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



Płynna forma preparatu gotowego do spożycia bezpośrednio z saszetki zapewnia wygodne oraz szybkie przyjęcie zbilansowanej diety eliminacyjnej w sytuacji kiedy przygotowanie posiłku lub sporządzenie innych bezfenyloalaninowe i niskofenyloalaninowe środka spożywczego jest utrudnione.

Produktu nie należy traktować jako jedyne źródła pożywienia.

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (dieta eliminacyjna PKU Motion®) stosowanej w leczeniu fenylketonurii, brano pod uwagę: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### **4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 roku [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłami informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Zgodnie z wytycznymi, obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu fenylketonurii jest przede wszystkim dieta eliminacyjna, której podstawą są białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe, stanowiące klasę diet syntetycznych. Najbardziej restrykcyjne zalecenia dotyczą wieku wczesnodziecięcego, co jest związane z intensywnym rozwojem mózgu i całego układu nerwowego.

Wśród metod leczenia chorych na fenylketonurię wytyczne wskazują także na nowe terapie, z wykorzystaniem: dużych, neutralnych aminokwasów (LNAA), które hamują m.in. transport fenylalaniny przez barierę krew-mózg, glikomakropeptydu (GMP) pochodzącego z serwatki i będącego naturalnie występującym białkiem o wysokiej dostępności biologicznej i śladowej zawartości fenylalaniny, a także

sapropteryny (Kuvan®), która u niektórych chorych z deficytem hydroksylazy fenyloalaniny, zazwyczaj z łagodnymi postaciami PKU, może zwiększać zdolność przemiany fenyloalaniny w tyrozynę, co prowadzi do obniżenia stężenia Phe we krwi [13]. Powyższe opcje terapeutyczne nie są jeszcze powszechnie stosowane w Polsce, jak i nie podlegają aktualnie refundacji ze środków publicznych.

W Polsce, u chorych na fenyloketonurię, w ramach listy A2 Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4], tj. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowane są obecnie wyłącznie syntetyczne diety eliminacyjne do stosowania w fenyloketonurii, które dostępne są z odpłatnością ryczałtową.

Na podstawie powyższych danych zdecydowano, że potencjalnymi komparatorami dla produktu PKU Motion® w zdefiniowanej populacji docelowej będą białkozastępcze preparaty nisko- lub bezfenyloalaninowe stosowane w ramach diety eliminacyjnej stanowiące klasę diet syntetycznych.

Aktualnie, w ramach diety eliminacyjnej w fenyloketonurii, zgodnie z Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r. [4], refundowane są następujące produkty:

**Tabela 10. Refundowane diety eliminacyjne w fenyloketonurii (kod EAN) [4].**

<b>Grupa limitowa 216.1. Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla niemowląt</b>
Milupa PKU 1, proszek 500 g (5016533644418)
<b>Grupa limitowa 216.2. Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci</b>
Phenyl-Free 1, proszek do sporządzania roztworu 454 g (0300875102138)
<b>Grupa limitowa 216.3. Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla niemowląt</b>
Milupa PKU 1 Mix, proszek 450 g (4008976340270)
<b>Grupa limitowa 216.4. Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii nieskondensowana, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi i prebiotykami - przeznaczona dla niemowląt i jako uzupełnienie diety u dzieci do 3 r.ż.</b>
XP Analog LCP, proszek do sporządzania roztworu doustnego 400 g (5016533644456)
<b>Grupa limitowa 216.5. Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 15 r.ż.</b>
Milupa PKU 3 Advanta, proszek 500 g (5016533644449)
<b>Grupa limitowa 216.6. Diety eliminacyjne w fenyloketonurii porcjowane, w postaci tabletek powlekanych - przeznaczone dla pacjentów powyżej 15 r.ż.</b>
Milupa PKU 3, tabl. powl. 600 szt. (60x 10 szt.) (4008976340331)
<b>Grupa limitowa 216.8. Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii skondensowana - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.</b>
Milupa PKU 2 Prima, proszek 500 g (5016533644425)
<b>Grupa limitowa 216.9. Diety eliminacyjne w fenyloketonurii nieskondensowane, porcjowane - przeznaczone dla dzieci w wieku od 1 do 10 r.ż.</b>



Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



PKU Anamix junior (o smaku czekoladowym), proszek 1080 g (30 sasz.po 36g) (5016533648225)
PKU Anamix junior (o smaku neutralnym), proszek 1080 g (30 sasz.po 36g) (5016533648263)
PKU Anamix junior (o smaku owoców leśnych), proszek 1080 g (30 sasz.po 36g) (5016533648201)
PKU Anamix junior (o smaku pomarańczowym), proszek 1080 g (30 sasz.po 36g) (5016533648249)
PKU Anamix junior (o smaku waniliowym), proszek 1080 g (30 sasz.po 36g) (5016533648287)
<b>Grupa limitowa 216.10. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii zawierająca wszystkie składniki odżywcze, z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi - przeznaczona dla dzieci po ukończeniu 1 r.ż.</b>
Milupa PKU 2 Mix, proszek 400 g (4008976340287)
<b>Grupa limitowa 216.11. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>
Milupa PKU 2 Secunda, proszek 500 g (5016533644432)
<b>Grupa limitowa 216.12. Diety eliminacyjne w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż</b>
Milupa PKU 2 Shake choco, proszek 500 g (10 sasz. x 50g) (4008976599234)
Milupa PKU 2 Shake truskawkowy, proszek 500 g (10 sasz. x 50g) (4008976599227)
<b>Grupa limitowa 216.13. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - przeznaczona dla dzieci i dorosłych</b>
Phenyl-Free 2, proszek do sporządzania roztworu 454 g (0300875100066)
<b>Grupa limitowa 216.14. Diety eliminacyjne w fenylketonurii skondensowane, porcjowane - przeznaczone dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>
Lophlex o smaku neutralnym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 834 g (30 x27,8 g) (5016533630992)
Lophlex o smaku owoców leśnych, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 834 g (30 x27,8 g) (5016533630978)
Lophlex o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 834 g (30 x27,8 g) (5016533630985)
<b>Grupa limitowa 216.15. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii z dodatkowymi składnikami energetycznymi (tłuszcze i węglowodany), porcjowana, w płynie - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż.</b>
Easiphen o smaku owoców leśnych, płyn doustny 18 x 250 ml (4500 ml) (5016533625929)
<b>Grupa limitowa 216.16. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii – przeznaczona dla dzieci i dorosłych, w tym dla kobiet w ciąży</b>
Phenyl-Free 2HP, proszek do sporządzania roztworu 454 g (0300875100127)
<b>Grupa limitowa 216.17. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii, porcjowana - przeznaczona dla pacjentów powyżej 8 r.ż., w tym dla kobiet w ciąży</b>
XP Maxamum o smaku pomarańczowym, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 1500 g (30x 50 g) (5016533620368)
<b>Grupa limitowa 216.18. Diety eliminacyjne w fenylketonurii przeznaczone dostosowania u kobiet w okresie prekoncepcji, podczas ciąży oraz w okresie laktacji</b>
Milupa PKU 3 Tempora, proszek do sporządzania roztworu doustnego 450 g (10 x45g) (4008976340294)
<b>Grupa limitowa 216.19. Diety eliminacyjne w fenylketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży</b>
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 125 ml, 3750 ml (30 x 125ml) (5016533647686)
PKU Lophlex LQ (Berries), płyn doustny, 62,5 ml, 3750 ml (60 x 62,5ml) (5016533647693)
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 125 ml, 3750 ml (30 x 125ml) (5016533647747)
PKU Lophlex LQ (Citrus), płyn doustny, 62,5 ml, 3750 ml (60 x 62,5ml) (5016533647754)
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 125 ml, 3750 ml (30 x 125ml) (5016533647716)
PKU Lophlex LQ (Orange), płyn doustny, 62,5 ml, 3750 ml (60 x 62,5ml) (5016533647723)
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 125 ml, 3750 ml (30 x 125ml) (5016533647778)
PKU Lophlex LQ (Tropical), płyn doustny, 62,5 ml, 3750 ml (60 x 62,5ml) (5016533647785)

**Grupa limitowa 216.20. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży**

PKU Cooler 10 Orange, płyn, 10/87 g białka/ml, 30 torebek po 87 ml (5060014051370)  
 PKU Cooler 10 Purple, płyn, 10/87 g białka/ml, 30 torebek po 87 ml (5060014051387)  
 PKU Cooler 10 Red, płyn, 10/87 g białka/ml, 30 torebek po 87 ml (5060014051363)  
 PKU Cooler 10 White, płyn, 10/87 g białka/ml, 30 torebek po 87 ml (5060014051394)  
 PKU Cooler 10 Yellow, płyn, 10/87 g białka/ml, 30 torebek po 87 ml (5060385941485)  
 PKU Cooler 15 Orange, płyn, 15/130 g białka/ml, 30 torebek po 130 ml (5060014051424)  
 PKU Cooler 15 Purple, płyn, 15/130 g białka/ml, 30 torebek po 130 ml (5060014051431)  
 PKU Cooler 15 Red, płyn, 15/130 g białka/ml, 30 torebek po 130 ml (5060014051417)  
 PKU Cooler 15 White, płyn, 15/130 g białka/ml, 30 torebek po 130 ml (5060014051479)  
 PKU Cooler 15 Yellow, płyn, 15/130 g białka/ml, 30 torebek po 130 ml (5060385941492)  
 PKU Cooler 20 Orange, płyn, 20/174 g białka/ml, 30 torebek po 174 ml (5060014051547)  
 PKU Cooler 20 Purple, płyn, 20/174 g białka/ml, 30 torebek po 174 ml (5060014051554)  
 PKU Cooler 20 Red, płyn, 20/174 g białka/ml, 30 torebek po 174 ml (5060014051530)  
 PKU Cooler 20 White, płyn, 20/174 g białka/ml, 30 torebek po 174 ml (5060014051684)  
 PKU Cooler 20 Yellow, płyn, 15/130 g białka/ml, 30 torebek po 130 ml (5060385941508)

**Grupa limitowa 216.21. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży**

PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15/25 g białka/g, 30 saszetek po 25 g (5060014051745)  
 PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15/25 g białka/g, 30 saszetek po 25 g (5060014051585)  
 PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15/25 g białka/g, 30 saszetek po 25 g (5060014051752)  
 PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15/25 g białka/g, 30 saszetek po 25 g (5060014051738)  
 PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20/34 g białka/g, 30 saszetek po 34 g (5060014051776)  
 PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20/34 g białka/g, 30 saszetek po 34 g (5060014051639)  
 PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20/34 g białka/g, 30 saszetek po 34 g (5060014051783)  
 PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20/34 g białka/g, 30 saszetek po 34 g (5060014051769)

**Grupa limitowa 216.22. Dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 m-ca ż. do 10 r.ż.**

PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10/24 g białka/g, 30 saszetek po 24 g (5060014051455)  
 PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10/24 g białka/g, 30 saszetek po 24 g (5060014051448)  
 PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10/24 g białka/g, 30 saszetek po 24 g (5060014051462)

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27 czerwca 2019 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4], we wskazaniu: fenylketonuria, ze środków publicznych w Polsce refundowane są diety eliminacyjne przeznaczone do stosowania u niemowląt oraz dzieci poniżej 3 r.ż:

- Milupa PKU® 1, Milupa PKU® 1 Mix, XP Analog LCP®.

Ponieważ ww. preparaty finansowane są ze środków publicznych w innej populacji niż wnioskowana (którą stanowią chorzy powyżej 3 r.ż.), nie będą one stanowić odpowiednich komparatorów dla ocenianej interwencji (PKU Motion®).

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



Wstępnie wykluczono także dietę eliminacyjną Phenyl-Free® 1, przeznaczoną do stosowania u niemowląt i małych dzieci tj. w grupach chorych w całości niezawierających się w populacji docelowej.

Pozostałe diety eliminacyjne, za wyjątkiem,

- Easiphen®, PKU Lophlex LQ®, PKU Cooler®, mają postać proszku do sporządzania roztworu/ zawiesiny doustnej lub tabletek powlekanych, jak w przypadku produktu Milupa PKU® 3, a inną formę (postać) niż interwencja wnioskowana, tj. PKU Motion®.

Produkty takie jak: Easiphen®, PKU Lophlex LQ®, PKU Cooler® stanowią **diety eliminacyjne w płynie, porcjowane, gotowe do spożycia**, a więc występują w postaci analogicznej jak interwencja wnioskowana tj. PKU Motion®.

Jednocześnie produkty PKU Lophlex LQ® oraz PKU Cooler® występują w woreczkach/torebkach o różnych rozmiarach, będących pojedynczą porcją diety gotową do spożycia i zawierających następujące ilości białka:

- PKU Lophlex LQ® w pojedynczej porcji o objętości 62,5 ml zawiera 10 g równoważnika białka,
- PKU Lophlex LQ® w pojedynczej porcji o objętości 125 ml zawiera 20 g równoważnika białka,
- PKU Cooler® 10 w pojedynczej porcji o objętości 87 ml zawiera 10 g równoważnika białka,
- PKU Cooler® 15 w pojedynczej porcji o objętości 130 ml zawiera 15 g równoważnika białka,
- PKU Cooler® 20 w pojedynczej porcji o objętości 174 ml zawiera 20 g równoważnika białka [30], [31].

Wartości te pozostają stałe, niezależnie od wariantu smakowego danego produktu.

Ilości równoważnika białka w pojedynczych porcjach produktów z serii PKU Lophlex QL®, jak i PKU Cooler® 10 oraz PKU Cooler® 20 są takie same jak zawartość białka w pojedynczych porcjach produktu PKU Motion® 10 oraz PKU Motion® 20 (odpowiednio: saszetka o objętości 70 ml zawiera 10 g równoważnika białka, a saszetka o objętości 140 ml zawiera 20 g równoważnika białka; opakowanie zbiorcze zawiera 30 saszetek). Uznano także, że produkt PKU Cooler® 15 zawierający 15 g równoważnika białka w saszetce o pojemności 130 ml (pojedyncza porcja) również będzie rozpatrywany jako potencjalny komparator dla PKU Motion®.

Opakowania zbiorcze diety PKU Lophlex QL® zawierają 30 woreczków po 125 ml lub 60 woreczków po 62,5 ml. Opakowanie zbiorcze diety PKU Cooler® 10 zawiera 30 saszetek po 87 ml, PKU Cooler® 15 zawiera 30 saszetek po 130 ml, a PKU Cooler® 20 – 30 saszetek po 174 ml.

Produkt Easyphen® dostępny jest w kartoniku o objętości 250 ml, który stanowi pojedynczą porcję diety i zawiera 16,8 g równoważnika białka (opakowanie zbiorcze – 18 kartoników). Ze względu na różną zawartość białka/porcję, jak i wzbogacony skład o dodatkowe składniki energetyczne oraz wskazanie

do stosowania u chorych powyżej 8 r.ż., oceniono, że preparat ten również nie będzie odpowiednim komparatorem dla PKU Motion®.

Podsumowując, z grupy dostępnych na rynku i refundowanych diet eliminacyjnych do stosowania w fenyloketonurii, za najbardziej odpowiednie komparatory dla produktów serii PKU Motion® (PKU Motion® 10 Tropical, PKU Motion® 10 Red Fruits, PKU Motion® 20 Tropical, PKU Motion® 20 Red Fruits, PKU Motion® 20 Yellow Fruits) uznano:

- produkty z serii PKU Lophlex QL® (PKU Lophlex LQ 10 Berries, PKU Lophlex LQ 10 Citrus, PKU Lophlex 10 LQ Orange, PKU Lophlex LQ 10 Tropical, PKU Lophlex LQ 20 Berries, PKU Lophlex LQ 20 Citrus, PKU Lophlex LQ 20 Orange, PKU Lophlex LQ 20 Tropical), przeznaczone dla dzieci od 4. roku życia i dorosłych, w tym kobiet w ciąży;
- produkty z serii PKU Cooler® (PKU Cooler 10 Orange, PKU Cooler 10 Purple, PKU Cooler 10 Red, PKU Cooler 10 White, PKU Cooler 10 Yellow, PKU Cooler 15 Orange, PKU Cooler 15 Purple, PKU Cooler 15 Red, PKU Cooler 15 White, PKU Cooler 15 Yellow, PKU Cooler 20 Orange, PKU Cooler 20 Purple, PKU Cooler 20 Red, PKU Cooler 20 White, PKU Cooler 20 Yellow), przeznaczone dla dzieci od 3. roku życia, młodzieży i dorosłych, w tym kobiet w ciąży.

Należy podkreślić, że produkty PKU Lophlex LQ® oraz PKU Cooler® będące środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, ze względu na różnice w proporcjach składników odżywczych nie są zamiennikami (odpowiednikami) w myśl ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wartości odżywcze diety eliminacyjnej PKU Lophlex LQ® oraz PKU Cooler® na podstawie dostępnych broszur informacyjnych, zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Wartość odżywcza środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Lophlex LQ® oraz PKU Cooler® [30], [31].**

Składniki	Jednostka	PKU Lophlex LQ®			PKU Cooler®			
		100 ml	62,5 ml (porcja)	125 ml (porcja)	100 ml	87 ml (porcja)	130 ml (porcja)	174 ml (porcja)
<b>Energia</b>	kJ (kcal)	407 (96) <sup>1</sup> 406 (96) <sup>2</sup>	254 (60) <sup>1</sup>	509 (120) <sup>1</sup> 508 (120) <sup>2</sup>	316 (75)	274 (62)	410 (97)	549 (130)
<b>Tłuszcze</b>	g	0,35	0,22	0,44	0,9	0,8	1,2	1,6
<b>- w tym nasycone</b>	g	0,08	0,05	0,10	0,2	0,2	0,3	0,3
<b>- w tym DHA</b>	mg	120	75	150	77	67	100	134
<b>Węglowodany</b>	g	7,0	4,4	8,8	5,1	4,4	6,6	8,9
<b>- w tym cukry</b>	g	7,0 <sup>3</sup> 3,1 <sup>2</sup> 4,9 <sup>4</sup>	4,4 <sup>3</sup> 1,9 <sup>2</sup> 3,1 <sup>4</sup>	8,8 <sup>3</sup> 3,9 <sup>2</sup> 6,1 <sup>4</sup>	3,4	3,0	4,4	5,9
<b>Błonnik</b>	g	0,40 <sup>1</sup> 0,29 <sup>2</sup>	0,25 <sup>1</sup> 0,20 <sup>2</sup>	0,50 <sup>1</sup> 0,40 <sup>2</sup>	0	0	0	0

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



Równoważnik białka	g	16,0	10	20	11,5	10	15	20
Sól	g	<0,05	<0,03	<0,06	0,16	0,13	0,20	0,26
Sód	mg	<20,0	<15,0	<25,0	60	52	78	104
Chlorki	mg	<20,0	<15,0	<25,0	80	70	104	139
<b>Aminokwasy</b>								
L-alanina	g	0,93	0,58	1,16	0,53	0,46	0,69	0,92
L-arginina	g	1,60	1,00	2,00	0,86	0,75	1,12	1,50
Kwas L-asparaginowy	g	1,40	0,88	1,75	1,36	1,18	1,77	2,37
L-cystyna	g	0,41	0,26	0,51	0,35	0,30	0,46	0,61
L-histydyna	g	0,63	0,39	0,79	0,53	0,46	0,69	0,92
Kwas L-glutaminowy	g	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
L-glutamina	g	0	0	0	0	0	0	0
Glicyna	g	1,50	0,94	1,88	1,35	1,17	1,76	2,35
L-izoleucyna	g	0,99	0,62	1,24	0,93	0,81	1,21	1,62
L-leucyna	g	1,70	1,06	2,13	1,46	1,27	1,90	2,54
L-lizyna	g	1,30	0,81	1,63	0,96	0,84	1,25	1,67
L-metionina	g	0,27	0,17	0,34	0,26	0,23	0,34	0,45
L-fenylalanina	mg	0*	0*	0*	0**	0**	0**	0**
L-prolina	g	1,60	1,00	2,00	0,97	0,84	1,26	1,69
L-treonina	g	0,83	0,52	1,04	0,93	0,81	1,21	1,62
L-tryptofan	g	0,33	0,21	0,41	0,29	0,25	0,38	0,50
L-tyrozyna	g	1,50	0,94	1,88	1,37	1,19	1,78	2,38
L-walina	g	1,10	0,69	1,38	1,07	0,93	1,39	1,86
L-seryna	g	0,87	0,54	1,09	0,60	0,52	0,78	1,04
<b>Witaminy</b>								
Witamina A	µg	228	143	285	150	131	195	261
Witamina D	µg	6,4	4,0	8,0	5,8	5,0	7,5	10
Witamina E	mg	2,5	1,6	3,2	3,0	2,6	3,9	5,2
Witamina K	µg	19,9	12,4	24,9	14	12	18	24
Witamina C	mg	14,2	8,9	17,8	21	18	27	37
Tiamina	mg	0,34	0,21	0,43	0,40	0,35	0,52	0,70
Ryboflawina	mg	0,40	0,25	0,50	0,44	0,38	0,57	0,77
Niacyna	mg	5,7	3,6	7,1	2,0	1,7	2,6	3,5
Witamina B6	mg	0,46	0,29	0,58	0,50	0,44	0,65	0,87
Kwas foliowy	µg	96,0	60,0	120	58	50	75	101
Witamina B12	µg	1,4	0,88	1,8	0,90	0,78	1,2	1,6
Biotyna	µg	42,7	26,7	53,4	7,5	6,5	9,8	13
Kwas pantotenowy	mg	1,4	0,88	1,8	1,1	0,96	1,4	1,9
<b>Składniki mineralne</b>								
Potas	mg	80,0 <sup>1</sup> <20,0 <sup>2</sup>	50,0 <sup>1</sup> <15,0 <sup>2</sup>	100 <sup>1</sup> <25,0 <sup>2</sup>	140	122	182	244
Wapń	mg	285	178	356	230	200	299	400
Fosfor	mg	221	138	276	205	178	267	357
Magnez	mg	85,6	53,5	107	63	55	82	110
<b>Pierwiastki śladowe</b>								
Żelazo	mg	4,2	2,6	5,3	4,2	3,7	5,5	7,3
Cynk	mg	3,1	1,9	3,9	3,2	2,8	4,2	5,6
Miedź	mg	0,42	0,26	0,53	0,42	0,37	0,55	0,73
Mangan	mg	0,42	0,26	0,53	0,29	0,25	0,38	0,50
Selen	µg	21,4	13,4	26,8	15	13	20	26
Chrom	µg	8,5	5,3	10,6	8,0	7,0	10	14
Molibden	µg	20,0	12,5	25,0	13	11	17	23
Jod	µg	46,7	29,2	58,4	49	43	64	85
<b>Inne</b>								
L-karnityna	mg	10,3	6,44	12,9	13	11	17	23
Cholina	mg	122	76,3	153	115	100	150	200
Inozytol	mg	32,5	20,3	40,6	0	0	0	0

<b>Tauryna</b>	mg	77,1	48,2	96,4	25	22	33	44
<b>Osmolarność</b>	mOsm/kg	2460	-	-	1550	-	-	-

<sup>1</sup> wartości dla smaków *Berries, Orange i Tropical*

<sup>2</sup> wartości dla smaku *Citrus*

<sup>3</sup> wartości dla smaków *Berries, Orange*

<sup>4</sup> wartości dla smaku *Tropical*

\* brak dodatku fenyloalaniny. Wersje smakowe Orange oraz Berries mogą zawierać śladowe ilości fenyloalaniny (<5mg/100ml) pochodzące z koncentratu soku owocowego.

\*\* brak dodatku fenyloalaniny. Śladowe ilości fenyloalaniny (<3mg/100ml) mogą pochodzić z innych składników preparatu.

**Podsumowując, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, za odpowiedni komparator do porównania z dietą eliminacyjną Mevalia PKU Motion® uznano:**

- **stosowanie diety eliminacyjnej PKU Lophlex LQ® 10, PKU Lophlex LQ® 20,**
- **stosowanie diety eliminacyjnej PKU Cooler® 10, PKU Cooler® 15, PKU Cooler® 20.**

Powyższe refundowane technologie opcjonalne z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane w przypadku refundacji wnioskowanej technologii.

Dodatkowo, za hipotetyczne komparatory uznano technologie podobne, takie jak PKU Express® 15, PKU Express® 20 oraz PKU Gel® 10, które prawdopodobnie nie będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji ze względu na odmienną postać (**porcjowane preparaty w proszku**) lub ograniczenie wiekowe w przypadku wskazania do stosowania produktu PKU Gel®, ale mogą być stosowane wśród chorych z analizowanej populacji i są refundowane ze środków publicznych z odpłatnością ryczałtową.

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem objawowego leczenia fenyloketonurii jest przede wszystkim utrzymanie stężenia fenyloalaniny we krwi w odpowiednim zakresie, co zapobiega wystąpieniu objawów choroby i jej następstw. W związku z powyższym, w przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia fenyloketonurii będącej wrodzonym defektem enzymatycznym, za główne punkty końcowe (istotne z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej należy uznać punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. morbidity):

- ocena prawidłowego rozwoju fizycznego (pomiar antropometryczne; wzrost, masa ciała, wskaźnik BMI adekwatne do wieku),
- ocena prawidłowego rozwoju umysłowego,
- kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi,
- kontrola spożycia niezbędnych składników odżywczych (energii, białka, węglowodanów, tłuszczów, wartość energetyczna substytutu białka),



- stopień akceptowalności preparatu białkozastępczego przez chorego,
- stopień stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych stanowiących podstawę leczenia - *compliance*,
- w zakresie skuteczności klinicznej – punkty końcowe odnoszące się do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL):
  - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL).

Natomiast w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa - ryzyko:

- wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU FENYLOKETONURII**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (dieta eliminacyjna PKU Motion®) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych – PKU Lophlex LQ®, PKU Cooler®) w leczeniu dietetycznym u pacjentów z fenyloketonurią.

Na stronach internetowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono łącznie trzy pozytywne, jedną pozytywną warunkową oraz jedną negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT z zakresu stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w fenyloketonurii. Jedną z rekomendacji [22] dotyczyła rozpatrywanego komparatora dla interwencji wnioskowanej tj. diety eliminacyjnej PKU Cooler®, niemniej w poniższej tabeli przedstawiono także pozostałe zidentyfikowane rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące diet eliminacyjnych stosowanych w fenyloketonurii [3].



Interwencja wnioskowana tj. dieta eliminacyjna PKU Motion® nie była dotychczas (lipiec 2019 r.) przedmiotem oceny agencji AOTMiT.

**Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2019).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Lub Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Dieta eliminacyjna PKU Motion®</b> [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Brak opinii [3]</p>	<p>Brak opinii [3]</p>
<p><b>Dieta eliminacyjna PKU Cooler®</b> [Komparator]</p>	<p>Brak opinii [3]</p>	<p><b>Rekomendacja nr 76/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</b></p> <p>Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Cooler w postaciach:                      PKU Cooler 10 Purple, płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/87 ml, 30 torebek po 87 ml (EAN 5060014051387);                      PKU Cooler 10 White, płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/87 ml, 30 torebek po 87 ml (EAN 5060014051394);                      PKU Cooler 10 Red, płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/87 ml, 30 torebek po 87 ml (EAN 5060014051363);                      PKU Cooler 10 Orange, płyn, produkt gotowy do spożycia, 10 g białka/87 ml, 30 torebek po 87 ml (EAN 5060014051370);                      PKU Cooler 15 Red, płyn, produkt gotowy do spożycia, 15 g białka/130 ml, 30 torebek po 130 ml (EAN 5060014051417);                      PKU Cooler 15 Purple, płyn, produkt gotowy do spożycia, 15 g białka/130 ml, 30 torebek po 130 ml (EAN 5060014051431);                      PKU Cooler 15 Orange, płyn, produkt gotowy do spożycia, 15 g białka/130 ml, 30 torebek po 130 ml (EAN 5060014051424);                      PKU Cooler 15 White, płyn, produkt gotowy do spożycia, 15 g białka/130 ml, 30 torebek po 130 ml (EAN 5060014051479);                      PKU Cooler 20 Purple, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/174 ml, 30 torebek po 174 ml (EAN 5060014051554);                      PKU Cooler 20 Red, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/174 ml, 30 torebek po 174 ml (EAN 5060014051530);                      PKU Cooler 20 Orange, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/174 ml, 30 torebek po 174 ml (EAN 5060014051547);                      PKU Cooler 20 White, płyn, produkt gotowy do spożycia, 20 g białka/174 ml, 30 torebek po 174 ml (EAN 5060014051684)</p> <p>we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 roku życia, młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, w ramach odrębnej grupy limitowej, z wnioskowanym poziomem odpłatności dla pacjenta ryczałt (art. 14 ust. 1 pkt 2a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) [22].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że objęcie refundacją preparatu PKU Cooler zwiększy różnorodność preparatów żywieniowych dostępnych w Polsce dla pacjentów z fenylketonurią. Postać płynna produktu, a także różnorodność smaków, pozwoli nawet najmłodszym pacjentom na stosowanie zalecanej przez lekarzy diety w tym wskazaniu, co jest kluczowe dla zahamowania rozwoju choroby. Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne [22].</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Lub Rady Przejrzystości przy AOTMIT	Rekomendacja Prezesa AOTMIT
Dieta eliminacyjna PKU Express®	Brak opinii [3]	<p><b>Rekomendacja nr 77/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</b></p> <p>Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Express w postaciach:                      PKU Express 15 o smaku cytrynowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g (EAN 5060014051745);                      PKU Express 15 o smaku neutralnym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g (EAN 5060014051585);                      PKU Express 15 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g (EAN 5060014051752);                      PKU Express 15 o smaku pomarańczowym, proszek, 15 g białka/25 g, 30 saszetek po 25 g (EAN 5060014051738);                      PKU Express 20 o smaku cytrynowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g (EAN 5060014051776);                      PKU Express 20 o smaku neutralnym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g (EAN 5060014051639);                      PKU Express 20 o smaku owoców tropikalnych, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g (EAN 5060014051783);                      PKU Express 20 o smaku pomarańczowym, proszek, 20 g białka/25 g, 30 saszetek po 34 g (EAN 5060014051769)</p> <p>we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 3 roku życia, młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, w ramach odrębnej grupy limitowej, z wnioskowanym poziomem odpłatności dla pacjenta ryczałt (art. 14 ust. 1 pkt 2a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) [23].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że objęcie refundacją preparatu PKU Express zwiększy różnorodność preparatów żywieniowych dostępnych w Polsce dla pacjentów z fenylketonurią, wymagających diety eliminacyjnej. Postać produktu, a także różnorodność smaków, pozwoli nawet najmłodszym pacjentom na stosowanie zalecanej przez lekarzy diety w tym wskazaniu, co jest kluczowe dla zahamowania rozwoju choroby. Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne [23].</p>
Dieta eliminacyjna PKU Gel®	Brak opinii [3]	<p><b>Rekomendacja nr 58/2016 z dnia 16 września 2016 r.</b></p> <p>Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:                      PKU Gel o smaku neutralnym, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g;                      PKU Gel o smaku malinowym, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g;                      PKU Gel o smaku pomarańczowym, proszek, 10g białka/24g, 30 saszetek po 24 g</p> <p>we wskazaniu: fenylketonuria <u>pod warunkiem</u> obniżenia ceny leku do poziomu ceny najtańszego dostępnego komparatora [24].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Gel stosowanego jako dieta eliminacyjna w fenylketonurii. Analiza skuteczności wskazuje na porównywalną skuteczność wnioskowanego preparatu w porównaniu do diet alternatywnych. Należy podkreślić przy tym, że analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami (m.in. brak badań dla populacji najmłodszych pacjentów, brak badań na dużych grupach pacjentów oraz w długim okresie obserwacji), co wynika w dużej mierze z charakterystyki choroby (choroba rzadka) oraz rozpatrywanej technologii (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego; śsspz) [24].</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Lub Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Dieta eliminacyjna PKU Sphere®	Brak opinii [3]	<p><b>Rekomendacja nr 129/2018 z dnia 19 grudnia 2018 r.</b></p> <p>Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <p>PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g;                      PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g;                      PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g;                      PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g</p> <p>we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży [25].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej m.in. w zakresie zwiększenia stężenia fenyloalaniny oraz tyrozyny. Należy jednak zaznaczyć, że analiza kliniczna nie odnosi się do całej wnioskowanej populacji docelowej oraz zawiera ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż), gdyż tylko jedno z włączonych badań dotyczyło PKU Sphere 20, a pozostałe 2 (Ney 2016, Pinto 2017) dotyczyły innych preparatów zawierających GMP [25].</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Dodatkowo, na mocy opinii nr 1/2012 wydanej w dniu 30 stycznia 2012 roku, Rada Konsultacyjna AOTMiT uważa za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii [21].

Uzasadnienie: Decyzja ta opierała się głównie na ówczesnej sytuacji chorych; w czasie rozpatrywania zlecenia istniało sześć grup limitowych ustalonych według kryterium wieku chorych. W każdej z grup znajdowało się dokładnie po jednym środku spożywczym, dla którego limit został wyznaczony w stosunku do ceny, na takim poziomie, że odpłatność dla chorego wynosiła 3,2 zł. Za pozostałe środki spożywcze w poszczególnych grupach chory musiał zapłacić od około 80 zł do 320 zł, co wobec konieczności stosowania ich przez całe życie, mogło stanowić poważne obciążenie finansowe. W efekcie ten sposób refundacji sprowadzał się do konieczności stosowania tylko tego środka spożywczego, dla którego odpłatność wynosi 3,2 zł, co w praktyce mogło oznaczać odcięcie chorego od dostępu do diety leczniczej [21].

## **6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (dieta eliminacyjna PKU Motion®) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych – PKU Lophlex LQ®, PKU Cooler®) w leczeniu dietetycznym u pacjentów z fenylketonurią.

Na stronach internetowych agencji oceny technologii medycznych, takich jak:

- brytyjska *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [34],
- szkocka *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [35],
- walijska *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [36],
- niemiecka *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-ba) [37],
- francuska *Haute Autorité de Santé* (HAS) [38],
- szwedzka *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) [39],
- kanadyjska *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [40],

nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących zarówno interwencji wnioskowanej, jak i interwencji alternatywnych, ale także innych diet eliminacyjnych stosowanych w fenylketonurii. Jedyne odnalezione rekomendacje z zakresu leczenia fenylketonurii w ww. agencjach HTA dotyczyły aspektów współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kuvan® zawierającego sapropterynę, który nie stanowi przedmiotowych interwencji.

Jedynie na stronie internetowej australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) zidentyfikowano rekomendacje finansowe dotyczące stosowania diet eliminacyjnych w fenylketonurii, w tym preparatów będących komparatorami dla wnioskowanej interwencji tj. PKU Lophlex LQ oraz PKU Cooler. Agencja PBAC nie oceniała dotychczas (kwiecień 2019 r.) zasadności współfinansowania ze środków publicznych diety PKU Motion [41].

W poniższej tabeli zestawiono rekomendacje finansowe wydane przez agencję PBAC z zakresu stosowania diet eliminacyjnych stanowiących wybrane komparatory, a dodatkowo przedstawione zostały pozostałe zidentyfikowane rekomendacje dotyczące innych diet eliminacyjnych ze wskazaniem do stosowania w fenylketonurii.

**Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne (komparatory) w świetle rekomendacji finansowych australijskiej agencji PBAC (lipiec 2019 rok).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Produkt	Decyzja	Rok wydania decyzji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b>	Interwencja wnioskowana	PKU Motion	<b>Brak opinii.</b>	-
	Komparator	PKU Lophlex LQ	<b>Pozytywna rekomendacja.</b> Komentarz: Agencja PBAC rekomenduje finansowanie produktu Lophlex LQ 10 <sup>®</sup> (62,5 ml x60) w leczeniu fenyloketonurii [42].	Listopad 2008
			<b>Pozytywna rekomendacja.</b> Komentarz: Agencja PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Lophlex LQ 10 <sup>®</sup> (62,5 ml x60), dostępnego w 2 dodatkowych wariantach smakowych, w leczeniu fenyloketonurii [43].	Lipiec 2013
		PKU Cooler	<b>Pozytywna rekomendacja.</b> Komentarz: Agencja PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu PKU Cooler 10, PKU Cooler 20 w dodatkowych opakowaniach o objętości 87 ml x30 oraz 174 mL x30, oraz zmianę nazwy produktu PKU Express Liquid 130 mL x30 na PKU Cooler 15 i dalsze jego finansowanie w leczeniu fenyloketonurii [45].	Marzec 2007
			<b>Pozytywna rekomendacja.</b> Komentarz: Agencja PBAC rekomenduje dalsze finansowanie ze środków publicznych produktu PKU Cooler dostępnego w opakowaniach o pojemności 87 ml x30, 130 ml x30 oraz 174 ml x30 o zmienionym profilu odżywczym, w leczeniu fenyloketonurii [46].	Marzec 2017
	Inne diety eliminacyjne stosowane w fenyloketonurii, które uzyskały pozytywną rekomendację agencji, przy spełnieniu wymogów efektywności kosztowej przy ustalaniu cen* [47]			
Phenex-2 <sup>®</sup> , PKU Gel <sup>®</sup> , PKU Express <sup>®</sup> , PKU Anamix Junior <sup>®</sup> , PKU Glytactin RTD <sup>®</sup> , PKU Air <sup>®</sup> , PKU Lophlex Sensation 20 <sup>®</sup> , Easiphen <sup>®</sup> , Lophlex <sup>®</sup> , PKU Squeeze <sup>®</sup> , PKU Easy Shake & Go <sup>®</sup> , PKU Easy <sup>®</sup> , PKU Easy Microtabs <sup>®</sup> , PKU Baby <sup>®</sup> , PKU Go <sup>®</sup> , PKU Bettermilk Lite <sup>®</sup> , PKU Restore <sup>®</sup> , PKU Sphere <sup>®</sup> , PKU Anamix First Spoon <sup>®</sup> , PKU Build 10 <sup>®</sup> , PKU Build 20 <sup>®</sup> , PKU-Express Liquid <sup>®</sup> (zmiana nazwy na PKU Cooler), Camino Pro <sup>®</sup> , Add Ins <sup>®</sup> , Phlexy-10 <sup>®</sup>				

\* data wejścia w życie: maj 2018 roku.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>, lipiec 2019 rok.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf), lipiec 2019 rok.
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/>, lipiec 2019 rok.
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 roku.
- [5] Jarochowicz S, Mazur A. Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów* 2007; 1: 76-90.
- [6] Żółkowska J. Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci Fenylketonurii. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2014; 11: 555-564.
- [7] [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Fenylketonuria\\_PL\\_pl\\_PRO\\_ORPHA716.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Fenylketonuria_PL_pl_PRO_ORPHA716.pdf), lipiec 2019.
- [8] Program polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022. Warszawa 2018. [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Program\\_bada%C5%84\\_przesiewowych\\_noworodk%C3%B3w\\_w\\_Polsce\\_na\\_lata\\_2019-2022.pdf/8cceb93-3a2f-ba7b-28a3-daef095401fa](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Program_bada%C5%84_przesiewowych_noworodk%C3%B3w_w_Polsce_na_lata_2019-2022.pdf/8cceb93-3a2f-ba7b-28a3-daef095401fa), lipiec 2019.
- [9] Ołtarzewski M. Badania przesiewowe noworodków w Polsce, 2018 rok. *Postępy Neonatologii* 2018; 24 (2).
- [10] Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie „Ars Vivendi”. *Wiedzieć więcej. Poradnik* Edycja I. Warszawa 2009.
- [11] Mazurczak T, Żekanowski C, Nowacka M, i wsp. Zasady diagnostyki molekularnej dziedzicznej hiperfenylalaninemii. Charakterystyka molekularna zmian w genach kodujących hydroksylazę fenylalaninową oraz syntazę tetrahydrobiopterynową w populacji polskiej. Warszawa 2000.
- [12] van Wegberg AMJ, A. MacDonald A, Ahring K, i wsp. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12: 162.
- [13] Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, i wsp. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2014; 16 (2): 188-200.
- [14] Inwood AC, Lewis K, Balasubramaniam S, i wsp. Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan. <https://www.hgsa.org.au/>, lipiec 2019.
- [15] Morawska K, Starostecka E, Bąk-Romaniszyn L. Problemy w realizacji diety u osób chorych na fenylketonurię. *Pediatr Med Rodz.* 2018; 14 (1):54-60.
- [16] Chyż K, Hozyasz KK. Porównanie diety w fenylketonurii i jej kosztów z dietą tradycyjną na podstawie modelowych jadłospisów dobowych. *Pediatr Pol* 2018; 93 (3): 203-216.
- [17] Szablewski L, Masewicz M, Grytner-Zięcina B. Zaburzenia metabolizmu powodowane mutacjami i rola diety jak terapii. I. Fenylketonuria. *Nowa Pediatrics* 2007; 1: 11-17. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2079,zaburzenia-metabolizmu-powodowane-mutacjami-i-rola-diety-jak-terapii-i-fenylket.html>, lipiec 2019.
- [18] American Academy of Pediatrics. *Matczyna fenylketonuria. Pediatrics po Dyplomie* 2009; 1,3(2): 13-20.
- [19] <https://online.epocrates.com/diseases/86723/Phenylketonuria/Epidemiology>, lipiec 2019.
- [20] [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf), lipiec 2019.
- [21] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w Fenylketonurii.



- [22] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Rekomendacja nr 76/2013 z dnia 1 lipca 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Cooler we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży, lipiec 2013.
- [23] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Rekomendacja nr 77/2013 z dnia 1 lipca 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Express we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii, skondensowany, porcjowany preparat w proszku przeznaczony dla dzieci powyżej 3 r. ż., dorosłych oraz kobiet w ciąży, lipiec 2013.
- [24] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Rekomendacja nr 58/2016 z dnia 16 września 2016, Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: PKU Gel o smaku neutralnym, dieta eliminacyjna w fenylketonurii, proszek, 10g białka / 24g, 30 saşetek po 24 g; PKU Gel o smaku malinowym, dieta eliminacyjna w fenylketonurii, proszek, 10g białka / 24g, 30 saşetek po 24 g; PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenylketonurii, proszek, 10g białka / 24g, 30 saşetek po 24 g.
- [25] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Rekomendacja nr 129/2018 z dnia 19 grudnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów PKU Sphere 15 o smaku waniliowym, proszek, 15 g, 27 g; PKU Sphere 15 o smaku czerwonych owoców, proszek, 15 g, 27 g; PKU Sphere 20 o smaku czerwonych owoców, proszek, 20 g, 35 g; PKU Sphere 20 o smaku waniliowym, proszek, 20 g, 35 g, we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenylketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.
- [26] Charakterystyka produktu leczniczego Kuvan®.
- [27] Ulotka informacyjna produktu Mevalia PKU Tropical®.
- [28] Ulotka informacyjna produktu Mevalia PKU Red Fruits®.
- [29] Ulotka informacyjna produktu Mevalia PKU Yellow Fruits®.
- [30] Ulotka informacyjna produktu Mevalia PKU Lophlex LQ®.
- [31] Ulotka informacyjna produktu Mevalia PKU Cooler®.
- [32] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=celex:32000R0141>, lipiec 2019.
- [33] <http://www.rzadkiechoroby.pl/>, lipiec 2019 (broszura).
- [34] <https://www.nice.org.uk>, lipiec 2019.
- [35] <https://www.scottishmedicines.org.uk>, lipiec 2019.
- [36] <http://www.awmsg.org>, lipiec 2019.
- [37] <https://www.g-ba.de>, lipiec 2019.
- [38] <https://www.has-sante.fr/portail/>, lipiec 2019.
- [39] <http://www.sbu.se/en/>, lipiec 2019
- [40] <https://www.cadth.ca/>, lipiec 2019.
- [41] <https://pbac.pbs.gov.au/>, lipiec 2019.
- [42] PBAC. Positive Recommendation November 2008 (PKU Lophlex LQ).
- [43] PBAC. Positive Recommendation July 2013 (PKU Lophlex LQ).
- [44] PBAC. Positive Recommendation March 2007 (PKU Cooler).
- [45] PBAC. Positive Recommendation March 2017 (PKU Cooler).
- [46] PBAC; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing/pbs-items/therapeutic-relativity-sheets#V06>, kwiecień 2019.
- [47] <https://pkuconnect.pl/artykuly/fenylketonuria-niepelnosprawnosc>, lipiec 2019.
- [48] Witalis E, Mikoluc B, Motkowski E, i wsp. Phenylketonuria patients' and their parents' acceptance of the disease: multi-centre study. Qual Life Res. 2016 Nov;25(11):2967-2975.
- [49] Bosch AM, Alberto Burlina A, Cunningham A, i wsp. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 80.



Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



- [50] Sendecka E, Cabalska B. Standardy rozpoznawania i leczenia fenylketonurii. Med. Wieku Rozwoj 2001; V(1): 77-94.
- [51] Główny Inspektorat Sanitarny. Powiadomienie o wprowadzeniu środka spożywczego PKU Motion Tropical 10 (GIS-ŻP-ŻP-4230-00266/BR/18).
- [52] Główny Inspektorat Sanitarny. Powiadomienie o wprowadzeniu środka spożywczego PKU Motion Tropical 20 (GIS-ŻP-ŻS-4230-00267/BR/18).
- [53] Główny Inspektorat Sanitarny. Powiadomienie o wprowadzeniu środka spożywczego PKU Motion Red Fruits 10 (GIS-ŻP-ŻS-4230-00253/BR/18).
- [54] Główny Inspektorat Sanitarny. Powiadomienie o wprowadzeniu środka spożywczego PKU Motion Red Fruits 20 (GIS-ŻP-ŻS-4230-00258/BR/18).
- [55] Główny Inspektorat Sanitarny. Powiadomienie o wprowadzeniu środka spożywczego PKU Motion Yellow Fruits 20 (GIS-ŻP-ŻS-4230-00258/BR/18).

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja hiperfenylalaninemii wynikająca z defektu hydroksylazy fenylalaniny (PAH) [5].....	13
Tabela 2. Podstawowe korelacje między rodzajem mutacji w genie dla PAH, a postacią kliniczną hiperfenylalaninemii [11]....	16
Tabela 3. Patomechanizm uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu fenylketonurii [5]. .....	18
Tabela 4. Częstość występowania fenylketonurii na świecie [5]. .....	25
Tabela 5. Normy bezpiecznego stężenia fenylalaniny we krwi w zależności od wieku [5], [15].....	27
Tabela 6. Kluczowe zasady leczenia dietetycznego w fenylketonurii [6], [16].....	30
Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w fenylketonurii.....	34
Tabela 8. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion.....	46
Tabela 9. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Motion® [27], [28], [29], [51], [52], [53], [54], [55]. .....	47
Tabela 10. Refundowane diety eliminacyjne w fenylketonurii (kod EAN) [4]. .....	50
Tabela 11. Wartość odżywcza środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Lophlex LQ® oraz PKU Cooler® [30], [31].....	54
Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2019).....	58
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych australijskiej agencji PBAC (lipiec 2019 rok). .....	62

## ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	31-07-2019

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego)
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólnej jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego)
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezą</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogenezą fenylketonurii)
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogenezą fenylketonurii)
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie fenylketonurii)
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie fenylketonurii)
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie fenylketonurii)
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (obraz kliniczny fenylketonurii)
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (obraz kliniczny fenylketonurii)
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8. (rokowanie)
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.9. (jakość życia chorych na fenylketonurię), 2.9. (obciążenia społeczno-ekonomiczne)
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (postępowanie terapeutyczne w fenylketonurii)
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia)
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia)
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	tak
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.9. (obciążenia społeczno-ekonomiczne)
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6. oraz 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Brak polskich wytycznych; opisano wytyczne europejskie
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, ale w rozdz. 4.1.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Wskazanie zawężono do fenylketonurii zgodnie z wnioskiem
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5 (epidemiologia)
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy

<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Produkt nie jest refundowany w Polsce
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Nie odnaleziono
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, 4.1.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5., rozdz. 2.6.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.

Preparat białkozastępczy PKU Motion® (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) stosowany w ramach diety eliminacyjnej u osób powyżej 3. roku życia chorych na fenylketonurię. Analiza problem decyzyjnego (APD).



<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak