

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



PREPARAT PKU GMPRO[®], ŚRODEK SPOŻYWCZY SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO W FENYLOKETONURII DLA OSÓB OD 12. ROKU ŻYCIA



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 18 września 2020 roku

W dniu 12 stycznia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4330.20.2020.AZ.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

ul. Bobrowiecka 8,
00-728 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| INDEKS SKRÓTÓW | 6 |
| STRESZCZENIE | 7 |
| 1. WSTĘP..... | 11 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 11 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 11 |
| 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 13 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej | 13 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia..... | 13 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań | 14 |
| 2.3.1. Strategia wyszukiwania..... | 14 |
| 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej | 15 |
| 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji..... | 15 |
| 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych..... | 15 |
| 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych..... | 17 |
| 2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych..... | 17 |
| 2.6. Analiza wyników..... | 17 |
| 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 18 |
| 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 18 |
| 3.2. Charakterystyka, ocena wiarygodności i ocena homogeniczności włączonych badań..... | 22 |
| 3.2.1. Badania kliniczne z randomizacją | 22 |
| 3.2.2. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną | 26 |
| 3.2.3. Badania kliniczne bez grupy kontrolnej (jednoramienne)..... | 31 |
| 3.2.4. Badania obserwacyjne | 33 |
| 3.3. Analiza homogeniczności badań | 36 |
| 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 41 |
| 4.1. Parametry laboratoryjne..... | 41 |
| 4.1.1. Kontrola stężenia Phe we krwi i w osoczu | 41 |
| 4.1.2. Kontrola stężenia Tyr we krwi i w osoczu..... | 47 |
| 4.1.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr | 50 |
| 4.1.4. Inne parametry laboratoryjne | 51 |
| 4.2. Spożycie składników odżywczych | 53 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3. Parametry antropometryczne..... | 58 |
| 4.4. Akceptowalność diety..... | 60 |
| 4.5. Przestrzeganie diety..... | 65 |
| 4.6. Bezpieczeństwo | 66 |
| 4.7. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna | 66 |
| 5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ | 69 |
| 5.1. Parametry laboratoryjne..... | 69 |
| 5.1.1. Kontrola stężenia Phe we krwi..... | 69 |
| 5.1.2. Kontrola stężenia Tyr we krwi | 69 |
| 5.1.3. Stosunek Phe:Tyr we krwi..... | 69 |
| 5.1.4. Inne parametry laboratoryjne | 70 |
| 5.2. Spożycie składników odżywczych | 70 |
| 5.3. Parametry antropometryczne..... | 71 |
| 5.4. Akceptowalność diety..... | 72 |
| 5.5. Przestrzeganie diety..... | 73 |
| 5.6. Bezpieczeństwo | 73 |
| 5.7. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna | 73 |
| 6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 74 |
| 7. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE | 75 |
| 8. WNIOSKI | 77 |
| 13. OGRANICZENIA..... | 80 |
| 14. DYSKUSJA | 81 |
| 15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU..... | 84 |
| 16. BIBLIOGRAFIA | 85 |
| 17. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW | 88 |
| ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA | 92 |
| A.1. Strategia wyszukiwania badań..... | 92 |
| A.2. Dodatkowe źródła danych..... | 95 |
| A.3. Badania wykluczone z analizy | 96 |
| ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ..... | 98 |
| B.1. Randomizowane badania kliniczne..... | 98 |

| | | |
|-----------------|---|------------|
| B.2. | Nierandomizowane badania kliniczne..... | 104 |
| B.3. | Badania obserwacyjne..... | 115 |
| ANEKS C. | OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ | 118 |
| C.1. | Ocena wiarygodności badań z randomizacją | 118 |
| C.1.1. | Ahring 2018..... | 118 |
| C.1.2. | Badanie Ney 2016..... | 121 |
| C.1.3. | Badanie Daly 2019b (24h) | 124 |
| C.1.4. | Badanie Tiele 2019 | 127 |
| C.2. | Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji..... | 129 |
| C.3. | Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych..... | 130 |
| ANEKS D. | PREPARATY GMP | 131 |
| ANEKS E. | SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ | 134 |
| E.1. | Szczegółowe wyniki badań klinicznych..... | 134 |
| E.1.1. | Kontrola stężenia pozostałych aminokwasów we krwi | 134 |
| E.1.2. | Pozostałe parametry laboratoryjne | 142 |
| E.2. | Szczegółowe wyniki badań obserwacyjnych | 142 |
| ANEKS F. | FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ | 146 |
| F.1. | Formularze oceny wiarygodności badań randomizowanych | 146 |
| F.2. | Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE..... | 148 |
| F.3. | Formularz oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych w skali Newcastle-Ottawa (NOS) .. | 148 |

Indeks skrótów

| | |
|---------------|---|
| AE | Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| bd | Brak danych |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>) |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>) |
| GMP | Glikomakropeptyd |
| L-AA | Dieta bezfenyloalaninowa (<i>Phe-free L-amino acid</i>) |
| LNAA | Duże aminokwasy obojętne (<i>Large neutral amino acid</i>) |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>) |
| NS | Różnica nieistotna statystycznie (<i>Non significant</i>) |
| OI | Okres interwencji |
| Phe | Fenyloalanina (<i>Phenylalanine</i>) |
| PK | Punkt końcowy |
| PKU | Fenylketonuria (<i>Phenylketonuria</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (<i>Standard error</i>) |
| Tyr | Tyrozyna |
| VAS | Wizualna Skala Analogowa (<i>Visual Analog Scale</i>) |
| WP | Wartość początkowa |

Streszczenie

■ Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro® stosowanego u osób od 12. roku życia chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*).

PKU GMPPro® jest produktem pochodzenia naturalnego opartym o glikomakropeptyd (GMP), niskofenylalaninowym i kompletnym (tj. nieskondensowanym), który oprócz białka zawiera także węglowodany, tłuszcze, witaminy i składniki mineralne.

■ PICO

Populacja docelowa

- Pacjenci w wieku od 12. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią.

Interwencja

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro.

Komparatory

- Syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenylalaninowe (L-AA, ang. *Phe-free L-amino acid*), nieskondensowane (tj. z innym niebiałkowym źródłem energii) oraz skondensowane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej.

Punkty końcowe

- stężenie Phe we krwi i w osoczu,
- stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe: Tyr,
- stężenie aminokwasów w osoczu,
- akceptowalność produktu,
- spożycie składników odżywczych,
- parametry antropometryczne,
- profil bezpieczeństwa,
- jakość życia i ocena neuropsychologiczna,
- przestrzeganie diety i zaleceń terapeutycznych (compliance).

■ Metodyka analizy klinicznej

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu odnalezienia badań klinicznych z randomizacją, badań klinicznych bez randomizacji (w tym jednoramiennych) i badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa białkozastępczych produktów opartych na GMP.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 481 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań klinicznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 17 badań opisanych w 41 publikacjach. Większość (14) stanowiły badania kliniczne dla GMP, w tym:

- 4 badania randomizowane,
- 8 badań bez randomizacji z grupą kontrolną,
- 2 badania bez randomizacji bez grupy kontrolnej (jednoramienne).

Zidentyfikowano również 3 badania obserwacyjne umożliwiające analizę efektywności rzeczywistej GMP, a także 1 przegląd systematyczny, którego celem było porównanie skuteczności produktów opartych na GMP z bezfenyloalaninową dietą (L-AA) opartą na syntetycznych mieszkankach aminokwasów. Nie zidentyfikowano badań dla produktu będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. PKU GMPPro®. Produkt PKU GMPPro® należy jednak do grupy preparatów opartych na glikomakropeptydzie (GMP) – naturalnym składniku serwatki, która wyróżnia się spośród stosowanych obecnie preparatów syntetycznych (L-AA) m.in.: naturalnym pochodzeniem, spowolnionym wchłanianiem aminokwasów wpływającym na zmniejszenie dziennych wahań Phe we krwi, właściwościami probiotycznymi i lepszymi cechami smakowymi. Produkty oparte o glikomakropeptyd są odrębną grupę środków o specyficznych, wyróżniających je właściwościach. W związku z powyższym uznano za uprawnione wnioskowanie dla produkt PKU GMPPro® w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na całej grupie preparatów GMP.

■ Wyniki analizy skuteczności

Parametry laboratoryjne

- Obserwowano brak istotnych statystycznie różnic między produktami GMP i L-AA odnośnie do kontroli stężenia Phe i Tyr we krwi i w osoczu w większości włączonych badań randomizowanych i nierandomizowanych z grupą kontrolną;
 - jedynie w 2 badaniach obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w osoczu lub krwi u osób przyjmujących dietę opartą na GMP w porównaniu z osobami przyjmującymi dietę L-AA, przy czym podkreślić trzeba, że poziom Phe w osoczu lub we krwi pozostał w normie, a na wyższe stężenie Phe we krwi wpływ ma obecność śladowej ilości tego aminokwasu w produktach GMP (produkty te stanowią grupę środków niskofenyloalaninowych);
 - ponadto w jednym z badań dotyczących analizy dobowych stężeń Phe raportowano przekroczenia dopuszczalnych norm Phe we krwi u pacjentów w wieku 12. r.ż., którzy stosowali L-AA, natomiast wśród chorych stosujących GMP wartości te pozostawały w normie;
- w 2 badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy stężeniami końcowymi Tyr we krwi lub w osoczu, jednak uzyskane wyniki nie są jednoznaczne – w jednym badaniu różnica wskazywała przewagę produktów L-AA, a w drugim badaniu przewagę produktu GMP;
- w 1 badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść GMP względem L-AA odnośnie do parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek (wydalanie kwasu moczowego, wydalanie wapnia z moczem), których konsekwencją jest wpływ na mniejszą łamliwość kości;
- w 1 badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść GMP względem L-AA odnośnie do zwiększonego stężenia albuminy we krwi, co świadczy o wyższym stopniu odżywienia organizmu.

Spożycie składników odżywczych

- W jednym badaniu klinicznym wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść GMP w porównaniu z L-AA w odniesieniu do średniej dziennej wartości energetycznej pochodzącej z produktów białkozastępczych (MD = 9,00 [3,46; 14,54]; p = 0,002) oraz w odniesieniu liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę (MD = 1,31 [0,64; 1,98]; p = 0,001);
- w pozostałych badaniach raportujących dane dotyczące spożycia składników odżywczych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między GMP i L-AA.

Parametry antropometryczne

- Odnotowano brak znamienych statystycznie różnic między GMP i L-AA w odniesieniu do masy ciała pacjentów;
- istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania GMP uzyskano w jednym badaniu klinicznym odnośnie do masy beztłuszczowej (masy ciała po odjęciu masy tkanki tłuszczowej) pacjentów (p = 0,01);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do parametrów antropometrycznych raportowanych w badaniach obserwacyjnych.

Akceptowalność

W zakresie akceptowalności stosowanej diety uzyskano wyniki wskazujące na większą preferencję pacjentów do stosowania produktów GMP względem L-AA. W jednym z badań randomizowanych uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi rodzajami produktów świadczące o przewadze GMP nad L-AA odnośnie do:

- preferowania przyjmowanego produktu (MD = 0,93 [0,34; 1,52]; p = 0,001),
- preferowania przyjmowania produktu 3 razy dziennie (MD = 0,50 [0,03; 0,97]; p = 0,019),
- komfortu przyjmowania produktu w sytuacjach publicznych (MD = 0,89 [0,16; 1,62]; p = 0,003),
- łatwości stosowania poza domem (MD = 1,13 [0,37; 1,89]; p = 0,001).

W innym badaniu randomizowanym analizującym akceptowalność diet uzyskano numeryczną przewagę GMP nad L-AA. Ponadto przeprowadzona w jednym z badań randomizowanych analiza wpływu spożywanej diety na zapach z ust wykazała istotną statystycznie przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu wpływu zapachu z ust po spożytym produkcie na relacje z przyjaciółmi (RR = 1,36 [1,001; 1,84], NNT = 4 [3; 37]).

W 2 badaniach nierandomizowanych wszyscy badani pacjenci (100%) preferowali dietę opartą na GMP względem diety opartej o L-AA. W jednym badaniu z grupą kontrolną odsetek pacjentów chętniej wybierających dietę zawierającą GMP w porównaniu z L-AA wynosił 86%. Podobne wyniki uzyskano w badaniach odnoszących się do produktów PhenylAde GMP Drink Mix oraz PKU GMPPro LQ, o składach zbliżonych do ocenianej interwencji PKU GMPPro®. Pacjenci po okresie stosowania produktu Phenylade GMP Drink Mix wykazywali znamienne statystycznie różnice względem okresu sprzed stosowania tego produktu w odniesieniu do poziomu sytości (poziom ten był wyższy) oraz poczucia głodu (poziom ten był niższy).

Na lepszą akceptowalność produktu GMP wskazywały także wyniki 2 obserwacyjnych badań przekrojowych. Przeprowadzona w jednym z nich ocena stosowanych produktów w 5-stopniowej skali hedonicznej wykazała, że lepiej w porównaniu z produktami L-AA oceniane były produkty GMP. Z kolei w innym badaniu przekrojowym w podgrupie pacjentów o niskim stopniu przestrzegania diety wykazano znamienne statystyczną przewagę (p<0,05) GMP nad L-AA w odniesieniu do tzw. „pożądalności konsumenckiej” (ang. *liking score*) co jest odpowiednikiem akceptowalności danego produktu.

Przestrzeżenie diety

Dane dotyczące przestrzegania diety (*compliance*) były ograniczone. [REDACTED]

[REDACTED] Porównanie GMP z komparatorem L-AA nie było natomiast możliwe.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktów GMP i L-AA została oparta na 1 badaniu klinicznym raportującym tego typu dane. Wskazano na brak występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem obu rodzajów diet. [REDACTED]

Wyniki analizy jakości życia

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia i oceny neuropsychologicznej między dietą GMP i L-AA ocenianych za pomocą kwestionariusza oceny funkcji wykonawczych (BRIEF; ang. *Behaviour Rating Inventory of Executive Function*), Testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan, Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge (ang. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) oraz skali oceny lęku Becka (BAI; ang. *Beck Anxiety Inventory*).

Wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy GMP i L-AA. Raportowane wyniki badań wskazują na porównywalną skuteczność produktów GMP oraz L-AA odnośnie do parametrów laboratoryjnych, a także spożycia składników odżywczych i parametrów antropometrycznych. Między GMP i L-AA nie obserwowano także znamienne statystycznie różnic odnośnie do jakości życia pacjentów. Produkty GMP w porównaniu z produktami L-AA były natomiast lepiej oceniane przez pacjentów pod kątem sensorycznym oraz cechowały się wyższą akceptowalnością, preferencją co do smaku, wygodą w stosowaniu oraz wyższym poczuciem sytości. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak dowodów umożliwiających porównanie GMP i L-AA odnośnie do *compliance* chorych. Niemniej jednak lepsza akceptowalność produktów GMP powinna przekładać się na poprawę przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów z PKU.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro® stosowanego u osób od 12. roku życia chorujących na fenylketonurię (PKU, ang. *phenylketonuria*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Populacja docelowa

- Pacjenci w wieku od 12. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią.

Interwencja

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro.

Komparatory

- Syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe, nieskondensowane (tj. z innym niebiałkowym źródłem energii) oraz skondensowane środki spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej¹.

Punkty końcowe

- stężenie Phe we krwi i w osoczu,
- stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe: Tyr,
- stężenie aminokwasów w osoczu,
- akceptowalność produktu,

¹ Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 3, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Lophlex, PKU Lophlex LQ, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20, Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formula, Milupa PKU 2 shake, Milupa PKU 3 tempora, Phenyl-Free 2 HP, Phenyl-Free 2, Easiphen, XP Maxamum [3].

- spożycie składników odżywczych,
- parametry antropometryczne,
- profil bezpieczeństwa,
- jakość życia i ocena neuropsychologiczna,
- przestrzeganie diety i zaleceń terapeutycznych (*compliance*).

Metodyka

- badania kliniczne z randomizacją
- badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne.
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|--|--|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci chorzy na fenylketonurię Poszukiwano badań dla populacji odpowiadającej PICOS (pacjenci w wieku ≥ 12 lat), ale uwzględniano także populację mieszaną (ale obejmującą chorych w wieku ≥ 12 lat) | <ul style="list-style-type: none"> • Badania uwzględniające wyłącznie w wieku pacjentów < 12 lat. |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> • Produkty oparte o glikomakropeptyd (GMP) W pierwszej kolejności poszukiwano badań z zastosowaniem interwencji PKU GMPPro, ale identyfikowano także badania dla każdego produktu GMP. | <ul style="list-style-type: none"> • x |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> • Syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe (L-AA), nieskondensowane lub skondensowane | <ul style="list-style-type: none"> • x |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • stężenie Phe we krwi i w osoczu, • stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe:Tyr, • stężenie aminokwasów w osoczu, • akceptowalność produktu, • spożycie składników odżywczych, • parametry antropometryczne, • profil bezpieczeństwa, • jakość życia i ocena neuropsychologiczna, • przestrzeganie diety i zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>). | <ul style="list-style-type: none"> • x |

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------|---|---|
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją (RCT, ang. <i>randomized controlled trial</i>), • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • retrospektywne i prospektywne badania obserwacyjne, • przeglądy systematyczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne. | <ul style="list-style-type: none"> • x |

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ■■■■■■■■■■

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób metabolicznych, w tym fenylketonurii (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w maju 2020 roku. Aktualizacji przeszukania dokonano we wrześniu 2020 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (█). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (█). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez *The Cochrane Collaboration* [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [5, 6] (Aneks F.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Wiarygodność nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym, jednoramiennych badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określono: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

Wiarygodność badań nierandomizowanych z grupą kontrolną w układzie grup równoległych została przeprowadzona za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub większej liczby czynników (0–2 pkt),
- narażenia (0–3 pkt).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, masa ciała, współczynnik BMI, początkowe stężenie Phe we krwi/osoczu, początkowe stężenie Tyr we krwi/osoczu),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (rodzaj preparatu, dawkowanie, okres interwencji i obserwacji, dozwolone kointerwencje),

- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, akceptowalności, jakości życia oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ([REDACTED]).

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka ([REDACTED]). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ([REDACTED]).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci mediany i zakresu lub średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD / 95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie zidentyfikowano łącznie 481 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 417 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 57 publikacji. W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie **17 badań pierwotnych** opisanych w 42 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 2).

Większość, bo 14 zakwalifikowanych badań stanowiły badania kliniczne dla GMP:

- 4 badania RCT (Ahring 2018, Ney 2016, Daly 2019b, Tiele 2019)
- 8 badań bez randomizacji, z grupą kontrolną (Daly 2020, Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019c, MacLeod 2010, Zaki 2016, van Calcar 2009, Daly 2012)
- 2 badania bez randomizacji, jednoramienne (Browne 2018, GMPPro LQ UK 2019).

Ponadto do analizy efektywności rzeczywistej GMP zakwalifikowano 3 badania obserwacyjne (Lim 2007, Proserpio 2018, Pinto 2017).

W toku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Pena 2018) dotyczący oceny skuteczności GMP.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano doniesień naukowych oceniających produkt PKU GMPPro®. Podkreślić trzeba, że w przypadku fenylketonurii, a także w obszarze obejmującym ocenę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostęp do dowodów klinicznych jest bardzo utrudniony. Co istotne, produkt PKU GMPPro® należy do grupy preparatów opartych na glikomakropeptydzie (GMP) – naturalnym składniku serwatki, która wyróżnia się spośród stosowanych obecnie preparatów syntetycznych (L-AA) m.in.: naturalnym pochodzeniem, spowolnionym wchłanianiem aminokwasów wpływającym na zmniejszenie dziennych wahań Phe we krwi, właściwościami probiotycznymi i lepszymi cechami smakowymi. Produkty oparte o glikomakropeptyd stanowią zatem odrębną grupę środków o specyficznych, wyróżniających je właściwościach.

Odnalezione badania dotyczyły różnych produktów GMP. Skład preparatów zastosowanych w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Aneksie (Aneks D). Najbardziej zbliżonym do produktu PKU GMPPro® składem charakteryzuje się produkt Phenylade GMP Drink Mix (proszek) oceniony w badaniu Browne 2018. Porównując przedstawione składy można stwierdzić, że produkty PKU GMPPro® i Phenylade GMP Drink Mix dostarczają w 100 g jak i w jednej porcji (saszetka) relatywnie dużą ilość energii pochodzącej z różnych źródeł (tłuszcze, węglowodany, białko). Skład PKU GMPPro i Phenylade GMP Drink Mix wyróżnia się spośród pozostałych preparatów dużym zróżnicowaniem

składu, dużą zawartością poszczególnych witamin oraz obecnością błonnika w składzie. Zawartość Phe w pojedynczej porcji PKU GMPPro® (1 saszetka) i Phenylade GMP Drink Mix jest natomiast najniższa spośród wszystkich uwzględnionych preparatów.

W związku z powyższym uznano za uprawnione wnioskowanie dla produktu PKU GMPPro® w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na całej grupie preparatów GMP, w tym w oparciu o badanie Browne 2018 dla produktu PhenylAde GMP Drink Mix o składzie zbliżonym do produktu PKU GMPPro®.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

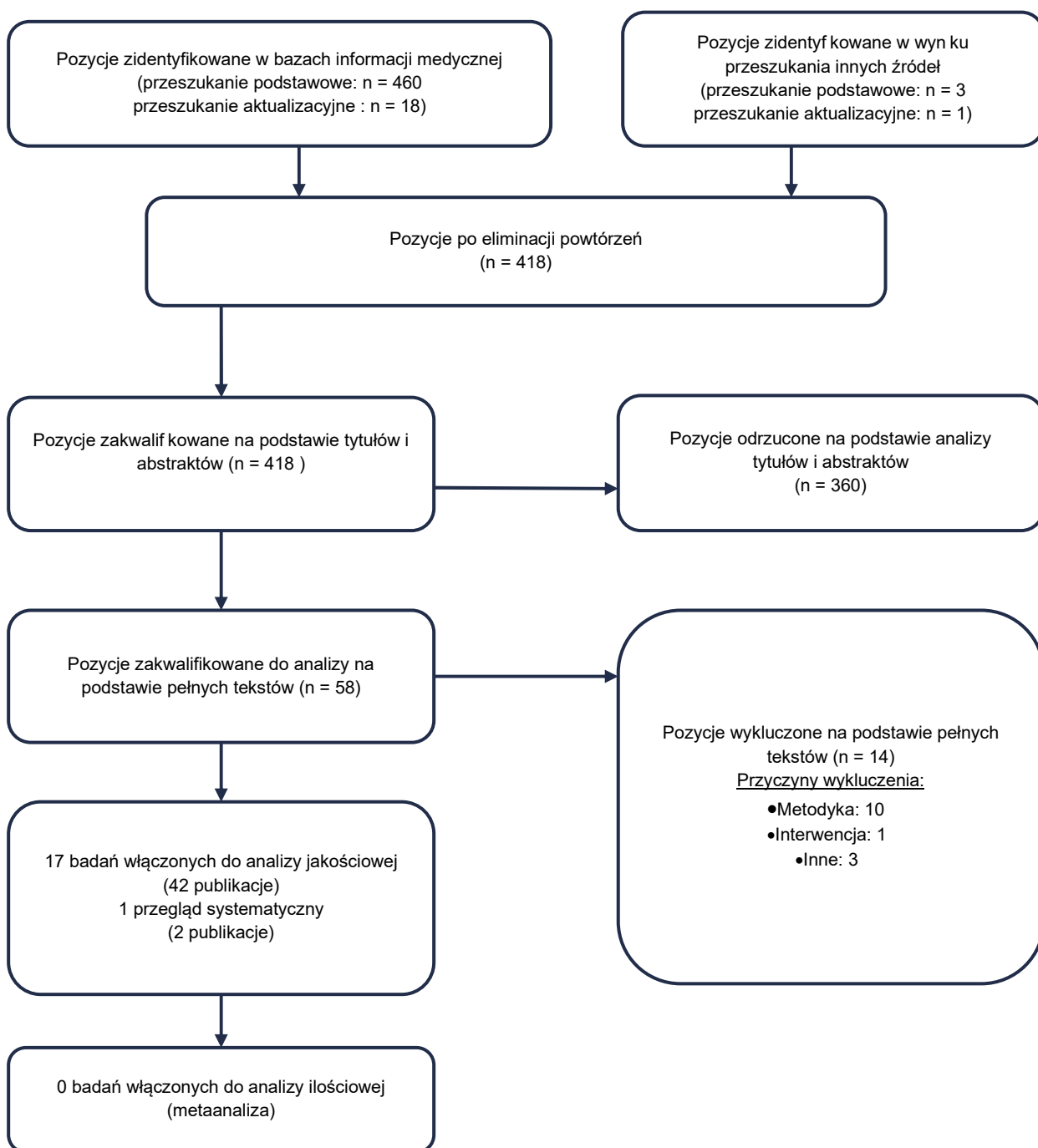


Tabela 2.
Badania włączone do analizy klinicznej dla GMP

| L.p. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|------|
| Ahring 2018 | | | |
| 1. | Ahring 2018 | Publ kacja pełnotekstowa | [7] |
| 2. | Ahring 2017 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [8] |
| 3. | Ahring 2016 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [9] |
| Ney 2016 | | | |
| 4. | Ney 2016a | Publ kacja pełnotekstowa | [10] |
| 5. | Ney 2016b | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [11] |
| 6. | Ney 2017 | Publ kacja pełnotekstowa | [12] |
| 7. | Ney 2018 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [13] |
| 8. | Stroup 2017a | Publ kacja pełnotekstowa | [14] |
| 9. | Stroup 2017b | Publ kacja pełnotekstowa | [15] |
| 10. | Stroup 2018a | Publ kacja pełnotekstowa | [16] |
| 11. | Stroup 2018b | Publ kacja pełnotekstowa | [17] |
| 12. | Stroup 2017c | Publ kacja pełnotekstowa | [18] |
| 13. | Stroup 2017d | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [19] |
| 14. | Stroup 2016 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [20] |
| 15. | NCT01428258 | Raport z clinicaltrials.gov | [21] |
| Browne 2018 | | | |
| 16. | Browne 2018a | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [22] |
| 17. | Browne 2018b | Doniesienie konferencyjne (poster) | [23] |
| 18. | Browne 2018c | Doniesienie konferencyjne (poster) | [24] |
| Daly 2017 | | | |
| 19. | Daly 2017a | Publ kacja pełnotekstowa | [25] |
| 20. | Daly 2016 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [26] |
| 21. | Daly 2015 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [27] |
| Daly 2020 | | | |
| 22. | Daly 2020a | Publ kacja pełnotekstowa | [28] |
| Daly 2019a (long term study) | | | |
| 23. | Daly 2019a | Publ kacja pełnotekstowa | [29] |
| 24. | Daly 2020b | Publ kacja pełnotekstowa | [30] |
| 25. | Daly 2018a | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [31] |
| 26. | Daly 2017b | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [32] |
| Daly 2019b (24h study) | | | |
| 27. | Daly 2019b | Publ kacja pełnotekstowa | [33] |

| L.p. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|------|
| 28. | Daly 2018b | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [34] |
| Daly 2019c | | | |
| 29. | Daly 2019c | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [35] |
| Daly 2012 | | | |
| 30. | Daly 2012 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [36] |
| Lim 2007 | | | |
| 31. | Lim 2007 | Publ kacja pełnotekstowa | [37] |
| MacLeod 2010 | | | |
| 32. | MacLeod 2010 | Publ kacja pełnotekstowa | [38] |
| Pinto 2017 | | | |
| 33. | Pinto 2017 | Publ kacja pełnotekstowa | [39] |
| 34. | Pinto 2016 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [40] |
| Proserpio 2018 | | | |
| 35. | Proserpio 2018a | Publ kacja pełnotekstowa | [41] |
| 36. | Proserpio 2018b | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [42] |
| Tiele 2019 | | | |
| 37. | Tiele 2019 | Publ kacja pełnotekstowa | [43] |
| 38. | Daly 2019d | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [44] |
| Van Calcar 2009 | | | |
| 39. | Van Calcar 2009a | Publ kacja pełnotekstowa | [45] |
| 40. | Van Calcar 2009b | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [46] |
| Zaki 2016 | | | |
| 41. | Zaki 2016 | Publ kacja pełnotekstowa | [47] |
| Przeglądy systematyczne | | | |
| 43. | Pena 2018 | Publ kacja pełnotekstowa | [49] |
| 44. | Pena 2019 | Doniesienie konferencyjne (abstrakt) | [50] |

3.2. Charakterystyka, ocena wiarygodności i ocena homogeniczności włączonych badań

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystyki opisowe włączonych badań klinicznych i obserwacyjnych dla preparatów GMP (Tabela 3).

Wśród włączonych badań:

- 1 badanie (Ney 2016) uwzględniało kryteria włączenia chorych od 12. r.ż., ale ostatecznie do badania włączono osoby w wieku ≥ 15 lat,
- 1 badanie (Daly 2019b) obejmowało populację dzieci i młodzieży tj. pacjentów poniżej 18. r.ż., ale z analizą w podgrupie dla pacjentów od 12. r.ż.,
- 7 badań obejmowało populację dzieci i młodzieży tj. pacjentów poniżej 18. r.ż. (Tiele 2019, Daly 2017, Daly 2020, Daly 2019a, Daly 2012, MacLeod 2010, Zaki 2016),
- 8 badań obejmowało populację dzieci i dorosłych (Ahring 2018, Browne 2018, ██████████, ██████████, Proserpio 2018, van Calcar 2009, Pinto 2017, Daly 2019c, Lim 2007).

Tabela 3.
Dostępne dowody kliniczne i obserwacyjne dla GMP

| Rodzaj dowodów | Liczba badań | Szczegóły |
|---|--------------|---|
| Badania kliniczne z randomizacją (RCT) | 4 | Ahring 2018, Ney 2016, Daly 2019b, Tiele 2019 |
| Badania kliniczne bez randomizacji (nRCT) z grupą kontrolną | 8 | Daly 2017, Daly 2020, Daly 2019a, Daly 2019c, MacLeod 2010, Zaki 2016, van Calcar 2009, Daly 2012 |
| Badania kliniczne bez randomizacji (nRCT), jednoramienne | 2 | Browne 2018, GMPPro LQ UK 2019 |
| Badania obserwacyjne | 3 | Lim 2007, Proserpio 2018, Pinto 2017 |

3.2.1. Badania kliniczne z randomizacją

Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne (Ahring 2018, Ney 2016, Daly 2019b oraz Tiele 2019, typ badania IIA wg AOTMiT). Badanie Ahring 2018 miało charakter sekwencyjny tj. pacjenci otrzymywali podczas każdej z wizyt w losowej kolejności jeden z 4 produktów. Pozostałe 3 badania były badaniami typu *cross-over*, w których pacjenci otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne, jak i kontrolne w określonej kolejności. Badania nie były zaślepione. Wyjątek stanowiło badanie Ahring 2018, w którym zaślepiony pozostawał lekarz przydzielający w sposób losowy kolejność stosowania produktów. Badanie Ahring 2018 przeprowadzone było w jednym ośrodku, natomiast pozostałe badania były dwuośrodkowe (Ney 2016 i Daly 2019b) lub wieloośrodkowe (Tiele 2019).

Populację wszystkich badań stanowili pacjenci z potwierdzoną PKU. W badaniu Tiele 2019 uczestniczyli także zdrowi pacjenci (bez PKU), którzy stanowili dodatkową grupę kontrolną². Liczebność pacjentów w

² Grupa ta nie podlegała ocenie w niniejszej analizie.

poszczególnych badaniach wahała się od 8 do 30. W badaniach z randomizacją uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 49 lat. Mężczyźni stanowili od 13% do 45% włączonych pacjentów. Wyjściowe średnie stężenie Phe we krwi zostało przedstawione jedynie w badaniu Ney 2016 i wynosiło 691 $\mu\text{mol/l}$ w grupie rozpoczynającej leczenie od grupy GMP i 763 $\mu\text{mol/l}$ w grupie kontrolnej.

We wszystkich badaniach pacjenci poza przydzielonym losowo schematem leczenia z zastosowaniem produktów żywnościowych pozostawali na naturalnej diecie eliminacyjnej w PKU. W badaniu Ahring 2018 pacjenci stosowali zarówno GMP w połączeniu ze stosowanymi L-AA jak również samo GMP. W pozostałych badaniach pacjenci stosowali albo interwencję GMP albo L-AA.

Autorzy każdego z badań w odmienny sposób przedstawili dawkowanie produktów białkozastępczych:

- W badaniu Ahring 2018 każdy produkt białkozastępczy był w formie napoju (DM; ang. *drink mixture*) dostarczał 25% zalecanej dziennej podaży białka (średnia dawka spożywanych produktów wyniosła 151,8 g).
- Dawka GMP i L AA w badaniu Ney 2016 została ustalona na podstawie dziennego spożycia ekwiwalentu białka z produktów białkozastępczych. Średnia przepisana dawka ekwiwalentu białka wynosiła 0,85 g/kg m.c. / dzień.
- Dzienna dawka równoważnika białka z produktów białkozastępczych w badaniu Daly 2019b została wyrażona w postaci mediany i wynosiła 60 g.
- Autorzy badania Tiele 2019 nie przedstawili informacji dotyczących dawkowania produktów białkozastępczych.

Okres leczenia w badaniach wynosił od jednego do trzech tygodni. W badaniu Ahring 2018 stosowanie określonych produktów ograniczało się do jednej wizyty pacjenta.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Ahring 2018 było stężenie przyswajanych aminokwasów (stężenie biomarkerów). W badaniach Ney 2016 i Daly 2019b pierwszorzędowym punktem była zmiana stężenie Phe w osoczu. Autorzy badanie Tiele 2019 nie sprecyzowali jednoznacznie pierwszorzędowego punktu końcowego. W badaniu Ahring 2018, Ney 2016, Tiele 2019 poza wynikami związanymi z parametrami laboratoryjnymi analizowano także dane dotyczące akceptowalności produktu.

W 2 badaniach (Ney 2016 i Tiele 2019) analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). W przypadku badań Ahring 2018 oraz Daly 2019b wyniki analizy skuteczności opracowywano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniając w analizie tylko tych pacjentów, którzy ukończyli stosowanie produktów.

Ryzyko błędu systematycznego w 3 badaniach (Ahring 2018, Ney 2016 i Daly 2019b) oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia. Zastrzeżenia dotyczyły domen związanych z ryzykiem błędu wynikającego z procesu randomizacji, ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego, oraz ryzyka błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji). W przypadku

badania Tiele 2019 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako wysokie (wysokie ryzyko w zakresie dotyczącej błędu przy pomiarze punktu końcowego).

Informację o sponsorze podano jedynie w badaniu Ney 2016 (Uniwersytet Wisconsin).

Ponadto w oparciu o populację badania Ney 2016 przeprowadzono 2 badania cząstkowe (ang. *sub-studies*) opisane w publikacjach Stroup 2017b i 2018a, w których analizowano wpływ GMP na zmiany związane z budową mineralną szkieletu.

Najważniejsze elementy charakterystyki badań klinicznych z randomizacją przedstawia Tabela 4. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych przedstawiono w Aneksie (B.1, C.1).

Tabela 4.
Włączone badania kliniczne RCT

| Badanie | Typ badania | Okres obserwacji | N | Wiek w latach | Interwencja | Komparator | Dawkowanie | PK | Analiza wyników | Ocena RoB2 |
|-----------------------|-------------------------|------------------------------|-----|-------------------------------|---|--|--|---|-----------------|--|
| Ahring 2018 | RCT (układ sekwencyjny) | bd (informacja o 4 wizytach) | 8 | 15–48 | GMP (Lacprodan) | L-AA | Każdy rodzaj posiłku (DM) dostarczał 25% zalecanej dziennej podaży białka tj. 1 g białka / kg / dzień (średnia dawka spożywanych DM wyniosła 151,8 g (zakres 97,9–195,8). Wszyscy pacjenci zastosowali rekomendowaną dawkę produktu. | Pierwszorzędowy: stężenie przyswajanych aminokwasów Inne: • farmakokinetyka, • akceptowalność | mITT | Ryzyko błędu systematycznego: Pewne zastrzeżenia |
| Ney 2016 | RCT (cross-over) | 11 tygodni | 30 | 15–49 | GMP (większość pacjentów stosowało Glytactin) | L-AA (15 różnych produktów) | Średnia przepisana dawka ekwiwalentu białka wyniosła 0,85 g/kg m.c. / dzień. | Pierwszorzędowy: zmiana stężenia Phe w osoczu. Inne: • farmakokinetyka, • akceptowalność, • ocena neuropsychologiczna | ITT | Ryzyko błędu systematycznego: Pewne zastrzeżenia |
| Daly 2019b 24h | RCT (cross-over) | 6 tygodni | 19 | 6–16 | GMP (brak nazwy produktu, producent Vitaflo International Ltd., Liverpool, UK, prawdopodobnie produkt PKU Sphere) | L-AA | Mediana dziennej dawki równoważnika białka z produktów białkozastępczych wyniosła 60 g (40–80 g) Produkty spożywano w trzech równych dziennych dawkach | Pierwszorzędowy: zmiana stężenia Phe w osoczu (w ciągu 24 h) Inne: • farmakokinetyka (zmiany w ciągu 24 h) | mITT | Ryzyko błędu systematycznego: Pewne zastrzeżenia |
| Tiele 2019 | RCT (cross-over) | 2 okresy: po 7 dni każdy | 40* | Średnia (SD) 10,5 roku (2,5)* | GMP (brak nazwy produktu) | L-AA (różne produkty) oraz brak leczenia (zdrowi pacjenci) | Brak opisu dawkowania | Pierwszorzędowy: nie określono Inne: • akceptowalność • przykry oddech z ust | ITT | Ryzyko błędu systematycznego: Wysokie |

DM – posiłek w formie napoju (ang. *drink mixture*)

*W tym 20 osób z PKU.

3.2.2. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną

W toku przeszukania zidentyfikowano 8 nierandomizowanych badań dla GMP, które posiadały grupę kontrolną (typ badania IIC wg AOTMiT). Badania Daly 2017, Daly 2020³, Daly 2019a⁴ i Daly 2019c przeprowadzone zostały w układzie grup równoległych. W pozostałych badaniach (Daly 2012, MacLeod 2010, Zaki 2016 i van Calcar 2009) pacjenci otrzymywali produkty stanowiące interwencję i produkty stanowiące kontrolę w sposób sekwencyjny.

W badaniach brało udział od 10 do 43 pacjentów z potwierdzoną PKU, których wiek wahał się od 4 do 31 lat. Mężczyźni stanowili od 50% do 64% populacji. Mediana stężenia Phe w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu była raportowana w 4 badaniach i wynosiła od 270 do 521 $\mu\text{mol/l}$ w grupie spożywającej GMP i od 315 do 325 $\mu\text{mol/l}$ w grupie spożywającej L-AA. W jednym z 4 badań raportujących mediany stężeń Phe podano ogólne dane dla wszystkich chorych (niezależnie od stosowanego produktu GMP lub L-AA) – w momencie rozpoczęcia badania median stężenia Phe wyniosła 288 $\mu\text{mol/l}$ (Daly 2020).

W 7 badaniach pacjenci stosowali GMP lub L-AA w połączeniu z naturalną dietą eliminacyjną w PKU. Jedynie w badaniu Daly 2012 pacjenci nie stosowali L-AA, a porównanie dotyczyło stosowania dwóch form GMP (proszku oraz napoju).

W badaniu Daly 2017 i Daly 2019a GMP mógł całkowicie lub częściowo zastępować dietę opartą na L-AA. W badaniach stosowano różne produkty GMP i L-AA (różne formy spożywcze i smakowe), które dostarczały różny ekwiwalent białka w przeliczeniu na różną wagę produktu (m.in. 20 g/35 g, 15 g/45 g, 86 g/100 g). Autorzy badania Daly 2017 zaznaczyli, że dawki produktów białkozastępczych były indywidualnie dostosowywane do pacjenta. W badaniu Daly 2020 część pacjentów poza dietą opartą na GMP pozostawało także na diecie L-AA (nie podano jednak informacji o liczbie tych pacjentów). Okres stosowania ocenianych produktów białkozastępczych wynosił od 8 dni do 36 miesięcy.

Autorzy większości badań nie określili pierwszorzędowego punktu końcowego. Jedynie w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009 wskazano, że punkt ten stanowi średnie stężenie Phe we krwi, a w badaniu Daly 2012 była to akceptowalność produktu. W większości badań oceniano parametry laboratoryjne oraz akceptowalność produktu, przy czym akceptowalność była oceniana z zastosowaniem różnego typu skal i narzędzi.

W większości badań analiza wyników skuteczności przeprowadzona była zgodnie z intencją leczenia (ITT). Jedynie w badaniach Daly 2019a i van Calcar 2009 analizie poddano pacjentów, którzy ukończyli badanie.

³ W badaniu Daly 2020 jedna z dwóch grup GMP stosujących dietę GMP-AA1 obejmowała pacjentów włączonych wcześniej do badania Daly 2017.

⁴ Publikacja Daly 2020b przedstawia aktualizację badania Daly 2019a (wyniki po 36 miesiącach stosowania GMP lub L-AA) – charakterystyka aktualizacji badania została przedstawiona w Aneksie B.2.

Wiarygodność badań w układzie grup równoległych oceniono z zastosowaniem skali NOS. Ocena wiarygodności w tej skali była wysoka (dla badań Daly 2017, Daly 2020 i Daly 2019a wyniosła 9/9, a dla badania Daly 2019c 7/9).

W ocenie badań w układzie sekwencyjnym zastosowano skalę NICE. Ocena wahała się od 2/8 (badanie Daly 2012) do 5/8 punktów w badaniu Zaki 2016. We wszystkich badaniach odjęto punkty za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, brak przeprowadzenia analizy w warstwach oraz za jednoośrodkowy charakter badań. Należy zauważyć, że niska ocena badania Daly 2012 może wynikać z faktu, że jest to badanie dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego.

Informację o sponsorze podano tylko w przypadku badania Daly 2017 i Daly 2020 (w obu przypadkach Vitaflo International) oraz MacLeod 2010 (National Institutes of Health)

Najważniejsze elementy charakterystyki badań przedstawia Tabela 5. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (B.2, C.2).

Tabela 5.
Włączone badania kliniczne nRCT z grupą kontrolną

| Badanie | Typ badania | Okres obserwacji | N | Wiek w latach | Interwencja | Komparator | Dawkowanie | PK | Analiza wyników | Ocena wiarygodności |
|------------------|---|------------------|----|---------------|--|-----------------------|---|--|-----------------|---------------------|
| Daly 2017 | nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych | 26 tygodni | 21 | 6–16 | GMP (PKU Sphere) | L-AA (różne produkty) | <p>Produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczas stosowane L AA.</p> <p>Dawka GMP dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Ekwiwalent białka wynosił 20 g/35 g produktu GMP; w przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP była redukowana o 20 g ekwiwalentu białka/dzień i zastępowana takim samym ekwiwalentem białka pochodzącym z L-AA.</p> <p>W grupie L-AA otrzymywano rutynowe dawki produktów.</p> <p>W grupie pacjentów, którzy częściowo zastępowali L-AA mediana ekwiwalentu białkowego pochodzącego z GMP i L-AA wynosiła po 50%dziennej</p> | <p>Pierwszorzędowy: nie określono</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka, • akceptowalność | ITT | NOS: 9/9 |
| Daly 2020 | nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych | 6 miesięcy | 43 | 6–16 | GMP-AA1 (skład odpowiadający PKU Sphere)* GMP-AA2 (zmodyfikowany produkt GMP-AA1) | L-AA (PKU Cooler 20) | <p>Pacjenci stosowali GMP-AA1, GMP-AA2 lub L-AA. Część chorych (nie podano liczby) stosowała jednocześnie zarówno dietę opartą na GMP jak i L-AA). Ekwiwalent białka pochodzący zarówno z produktów GMP jaki i L-AA wynosił 20 g/ dzień</p> | <p>Pierwszorzędowy: nie określono</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka | ITT | NOS: 9/9 |

| Badanie | Typ badania | Okres obserwacji | N | Wiek w latach | Interwencja | Komparator | Dawkowanie | PK | Analiza wyników | Ocena wiarygodności |
|--|---|--------------------------|----|-------------------------------|--|--|---|---|-----------------|---------------------|
| Daly 2019a oraz jego aktualizacja | nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych | 12 mies. 36 mies.** | 48 | 5–16 | GMP oraz GMP + L-AA (brak nazwy GMP, podano informację o producencie: Vitaflor International Ltd., Liverpool, UK, prawdopodobnie jest to produkt PKU Sphere, proszek o smaku waniliowym lub jagodowym) | L-AA | Pacjenci stosowali GMP, GMP + L-AA lub L-AA*** We wszystkich grupach mediana dziennego ekwiwalentu białka wynosiła 60 g (zakres: 40-60 g). W przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP była redukowana o 20 g ekwiwalentu białka/dzień i zastępowana takim samym ekwiwalentem białka pochodzącym z L-AA. • Pacjenci w grupie kontrolnej (L-AA) otrzymywali rutynowe dawki produktów | Pierwszorzędowy: nie określono • farmakokinetyka | mITT | NOS: 9/9 |
| Daly 2019c | nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych | 36 miesięcy | 28 | 11,2 (8–19) vs 15,9 (9–18) | GMP (brak nazwy) | L-AA | • Brak dokładnych informacji o dawkowaniu GMP i L-AA | Pierwszorzędowy: nie określono • BMI i inne parametry antropometryczne | bd | NOS: 7/9 |
| Daly 2012 | nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym (I etap stosowanie produktu x -> II etap stosowanie produktu y i porównanie tych etapów) | 2 okresy: po 7 dni każdy | 10 | 13,5 (11–17) | GMP Camino Pro Restore (napój, brak informacji o smaku) | GMP Camino Better Milk (proszek do rozpuszczenia w wodzie) | GMP w postaci napoju zawierał 10 g ekwiwalentu białkowego/500 ml GMP w postaci proszku zawierał 15 g ekwiwalentu białkowego na 45 g produktu | Akceptowalność diety (pierwszorzędowy PK) | ITT | NICE: 2/8 |

| Badanie | Typ badania | Okres obserwacji | N | Wiek w latach | Interwencja | Komparator | Dawkowanie | PK | Analiza wyników | Ocena wiarygodności |
|------------------------|--|------------------------------|----|---------------------|----------------------------------|------------------------------|--|--|-----------------|---------------------|
| MacLeod 2010 | nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym (stosowanie I etap stosowanie produktu x -> II etap stosowanie produktu y i porównanie tych etapów) | 2 okresy: po 4 dni każdy | 11 | 11–14 | GMP (brak nazwy produktu) | L-AA | Pacjenci stosowali GMP lub L-AA. Podano informację o ekwiwalencie białka stosowanego podczas śniadania: GMP (średnia (SEM)): 18,4 g (1,6) L-AA (średnia (SEM)): 20,7 (1,4) | Pierwszorzędowy: średnie stężenie Phe we krwi Inne: • farmakokinetyka, • akceptowalność | ITT | NICE: 4/8 |
| van Calcar 2009 | nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym (I etap stosowanie produktu x -> II etap stosowanie produktu y i porównanie tych etapów) | 2 okresy: po 4 dni każdy | 11 | 11–31 | GMP (Bio Pure w różnych smakach) | L-AA (Phenex 2, różne smaki) | Pacjenci stosowali GMP lub L-AA. GMP całkowicie zastępował dietę L-AA U 3 pacjentów zastosowano GMP, w której ekwiwalent białka wynosił 86 g/100 g GMP U 9 pacjentów zastosowano dawkę GMP, w której ekwiwalent białka wynosił 75 g/100 g GMP. Nie podano informacji o ekwiwalencie białka w L-AA | Pierwszorzędowy: średnie stężenie Phe we krwi Inne: • farmakokinetyka, • akceptowalność | mITT | NICE: 4/8 |
| Zaki 2016 | nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym I etap stosowanie produktu x -> II etap stosowanie produktu y i porównanie tych etapów) | 2 okresy: po 9 tygodni każdy | 10 | Mediana:6,73 (4–16) | GMP (brak nazwy produktu) | L-AA | • Brak opisu dawkowania | Pierwszorzędowy: nie określono • farmakokinetyka, • akceptowalność | ITT | NICE: 5/8 |

*Grupa pacjentów włączonych do badania Daly 2017.

**Opis aktualizacji badania Daly 2019a zawiera publikacja Daly 2020b.

***W badaniu podstawowym Daly 2019a raportowano wyniki dla GMP i GMP + L-AA łącznie, w aktualizacji (publikacja Daly 2020b) raportowano odrębne wyniki dla GMP oraz dla GMP + L-AA

3.2.3. Badania kliniczne bez grupy kontrolnej (jednoramienne)

Dwa zidentyfikowane badania tj. wieloośrodkowe (USA) badanie Browne 2018 dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych oraz nieopublikowane [REDACTED] GMPPro LQ UK 2019 miały charakter jednoramiennych prób klinicznych (typ badania IID wg AOTMiT). W badaniu Browne 2018 brało udział 18, [REDACTED] Wiek pacjentów wynosił od 4 do 50 lat w badaniu Browne 2018 i [REDACTED] Odsetek mężczyzn wynosił odpowiednio 61% i 14%. Średnie wyjściowe stężenie Phe we krwi wynosiło w badaniu Browne 2018 377 $\mu\text{mol/l}$. [REDACTED]

W obu badaniach jednoramiennych pacjenci stosowali GMP, którego producentem była firma Nutricia. W przypadku badania Browne 2018 był to GMP PhenylAde GMP Drink Mix (proszek w saszetkach, brak informacji o smaku), a w przypadku badania brytyjskiego GMPPro LQ (napój o smaku waniliowym).

- W badaniu Browne 2018 produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczasowo stosowane produkty L-AA. Średnie dzienne zalecane dawkowanie GMP PhenylAde GMP Drink Mix wynosiło 19,4 g ekwiwalentu białka co stanowiło 32% dziennego zapotrzebowania na białko.

W obu badaniach pacjenci stosowali również naturalną dietę eliminacyjną. W każdym z badań okres obserwacji wynosił 4 tygodnie.

Autorzy nie określili pierwszorzędowego punktu końcowego. W badaniu Browne 2018 raportowano wyniki laboratoryjne związane ze zmianą stężenia Phe, Tyr we krwi, spożycie składników odżywczych, parametry antropometryczne, a także poziom sytości, głodu oraz pragnienia jedzenia u pacjentów. [REDACTED]

W obu badaniach analizowano wyniki wszystkich pacjentów włączonych do analizy. Wiarygodność obu badań została oceniona w skali NICE. Badanie Browne 2018 otrzymało 5/8 punktów (brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia do badania, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz za brak przedstawienia wyników w warstwach). [REDACTED]

[REDACTED] Najważniejsze elementy charakterystyki badań klinicznych jednoramiennych przedstawia Tabela 6. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (B.2, C.2).

Tabela 6.
Włączone badania kliniczne nRCT bez grupy kontrolnej

| Badanie | Typ badania | Okres obserwacji | N | Wiek w latach | Interwencja | Dawkowanie | PK | Ocena wiarygodności |
|--------------------|----------------------|------------------|------------|---------------|--------------------------|--|--|---------------------|
| Browne 2018 | nRCT, jednoramiennie | 4 tygodnie | 18 | 4–50 | PhenylAde® GMP Drink Mix | Produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczas stosowane L-AA Przepisane dawkowanie PhenylAde GMP Drink Mix wynosiło 19,4 g ekwiwalentu białkowego na dzień (zakres: 10-60; SD = 13), co odpowiadało 32% dziennego zapotrzebowania na białko (zakres: 15–81; SD = 17) | Pierwszorzędowy: nie określono <ul style="list-style-type: none"> • uczucie sytości (skala VAS), • farmakokinetyka, • compliance | NICE: 5/8 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.2.4. Badania obserwacyjne

Lim 2007

Badanie Lim 2007 było badaniem przekrojowym, w ramach którego oceniano poziom akceptowalności oraz parametry sensoryczne związane ze stosowaniem GMP i L-AA.

W badaniu uczestniczyło 49 pacjentów z PKU w wieku od 12 do 42 lat. Nie podano informacji o odsetku mężczyzn uczestniczących w badaniu. Pacjenci spożywali 5 różnych produktów o nazwie handlowej Bio-Pure GMP™ (pudding truskawkowy, owocowa skórka, napój czekoladowy, krakersy, napój pomarańczowy) i 2 różne produkty L-AA (krakersy i napój czekoladowy) po czym wypełniali kwestionariusz. W zależności od rodzaju, produkty dostarczały zróżnicowany ekwiwalent białka w podanej masie produktu.

Wiarygodność badania Lim 2007 została oceniona na 4 w 8-punktowej skali NICE (brak wielośrodowego charakteru badania, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia do badania, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz za brak przedstawienia wyników w warstwach). Nie przedstawiono informacji o sponsorze badania.

Proserpio 2018

Badanie Proserpio 2018 to badanie preferencji pacjentów, które również miało charakter przekrojowy. Głównym celem badania była ocena przydatności narzędzia kwestionariuszowego CATA do analizy preferencji konsumenckich dotyczących produktów białkozastępczych w PKU, ale w jego ramach oceniano także tzw. pożądalność konsumencką produktów GMP i L-AA.

W badaniu uczestniczyło 86 pacjentów z PKU w wieku 8–55 lat. Mężczyźni stanowili nieco ponad połowę wszystkich uczestników badania (52%). Wyjściowa mediana stężenia Phe we krwi u pacjentów w wieku Pacjenci w wieku 8–12 lat wynosiła 272,6 $\mu\text{mol/l}$ a u pacjentów w wieku w wieku ≥ 13 lat 471,9 $\mu\text{mol/l}$. Ocenianym produktem GMP był Glytactin RTD® (smak neutralny, czekoladowy, truskawkowy, smak z aromatem pomidorowym i bazylii), a produktem L-AA Xphe Energy (smak neutralny, czekoladowy, truskawkowy, smak z aromatem pomidorowym i bazylii). Oba produkty dostarczały dzienny ekwiwalent białkowy wynoszący 5 g/100 g produktu.

Nie wskazano pierwszorzędowego punktu końcowego. W ramach badania oceniano pożądalność konsumencką (ang. *liking score*) produktu. Narzędziem służącym do oceny tego punktu końcowego było narzędzie CATA oraz 7-punktowa skala hedoniczna (pacjenci do 13 roku życia) i skala VAS (pacjenci od 13 roku życia). Wiarygodność badania Proserpio 2018 została oceniona na 4 punkty w skali NICE (brak wielośrodowego charakteru badania, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia do badania, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz za brak przedstawienia wyników w warstwach). Nie podano informacji o sponsorze badania.

Pinto 2017

Badanie Pinto 2017 to jednoosrodkowe jednoramiennne badanie typu przed/po (typ IV A wg AOTMiT).

W badaniu uczestniczyło 11 pacjentów z PKU ze średnią wieku wynoszącą 27 lat. Mężczyźni stanowili 27% wszystkich pacjentów. Nie podano informacji o średnim wyjściowym stężeniu Phe we krwi.

Pacjenci stosowali początkowo produkty L-AA (preparaty w formie proszku do rozpuszczenia w wodzie), a następnie GMP (Glytactin BetterMilk®, Glytactin RTD®). W każdym przypadku dieta obejmowała także spożywanie naturalnych produktów. Dzienny ekwiwalent białkowy w przypadku produktów GMP wynosił 0,85 g/kg m.c, a w przypadku L-AA 0,75 g/kg m.c. Średni okres stosowania GMP oraz L-AA wynosił 13 miesięcy.

Ocenie skuteczności podlegali wszyscy włączeni do badania pacjenci. Nie przedstawiono informacji o pierwszorzędowym punkcie końcowym. W badaniu oceniano parametry laboratoryjne (zmiana stężenia Phe, Tyr), spożycie składników odżywczych oraz parametry antropometryczne.

Wiarygodność badania Pinto 2017 została oceniona na 4 w 8-punktowej skali NICE (brak wieloosrodkowego charakteru badania, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia do badania, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz za brak przedstawienia wyników w warstwach). Nie podano informacji o sponsorze badania Pinto 2017.

Najważniejsze elementy charakterystyki badań obserwacyjnych przedstawia Tabela 7. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych przedstawiono w Aneksie (B.3, C.3).

Tabela 7.
Włączone badania obserwacyjne

| Badanie | Typ badania | Okres obserwacji | N | Interwencja | Wiek w latach | Komparator | Dawkowanie | PK | Ocena wiarygodności |
|-----------------------|--|------------------|----|---|---------------|----------------------------|---|----------------------------------|---------------------|
| Lim 2007 | Obserwacyjne, badanie przekrojowe | bd | 49 | BioPure-GMP™ (różne smaki i formy) | 12–42 | L-AA (różne smaki i formy) | <p>Podano informację o ekwiwalencie białkowym</p> <ul style="list-style-type: none"> • GMP pudding truskawkowy: 5,7 g/113 g • GMP owocowa skórka: 0,7 g/15 g; • GMP napój pomarańczowy: 7,9 g/234 g • GMP napój truskawkowy: 10,2 g/236 g • GMP krakersy: 0,1/30 g • L-AA napój czekoladowy: 11,4 g/202 g • L-AA krakersy: 0,1 g/30 g. | akceptowalność | NICE:4/8 |
| Pinto 2017 | Obserwacyjne, retrospektywne (stosowanie I etap stosowanie produktu x -> II etap stosowanie produktu y i porównanie tych etapów) | 20 mies. | 11 | GMP: Glytactin BetterMilk i Glytactin RTD | 13–42 | L-AA (różne produkty) | <p>Stosowanie GMP lub różnych L-AA w połączeniu z naturalną dietą. Ekwiwalent białkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GMP: 0,85 g/kg m.c./dzień • L-AA: 0,75 g/kg m.c./dzień | farmakokinetyka | NICE:4/8 |
| Proserpio 2018 | Obserwacyjne, badanie przekrojowe | bd | 86 | GMP: Glytactin RTD | 8–55 | L-AA (różne produkty) | <p>Stosowanie GMP lub różnych L-AA w połączeniu z naturalną dietą. Ekwiwalent białkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GMP: 0,85 g/kg m.c./dzień • L-AA: 0,75 g/kg m.c./dzień | ocena pożądalności konsumenckiej | NICE:4/8 |

*Brak rodzaju badania wg klasyfikacji AOTMiT odpowiadającego badaniu przekrojowemu.

3.3. Analiza homogeniczności badań

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności 4 badań randomizowanych włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 8), w celu oceny możliwości ilościowej kumulacji ich wyników:

- Ahring 2018,
- Ney 2016,
- Daly 2019b,
- Tiele 2019 .

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań Ahring 2018 i Ney 2016 była zbliżona pod względem wieku (zakres wieku wynosił odpowiednio 15–48 i 15–49 lat). W badaniach Daly 2019b i Tiele 2019 uczestniczyli natomiast młodsi pacjenci (wyłącznie dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia). Do badań Ney 2016, Daly 2019b i Tiele 2019 włączono odpowiednio 15, 19 i 20 pacjentów. Mniej, bo jedynie 8 pacjentów obejmowało badanie Ahring 2018. Badania różniły się pod względem udziału poszczególnych płci. Najmniejszy odsetek mężczyzn występował w badaniu Ahring 2018 (13%), a najwyższy w badaniu Tiele 2019 (45%).

Zakwalifikowane badania cechowały się różnorodnością pod względem porównywanych interwencji. W badaniu Ahring 2018 porównywano 4 grupy posiłków tj. posiłek zawierający wyłącznie GMP, posiłek zawierający GMP oraz L-AA, posiłek zawierający L-AA z ekwiwalentem aminokwasowym z GMP⁵ oraz zawierający L-AA, ale bez Phe. W badaniu Daly 2019b porównywano grupę GMP z L-AA i dodatkowo z grupą GMP bez Phe. W pozostałych badaniach porównywano GMP z L-AA. Badania różniły się także pod względem form, smaków i producentów stosowanych preparatów GMP. Różnice dotyczyły także preparatów L-AA stanowiących komparatory w każdym z badań (wiele różnych produktów w formie skondensowanej i nieskondensowanej, różne formy i smaki, różni producenci).

Szczególnie duże zróżnicowanie badań dotyczyło czasu stosowania interwencji. W badaniu Ahring 2018 pacjenci przychodzili na 4 pojedyncze wizyty w ramach, których spożywali przydzielono losowo posiłki. W badaniu Ney 2016 i Tiele 2019 każdy ze stosowanych produktów był stosowany przez 3 tygodnie, a w badaniu Daly 2019 b przez 2 tygodnie. Znaczną heterogeniczność obserwowano również w odniesieniu do sposobu pomiaru punktów końcowych w postaci stężenia Phe lub np. Tyr i glukozy we krwi lub w osoczu. W badaniu Ahring 2018 pomiaru średniego stężenia Phe, Tyr lub glukozy dokonywano maksymalnie po 240 minutach od posiłku. W badaniu Daly 2019b przedstawiano mediany dobowych stężeń Phe, Tyr, a w badaniu przedstawiano średnie stężenie Phe po 3 tygodniach stosowania danego produktu. Z kolei badanie Tiele 2019 raportowało punktów końcowych w postaci stężeń Phe, Tyr lub innych parametrów laboratoryjnych.

⁵ Z uwagi na zawartość fenyloalaniny (grupa L-AA zawierająca ekwiwalent aminokwasowy z GMP) grupa ta nie spełnia kryteriów dotyczących komparatora niniejszej analizy i nie podlegała dalszej analizie.

Podsumowując, przedstawione powyżej różnice między badaniami zwłaszcza w odniesieniu do czasu stosowania interwencji oraz sposobu raportowania punktów końcowych (różny czas raportowania, wyniki w postaci median lub średnich) wskazują na dużą heterogeniczność badań i brak możliwości przeprowadzenia ich analizy w sposób ilościowy (przeprowadzenia metaanalizy ww. badań). W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie wyłącznie jakościowa kumulacja wyników badań w postaci tabelarycznego ich zestawienia.

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań Ahring 2018, Ney 2016, Daly 2019b i Tiele 2019

| Kryterium | Ahring 2018 | Ney 2016 | | Daly 2019b | Tiele 2019 |
|---------------------------------------|--|--|-------------|---|--|
| Metodyka | | | | | |
| Metodyka | Randomizowane badanie kliniczne w układzie sekwencyjnym (wszyscy pacjenci w losowej kolejności stosowali 4 różne sposoby leczenia) | Randomizowane skrzyżowane badanie kliniczne porównujące GMP z L-AA | | Randomizowane skrzyżowane badanie kliniczne porównujące trzy schematy leczenia: GMP vs GMP (-)Phe** vs L-AA | Randomizowane, skrzyżowane badanie porównujące GMP z L-AA i osobami bez PKU Celem badania była analiza i porównanie nieprzyjemnego zapachu występującego u dzieci stosujących GMP lub L-AA oraz z osobami bez PKU |
| Porównanie | GMP vs GMP + L-AA vs L-AA* vs L-AA (-)Phe | GMP vs L-AA | | GMP vs GMP (-)Phe** vs L-AA | GMP vs L-AA |
| Populacja | | | | | |
| Grupa | Wszyscy pacjenci | GMP | L-AA | Wszyscy pacjenci | Wszyscy pacjenci |
| N | 8*** | 15 | 15 | 19 | 20 |
| Wiek [mediana (zakres)] | bd (15-48) | Wszyscy: bd (15-49) | | 10 (6-16) | Średnia (SD):10,5 (2,5) |
| Mężczyźni | 13% | 40% | | 37% | 45% |
| Stężenie[μmol/l], średnia (SD) | Phe | bd | 691 (58) | 763 (64) | bd |
| | Tyr | bd | 33 (2) | 34 (2) | bd |

| Kryterium | Ahring 2018 | Ney 2016 | Daly 2019b | Tiele 2019 |
|-------------------------------------|--|--|---|---|
| Interwencja i komparatory | | | | |
| Schemat leczenia | <p>Każdy z pacjentów otrzymał podczas każdej z wizyt w losowej kolejności jeden z 4 produktów:</p> <p>DM1: GMP DM2: syntetyczne L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym równym DM1), DM3: GMP + L-AA DM4: syntetyczne L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym równym DM3, ale bez Phe)</p> | <p>Wszystkich włączonych chorych zrandomizowano do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza grupa rozpoczynała leczenie od stosowania GMP, następnie stosowała L-AA, • Druga grupa rozpoczynała leczenie od stosowania L-AA, następnie stosowała GMP | <p>Wszyscy chorzy zostali zrandomizowani do stosowania w przypisanej kolejności trzech schematów leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R1: GMP jako substytut białkowy oraz zwykle dopuszczalna podaż Phe pochodząca z pożywienia, • R2: GMP jako substytut białkowy oraz obniżona podaż Phe pochodząca z pożywienia, która odpowiada zawartości Phe w GMP, R3: L-AA oraz zwykle dopuszczalna podaż Phe pochodząca z pożywienia | <p>Wszystkich włączonych chorych z PKU zrandomizowano do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza grupa rozpoczynała leczenie od stosowania GMP, następnie stosowała L-AA, • Druga grupa rozpoczynała leczenie od stosowania L-AA, następnie stosowała GMP |
| Rodzaj stosowanych produktów | GMP: Lacprodan CGMP-20 L-AA (bd) | <ul style="list-style-type: none"> • GMP: 7 różnych produktów (Glytactin Bettermilk (proszek), Glytactin RESTORE (płyn), Glytactin RESTORE LITE (płyn), Glytactin COMPLETE 15 (batonik), Glytactin RTD (płyn), CaminoPro Pudding Glytactin (proszek), Glytactin SWIRL Caramel (proszek)) • L-AA: 15 różnych produktów m.in.: (PKU Lophlex LQ 20 (płyn), CAMINO PRO PKU (płyn), Phenex-2 (proszek), Phenyl free 2 HP (proszek), PhenylAde Essential Drink Mix (proszek), Periflex Advance (proszek), PhenylAde MTE Amino Acid Blend (proszek), Lophlex Powder)) | <p>GMP: brak nazwy handlowej (producent Vitaflor International Ltd., Liverpool, UK, prawdopodobnie produkt PLU Sphere, saszetki w proszku do rozpuszczenia w wodzie, brak informacji o konkretnym smaku)</p> <ul style="list-style-type: none"> • L-AA: XP Maxamum 1 (saszetki z proszkiem do rozpuszczenia w wodzie, smak neutralny; PKU First spoon 50 g (proszek do rozpuszczenia w wodzie, smak neutralny), PKU Express 1 (saszetki z proszkiem do rozpuszczenia w wodzie, brak informacji o konkretnym smaku), LQ Lophlex 20 (napój w saszetce, brak informacji o smaku), PKU Cooler 20 (napój w saszetce, brak informacji o smaku) | <p>GMP: brak nazwy produktu, producent Vitaflor (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak waniliowy lub jagodowy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • L-AA: PKU Loplex LQ (napój o smaku jagód), PKU Cooler red (napój, brak informacji o smaku), PKU First spoon (napój, brak informacji o smaku), PKU Express (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak malinowy), PKU gel raspberry (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak malinowy) |
| Okres leczenia | 4 pojedyncze wizyty. Okres pomiaru punktów końcowych po w 15, 30, 60, 120 oraz po 240 minutach | 3 tygodnie poprzedzone 1 tygodniem szkolenia z zakresu stosowania produktów. Po okresie stosowania przydzielonego rodzaju produktu następował 3-tygodniowy okres washout, a następnie stosowanie drugiego rodzaju produktów | Łącznie 6 tygodni. Każdy ze schematów leczenia stosowany przez 14 dni (2 tygodnie). W czasie ostatnich 48 godzin 13 i 14. dnia stosowania każdego schematu pobieraniu próbki krwi w zdefiniowanych porach dnia (godziny pobrania próbek: 8.00, 12.00, 16.00, 20.00, 24.00. 4.00) | Łącznie minimum 21 dni. Każdy ze schematów leczenia stosowany był przez 7 dni. Po okresie stosowania przydzielonego następował minimalny 7-dniowy okres washout, a następnie stosowanie drugiego rodzaju produktów |

| Kryterium | Ahring 2018 | Ney 2016 | Daly 2019b | Tiele 2019 |
|---|--|--|--|------------|
| Wyniki w grupie kontrolnej | | | | |
| Średnie stężenie Phe we krwi [μmol/l]; (SD) | Po 240 min: DM2: 856 (289) Po 240 min: DM4 (bez Phe): 688 (326) | Po 3 tygodniach stosowania: 655 (SE: 59) | Pomiar 24 godzinach: Mediana (zakres): 165 (10-640) | bd |
| Średnie stężenie Tyr we krwi [μmol/l] (SD) | Po 240 min: DM2 30 (5) Po 240 min: DM4 (bez Phe): 63 (19) | Po 3 tygodniach stosowania: 36 (SE: 2) | Pomiar 24 godzinach: Mediana (zakres): 60 (10-200) | bd |
| Średnie stężenie glukozy we krwi [mmol/l] (SD) | Po 240 min: DM2: 95 (bd) Po 240 min: DM4 (bez Phe): 95 (bd) | Po 3 tygodniach stosowania: 84 (SE: 2) | bd | bd |

*Z uwagi na zawartość fenylalaniny w grupie L-AA (grupa L-AA zawierająca ekwiwalent aminokwasowy grupy GMP) grupa ta nie spełnia kryteriów dotyczących komparatora niniejszej analizy i nie będzie podlegała dalszej analizie.

** Grupa GMP (-)Phe służyła jako grupa kontrolna oceniająca wpływ zawartości Phe w GMP na wahanie dziennych stężeń Phe.

***Wyniki dla 6 chorych

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Parametry laboratoryjne

4.1.1. Kontrola stężenia Phe we krwi i w osoczu

Przy ocenie różnic w stężeniach Phe we krwi lub osoczu pacjenta przyjmujących produkty oparte na GMP należy mieć na uwadze obecność resztkowej ilości Phe w składzie tego typu produktów (wynik procesu technologicznego). Wyniki związane ze stężeniem końcowym Phe w osoczu wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GMP i L-AA w większości zidentyfikowanych badań klinicznych (Tabela 9, Tabela 11, Tabela 15).

Znamienną statystycznie różnicę zaobserwowano w odniesieniu do zmiany stężenia Phe w osoczu występującej w ciągu 3 tygodni trwania badania Ney 2016 ($p = 0,008$). Otrzymane wyniki wykazały wzrost stężenia Phe w surowicy po zastosowaniu GMP i spadek stężenia Phe po zastosowaniu L-AA (Tabela 10). Należy jednocześnie zaznaczyć, że dane dychotomiczne w postaci odsetka pacjentów ze spadkiem lub ze wzrostem stężenia Phe nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między GMP i L-AA (Tabela 12).

W badaniu randomizowanym Daly 2019b raportowano wartości p dla populacji ogólnej (tj. wszystkich pacjentów włączonych do badania niezależnie od wieku), które wskazywały na istotne statystycznie różnice między medianą końcowego stężenia Phe we krwi na korzyść grupy L-AA zarówno w porównaniu z GMP jak i z GMP z ograniczeniem podaży Phe w naturalnej diecie (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,0009$; Tabela 13, Tabela 14). Jak zaznaczyli jednak autorzy badania uzyskane zakresy stężeń Phe we wszystkich schematach mieściły się w normach stężeń Phe wyznaczonych przez europejskie wytyczne. Co istotne, uwzględniając pacjentów ≥ 12 roku życia (a więc pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy) należy zauważyć, że w obu grupach, w których stosowano GMP dobowe zakresy dopuszczalnych stężeń Phe we krwi nie były przekraczane (Wykres 1, Wykres 2), podczas gdy w przypadku stosowania L-AA u pacjentów ≥ 12 roku życia występowały przekroczenia zarówno górnej, jak i dolnej dopuszczalnej granicy stężenia Phe (Wykres 3). Autorzy badania Daly 2019b zwrócili uwagę na większy zakres stężeń Phe w grupie L-AA w porównaniu z grupami zawierającymi GMP, co wskazuje na większe dobowe wahania stężenia Phe w przypadku stosowania syntetycznych mieszanek aminokwasowych L-AA.

Wyniki badań nierandomizowanych z grupą kontrolną nie wykazały różnic odnośnie do średniej lub mediany końcowego stężenia Phe we krwi pomiędzy porównywanymi grupami GMP i L-AA (Tabela 15, Tabela 16). W aktualizacji badania Daly 2019a (36 miesięczny okres stosowania diety) nie podano informacji dotyczącej istotności różnic odnośnie do median stężenia Phe we krwi pomiędzy dietą opartą

jedynie na GMP, GMP w połączeniu z L-AA i dietą opartą tylko na L-AA. Autorzy publikacji zaznaczyli jednak, że wartości median dla wszystkich rodzajów analizowanych diet mieszczą się w granicach norm (Tabela 17).

W badaniu jednoramiennym Browne 2018, które dotyczyło produktu zbliżonego do PKU GMPPro (PhenylAde GMP Drink Mix) nie wykazano znamienych statystycznie różnic między średnią wartością początkową stężenia Phe we krwi, a stężeniem Phe uzyskanym na końcu badania (Tabela 18).

(Tabela 19).

Tabela 9.
Średnie stężenie Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach RCT Ahring 2018 i Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|---------------------------------|--|-----|------------------------|------|-----------------------|--------------------------|----|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 809 (431) ^a | 6 | 747 (334) | nd | bd |
| | | 6 | 901 (410) ^a | | | | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 691 (58) | 30 | 763 (64) | | |
| Wartości końcowe | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 790 (368) ^a | 6 | 688 (326) | 102,00 [-291,38; 495,38] | bd |
| | | 6 | 819 (393) ^b | | | 131,00 [-277,57; 539,57] | bd |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 777 (65) ^c | 30 | 655 (59) ^c | 122,00 [-50,05; 294,05] | bd |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Grupa otrzymująca wyłącznie GMP.

b) Grupa otrzymująca GMP + L-AA.

c) SE.

Tabela 10.
Zmiana stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) względem wartości początkowej dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|-----------------|------------|-----|--------------|------|--------------|-------------------------------|----------|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 62 (40) | 30 | -85 (40) | 147,00 [36,13; 257,87] | 0,0008** |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Wartość p podana w raporcie NCT01428258 z clinicaltrials.gov

Tabela 11.
Średnie stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w RCT badaniu Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|-----------------|------------|-----|--------------|------|--------------|------------------------|----|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 497 (34) | 30 | 444 (34) | 53,00 [-41,24; 147,24] | bd |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 12.
Odsetek pacjentów ze wzrostem lub spadkiem stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) w badaniu RCT Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | |
|---------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------------|---------------------|-------------|--|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95%CI] | RD [95% CI] | p* | |
| Wzrost stężenia Phe w surowicy | | | | | | | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 18/30 (60%) | 13/30 (43%) | 1,38 [0,84; 2,29] | 0,17 [-0,08; 0,42] | 0,267 | |
| Spadek stężenia Phe w surowicy | | | | | | | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 12/30 (40%) | 17/30 (57%) | 0,71 [0,41; 1,21] | -0,17 [-0,42; 0,08] | bd | |

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 13.
Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA |
|-------------------|------------|-----|-----------------------------|------|------------------|-------------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | p* |
| Daly 2019b | 24 godziny | 18 | 290 (30–580) | 18 | 165 (10–640) | <0,0001 |
| | | | 220 (10–670) ^{a,b} | | | 0,0009 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) GMP (-Phe w codziennej diecie).

b) Wartość p raportowana przez autorów badania dla obu schematów GMP (GMP vs GMP (-Phe w codziennej diecie) wyniosła <0,0001.

Tabela 14.
Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b

| Czas pomiaru | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA |
|--------------|-----|----------------------------|------|------------------|-------------|
| | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | p* |
| 8.00 | 18 | 310 (150–490) | 18 | 220 (80–440) | <0,0001 |
| | | 230 (115–560) ^a | | | bd |
| 12.00 | 18 | 290 (80–450) | 18 | 185 (30–480) | <0,0001 |
| | | 220 (40–600) ^a | | | bd |
| 16.00 | 18 | 280 (80–500) | 18 | 190 (20–640) | <0,0001 |
| | | 225 (70–670) ^a | | | bd |
| 20.00 | 18 | 300 (80–580) | 18 | 170 (20–480) | <0,0001 |
| | | 210 (50–570) ^a | | | bd |
| 24.00 | 18 | 275 (30–500) | 18 | 125 (10–440) | <0,0001 |
| | | 185 (10–490) ^a | | | bd |
| 4.00 | 18 | 275 (30–550) | 18 | 150 (40–440) | <0,0001 |
| | | 210 (70–610) ^a | | | bd |

*Wartość p raportowana przez autorów badania

a) GMP (-Phe w codziennej diecie).

Wartość p raportowana przez autorów badania dla obu schematów GMP (GMP vs GMP (-Phe w codziennej diecie) wyniosła 8.00: 0,0015, 12.00: 0,0028, 16.00: 0,0016, 20.00: 0,0039, 24.00: 0,0552, 4.00: 0,0073.

Tabela 15.
Średnie stężenie Phe w osoczu surowicy ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT MacLeod 2010 i van Calcar 2009

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | p* | |
|-----------------|-------|-------------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | | |
| MacLeod 2010 | 4 dni | 11 | 676 (92) | 11 | 619 (82) | 0,17 | |
| van Calcar 2009 | 4 dni | Po obiedzie | 6 | 472 (106) | 6 | 462 (100) | 0,037** |
| | | Na czczo | | 483 (101) | | 508 (95) | |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Wartość p odnosząca się do zmian stężenia Phe po obiedzie i na czczo. Obliczono poprzez określenie różnic między stężeniami Phe na czczo i po obiedzie dla każdego pacjenta na diecie GMP i L-AA, a następnie przez porównanie różnic.

Tabela 16.
Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017, Daly 2019a i Zaki 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | p* |
|---------------------------------|-------------|-----|----------------------------|------|------------------|----|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | | |
| Daly 2017 | 6 miesięcy | 12 | 275 (60–1120) | 9 | 325 (70–880) | bd |
| Daly 2019a | 12 miesięcy | 29 | 270 (170–430) | 19 | 315 (140–600) | bd |
| Zaki 2016 | 9 tygodni | 10 | 521,5 (232,25–833) | 10 | bd ^b | bd |
| Wartości końcowe | | | | | | |
| Daly 2017 | 6 miesięcy | 12 | 317 (50–990)* | 9 | 280 (60–1080)* | bd |
| Daly 2019a | 12 miesięcy | 12 | 300 (200–490)** | 19 | 340 (190–600)** | bd |
| Zaki 2016 | 9 tygodni | 10 | 376 (157–551) ^a | 10 | 490 (289–597) | ns |

ns - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,02. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (ns).

**W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła $p < 0,0011$. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,236.

a) Chorzy stosowali dietę złożoną w 50% z GMP i w 50% z L-AA.

b) Mediana wartości początkowej stężenia Phe we krwi nie została podana przez autorów publikacji, ale biorąc pod uwagę metodykę badania (faza 1.: stosowanie GMP, faza 2.: stosowanie L-AA) można przyjąć, że wartość ta była zbliżona do wartości końcowej stężenia Phe we krwi w fazie stosowania GMP czyli 376 $\mu\text{mol/L}$ (157–551).

Tabela 17.
Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

| OI | GMP | | L-AA | | p* |
|---------------------------------|-----|-----------------------------|------|------------------|----|
| | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | |
| 36 miesięcy | 13 | 290 (200–710) ^a | 19 | 315 (140–600) | bd |
| | 16 | 255 (170–360) ^b | 19 | | bd |
| Wartości końcowe | | | | | |
| 36 miesięcy | 13 | 320 (250–895) ^a | 19 | 360 (210–830)* | bd |
| | 16 | 290 (220–430) ^{ab} | 19 | | bd |

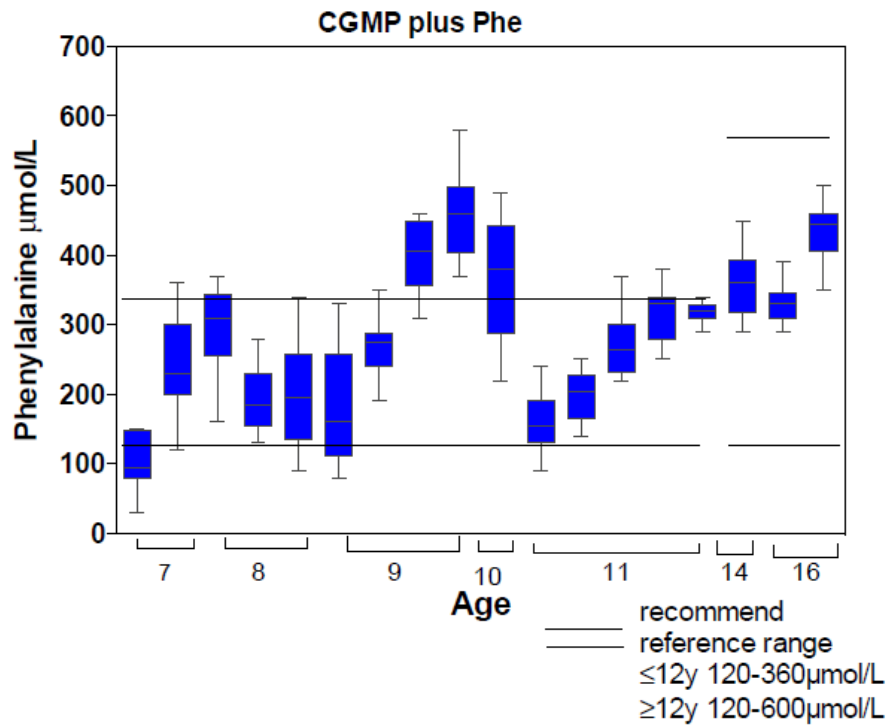
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

*W grupie GMP + L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,04. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,02.

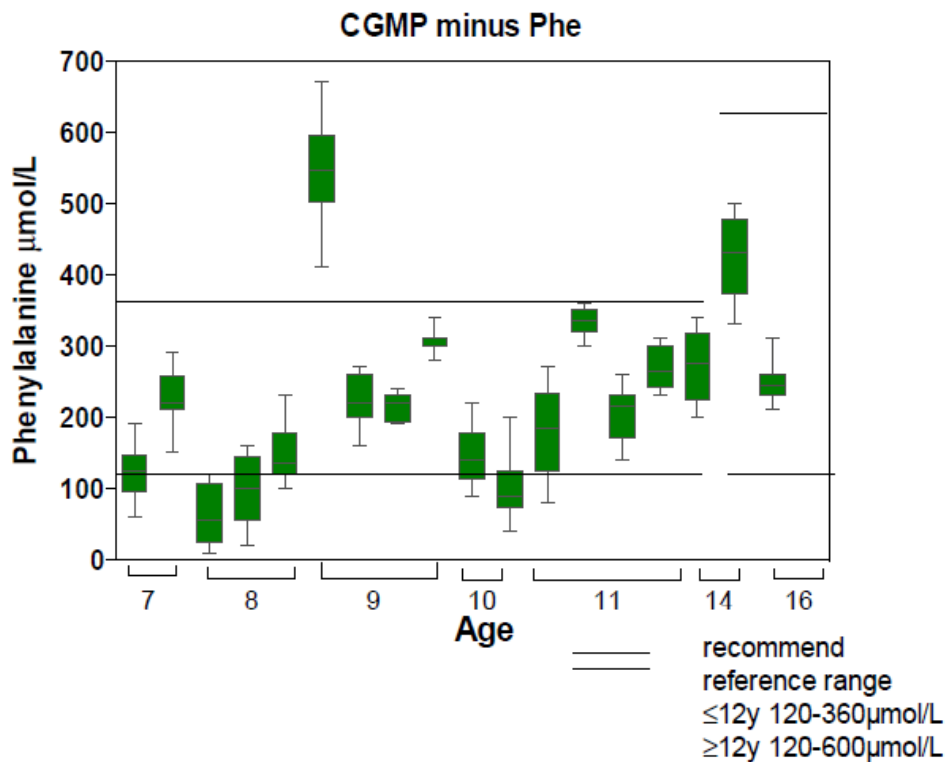
a) GMP

b) GMP + L-AA

Wykres 1.
Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (z normalną ilością Phe w diecie) z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [33]



Wykres 2.
Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (z obniżoną ilością Phe w diecie) z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [33]



Wykres 3.
Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących L-AA z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [33]

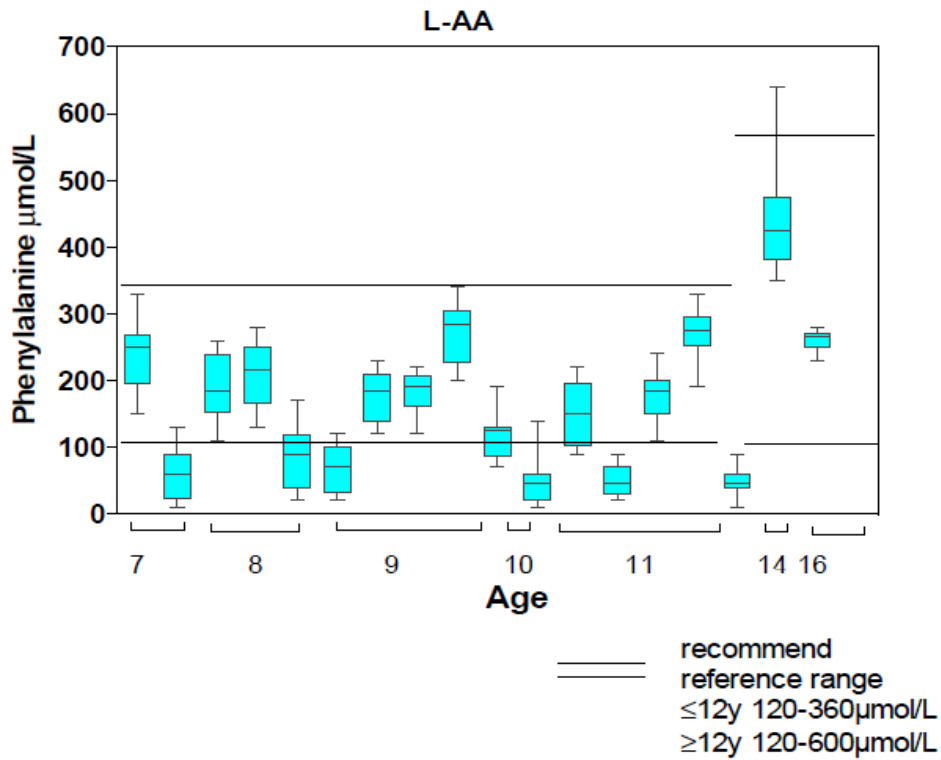


Tabela 18.
Średnia zmiana stężenia Phe we krwi (µmol/L) względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018

| Badanie | OI | Wartości początkowe (WP) | | Wartości końcowe | | p* |
|--------------------|------------|--------------------------|--------------|------------------|--------------|----|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Browne 2018 | 4 tygodnie | 18 | 377 (205) | 18 | 398 (206) | ns |

ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

[Redacted content]

4.1.2. Kontrola stężenia Tyr we krwi i w osoczu

W większości badań obserwowano brak istotnej statystycznie różnicy odnośnie do końcowego stężenia Tyr we krwi lub osoczu pomiędzy GMP i L-AA. Istotną statystycznie różnicę odnośnie do średniej wartości stężenia Tyr w osoczu między GMP i L-AA zaobserwowano w przypadku badania Ahring 2018. Porównanie grupy GMP z L-AA wskazało na wyższe końcowe stężenie Tyr w grupie kontrolnej (MD =33,00 [-49,20; -16,80]; Tabela 20). Warto jednak zaznaczyć, że z kolei różnice między grupą GMP + L-AA i L-AA nie były istotne statystycznie. Dodatkowo badanie Ahring 2018 opierało się wyłącznie na pojedynczych pomiarach 240 min od posiłku. Stosowanie diety GMP i L-AA nie powodowało występowania istotnych statystycznie różnic w stężeniu Tyr w badaniach Daly 2017 i Daly 2019a (Tabela 21). W badaniu Daly 2019b obserwowano statystycznie istotne różnice w odniesieniu do dobowego stężenia Tyr we krwi w porównaniu GMP vs L-AA i GMP z ograniczeniem podaży Phe ($p = 0,0028$ i $p = 0,0016$), świadczące na korzyść GMP (Tabela 22). W nierandomizowanej próbie klinicznej Daly 2020 prezentującej porównanie dwóch diet opartych na GMP (GMP-AA1 i GMP-AA2 różnice w składzie aminokwasów) z dietą L-AA uwzględniało mediany stężenia Tyr na czczo i po śniadaniu obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy dietami GMP-AA2 i L-AA ($p = 0,003$) w poposiłkowym stężeniu Tyr (Tabela 23). Autorzy badania van Calcar 2009 raportowali średnie stężenia Tyr na czczo i po obiedzie. Nie wykazano różnic między dietą GMP i L-AA (Tabela 24). W badaniu jednoramiennym Browne 2018 obserwowano znamienne statystycznie obniżenie stężenia po 4 tygodniach stosowania GMP, ale jak zaznaczyli autorzy badania nie przełożyło się to na istotną statystycznie zmianę w stosunku Phe do Tyr (Tabela 25). W badaniu Daly 2019b raportowano mediany stężenia Tyr w różnych porach dnia. Istotne statystycznie różnice pomiędzy GMP (w tym także GMP -Phe w codziennej diecie) i L-AA zaobserwowano o godzinie 4.00 i 16.00 – w obu przypadkach stężenia Tyr były wyższe przy stosowaniu diety GMP (Tabela 25).

Tabela 20.
Średnie stężenie Tyr w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach RCT Ahring 2018 i Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|---------------------------------|--|-----|----------------------|------|---------------------|-------------------------|----|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 46 (9) | 6 | 47 (12) | nd | nd |
| | | 6 | 47 (5) | | | | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 33 (2) ^c | 30 | 34 (2) ^c | | |
| Wartości końcowe | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 30 (7) ^a | 6 | 63 (19) | -33,00 [-49,20; -16,80] | bd |
| | | 6 | 61 (15) ^b | | | -2,00 [-21,37; 17,37] | bd |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 32 (1) ^c | 30 | 36 (2) ^c | -4,00 [-8,38; 0,38] | bd |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Grupa otrzymująca wyłącznie GMP.

b) Grupa otrzymująca wyłącznie GMP + LAA.

c) SE.

Tabela 21.
Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017 i Daly 2019a

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | |
|---------------------------------|-------------|-----|------------------|------|------------------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | |
| Daly 2017 | 6 miesięcy | 12 | 50 (20–290) | 9 | 40 (30–270) |
| Daly 2019a | 12 miesięcy | 29 | 50 (30–180) | 19 | 40 (40–100) |
| Wartości końcowe | | | | | |
| Daly 2017 | 6 miesięcy | 12 | 40 (20–190)* | 9 | 40 (20–140)* |
| Daly 2019a | 12 miesięcy | 29 | 50 (30–170)** | 19 | 40 (30–80)** |

*W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,03. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (ns).

**W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,239. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,111.

Tabela 22.
Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | p* |
|------------|------------|-----|----------------------------|------|------------------|--------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Daly 2019b | 24 godziny | 18 | 70 (20–240) | 18 | 60 (10-200) | 0,0028 |
| | | | 70 (20–220) ^{a,b} | | | 0,0016 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania

a) GMP (-Phe w codziennej diecie).

b) Wartość p raportowana przez autorów badania dla obu schematów GMP (GMP vs GMP (-Phe w codziennej diecie) wyniosła 0,96.

Tabela 23.
Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2020

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | p* |
|--|------------|-----|----------------------------|------|------------------|-------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Wartości na czczo | | | | | | |
| Daly 2020 | 6 miesięcy | 11 | 37 (29–68) ^a | 14 | 47 (31–73) | ns |
| | | 18 | 49 (36–84) ^b | | | ns |
| Wartości po posiłku (śniadaniu) | | | | | | |
| Daly 2020 | 6 miesięcy | 11 | 80 (34–149) ^a | 14 | 136 (52–206) | ns |
| | | 18 | 181 (126–327) ^b | | | 0,003 |

ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) GMP-AA1.

b) GMP-AA2 – zmodyfikowany preparat GMP-AA1 (inny skład aminokwasów).

Tabela 24.
Średnie stężenie Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT MacLeod 2010 i van Calcar 2009

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | p* | |
|-----------------|-------|-------------|---------------|---------|---------------|--------|---------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | | |
| MacLeod 2010 | 4 dni | 11 | 66 (10) | 11 | 82 (7) | 0,27 | |
| van Calcar 2009 | 4 dni | Po obiedzie | 6 | 56 (10) | 6 | 81 (8) | 0,155** |
| | | Na czczo | | 29 (3) | | 38 (3) | |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Wartość p odnosząca się do zmian stężenia Tyr po obiedzie i na czczo. Obliczono poprzez określenie różnic między stężeniami Tyr na czczo i po obiedzie dla każdego pacjenta na diecie GMP i L-AA, a następnie przez porównanie różnic.

Tabela 25.
Średnia zmiana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018

| Badanie | OI | Wartości początkowe (WP) | | Wartości końcowe | | p* |
|-------------|------------|--------------------------|--------------|------------------|--------------|------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Browne 2018 | 4 tygodnie | 18 | 45 (9) | 18 | 57 (14) | 0,02 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 26.
Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b

| Czas pomiaru | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA |
|--------------|-----|--------------------------|------|------------------|-------------|
| | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | p* |
| 8.00 | 18 | 40 (30–120) | 18 | 40 (20–200) | bd |
| | | 50 (30–120) ^a | | | bd |
| 12.00 | 18 | 90 (40–150) | 18 | 80 (20–200) | bd |
| | | 90 (20–170) ^a | | | bd |
| 16.00 | 18 | 90 (30–240) | 18 | 70 (30–160) | 0,03 |
| | | 90 (30–220) ^a | | | 0,01 |
| 20.00 | 18 | 80 (20–190) | 18 | 80 (10–180) | bd |
| | | 75 (20–150) ^a | | | bd |
| 24.00 | 18 | 70 (30–150) | 18 | 60 (30–190) | bd |
| | | 85 (30–180) ^a | | | 0,02 |
| 4.00 | 18 | 60 (30–110) | 18 | 50 (30–100) | 0,03 |
| | | 60 (30–280) ^a | | | 0,007 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) GMP (-Phe w codziennej diecie).

Wartość p raportowana przez autorów badania dla obu schematów GMP (GMP vs GMP (-Phe w codziennej diecie) bd).

4.1.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr

Wyniki badań klinicznych dotyczące stosunku Phe do Tyr wskazywały na wzrost tego stosunku w przypadku stosowania GMP i jego redukcję w przypadku stosowania L-AA. Niemniej w większości badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do tego analizowanego punktu końcowego (Tabela 27, Tabela 29, Tabela 30). Jedynie w randomizowanym badaniu Ney 2016 wykazano znamienne statystycznie różnicę między dietą GMP i L-AA odnośnie do stosunku Phe i Tyr w osoczu (MD = 6,07 [2,26; 9,88], $p < 0,0006$; Tabela 28), co można wyjaśnić obecnością Phe w samym produkcie GMP (jest to produkt nisko-, a nie bezfenyloalaninowy).

Tabela 27.
Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr w surowicy dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ahring 2018

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | |
|-------------|--|-----|-------------------|------|------------|
| | | N | Zmiana (%) | N | Zmiana (%) |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | +50% ^a | 6 | -30% |
| | | 6 | -30% ^b | | |

a) Grupa otrzymująca GMP.

b) Grupa otrzymująca GMP + LAA.

Tabela 28.
Średnia zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr w osoczu dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA MD [95% CI] | p* |
|----------|------------|-----|--------------|------|--------------|----------------------------|--------|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 2,42 (1,38) | 30 | -3,65 (1,37) | 6,07 [2,26; 9,88] | 0,0006 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 29.
Mediana stosunku stężenia Phe:Tyr w surowicy dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017, Daly 2019a i Zaki 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | |
|---------------------------------|-----------|-----|-----------------------|------|-----------------------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | |
| Daly 2017 | 6 mies. | 12 | 1:5,5 (1:3–1:11)* | 9 | 1:6 (1:4–1:11)* |
| Daly 2019a | 12 mies. | 29 | 5,7 (1,5–11) | 19 | 6,4 (1,7–11,5) |
| Zaki 2016 | 9 tygodni | 10 | bd | 10 | bd |
| Wartości końcowe | | | | | |
| Daly 2017 | 6 mies. | 12 | 1:8 (1:4–1:15) | 9 | 1:7 (1:4–1:11) |
| Daly 2019a | 12 mies. | 29 | 7,2 (3,1–15)** | 19 | 7,4 (4–15,1)*** |
| Zaki 2016 | 9 tygodni | 10 | 7,23 (2,71–13,40)**** | 10 | 7,37 (3,40–12,99)**** |

*W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,02. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic (ns).

**Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła <0,01.

***Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,246.

****Wartości odczytane z wykresu. Autorzy podali informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GMP i L-AA.

Tabela 30.
Średnia zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr we krwi względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018

| Badanie | OI | Wartości początkowe (WP) | | Wartości końcowe | | p* |
|--------------------|------------|--------------------------|---------|------------------|---------|------|
| | | N | Phe:Tyr | N | Phe:Tyr | |
| Browne 2018 | 4 tygodnie | 18 | 1:8,5 | 18 | 1:7,6 | 0,24 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

4.1.4. Inne parametry laboratoryjne

Analiza parametrów laboratoryjnych w badaniu randomizowanym Ney 2016 wykazała przewagę diety GMP nad L-AA odnośnie do stężenia albuminy we krwi ($p = 0,027$). Wyższe stężenie albuminy w przypadku stosowania GMP świadczyło o lepszym poziomie odżywienia organizmu w porównaniu ze stosowaniem L-AA. Statystycznie istotne różnice między grupami GMP i L-AA badania Ney 2016 odnotowano także odnośnie do poziomu hematokrytu (-1,00 [-1,83; -0,17]; $p = 0,222$) oraz zawartości CO₂ we krwi w czasie 4. wizyty. Zawartości CO₂ we krwi była wyższa u chorych przyjmujących dietę zawierającą GMP. W badaniu RCT Ahring 2018 analizie podlegało stężenie glukozy we krwi. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 31). Inne parametry laboratoryjne były analizowane w badaniu nierandomizowanym van Calcar 2009. W badaniu tym w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (Tabela 32).

W publikacji Stroup 2017c do badania Ney 2016 przedstawiającej analizę parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek wykazano istotną statystycznie przewagę GMP nad L-AA odnośnie do wydalania kwasu moczowego netto (MD = -67,00 [-97,49; -36,51] $p = 0,002$), wydalania wapnia 217,00 ([101,36; 332,64]; $p = 0,012$) i magnezu z moczem (-82,00 [-174,95; 10,95]; $p = 0,029$) oraz wydalania siarczanów z moczem (-22,00 [-30,32; -13,68]; $p = 0,0008$) co ma pozytywny wpływ na gospodarkę mineralną kości, w tym szczególnie na zmniejszenie ich łamliwości (Tabela 33).

Tabela 31.
Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniach RCT Ahring 2018 i Ney 2016

| Punkt końcowy | Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|---|----------------------------|--------------------|-----|---------------------------|------|--------------|-----------------------------|--------------|
| | | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Parametry świadczące o stanie odżywienia | | | | | | | | |
| Albuminy(g/dL) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 4,35 (0,04) | 30 | 4,24 (0,04) | 0,11 [-0,001; 0,22] | 0,027 |
| Białko całkowite (g/dL) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 7,42 (0,07) | 30 | 7,35 (0,08) | 0,07 [-0,14; 0,28] | 0,291 |
| Glukoza (mg/dL) | Ahring 2018 ^{a,b} | 240 min od posiłku | 6 | 94,25 (6,13) ^c | 6 | 95,51 (7,21) | -1,26 [-8,83; 6,31] | bd |
| | | | | 89,92 (6,49) ^d | | | -5,59 [-13,35; 2,17] | bd |
| | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 85 (1,1) | 30 | 84 (1,3) | 1,00 [-2,34; 4,34] | 0,443 |
| Hematokryt (%) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 41 (0,3) | 30 | 42 (0,3) | -1,00 [-1,83; -0,17] | 0,222 |

| Punkt końcowy | Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|--|----------|------------|-----|--------------|------|--------------|----------------------|--------------|
| | | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Prealbuminy (mg/dL) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 27 (1,1) | 30 | 27 (1,0) | 0,00 [-2,91; 2,91] | 0,828 |
| Parametry związane z gospodarką elektrolitową | | | | | | | | |
| Sód (mmol/L) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 139 (0,5) | 30 | 139 (0,4) | 0,00 [-1,25; 1,25] | 0,851 |
| Potas (mmol/L) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 3,94 (0,04) | 30 | 3,94 (0,05) | 0,00 [-0,13; 0,13] | 0,970 |
| Chlorki (mmol/L) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 105 (0,5) | 30 | 105 (0,5) | 0,00 [-1,39; 1,39] | 0,707 |
| CO₂ Wizyta 2. (mmol /L) Wizyta 4. | Ney 2016 | 3 tygodnie | 15 | 25 (0,6) | 15 | 26 (0,5) | -1,00 [-2,53; 0,53] | 0,083 |
| | Ney 2016 | 3 tygodnie | 15 | 26 (0,6) | 15 | 24 (0,6) | 2,00 [0,34; 3,66] | 0,019 |
| Parametry związane z funkcjonowaniem nerek | | | | | | | | |
| Azot mocznikowy (mg/dL) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 10,6 (0,6) | 30 | 11,2 (0,6) | -0,60 [-2,26; 1,06] | 0,947 |
| Amoniak (μmol/L) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 24 (2,0) | 30 | 24 (1,9) | 0,00 [-5,41; 5,41] | 0,594 |
| Kreatyna (mg/dL) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 0,77 (0,02) | 30 | 0,77 (0,03) | 0,00 [-0,07; 0,07] | 0,701 |
| Szacowany GFR (ml/min/1,73 m²) | Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 100 (4,9) | 30 | 98 (4,8) | 2,00 [-11,44; 15,44] | 0,540 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Przeliczono mmol/L na mg/dL korzystając z przelicznika: (mmol/l) x 18,02=(mg/dl).

b) Wyniki badania Ahring 2018 przedstawiano jako średnia (SD).

c) Grupa otrzymująca GMP.

d) Grupa otrzymująca GMP + L-AA.

Tabela 32.

Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | p* |
|--|-------|-----|---------------|------|---------------|------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Parametry świadczące o stanie odżywienia | | | | | | |
| Albuminy(g/L) | 4 dni | 11 | 44 (0,8) | 11 | 44 (0,9) | 0,84 |
| Białko całkowite (g/L) | 4 dni | 10 | 67 (1,4) | 10 | 68 (1,4) | 0,27 |
| Glukoza (mmol/L) | 4 dni | 11 | 4,8 (0,1) | 11 | 4,5 (0,1) | 0,14 |
| Prealbuminy (g/L) | 4 dni | 11 | 310 (7,3) | 11 | 317 (7,5) | 0,22 |
| Parametry związane z gospodarką elektrolitową | | | | | | |
| CO₂ (mmol/L) | 4 dni | 11 | 28 (0,6) | 11 | 26 (0,6) | 0,01 |
| Parametry związane z funkcjonowaniem nerek | | | | | | |
| Azot mocznikowy (mmol/L) | 4 dni | 11 | 3,4 (0,2) | 11 | 4,2 (0,3) | 0,02 |
| Kreatynina (μmol/L) | 4 dni | 11 | 73 (4,6) | 11 | 73 (5,5) | 1,00 |

Tabela 33.

Wartości końcowe parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Stroup 2017c (badanie cząstkowe Ney 2016)

| Punkt końcowy | Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|---|--------------|------------|-----|--------------|------|--------------|---------------------------------|--------|
| | | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Wydalenie kwasu moczowego netto (mEq/d) | Stroup 2017c | 3 tygodnie | 8 | -20 (12) | 8 | 47 (11) | [-67,00 [-98,91; -35,09] | 0,002 |
| Wydalenie wapnia z moczem (mg/d) | Stroup 2017c | 3 tygodnie | 8 | 217 (59) | 8 | 350 (81) | 217,00 [101,36; 332,64] | 0,012 |
| Wydalenie magnezu z moczem (mg/d) | Stroup 2017c | 3 tygodnie | 8 | 178 (35) | 8 | 260 (32) | -82,00 [-174,95; 10,95] | 0,029 |
| Wydalenie siarczanów z moczem (mEq/d) | Stroup 2017c | 3 tygodnie | 8 | 12 (3) | 8 | 34 (3) | -22,00 [-30,32; -13,68] | 0,0008 |

mEq – miligramorównoważnik

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

4.2. Spożycie składników odżywczych

W randomizowanym badaniu Ney 2016 wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi dietami na korzyść GMP w porównaniu z L-AA w odniesieniu do średniej dziennej wartości energetycznej pochodzącej z MF⁶ (MD = 9,00 [3,46; 14,54]; p = 0,002) oraz w odniesieniu do liczby porcji przyjętych przez chorego na dobę (MD = 1,31 [0,64; 1,98]; p = 0,001; Tabela 34).

W badaniu nierandomizowanym Daly 2017, które również uwzględniało spożycie składników odżywczych przedstawiono wyniki w postaci median. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami GMP i L-AA odnośnie do spożycia składników odżywczych (Tabela 35). Jedynie w aktualizacji badania Daly 2019a obejmującej porównanie 3-letniego stosowania diety GMP, GMP + L-AA i L-AA wykazano istotną statystycznie różnicę między dietą GMP + L-AA i L-AA w dziennej wartości spożytego białka pochodzącego z naturalnej diety (p < 0,0001). Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety była niższa w przypadku grupy GMP + L-AA co według autorów świadczyło o niższej tolerancji białka pochodzącego z naturalnej diety w tej grupie pacjentów (Tabela 36). W przypadku badania van Calcar 2009 raportowano zbliżone średnie wartości spożycia składników odżywczych w grupie GMP i L-AA (Tabela 37), natomiast w badaniu MacLeod 2010 wykazano istotne statystycznie różnice między grupami GMP i L-AA odnośnie do ekwiwalentu białka dostarczanego podczas śniadania (18,4 g vs 20,7 g) oraz procentowej wartości energetycznej dostarczanej z węglowodanów (66,3% vs 58,5%; Tabela 38).

⁶ Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ang *medical food*)

Analiza podaży Phe w badaniu Ney 2016 nie wykazała istotnych statystycznie różnic między dietą GMP i L-AA. Autorzy badania wskazali jednak na wzrost podaży (istotna statystycznie różnica względem wartości początkowej; $p = 0,0256$) Phe w grupie GMP. Wzrost ten można uzasadnić rezydualną zawartością tego aminokwasu w GMP (Tabela 40). W nierandomizowanym badaniu van Calcar 2009 również nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w podaży Phe, ale wykazano zwiększoną podaż Tyr w diecie L-AA. Różnica w podaży Tyr między grupą GMP i L-AA była statystycznie istotna ($p < 0,0001$; Tabela 41).

Tabela 34.
Średnie spożycie składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016

| Punkt końcowy | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* | |
|---|------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | | |
| Dzienna wartość energetyczna (kcal) | 30 | 2265 (121) | 30 | 2113 (87) | 152,00 [-140,09; 444,09] | 0,253 | |
| Dzienna wartość energetyczna w przeliczeniu na kg masy ciała (kcal/kg) | 30 | 33 (2) | 30 | 31 (1) | 2,00 [-2,38; 6,38] | 0,255 | |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z MF | 30 | 32 (2) | 30 | 23 (2) | 9,00 [3,46; 14,54] | 0,002 | |
| Dzienna wartość spożytego białka (g) | 30 | 79 (4) | 30 | 80 (3) | -1,00 [-10,80; 8,80] | 0,892 | |
| Dzienna wartość spożytego białka w przeliczeniu na kg masy ciała (g/kg) | 30 | 1,14 (0,06) | 30 | 1,15 (0,05) | -0,01 [-0,16; 0,14] | 0,950 | |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g) | 30 | 27 (3) | 30 | 26 (3) | 1,00 [-7,32; 9,32] | 0,651 | |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (g) | 30 | 52 (3) | 30 | 54 (3) | -2,00 [-10,32; 6,32] | 0,527 | |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF w przeliczeniu na kg masy ciała (g/kg) | 30 | 0,74 (0,04) | 30 | 0,76 (0,05) | -0,02 [-0,15; 0,11] | 0,576 | |
| Dzienny % spożytego białka pochodzący z MF | 30 | 66 (3) | 30 | 68 (4) | -2,00 [-11,80; 7,80] | 0,603 | |
| Liczba otrzymywanych porcji | Wizyta 1-2 | 15 | 3,26 (0,27) | 15 | 2,99 (0,27) | 0,27 [-0,48; 1,02] | 0,476 |
| | Wizyta 3-4 | 15 | 3,74 (0,24) | 15 | 2,43 (0,24) | 1,31 [0,64; 1,98] | 0,001 |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka | 30 | 15 (4) | 30 | 16 (4) | -1,00 [-12,09; 10,09] | 0,216 | |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu | 30 | 27 (1) | 30 | 28 (2) | -1,00 [-5,38; 3,38] | 0,600 | |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów | 30 | 60 (1) | 30 | 58 (2) | 2,00 [-2,38; 6,38] | 0,228 | |

MF – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia (ang *medical food*)

Okres interwencji: 3 tygodnie.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 35.
Mediany spożycia składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2017

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | |
|--|------------|-----|------------------|------|------------------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | |
| Dzienna wartość energetyczna (kcal) | 6 miesięcy | 12 | 1689 (bd) | 9 | 1624 (bd) |
| Dzienna wartość spożytego białka (g) | 6 miesięcy | 12 | 10,8 (bd) | 9 | 9 (bd) |
| Dzienna wartość spożytego tłuszczu (g) | 6 miesięcy | 12 | 52 (bd) | 9 | 53 (bd) |
| Dzienna wartość spożytych węglowodanów (g) | 6 miesięcy | 12 | 300 (bd) | 9 | 292 (bd) |
| Ekwiwalent białka (%) pochodzący z MF | 6 miesięcy | 12 | 100 (30–100) | 9 | bd |
| Ekwiwalent białka pochodzący z MF (g) | 6 miesięcy | 12 | bd | 9 | bd |
| Wartości końcowe | | | | | |
| Dzienna wartość energetyczna (kcal) | 6 miesięcy | 12 | 1690 (bd) | 9 | 1630 (bd) |
| Dzienna wartość spożytego białka (g) | 6 miesięcy | 12 | 9,8* (bd) | 9 | 10 (bd) |
| Dzienna wartość spożytego tłuszczu (g) | 6 miesięcy | 12 | 59 (bd) | 9 | 45 (bd) |
| Dzienna wartość spożytych węglowodanów (g) | 6 miesięcy | 12 | 300 (bd) | 9 | 300 (bd) |
| Ekwiwalent białka (%) pochodzący z MF | 6 miesięcy | 12 | 50 (30–100) | 9 | bd |
| Ekwiwalent białka pochodzący z MF (g) | 6 miesięcy | 12 | 45 (20–80) | 9 | bd |

MF – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia (ang *medical food*)

*Zawiera także 1,2 g naturalnego białka pochodzącego z GMP.

Tabela 36.
Mediany spożycia składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | P* |
|--|-------------|-----|-------------------------------|------|------------------|----|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | | |
| Dzienna wartość energetyczna (kcal) | 36 miesięcy | 13 | 1831 (1612–2591) ^a | 19 | 1950 (1138–2999) | nd |
| | | 16 | 1701 (1466–2494) ^b | | | nd |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka | 36 miesięcy | 13 | 15 (11–26) ^a | 19 | 15 (10–30) | nd |
| | | 16 | 16 (9–26) ^b | | | nd |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów | 36 miesięcy | 13 | 57 (45–69) ^a | 19 | 57 (45–69) | nd |
| | | 16 | 56 (43–70) ^b | | | nd |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu | 36 miesięcy | 13 | 28 (17–33) | 19 | 26 (15–40) | nd |
| | | 16 | 26 (17–37) | | | nd |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g) | 36 miesięcy | 13 | 12 (5–36) ^a | 19 | 11,5 (5–32) | nd |
| | | 16 | 8 (4–23) ^b | | | nd |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (%) | 36 miesięcy | 13 | 85 (58–92) ^a | 19 | 85 (58–92) | nd |
| | | 16 | 87 (72–93) ^b | | | nd |

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | P* |
|--|-------------|-----|-------------------------------|------|------------------|---------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Wartości końcowe | | | | | | |
| Dzienna wartość energetyczna (kcal) | 36 miesięcy | 13 | 2064 (1672–3144) ^a | 19 | 2120 (1111–3387) | ns |
| | | 16 | 1966 (1523–2405) ^b | | | ns |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka | 36 miesięcy | 13 | 16 (12–23) ^a | 19 | 15 (9–27) | ns |
| | | 16 | 15 (10–22) ^b | | | ns |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów | 36 miesięcy | 13 | 58 (48–67) ^a | 19 | 58 (42–70) | ns |
| | | 16 | 57 (46–67) ^b | | | ns |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu | 36 miesięcy | 13 | 27 (18–35) ^a | 19 | 27 (16–39) | ns |
| | | 16 | 26 (18–37) ^b | | | ns |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g) | 36 miesięcy | 13 | 13 (6–36) ^a | 19 | 12 (6–46) | ns |
| | | 16 | 9 (3–24) ^b | | | <0,0001 |
| Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (%) | 36 miesięcy | 13 | 84 (68–91) ^a | 19 | 84 (68–90) | bd |
| | | 16 | 88 (75–93) ^b | | | bd |

MF – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia (ang. *medical food*); ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

a) GMP

b) GMP + L-AA

Tabela 37.

Średnie spożycie składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009

| Punkt końcowy | | GMP | | L-AA | |
|--|--------------------|-----|---------------|------|---------------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) |
| Dzienna wartość energetyczna w przeliczeniu na kg masy ciała (kcal/kg) | Pacjenci <18. r.ż. | 3 | 57 (5) | 3 | 56 (6) |
| | Pacjenci ≥18. r.ż. | 8 | 35 (2) | 8 | 35 (1) |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka | | 11 | 10 (1) | 11 | 11 (1) |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu | | 11 | 23 (1) | 11 | 24 (1) |

Tabela 38.

Średnie spożycie składników odżywczych podczas śniadania dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT MacLeod 2010

| Punkt końcowy | GMP | | L-AA | |
|--|-----|---------------|------|---------------|
| | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) |
| Wartość energetyczna (kcal) | 11 | 560 (51) | 11 | 544 (46) |
| Ekwiwalent białka (g) | 11 | 18,4 (1,6)* | 11 | 20,7 (1,4) |
| Tłuszcz (g) | 11 | 12,9 (1,7) | 11 | 12,9 (2,0) |
| Wartość energetyczna pochodząca z białka (%) | 11 | 13,6 (1) | 11 | 15,5 (0,8) |
| Wartość energetyczna pochodząca z tłuszczu (%) | 11 | 20,1 (1,4) | 11 | 20,8 (2,1) |
| Wartość energetyczna pochodząca z węglowodanów (%) | 11 | 66,3 (1,0)* | 11 | 58,5 (2,9) |

*Autorzy podali informację o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami GMP i L-AA.

Tabela 41.
Podaż Phe i Tyr w diecie dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009

| Punkt końcowy | GMP | | L-AA | | p* |
|---|-----|---------------|------|---------------|---------|
| | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Dzienna podaż Phe w przeliczeniu na kg masy (mg/kg) | 11 | 13 (2) | 11 | 13 (2) | ns |
| Dzienna podaż Tyr w przeliczeniu na kg masy (mg/kg) | | 51 (5) | | 85 (9) | <0,0001 |

ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

4.3. Parametry antropometryczne

Analiza parametrów antropometrycznych przedstawiona w badaniach nierandomizowanych Daly 2017, Daly 2019a (w tym także w aktualizacji badania Daly 2019a opisanego w publikacji Daly 2020b) i Daly 2019c wykazała brak znamienych statystycznie różnic między GMP i L-AA w odniesieniu do parametrów antropometrycznych (Tabela 42, Tabela 43). Istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania GMP względem L-AA uzyskano odnośnie do masy beztłuszczowej pacjentów ($p = 0,01$; Tabela 44). W aktualizacji badania Daly 2019a przedstawiono dane dotyczące zmiany w odsetku pacjentów otyłych oraz pacjentów z nadwagą (Tabela 45).

Tabela 42.
Mediany parametrów antropometrycznych dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017 i Daly 2019a

| Badanie | Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | |
|---------------------------------|--------------------------|-------------|-----|--------------------------------|------|----------------------|
| | | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | | |
| Daly 2017 | Masa ciała (z-score) | 6 miesięcy | 12 | 0,660 (-0,610–1,130) | 9 | 0,752 (-1,082–2,09) |
| Daly 2019a | | 12 miesięcy | 29 | 0,55 (-1,93–2,34) | 19 | 0,92 (-1,09–3,18)* |
| Daly 2017 | Wysokość ciała (z-score) | 6 miesięcy | 12 | 0,170 (-0,61–1,130) | 9 | 0,465 (-1,164–1,842) |
| Daly 2019a | | 12 miesięcy | 29 | bd | 19 | bd |
| Daly 2017 | BMI (z-score) | 6 miesięcy | 12 | bd | 9 | bd |
| Daly 2019a | | 12 miesięcy | 29 | 0,58 (-0,88–2,83) | 19 | 1,21 (-2,47–2,43)* |
| Wartości końcowe | | | | | | |
| Daly 2017 | Masa ciała (z-score) | 6 miesięcy | 12 | 0,910 (-1,0–2,460) | 9 | 0,869 (-1,164–1,842) |
| Daly 2019a | | 12 miesięcy | 29 | 0,77 (-1,75–2,60) ^a | 19 | 0,92 (-1,20–3,18)* |
| Daly 2017 | Wysokość ciała (z-score) | 6 miesięcy | 12 | 0,145 (-0,670–1,3) | 9 | 0,429 (-1,184–1,902) |
| Daly 2019a | | 12 miesięcy | 29 | bd | 19 | bd |
| Daly 2017 | BMI (z-score) | 6 miesięcy | 12 | bd | 9 | bd |
| Daly 2019a | | 12 miesięcy | 29 | 0,92 (-0,67–2,98) ^a | 19 | 1,27 (-2,40–2,68)* |

*Wartości odczytane z wykresu

a) Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła <0,0001.

b) Zgodnie z informacją autorów różnice względem WP nie były statystycznie istotne (wartość p dla masy ciała (z-score) = 0,11; wartość p dla BMI (z-score) = 0,14).

Tabela 43.
Parametry antropometryczne dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

| OI | Punkt końcowy | GMP | | L-AA | | P* |
|---------------------------------|--------------------------|-----|--------------------|------|-------------------|-------|
| | | N | Wartość wskaźnika | N | Wartość wskaźnika | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | | | |
| 36 miesięcy | BMI (z-score) | 13 | -0,11 ^a | 19 | -0,15 | nd |
| | | 16 | 0,17 ^b | | | nd |
| | Wysokość ciała (z-score) | 13 | 0,02 ^a | 19 | -0,25 | nd |
| | | 16 | 0,28 ^b | | | nd |
| Wartości końcowe | | | | | | |
| 36 miesięcy | BMI (z-score) | 13 | 0,95 ^a | 19 | 0,36 | 0,553 |
| | | 16 | 0,85 ^b | | | 0,784 |
| | Wysokość ciała (z-score) | 13 | 0,97 ^a | 19 | 0,74 | 0,7 |
| | | 16 | 0,91 ^b | | | 0,7 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) GMP

b) GMP + L-AA

Tabela 44.
Zmiany parametrów antropometrycznych i parametrów związanych z budową kości dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2019c

| Badanie | Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | p* |
|------------|---|-------------|-----|------------------|------|------------------|------|
| | | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Daly 2019c | Wysokość ciała (cm) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | Masa ciała (kg) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | BMI (kg/m ²) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | Masa beztłuszczowa (g) | 36 miesięcy | 18 | 9050** (bd) | 10 | 6470** (bd) | 0,01 |
| | % tłuszczu | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | Zawartość mineralna kości (g) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | Chuda masa ciała***(g) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | Pozorna gęstość kości (g/cm ²) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |
| | Gęstość kości poza głową (g/cm ²) | 36 miesięcy | 18 | bd | 10 | bd | ns |

ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*);

*Wartość p podana przez autorów badania.

**Założono, że podano wartość w postaci mediany (niejasny opis w publikacji)

***Chuda masa ciała (ang. *lean mass*) – w przeciwieństwie do masy beztłuszczowej uwzględnia masę tłuszczu przekształcanego w energię.

Tabela 45.
Odsetek pacjentów z otyłością i nadwagą dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

| OI | Punkt końcowy | GMP | L-AA | P* |
|---------------------------------|---------------|-------------------------|------------|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | |
| Wartości początkowe (WP) | | | | |
| 36 miesięcy | Otyłość | 0/13 (0%) ^a | 5/19 (26%) | nd |
| | | 0/16 (0%) ^b | | nd |
| | Nadwaga | 2/13 (15%) ^a | 7/19 (37%) | nd |
| | | 3/16 (19%) ^b | | nd |
| Wartości końcowe | | | | |
| 36 miesięcy | Otyłość | 0/13 (0%) ^a | 5/19 (26%) | bd |
| | | 3/16 (19%) ^b | | bd |
| | Nadwaga | 6/13 (46%) ^a | 5/19 (26%) | bd |
| | | 3/16 (19%) ^b | | |

a) GMP

b) GMP + L-AA

4.4. Akceptowalność diety

Włączone do analizy badania w różny sposób oceniały akceptowalność porównywanych produktów. W randomizowanym badaniu Ney 2016 zastosowano 6-pytaniowy kwestionariusz z 6-punktową skalą odpowiedzi. Po 3 tygodniach leczenia dietetycznego, w grupie GMP uzyskano istotnie statystycznie wyższy wynik w porównaniu z grupą L-AA odnośnie do 4 z 6 zadanych pytań, tj:

- Jak bardzo lubisz przyjmowany produkt? (MD = 0,93 [0,34; 1,52]; p = 0,001),
- Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie? (MD = 0,50 [0,03; 0,97]; p = 0,019),
- Czy przyjmowanie danego produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych? (MD = 0,89 [0,16; 1,62]; p = 0,003),
- Czy stosowanie produktu poza domem jest wygodne? (MD = 1,13 [0,37; 1,89]; p = 0,001).

W przypadku 2 pozostałych pytań numerycznie wyższe oceny również uzyskała dieta GMP, ale uzyskana różnica w porównaniu z dietą L-AA nie była statystycznie istotna.

Wyniki kwestionariusza oceniającego akceptowalność diety w badaniu Ney 2016 przedstawiono także w postaci odsetków pacjentów udzielających pozytywnych odpowiedzi na zadawane pytania (definiowanych jako udzielenie odpowiedzi od 4 do 6 punktów). We wszystkich pytaniach numerycznie wyższy odsetek pacjentów udzielał pozytywnych odpowiedzi dotyczących stosowania diety GMP w porównaniu z odsetkiem pacjentów udzielających pozytywnych odpowiedzi dotyczących L-AA. W przypadku 2 pytań różnice były znamienne statystycznie:

- Jak bardzo lubisz przyjmowany produkt? (RR = 1,35 [1,04; 1,76], NNT = 5 [3; 21]),
- Czy stosowanie produktu poza domem jest wygodne? (RR = 1,85 [1,19; 2,86]; NNT = 3 [2; 7]; Tabela 47).

W randomizowanym badaniu Ahring 2018 ocena akceptowalności przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza złożonego z 2 pytań ocenianych w skali VAS wykazała brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami (Tabela 46).

W badaniach nierandomizowanych przedstawiano ogólnie wyniki oceny akceptowalności. W badaniach Daly 2017, Zaki 2016 i van Calcar 2009 wskazywano na wyższą akceptowalność i preferencję produktów GMP w porównaniu z produktami L-AA. [REDACTED]

[REDACTED] Nie przedstawiono jednak dokładnych danych statystycznych. Analiza akceptowalności w badaniu MacLeod 2010 odnosząca się do wskaźnika apetytu nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 46).

Uwzględniona w badaniu Tiele 2019 analiza wpływu spożywanej diety na zapach z ust wykazała istotną statystycznie przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu wpływu zapachu z ust po spożytym produkcie na relacje z przyjaciółmi (RR = 1,36 [1,001; 1,84], NNT = 4 [3; 37]; Tabela 47). Na podstawie pytań skierowanych do pacjentów z badania Tiele 2019 wykazano także, że przykry zapach z ust ma znamienne statystycznie większy związek ze spożywaniem L-AA w porównaniu z GMP (Tabela 49).

Autorzy jednoramiennego badania Browne 2018 dotyczącego produktu GMP Pro PhenylAde GMP Drink Mix, który jest zbliżony w swojej formie do GMP Pro przedstawili wyniki dotyczące różnicy w poziomie sytości, głodu i pragnienia względem wartości początkowych (przed rozpoczęciem stosowania GMP). Wykazano poprawę w odniesieniu do wszystkich 3 punktów końcowych. Istotną statystycznie różnicę w porównaniu z wartością początkową obserwowano w odniesieniu do poziomu sytości ($p = 0,002$) oraz poczucia głodu ($p = 0,067$; Tabela 50).

[REDACTED]

Tabela 46.
Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniach klinicznych

| Narzędzie oceny (pytania) | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|---|------------|-----|--------------|------|--------------|--------------------------|-------|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Ney 2016 Kwestionariusz złożony z 6 pytań w 6-punktowej skali (1 – bardzo nie lubię, 2 – nie lubię, 3 – trochę nie lubię, 4 – trochę lubię, 5 – lubię, 6 – bardzo lubię) | | | | | | | |
| Jak bardzo lubisz przyjmowany produkt? | 3 tygodnie | 29 | 4,90 (0,18) | 29 | 3,97 (0,24) | 0,93 [0,34; 1,52] | 0,001 |
| Jak oceniasz łatwość przygotowania przyjmowanego produktu? | 3 tygodnie | 29 | 5,07 (0,16) | 29 | 4,79 (0,22) | 0,28 [-0,25; 0,81] | 0,366 |
| Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie? | 3 tygodnie | 29 | 4,86 (0,19) | 29 | 4,50 (0,25) | 0,36 [-0,26; 0,98] | 0,172 |

| Narzędzie oceny (pytania) | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|--|------------|-----|--------------|------|--------------|--------------------------|-------|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Czy łatwo jest przestrzegać zaleceń żywieniowych stosując dany produkt? | 3 tygodnie | 29 | 4,69 (0,16) | 29 | 4,19 (0,18) | 0,50 [0,03; 0,97] | 0,019 |
| Czy przyjmowanie danego produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych? | 3 tygodnie | 29 | 4,72 (0,27) | 29 | 3,83 (0,26) | 0,89 [0,16; 1,62] | 0,003 |
| Czy stosowanie produktu poza domem jest wygodne? | 3 tygodnie | 29 | 4,47 (0,23) | 29 | 3,34 (0,31) | 1,13 [0,37; 1,89] | 0,001 |

Ahring 2018
Kwestionariusz złożony z 2 pytań ocenianych w 100-punktowej skali VAS

| | | | | | | | |
|---|-----------------------|---|------------------------|---|----------------------|-----------------------|----|
| Jak bardzo jesteś usatysfakcjonowany z przyjmowanego produktu (0 - jestem bardzo głodny, 100 pkt. - jestem bardzo usatysfakcjonowany) | 240 minuty po posiłku | 6 | 36 (18) ^{a,b} | 6 | 35 (30) ^b | 1,00 [-26,99; 28,99] | bd |
| | | | 28 (27) ^{b,c} | | | -7,00 [-39,29; 25,29] | |
| Jak oceniasz smak przyjmowanego produktu (0 - niedobry smak, 100 pkt. - dobry smak) | 240 minuty po posiłku | 6 | 46 (31) ^{a,b} | 6 | 26 (22) ^b | 20,00 [-10,42; 50,42] | bd |
| | | | 36 (28) ^{b,c} | | | 10,00 [-18,49; 38,49] | |

Daly 2017
Kwestionariusz złożony z pytań dotyczących smaku, zapachu, tekstury i odczuć w jamie ustnej związanych ze spożywaniem produktu. Na pytania odpowiadali zarówno chorzy, jak i ich opiekunowie. W publikacji nie przedstawiono brzmienia treści zadawanych pytań

Wszyscy chorzy i opiekunowie uznali dietę GMP za bardziej akceptowalną w porównaniu z L-AA

MacLeod 2010

Kwestionariusz motywacji do jedzenia VAS złożony z 4 pytań wypełniany przez chorych 3 razy dziennie (przed śniadaniem, od razu po śniadaniu oraz 2 godziny po śniadaniu). Na każde z pytań odpowiadano w 100 mm skali VAS (przeciwstawne odpowiedzi na końcach). Wskaźnik apetytu określano na podstawie 4 zadanych pytań w oparciu o wynik równania:

$$\text{Wskaźnik apetytu (appetite score)} = [\text{pragnienie jedzenia} + \text{głód} + (100 - \text{poziom sytości}) + \text{PFC}] / 4$$

Jak silne jest twoje pragnienie jedzenia?

Jak bardzo jesteś głodny?

Jak najedzony się czujesz?

Jak myślisz ile jedzenia możesz zjeść (spodziewane spożycie żywności, PFC)?

Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących odpowiedzi na poszczególne pytania oraz wyniku dotyczącego wskaźnika apetytu.

Podano jedynie informację o braku istotnych statystycznie różnic między GMP i L-AA odnośnie do oceny tego wskaźnika

van Calcar 2009

Nie przedstawiono metody oceny akceptowalności diety

Po zakończeniu stosowania GMP 10 spośród 11 chorych (91%) wskazało na przewagę GMP nad L-AA odnośnie do właściwości sensorycznych. Ponadto 6 z 7 dorosłych chorych (86%) wskazało na silną preferencję spożywania GMP w porównaniu do L-AA

Zaki 2016

Nie przedstawiono metody oceny akceptowalności diety

W trakcie badania wszyscy chorzy preferowali dietę w schemacie uzupełnionym o GMP w stosunku do klasycznego schematu z L-AA. Swoją preferencję tłumaczyli lepszym smakiem i sytością posiłków z GMP

| Narzędzie oceny (pytania) | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|---|----|-----|--------------|------|--------------|-------------|----|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Daly 2012 | | | | | | | |
| Porównanie dwóch form GMP. Zastosowanie kwestionariusza akceptowalności i tolerancji produktów. Nie przedstawiono szczegółów kwestionariusza | | | | | | | |
| 5 spośród 10 chorych (50%) akceptowało GMP w formie napoju. Wszyscy (100%) pacjentów polubiło „normalność” tego produktu i określiło produkt jako „modny”. Wielkość opakowania GMP w formie napoju była negatywnie oceniona przez 30% pacjentów. Większość chorych nie akceptowało GMP w formie proszku, co było argumentowane trudnością w jego wymieszaniu z wodą | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Grupa otrzymująca GMP.

b) Średnia (SD).

c) Grupa otrzymująca GMP + L-AA.

Tabela 47.

Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016 – odpowiedzi pozytywne (takie którym nadano od 4 do 6 punktów)*

| Odpowiedzi na pytania | OI | GMP | L-AA | GMP vs L-AA | | p* |
|--|------------|-------------|-------------|--------------------------|------------------------|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | |
| Jak bardzo lubisz przyjmowany produkt? | 3 tygodnie | 27/29 (93%) | 20/29 (69%) | 1,35 [1,04; 1,76] | NNT = 5 [3; 21] | bd |
| Jak oceniasz łatwość przygotowania przyjmowanego produktu? | 3 tygodnie | 28/29 (97%) | 24/29 (83%) | 1,17 [0,97; 1,40] | 0,14 [-0,01; 0,29] | bd |
| Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie? | 3 tygodnie | 25/29 (86%) | 23/29 (79%) | 1,09 [0,86; 1,38] | 0,07 [-0,12; 0,26] | bd |
| Czy łatwo jest przestrzegać zaleceń żywieniowych stosując dany produkt? | 3 tygodnie | 26/29 (90%) | 23/29 (79%) | 1,13 [0,90; 1,41] | 0,10 [-0,08; 0,29] | bd |
| Czy przyjmowanie danego produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych? | 3 tygodnie | 23/29 (79%) | 17/29 (59%) | 1,35 [0,95; 1,94] | 0,21 [-0,03; 0,44] | bd |
| Czy stosowanie produktu poza domem jest wygodne? | 3 tygodnie | 24/29 (83%) | 13/29 (45%) | 1,85 [1,19; 2,86] | NNT = 3 [2; 7] | bd |

*1 – bardzo nie lubię, 2 – nie lubię, 3 – trochę nie lubię, 4 – trochę lubię, 5 – lubię, 6 –bardzo lubię

Tabela 48.

Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Tiele 2019

| Odpowiedzi na pytania | OI | GMP | L-AA | GMP vs L-AA | | p* |
|--|-------|------------|------------|-------------------|---------------------|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | |
| Pytanie 1. Czy lubisz/nie lubisz smak stosowanego produktu? | | | | | | |
| Bardzo nie lubię smaku produktu | 7 dni | 5/20 (25%) | 6/20 (30%) | 0,83 [0,30; 2,29] | -0,05 [-0,33; 0,23] | bd |
| Nie lubię smaku produktu | 7 dni | 2/20 (10%) | 4/20 (20%) | 0,50 [0,10; 2,43] | -0,10 [-0,32; 0,12] | bd |
| Smak jest neutralny | 7 dni | 5/20 (25%) | 3/20 (15%) | 1,67 [0,46; 6,06] | 0,10 [-0,15; 0,35] | bd |
| Lubię smak produktu | 7 dni | 4/20 (20%) | 4/20 (20%) | 1,00 [0,29; 3,45] | 0,00 [-0,25; 0,25] | bd |

| Odpowiedzi na pytania | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | | p* |
|---|-------|-------------|-------------|---------------------------|------------------------|-------------|--|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | | | |
| Bardzo lubię smak produktu | 7 dni | 4/20 (20%) | 3/20 (15%) | 1,33 [0,34; 5,21] | 0,05 [-0,18; 0,28] | bd | | |
| Pytanie 2. Czy martwisz się zapachem z ust? | | | | | | | | |
| W ogóle się nie martwię | 7 dni | 9/20 (45%) | 5/20 (25%) | 1,80 [0,73; 4,43] | 0,20 [-0,09; 0,49] | bd | | |
| Trochę się martwię | 7 dni | 7/20 (35%) | 6/20 (30%) | 1,17 [0,48; 2,86] | 0,05 [-0,24; 0,34] | bd | | |
| Zapach z ust jest dla mnie neutralny | 7 dni | 1/20 (5%) | 1/20 (5%) | 1,00 [0,07; 14,90] | 0,00 [-0,14; 0,14] | bd | | |
| Przeważnie się martwię | 7 dni | 3/20 (15%) | 7/20 (35%) | 0,43 [0,13; 1,43] | -0,20 [-0,46; 0,06] | bd | | |
| Bardzo się martwię | 7 dni | 0/20 (0%) | 1/20 (5%) | 0,33 [0,01; 7,72] | -0,05 [-0,18; 0,08] | bd | | |
| Pytanie 3. Czy inni zauważają/komentują zapach z twoich ust? | | | | | | | | |
| W ogóle nie zauważają/nie komentują zapachu z moich ust | 7 dni | 13/20 (65%) | 7/20 (35%) | 1,86 [0,94; 3,66] | 0,30 [0,004; 0,60] | bd | | |
| Trochę zauważają / komentują zapach z moich ust | 7 dni | 7/20 (35%) | 8/20 (40%) | 0,87 [0,39; 1,95] | -0,05 [-0,35; 0,25] | bd | | |
| Zapach z moich ust jest dla innych neutralny | 7 dni | 0/20 (0%) | 0/20 (0%) | nd | nd | bd | | |
| Przeważnie inni zauważają / komentują zapach z moich ust | 7 dni | 0/20 (0%) | 2/20 (10%) | 0,20 [0,01; 3,92] | -0,10 [-0,26; 0,06] | bd | | |
| Zapach z moich ust jest bardzo zauważalny / komentowany przez innych | 7 dni | 0/20 (0%) | 3/20 (15%) | 0,14 [0,01; 2,60] | -0,15 [-0,33; 0,03] | bd | | |
| Pytanie 4. O jakiej porze dnia zapach z ust jest najsilniejszy? | | | | | | | | |
| Poranek | 7 dni | 8/20 (40%) | 11/20 (55%) | 0,73 [0,37; 1,42] | -0,15 [-0,46; 0,16] | bd | | |
| Obiad | 7 dni | 2/20 (10%) | 0/20 (0%) | 5,00 [0,26; 98,00] | 0,10 [-0,06; 0,26] | bd | | |
| Popołudnie | 7 dni | 5/20 (25%) | 6/20 (30%) | 0,83 [0,30; 2,29] | -0,05 [-0,33; 0,23] | bd | | |
| Wieczór | 7 dni | 0/20 (0%) | 2/20 (10%) | 0,20 [0,01; 3,92] | -0,10 [-0,25; 0,05] | bd | | |
| Zaraz po spożyciu preparatu białkozastępczego | 7 dni | 6/20 (30%) | 7/20 (35%) | 0,86 [0,35; 2,10] | -0,05 [-0,34; 0,24] | bd | | |
| Nie jest silny w żadnej porze dnia | 7 dni | 2/20 (10%) | 1/20 (5%) | 2,00 [0,20; 20,33] | 0,05 [-0,11; 0,21] | bd | | |
| Pytanie 5. Czy zapach z ust wpływa na relacje z przyjaciółmi? | | | | | | | | |
| W ogóle nie wpływa | 7 dni | 19/20 (95%) | 14/20 (70%) | 1,36 [1,001; 1,84] | NNT = 4 [3; 37] | bd | | |
| Trochę wpływa | 7 dni | 0/20 (0%) | 2/20 (10%) | 0,20 [0,01; 3,92] | -0,10 [-0,25; 0,05] | bd | | |
| Jest neutralny | 7 dni | 0/20 (0%) | 1/20 (5%) | 0,33 [0,01; 7,72] | -0,05 [-0,18; 0,08] | bd | | |
| Przeważnie wpływa | 7 dni | 1/20 (5%) | 3/20 (15%) | 0,33 [0,04; 2,94] | -0,10 [-0,28; 0,08] | bd | | |
| Bardzo wpływa | 7 dni | 0/20 (0%) | 0/20 (0%) | nd | nd | bd | | |

Tabela 49.
Ocena wpływu stosowania danego produktu GMP vs L-AA na zapach z ust w badaniu RCT Tiele 2019

| Pytanie | OI | TAK | NIE | TAK vs NIE | | p* |
|---|-------|-------------|-------------|-----------------------------|-----------------------|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | NNT[95% CI] | |
| Czy przykry zapach z ust ma większy związek ze spożywaniem L-AA w porównaniu z GMP? | 7 dni | 19/20 (95%) | 0/20 (0%) | 39,00 [2,52; 604,70] | NNT = 2 [1; 2] | bd |
| Czy przykry zapach z ust ma większy związek ze spożywaniem GMP w porównaniu z L-AA? | 7 dni | 1/20 (5%) | 17/20 (85%) | 0,06 [0,01; 0,40] | NNT = 2 [2; 2] | bd |

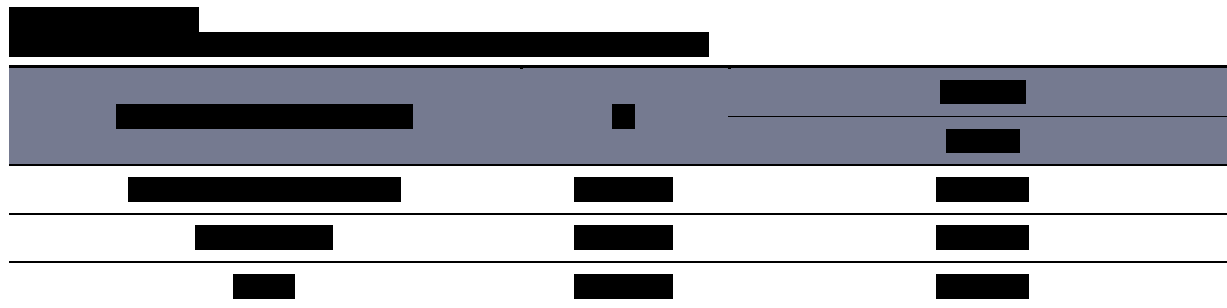
Wg reszty chorych stosujących GMP i L-AA nie ma różnicy między stosowanymi produktami odnośnie do wpływu na przykry zapach z ust.

Tabela 50.
Różnica w poczuciu sytości, głodu oraz pragnienia jedzenia względem WP dla diety GMP w badaniu Browne 2018 (skala VAS)

| Parametr | N | GMP | | | | p* |
|---------------------|----|---|--------------------------------------|---------------------------------------|--------|--------|
| | | Wartości początkowe (mm); średnia (SEM) | Wartości końcowe (mm); średnia (SEM) | Różnica względem wartości początkowej | | |
| | | | | Wartości bezwzględne | % | |
| Poziom sytości | 18 | 48 (2)** | 62 (4)** | 14 | 29% | 0,002* |
| Głód | 18 | 46 (4)** | 36 (5)** | 10 | -22% | 0,067* |
| Pragnienie jedzenia | 18 | 51 (4)** | 42 (4)** | 9 | -18%** | 0,107* |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Wartość odczytana z wykresu.



4.5. Przestrzeganie diety

Informacje dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących diety raportowano jedynie w dwóch badaniach klinicznych. W badaniu Browne [redacted] przedstawiono informacje o średnim poziomie przestrzegania diety (*compliance*) GMP. Wyniki wskazały, że dietę GMP przestrzegało w wymienionych badaniach odpowiednio 90% [redacted] (Tabela 52).

Tabela 52.
Poziom przestrzegania diety GMP w badaniu Browne 2018

| Badanie | OI | GMP | |
|-------------|------------|-----|--------------|
| | | N | Średnia (SD) |
| Browne 2018 | 4 tygodnie | 18 | 90% (20) |

*Obliczenia własne: średnia (zakres).

4.6. Bezpieczeństwo

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu Ney 2016 w obu porównywanych grupach u żadnego pacjenta nie wystąpiło jakiejkolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane (Tabela 53). W pozostałych badaniach nie raportowano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

Tabela 53.
Bezpieczeństwo dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016

| Punkt końcowy | GMP | L-AA | GMP vs L-AA | | p* |
|--------------------------|-----------|-----------|-------------|------------|----|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH | |
| AE (inne niż SAE) | 0/32 (0%) | 0/30 (0%) | nd | nd | bd |
| SAE | 0/32 (0%) | 0/30 (0%) | nd | nd | bd |

Wartość p raportowana przez autorów badania.
 Dane z raportu NCT01428258.

4.7. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna

Ocena jakości życia związana ze stosowaniem diety GMP lub L-AA została uwzględniona w badaniu randomizowanym Ney 2016. W badaniu uwzględniono:

- ocenę neuropsychologiczną za pomocą kwestionariusza oceny funkcji wykonawczych (BRIEF; ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*),
- Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan,
- ocenę neuropsychologiczną na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge (ang. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*),
- skalę oceny lęku Becka (BAI).

Otrzymane wyniki nie wykazały znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych wchodzących w skład oceny BRIEF (Tabela 54). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i L-AA wykazano także w odniesieniu do wszystkich składowych testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan (Tabela 55).

Według autorów badania ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge nie wykazała znamiennej statystycznie różnic między grupami.

Obliczenia wykonane w ramach niniejszej analizy wskazały istotną statystycznie różnicę na niekorzyść GMP w odniesieniu do punktu „Problem rozwiązany w minimalnej liczbie ruchów” (MD = -0,57 [-1,14; -0,001]). Należy jednak zaznaczyć, że w poniższych obliczeniach przyjęto, że liczba pacjentów poddanych testom wynosiła 24, podczas gdy autorzy podali informację, że w teście brało udział od 22 do 24 pacjentów co może wpływać na uzyskany wynik MD (Tabela 56).

W publikacji do badania Ney 2016 przedstawiono jedynie dane opisowe dotyczące skali oceny lęku Becka (BAI; ang. *Beck Anxiety Inventory*). Ogółem, 75% zgłaszało minimalny lęk, a 25% łagodny do umiarkowanego.

Tabela 54.
Ocena neuropsychologiczna BRIEF dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p* |
|--|------------|-----|--------------|------|--------------|---------------------|----|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) | MD [95% CI] | |
| Globalny wskaźnik funkcji poznawczych (GEC) | 3 tygodnie | 30 | 49,0 (1,8) | 30 | 48,8 (2,1) | 0,20 [-5,22; 5,62] | ns |
| Indeks metapoznawczy | 3 tygodnie | 30 | 49,7 (1,6) | 30 | 50,1 (2,0) | -0,40 [-5,42; 4,62] | ns |
| Indeks behawioralny | 3 tygodnie | 30 | 48,6 (2,0) | 30 | 48,1 (2,3) | 0,50 [-5,47; 6,47] | ns |

GEC – globalny wskaźnik funkcji poznawczych (ang. *Global Executive Composite*); ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 55.
Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016*

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p** |
|---|------------|-----|--------------|------|--------------|---------------------|--------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Płynność werbalna | | | | | | | |
| Fluencja literowa | 3 tygodnie | 30 | 9,00 (3,01) | 30 | 9,40 (3,67) | -0,40 [-2,10; 1,30] | 0,3462 |
| Fluencja kategorialna | 3 tygodnie | 30 | 10,23 (3,17) | 30 | 10,90 (3,12) | -0,67 [-2,26; 0,92] | 0,2231 |
| Fluencja kategorialna przełączenia | 3 tygodnie | 30 | 9,63 (3,59) | 30 | 9,66 (2,68) | -0,03 [-1,63; 1,57] | 0,7373 |
| Przełączenie (trafność całkowita) | 3 tygodnie | 30 | 10,10 (3,14) | 30 | 10,45 (2,44) | -0,35 [-1,77; 1,07] | 0,3953 |
| Fluencja literowa vs kategorialna | 3 tygodnie | 30 | 8,77 (3,86) | 30 | 8,57 (2,97) | 0,20 [-1,54; 1,94] | 0,7486 |
| Przełączanie vs fluencja | 3 tygodnie | 30 | 9,43 (3,70) | 30 | 8,97 (3,29) | 0,46 [-1,31; 2,23] | 0,4538 |
| Przełączanie (odsetek z trafnym przełączeniem) | 3 tygodnie | 30 | 10,97 (2,51) | 30 | 11,24 (1,94) | -0,27 [-1,41; 0,87] | 0,5118 |
| Płynność figuralna | | | | | | | |
| Wypełnione kropki | 3 tygodnie | 30 | 9,80 (2,91) | 30 | 9,62 (3,26) | 0,18 [-1,38; 1,74] | 0,5548 |
| Tylko puste kropki | 3 tygodnie | 30 | 9,53 (3,26) | 30 | 9,93 (3,13) | -0,40 [-2,02; 1,22] | 0,2947 |
| Przełączanie | 3 tygodnie | 30 | 10,27 (2,69) | 30 | 10,21 (2,53) | 0,06 [-1,26; 1,38] | 0,838 |

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p** |
|------------------------------------|------------|-----|--------------|------|--------------|---------------------|--------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Fluencja projektowania | 3 tygodnie | 30 | 10,27 (3,36) | 30 | 10,31 (3,30) | -0,04 [-1,73; 1,65] | 0,9544 |
| Wypełnione + puste kropki | 3 tygodnie | 30 | 9,97 (2,87) | 30 | 10,00 (3,14) | -0,03 [-1,55; 1,49] | 0,8965 |
| Przełączanie vs kontrast | 3 tygodnie | 30 | 10,30 (2,12) | 30 | 10,21 (2,43) | 0,09 [-1,06; 1,24] | 0,9384 |
| Procentowa wartość projektu | 3 tygodnie | 30 | 9,37 (2,57) | 30 | 8,76 (3,04) | 0,61 [-0,81; 2,03] | 0,2537 |

Dane normatywne: Średnie = 10; SD = 3.

*Dane raportowane w publikacji Stroup 2017a. Autorzy badania podali N = 29–30, bez zaznaczenia, w których PK brano pod uwagę 29 pacjentów, a w których 30. W obliczeniach do powyższej tabelki wszędzie przyjęto N = 30.

**Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 56.

Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016*

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p** |
|---|------------|-----|--------------|------|---------------|------------------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95% CI] | |
| Planowanie poznawcze | | | | | | | |
| Myślenie początkowe | 3 tygodnie | 24 | 0,184 (0,81) | 24 | -0,113 (1,26) | 0,30 [-0,30; 0,90] | 0,127 |
| Myślenie sekwencyjne | 3 tygodnie | 24 | 0,078 (1,29) | 24 | 0,563 (0,57) | -0,48 [-1,05; 0,08] | 0,196 |
| Problem rozwiązany w minimalnej liczbie ruchów | 3 tygodnie | 24 | -0,52 (1,02) | 24 | 0,050 (0,99) | -0,57 [-1,14; -0,001] | 0,172 |
| Pamięć przestrzenna | | | | | | | |
| Zakres pamięci przestrzennej | 3 tygodnie | 24 | 0,201 (1,08) | 24 | 0,389 (1,29) | -0,19 [-0,86; 0,49] | 0,441 |
| Przestrzenna pamięć robocza | | | | | | | |
| Pomiędzy błędami | 3 tygodnie | 24 | 0,014 (0,97) | 24 | 0,278 (1,22) | -0,26 [-0,89; 0,36] | 0,087 |
| Strategia | 3 tygodnie | 24 | 0,080 (1,12) | 24 | 0,458 (1,50) | -0,38 [-1,13; 0,37] | 0,086 |

Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę.

Dane raportowane w publikacji Stroup 2017a. Autorzy badania podali N = 22–24, bez zaznaczenia, w których PK brano pod uwagę poszczególne liczby pacjentów. W obliczeniach do powyższej tabelki wszędzie przyjęto N = 24.

**Wartość p raportowana przez autorów badania.

5. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

5.1. Parametry laboratoryjne

5.1.1. Kontrola stężenia Phe we krwi

Analiza median stężenia Phe we krwi w badaniu Pinto 2017 wykazała brak znamienych statystycznie różnic między GMP i L-AA (Tabela 57).

Tabela 57.
Mediany stężenia Phe we krwi (mg/dL) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

| OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|---|-----|----------------|------|----------------|-------|
| | N | Mediana (IQR) | N | Mediana (IQR) | |
| GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 9,0 (5,8–14,6) | 11 | 8,6 (5,6–12,3) | 0,594 |

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

5.1.2. Kontrola stężenia Tyr we krwi

Ocena końcowego stężenia Tyr we krwi wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy GMP i L-AA. W przypadku GMP notowano wyższe mediany stężenia tego aminokwasu, co świadczy na korzyść produktu naturalnego (Tabela 58). Autorzy badania tłumaczyli uzyskane różnice prawdopodobnym zwiększeniem absorpcji Tyr przy stosowaniu diety GMP.

Tabela 58.
Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

| OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|---|-----|--------------|------|--------------|-------|
| | N | Mediana (SD) | N | Mediana (SD) | |
| GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 63,2 (25,6) | 11 | 52,0 (19,2) | 0,033 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

5.1.3. Stosunek Phe:Tyr we krwi

W badaniu Pinto 2017 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie stosunku poziomu Phe do Tyr, co świadczy o przewadze GMP nad L-AA odnośnie do tego punktu końcowego (Tabela 59).

Tabela 59.

Mediana stosunku Phe:Tyr we krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

| OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|---|-----|----------------|------|-----------------|-------|
| | N | Mediana (IQR) | N | Mediana (IQR) | |
| GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 7,5 (5,6–20,3) | 11 | 10,4 (7,1–23,0) | 0,041 |

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); *Wartość p raportowana przez autorów badania.

5.1.4. Inne parametry laboratoryjne

Analiza innych parametrów laboratoryjnych wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami GMP i L-AA (Tabela 60).

Tabela 60.

Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

| Punkt końcowy | OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|--|-----------------------------|-----|--------------|------|--------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Parametry świadczące o stanie odżywienia | | | | | | |
| Albuminy(g/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 4,69 (0,21) | 11 | 4,69 (0,33) | 0,971 |
| Glukoza (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 75,8 (5,4) | 11 | 78,2 (6,8) | 0,296 |
| Prealbuminy (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 245 (53) | 11 | 249 (28) | 0,770 |
| Parametry związane z gospodarką elektrolitową | | | | | | |
| Wapń (mmol/L) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 2,34 (0,09) | 11 | 2,37 (0,12) | 0,279 |
| Parametry związane z funkcjonowaniem nerek | | | | | | |
| Kwas moczowy (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 4,0 (1,0) | 11 | 4,0 (0,8) | 0,881 |
| Kreatynina (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 0,7 (0,1) | 11 | 0,7 (0,1) | 0,666 |

5.2. Spożycie składników odżywczych

Ocena spożycia poszczególnych składników odżywczych wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami GMP i L-AA (Tabela 61).

Tabela 61.
Średnie spożycie składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

| Punkt końcowy | OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|---|-----------------------------|-----|--------------------|------|--------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Dzienna wartość energetyczna (kcal) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 2222 (421) | 11 | 2277 (551) | 0,690 |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 14,4 (3,1) | 11 | 13,8 (2,3) | 0,384 |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 28,2 (2,9) | 11 | 26,9 (5,0) | 0,317 |
| Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 58,4 (54,8–58,9)** | 11 | 57,0 (52,1–60,1)** | 0,594 |
| Dzienna wartość spożytego białka w przeliczeniu na kg masy ciała (g/kg) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 0,59 (0,49) | 11 | 0,47 (0,27) | 0,241 |
| Dzienny ekwiwalent białka w przeliczeniu na kg masy ciała (g/kg) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 0,75 (0,61–0,99)** | 11 | 0,85 (0,73–1,08)** | 0,182 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Mediana (IQR).

5.3. Parametry antropometryczne

Ocena parametrów antropometrycznych pacjentów wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami GMP i L-AA odnośnie do parametrów antropometrycznych (Tabela 62).

Tabela 62.
Parametry antropometryczne dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

| Punkt końcowy | OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|--------------------------|-----------------------------|-----|-----------------------|------|-----------------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Wysokość ciała (cm) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 161,0 (154,5–165,0)** | 11 | 161,0 (154,5–163,3)** | 0,317 |
| Masa ciała (kg) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 62,1 (15,1) | 11 | 60,4 (15,2) | 0,112 |
| BMI (kg/m ²) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 24,4 (6,5) | 11 | 24,0 (6,0) | 0,367 |
| Obwód w talii (cm) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 10 | 87,5 (14,7) | 10 | 86,2 (15,5) | 0,481 |
| Tkanka tłuszczowa (kg) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 9 | 19,6 (14,4) | 9 | 17,3 (13,5) | 0,099 |
| Tkanka tłuszczowa (%) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 9 | 28,6 (15,0) | 9 | 25,5 (16,1) | 0,174 |
| Chuda masa ciała*** (%) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 9 | 71,4 (15,0) | 9 | 74,5 (16,1) | 0,174 |
| Kąt fazowy | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 9 | 6,7 (0,7) | 9 | 6,8 (0,7) | 0,684 |

*Wartość p podana przez autorów badania.

**Mediana (IQR).

***Chuda masa ciała (ang. *lean mass*) – w przeciwieństwie do masy beztłuszczowej uwzględnia masę tłuszczu przekształcanego w energię.

5.4. Akceptowalność diety

Przeprowadzona w badaniu przekrojowym Lim 2007 ocena stosowanych produktów z użyciem 5-stopniowej skali hedonicznej wykazała, że lepiej oceniane były produkty GMP. Przewaga akceptowalności dotyczyła wyniku ogółem jak i poszczególnych ocenianych elementów (wygląd, smak, zapach, tekstura, zapach produktu; Tabela 63).

Z kolei w badaniu przekrojowym Proserpio 2018 w podgrupie pacjentów o niskim stopniu przestrzegania diety wykazano znamienne statystyczną przewagę GMP nad L-AA w odniesieniu do tzw. „pożądalności konsumenckiej” (ang. *liking score*), którą utożsamiać można z akceptowalnością produktu. W grupie o wysokim poziomie przestrzegania diety obserwowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 64).

Tabela 63.
Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu przekrojowym Lim 2007

| Oceniany produkt | OI | Ocena akceptowalności, średnia (SD) | | | | | |
|----------------------------|-----|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | N | Wygląd | Zapach | Smak | Tekstura | Ogółem |
| GMP (pudding truskawkowy) | | 31 | 4,0 (0,7) | 3,6 (1,1) | 4,2 (1,0) | 4,1 (0,8) | 4,2 (0,9) |
| GMP (krakersy) | | 18 | 3,8 (0,6) | 3,9 (0,8) | 3,7 (0,8) | 3,6 (0,9) | 3,6 (1,4) |
| GMP (truskawkowa „skórka”) | | 31 | 3,4 (0,8) | 3,8 (0,9) | 3,4 (1,1) | 3,0 (0,9) | 3,4 (1,0) |
| GMP (napój czekoladowy) | nd* | 32 | 3,8 (0,8) | 3,7 (1,0) | 3,2 (1,1) | 3,3 (1,0) | 3,3 (1,0) |
| GMP (napój pomarańczowy) | | 18 | 4,1 (0,6) | 3,6 (0,9) | 2,9 (1,2) | 3,8 (1,0) | 3,3 (1,1) |
| L-AA (krakersy) | | 18 | 3,2 (0,9) | 3,2 (0,8) | 2,9 (1,1) | 3,2 (1,2) | 2,9 (1,3) |
| L-AA (napój czekoladowy) | | 32 | 3,1 (1,1) | 2,8 (1,3) | 2,2 (1,3) | 3,1 (1,1) | 2,5 (1,4) |

Akceptowalność produktów i ocena sensoryczna oceniana za pomocą 5-stopniowej skali hedonicznej (1 – bardzo nie lubię, 2 – nie lubię, 3 – obojętne, 4 – lubię, 5 – bardzo lubię). Wynik poniżej 3 oznacza brak akceptowalności produktu. Wynik równy 3 oznacza neutralną akceptowalność.

*Badanie o charakterze przekrojowym. Chorzy z PKU udzielali odpowiedzi na pytania zaraz po spożyciu produktu.

Tabela 64.
Ocena pożądalności konsumenckiej (ang. *liking score*) diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu przekrojowym Proserpio 2018

| Punkt końcowy | OI [mies.] | GMP | | L-AA | | p* |
|---|------------|-----|----------------|------|----------------|-------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Pacjenci o wysokim poziomie przestrzegania diety (adherence) | | | | | | |
| Pożądalność konsumencka | nd** | 37 | 5,03 (0,27)*** | 37 | 4,69 (0,29)*** | ns |
| Pacjenci o niskim poziomie przestrzegania diety (adherence) | | | | | | |
| Pożądalność konsumencka | nd** | 49 | 3,74 (0,27) | 49 | 2,55 (0,24) | <0,05 |

ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*Wartość p podana przez autorów badania.

**Badanie o charakterze przekrojowym. Chorzy z PKU udzielali odpowiedzi na pytania zaraz po spożyciu produktu.

***Wyniki odczytane z wykresu.

5.5. Przestrzeganie diety

W żadnym ze zidentyfikowanych badań obserwacyjnych nie raportowano wyników związanych z poziomem przestrzegania przez pacjentów zaleceń związanych z dietą (*compliance*).

5.6. Bezpieczeństwo

W badaniach obserwacyjnych nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianych produktów.

5.7. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna

W badaniach obserwacyjnych nie raportowano wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów oraz oceny neuropsychologicznej.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu PKU GMPPro. W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Europejskiego Urzędu ds. Żywności (EFSA; ang. *European Food Safety Authority*)
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

GMP

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów GMP na żadnej z przeszukanych stron.

Preparaty syntetyczne

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów syntetycznych stosowanych w PKU na żadnej z przeszukanych stron.

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance) oraz WHO

Europejska baza dotycząca zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance) oraz z baza *VigiBase* (zarządzana przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), nie uwzględnia informacji dotyczących środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (Pena 2018) dotyczący porównania produktów GMP z produktami L-AA. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność odnalezonego przeglądu uznano za krytycznie niską.

Charakterystykę i wnioski odnalezonego przeglądu zaprezentowano poniżej, a także ocenę AMSTAR II przedstawiono poniżej (Tabela 65 i Tabela 66).

Tabela 65.
Charakterystyka przeglądu Pena 2018 [49] wraz z oceną AMSTAR II

| Kryterium | Opis |
|--|---|
| Cel | Przegląd literatury dotyczącej produktów GMP oraz ocena wpływu GMP na kontrolę stężenia Phe we krwi oraz innych parametrów (kontrola stężenia Tyr we krwi, kontrola stężenia azotu mocznikowego we krwi, kontrola stężenia glukozy we krwi oraz akceptowalność produktu) u osób z PKU |
| Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy) | PubMed, CENTRAL, Cochrane Library, Scopus and Web of Science (2017–czerwiec 2018/przegląd systematyczny i metaanaliza) |
| Porównywane interwencje | GMP vs L-AA (dieta oparta na aminokwasach) |
| Liczba badań (liczba pacjentów) | 8 badań, w tym 2 RCT (N = 139) |
| Wnioski | Wykazano istotnych statystycznie różnic między GMP i L-AA odnośnie do kontroli stężenia Phe, Tyr, azotu mocznikowego oraz glukozy we krwi. Badania w różny sposób oceniały akceptowalność, niemniej wykazano dobrą akceptowalność produktów GMP. Uzyskane wyniki sugerują lepszy smak GMP w porównaniu z L-AA. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę na małą liczbę badań z zastosowaniem GMP, a także na ich charakterystykę tj. krótki okres obserwacji i włączanie mało licznych populacji. Jednocześnie wskazano na potrzebę przeprowadzania lepiej zaprojektowanych badań z zastosowaniem GMP, które umożliwiłyby opracowanie zaleceń opartych na wysokiej jakości dowodach naukowych |
| Ocena w skali AMSTAR2 | Krytycznie niska (>1 krytyczna wada oraz niekrytyczne wady) |

Tabela 66.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

| Domena | Pena 2018 |
|--|-----------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | TAK |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | TAK |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? | NIE |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury? | TAK |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? | TAK |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? | TAK |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia? | NIE |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? | TAK |

| Domena | Pena 2018 |
|--|-------------------------|
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? | TAK |
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? | NIE |
| 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? | TAK |
| 12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? | TAK |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? | TAK |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? | TAK |
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? | NIE |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? | TAK |
| DOMENY KRYTYCZNE: | 2 |
| DOMENY NIEKRYTYCZNE: | 2 |
| JAKOŚĆ PRZEGLĄDU: | Krytycznie niska |

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

8. Wnioski

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy GMP i L-AA. Raportowane wyniki badań wskazują na porównywalną skuteczność produktów GMP oraz L-AA odnośnie do parametrów laboratoryjnych, a także spożycia składników odżywczych i parametrów antropometrycznych. Między GMP i L-AA nie obserwowano także znamienne statystycznie różnic odnośnie do jakości życia pacjentów. Produkty GMP w porównaniu z L-AA były natomiast lepiej oceniane przez pacjentów pod kątem sensorycznym. Cechowały się wyższą akceptowalnością, preferencją co do smaku, wyższą oceny wygody w stosowaniu oraz wyższym poczuciem sytości. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak dowodów umożliwiających porównanie GMP i L-AA odnośnie do *compliance* chorych. Niemniej jednak lepsza akceptowalność produktów GMP powinna przekładać się na poprawę przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów z PKU.

Parametry laboratoryjne

W większości przedstawionych badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i dietą L-AA odnośnie do stężenia Phe we krwi i w osoczu. Jedynie w 2 badaniach obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w osoczu lub krwi u osób przyjmujących dietę opartą na GMP w porównaniu z osobami przyjmującymi dietę L-AA, przy czym podkreślić trzeba, że poziom Phe w osoczu lub we krwi pozostał w normie, a na wyższe stężenie Phe we krwi wpływ ma obecność śladowej ilości tego aminokwasu w produktach GMP (produkty te stanowią grupę środków niskofenylalaninowych). Ponadto zakres stężeń Phe w grupie L-AA był większy w porównaniu z grupami stosującymi GMP, co wskazuje na większe dobowe wahania stężenia Phe w przypadku stosowania syntetycznych mieszanek aminokwasowych L-AA.

W większości porównań między GMP i L-AA obserwowano brak istotnej statystycznie różnicy odnośnie do końcowego stężenia Tyr we krwi lub osoczu.

W badaniach oceniających produkty GMP Pro PhenylAde GMP Drink Mix oraz GMP Pro LQ nie wykazano istotnych statystycznie zmian w stężeniu Phe względem okresu sprzed stosowania tych produktów. Poziom Phe utrzymywał się w normie u wszystkich pacjentów stosujących GMP Pro PhenylAde Drink Mix oraz ██████████. W badaniu dotyczącym GMP Pro PhenylAde GMP Drink Mix wykazano znamienne statystycznie wzrost stężenia Tyr we krwi względem wartości początkowej, ale nie wpłynął on na zmianę stosunku Phe:Tyr we krwi.

Wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych pochodzące z badań obserwacyjnych nie wykazały istotnych statystycznie różnic odnośnie do stężenia Phe we krwi między grupą GMP i L-AA. Zaobserwowany pozytywny efekt stosowania GMP, tj. zwiększone stężenie Tyr we krwi było prawdopodobnie spowodowane lepszym przyswajaniem tego aminokwasu z GMP.

Analizując uzyskane wyniki dotyczące kontroli stężenia Phe i Tyr powinno uwzględniać się także fakt rezydualnej obecności Phe w składzie produktów GMP. Obecność resztkowej ilości Phe w składzie GMP wpływa na jej zwiększone stężenie w osoczu lub we krwi w porównaniu z niezawierającymi Phe produktami L-AA. Należy również wyraźnie podkreślić, że pomimo obecnych nielicznych przypadków występowania istotnych statystycznie różnic w stężeniu Phe między grupą GMP i L-AA, w żadnym z badań raportujących te różnice spożycie GMP nie wiązało się z przekraczaniem zalecanych przez wytyczne norm Phe i Tyr. Co istotne w jednym z badań dotyczących analizy dobowych stężeń Phe (badanie Daly 2019b) raportowano przekroczenia dopuszczalnych norm Phe we krwi u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy stosowali L-AA, natomiast wśród chorych stosujących GMP wartości te pozostawały w normie.

Odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść GMP względem L-AA odnośnie do parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek (wydalanie kwasu moczowego, wydalanie wapnia z moczem), których konsekwencją jest wpływ na mniejszą łamliwość kości.

Spożycie składników odżywczych i parametry antropometryczne

Spożycie składników odżywczych było porównywalne w obu grupach odnośnie do dziennej wartości energetycznej, dziennej wartości spożytego białka, a także tłuszczów i węglowodanów. Znamienne statystycznie różnicę na korzyść GMP w porównaniu z L-AA wykazano odnośnie do dziennego % wartości energetycznej pochodzącego z diety.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zmian parametrów antropometrycznych.

Akceptowalność diety

W zakresie akceptowalności stosowanej diety uzyskano wyniki wskazujące na przewagę stosowania produktów GMP względem L-AA. Uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi rodzajami produktów świadczące o przewadze GMP nad L-AA odnośnie do cech związanych z łatwością przygotowania, łatwością stosowania poza domem i większą preferencją w stosunku do smaku i mniejszą uciążliwością związaną z oddechem z ust. W 3 badaniach nierandomizowanych przedstawiono dane wskazujące, że wszyscy lub znaczna większość pacjentów (86–100%) preferuje dietę GMP względem diety L-AA.

Wyniki wskazujące na bardzo dobrą akceptowalność produktów GMP uzyskano w badaniach odnoszących się do produktów PhenylAde GMP Drink Mix oraz PKU GMPPro LQ. Pacjenci po okresie stosowania produktu GMPPro Phenylade GMP Drink Mix wykazywali znamienne statystycznie różnice względem okresu sprzed stosowania tego produktu w odniesieniu do poziomu sytości (poziom ten był wyższy) oraz poczucia głodu (poziom ten był niższy).

Na lepszą akceptowalność produktu GMP wskazywały także wyniki obserwacji przeprowadzonych w ramach badań przekrojowych. Przeprowadzona w jednym z nich ocena stosowanych produktów w 5-stopniowej skali hedonicznej wykazała, że lepiej oceniane były produkty GMP (wszystkie produkty GMP uzyskały więcej punktów skali hedonicznej w porównaniu z L-AA). Z kolei w innym badaniu przekrojowym w podgrupie pacjentów o niskim stopniu przestrzegania diety wykazano znamienne statystyczną przewagę ($p < 0,05$) GMP nad L-AA w odniesieniu do tzw. „pożądalności konsumenckiej” (ang. *liking score*), którą można utożsamiać z akceptowalnością produktu.

Przestrzeganie diety

Dane dotyczące przestrzegania diety (*compliance*) były ograniczone. [REDACTED]

[REDACTED] Porównanie GMP z komparatorem L-AA nie było natomiast możliwe.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa produktów GMP i L-AA oparta na jednym badaniu raportującym tego typu dane (badanie Ney 2016) wykazała brak występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem obu diet.

Jakość życia

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia między dietą GMP i L-AA.

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak doniesień naukowych oceniających produkt PKU GMPPro i konieczność wnioskowania w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na całej grupie preparatów GMP, w tym zwłaszcza w oparciu o badanie Browne 2018 dla produktu PhenylAde GMP Drink Mix o składzie zbliżonym do produktu PKU GMPPro. Wskazać jednak trzeba, że w przypadku fenylketonurii, a także w obszarze obejmującym ocenę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostęp do dowodów klinicznych jest bardzo utrudniony.
2. Zróżnicowanie badań dla GMP odnośnie do ich charakterystyki i związana z tym konieczność wnioskowania w oparciu o jakościową kumulację wyników.
3. Dość niska liczebność pacjentów włączonych do badań, aczkolwiek podkreślić trzeba, że oceniana jednostka chorobowa PKU stanowi schorzenie rzadkie.

11. Dyskusja

Fenyloketonuria to rzadka choroba metaboliczna w przebiegu której dochodzi do zaburzonej przemiany jednego z aminokwasów – fenyloalaniny i wzrostu jej stężenia we krwi i w osoczu. Wysokie stężenie fenyloalaniny we krwi ma toksyczne działanie na układ nerwowy i stopniowo prowadzi do groźnych objawów takich jak upośledzenie umysłowe czy poważne zmiany neurologiczne. Choroba ma charakter nieuleczalny, a jedynym zalecanym sposobem jej kontroli jest stosowanie diety eliminacyjnej ograniczającej podaż fenyloalaniny w pożywieniu. Eliminacja fenyloalaniny w naturalnej diecie wiąże się z ryzykiem obniżenia podaży białka, a także innych składników odżywczych (tłuszczów, węglowodanów, a także witamin i składników mineralnych), stąd też w postępowaniu żywieniowym u pacjentów z fenyloketonurią stosowane są produkty białkozastępcze. Obecnie na polskim rynku dostępnych i refundowanych jest wiele produktów białkozastępczych o różnych postaciach, smakach i składach. Warto jednak zaznaczyć, że wszystkie dostępne produkty białkozastępcze są syntetycznymi mieszankami aminokwasów niezawierającymi fenyloalaniny. Produkt PKU GMPPro w przeciwieństwie do pozostałych dostępnych w Polsce produktów białkozastępczych ma naturalne pochodzenie (glikomakropeptyd (GMP) – białko izolowane z serwatki mleka krowiego). Zawiera śladowe ilości Phe co jest następstwem procesu technologicznego. PKU GMPPro wyróżnia biodostępność i bioaktywność – forma nienaruszonego białka pozwala na wolniejsze wchłanianie aminokwasów i innych składników odżywczych co prowadzi do wykorzystania w pełni wartości odżywczych i odczuwania większego poziomu sytości przez pacjentów.

Doświadczenie jak i dane statystyczne pokazują, że ogromnym problemem w fenyloketonurii jest przestrzeganie restrykcyjnej diety – *compliance*. Ocenia się, że około 43% polskich pacjentów z fenyloketonurią nie przestrzega diety. Jako główne przyczyny nieprzestrzegania diety pacjenci podają wysokie koszty diety eliminacyjnej oraz nieatrakcyjny smak dostępnych produktów białkozastępczych (Morawska 2018). O pogorszonej *compliance* świadczyć może przekraczanie zalecanych przez wytyczne norm stężenia Phe we krwi. Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez IMiD wśród osób w wieku ≥ 12 lat, zalecane normy stężenia Phe występują u nieco ponad 50%, u pozostałych pacjentów normy te są przekraczane. Ponadto przeprowadzone przez IMiD analizy próbek krwi, wykazały, że maksymalny odsetek pacjentów w grupie wiekowej 12–21 lat, którzy regularnie przesyłają próbki krwi w celu monitorowania stężenia Phe (1 raz na miesiąc) wynosi od 11,9% do 37,2%. Wyniki dotyczące monitoringu stężenia Phe u tej grupy pacjentów są niezadawalające i wskazują, że znaczna część pacjentów w wieku ≥ 12 lat rezygnuje z kontroli tego kluczowego wskaźnika. Niestosowanie się do zaleceń pacjentów w wieku od 12 lat można tłumaczyć wchodzeniem w okres dojrzewania i chęcią większej swobody i uniezależnienia się od ściśle określonych zasad żywieniowych. Dodatkowym problemem może być zwiększona niechęć do przyjmowanych dotychczas syntetycznych produktów białkozastępczych (brak akceptacji ich smaku, niezadawalający poziom sytości).

Ze względu na brak badań oceniających wnioskowaną interwencję tj. produkt PKU GMPPro w niniejszej analizie porównano diety oparte na produktach zawierających GMP (w tym diety z zastosowaniem wyłącznie GMP jak i z dodatkiem GMP) z dietami bezfenyloalaninowymi składającymi się z syntetycznych

mieszanek aminokwasów (L-AA). W jednym ze zidentyfikowanych badań (Browne 2018) stosowano produkt PhenylAde GMP Drink Mix, który w swojej formie (proszek) i składzie (porównywalna zawartość większości składników takich w tym białka, węglowodanów, tłuszczów i składników mineralnych) jest produktem zbliżonym do interwencji PKU GMPPro. Wyniki uzyskane w badaniu Browne 2018 w największym stopniu mogą odpowiadać interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy.

Większość zakwalifikowanych do analizy badań wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i L-AA w zakresie parametrów laboratoryjnych. W nielicznych przypadkach wykazano wyższe stężenie Phe u osób stosujących GMP, które w znamiennej statystycznie sposób było wyższe od stężenia Phe uzyskiwanego u osób stosujących dietę L-AA. Należy jednak podkreślić, że na wyższe stężenie Phe we krwi wpływ ma obecność resztkowej ilości tego aminokwasu w produktach GMP. Ponadto średnie stężenia Phe w żadnym z przypadków nie przekraczały wyznaczonych przez wytyczne norm. Na różnice w uzyskiwanym przez pacjentów poziomie Phe we krwi może mieć skład i stosunek innych aminokwasów wchodzących w skład produktów GMP, w tym duże aminokwasy obojętne (ang. *Large neutral amino acid*) do, których należą izoleucyna, leucyna, tyrozyna, histydyna i tryptofan, które mogą wpływać na redukcję stężenia Phe we krwi poprzez wpływ na przepływ innych aminokwasów przez barierę krew-mózg, czy stymulację syntezy białek. Autorzy badania Ney 2016 sugerują, że LNAA wpływają na stężenie Phe poprzez redukcję jej absorpcji w jelitach. Ogólnie więc stężenie Phe we krwi pacjenta uzależnione jest także od indywidualnej tolerancji na ten aminokwas. W badaniu Daly 2017 zaznaczono, że utrzymanie stężenia w zakresie docelowym jest możliwe poprzez dostosowanie dawki ekwiwalentu białka w GMP (w przypadku przekroczenia pożądanego poziomu przez 3 kolejne tygodnie, dawka cGMP była zmniejszana o 20 g/dobę ekwiwalentu białka i zastąpiona 20 g/dobę ekwiwalentu białka pochodzącymi z L-AA).

GMP jako produkt w postaci nienaruszonego białka wpływa na wolniejsze wchłanianie aminokwasów wpływające na stabilny ich poziom. W badaniu Daly 2019b porównującym dobowe stężenia Phe we krwi wykazano występowanie większych fluktuacji poziomu tego aminokwasu u pacjentów stosujących L-AA w porównaniu z pacjentami stosującymi dietę opartą na GMP. Co więcej, w grupie pacjentów ≥ 12 . r.ż. dieta L-AA przyczyniała się do przekraczania w ciągu doby zalecanych norm Phe we krwi, podczas gdy dieta oparta na GMP pozwalała u pacjentów w tym wieku zachować dobowy poziom Phe w normie. Stabilny poziom stężenia Phe we krwi ma według niektórych badań wpływ na cechy intelektualne i neurologiczne pacjenta, chociaż dokładny mechanizm tej korelacji nie został jeszcze poznany. Dodatkowo w tym samym badaniu (Daly 2019b) wykazano wyższe w przypadku GMP dobowe stężenie Tyr we krwi w porównaniu z dietą opartą na L-AA (różnica była statystycznie istotna). W przypadku pacjentów stosujących dietę opartą na GMP obserwowano także stabilne zmiany poziomu Tyr (stabilny spadek), podczas gdy u pacjentów stosujących L-AA oraz GMP z obniżoną podażą Phe, stężenie Tyr we krwi charakteryzowało się zarówno spadkami jak i wzrostami. Uzyskiwane mniejsze i niestabilne poziomy Tyr w przypadku diety L-AA mają prawdopodobnie związek z mniejszą biodostępnością tego aminokwasu w produktach syntetycznych w porównaniu z białkozastępczą dietą pochodzenia naturalnego jaką są produkty oparte na GMP.

Jak wspomniano powyżej, ważnym problemem w kontroli fenylketonurii jest brak przestrzegania przez pacjentów zaleceń dietetycznych (*compliance*). Jednym z powodów występowania pogorszonego poziomu *compliance* jest słaba akceptowalność produktów białkozastępczych tj. ich smaku, zapachu, formy czy też metody przygotowania. W niniejszej analizie przeanalizowano porównanie akceptowalności produktów GMP z produktami L-AA. Akceptowalność produktów była w oceniana w różny sposób w badaniach. Najszerzy opis preferencji pacjentów został opisany w badaniu randomizowanym Ney 2016. Produkt GMP był bardziej preferowany w porównaniu z L-AA o czym świadczą uzyskiwane odpowiedzi na pytania ankietowe. Istotnie statystycznie różnice wskazujące na korzyść GMP raportowano w przypadku oceny wygody stosowania produktu, stosowaniu produktu poza domem czy też samej preferencji produktu (odpowiedzi na pytanie: „czy lubisz dany produkt”). W innym badaniu randomizowanym (Ahring 2018) uzyskano wyniki świadczące numerycznie o większej akceptowalności GMP w porównaniu z L-AA, ale uzyskane różnice nie były statystycznie znamienne. W pozostałych badaniach wskazywano na wyższą akceptowalność i preferencję produktów GMP w porównaniu z produktami L-AA.

. Wyników świadczących o większej akceptowalności produktów GMP w porównaniu z produktami L-AA dostarczyły również wyniki 2 badań efektywności rzeczywistej (badania przekrojowe). Większa akceptowalność produktów GMP była najczęściej argumentowana lepszym smakiem, walorami sensorycznymi, a także satysfakcjonującym poczuciem sytości po spożyciu produktu GMP. W badaniu z zastosowaniem produktu PhenylAde GMP Drink Mix – który jak zaznaczono powyżej w składzie i formie jest najbardziej zbliżony do interwencji PKU GMPPro – uzyskano istotnie statystycznie różnice względem okresu sprzed stosowania tego produktu w odniesieniu do poziomu sytości (poziom ten był wyższy) oraz poczucia głodu (poziom ten był niższy). Wyższy poziom sytości pacjenta wiąże się z mniejszym ryzykiem „podjadania” innych produktów żywnościowych, także tych ze zwiększoną zawartością Phe, co ułatwia właściwą kontrolę poziomu Phe, a co za tym idzie kontrolę choroby. Większość odnalezionych badań nie raportowała danych dotyczących samego *compliance*. Dane takie przedstawiono jedynie w dwóch jednoramiennych badaniach z zastosowaniem produktów PKU GMPPro LQ i PhenylAde GMP Drink Mix. Średni poziom *compliance* pacjentów w tych badaniach był bardzo wysoki i wyniósł od 90% do 97%.

Podsumowując, wyzwaniem dla właściwej kontroli przebiegu PKU jest zachowywanie przez pacjenta zaleceń stosowania restrykcyjnej diety. Czynnikiem pośrednim w uzyskaniu wysokiego poziomu *compliance* pacjentów z PKU jest akceptowalność produktów białkozastępczych w zakresie smaku, odczuć sensorycznych, wygoda stosowania i dobra tolerancja produktów. Wyniki przedstawionej analizy wskazują, że większą akceptowalnością w porównaniu z powszechnie stosowanymi syntetycznymi produktami bezfenyloalaninowymi (L-AA) charakteryzują się produkty oparte na GMP. Jednocześnie produkty oparte na GMP nie wpływają w istotny sposób na przekraczanie norm stężenia Phe we krwi lub też inne istotne kliniczne parametry laboratoryjne.

12. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku


Tabela 67.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

| Wymaganie | Rozdział |
|---|---|
| § 2. | |
| <i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i> | Rozdz. 4, 5, 6 Aneks A.1 APD Rozdz. 4.1 |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera: | |
| 1. opis problemu zdrowotnego | APD Rozdz. 2 |
| 2. opis technologii opcjonalnych | APD Rozdz. 6.3, 7.2 |
| 3. przegląd systematyczny badań pierwotnych | Rozdz. 2, Aneks A.1 |
| 4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | Rozdz. 2.2 |
| 5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych | Rozdz. 7 |
| § 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria: | |
| 6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku | Rozdz. 1.2, 2.2 |
| 7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii. | Rozdz. 1.2, 2.2 |
| § 4.3 Przegląd zawiera: | |
| 8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną | Rozdz. 1.2, 2.2 |
| 9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 | Rozdz. 3.1 |
| 10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | Aneks A.1 |
| 11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu | Rozdz. 3.1, Rysunek 1 |
| 12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) | Rozdz. 3.2, Aneks B |
| 13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej | Rozdz. 4, 5, Aneks E |
| 14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) | Rozdz. 6 |
| § 4.4 | |
| Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. | Nie dotyczy |

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

13. Bibliografia

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
3. 
4. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Higgins JP, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (15.5.2020).
6. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
7. Ahring KK, Lund AM, Jensen E, Jensen TG, Brøndum-Nielsen K, Pedersen M, Bardow A, Holst JJ, Rehfeld JF, Møller LB. (2018) Comparison of Glycomacropeptide with Phenylalanine Free-Synthetic Amino Acids in Test Meals to PKU Patients: No Significant Differences in Biomarkers, Including Plasma Phe Levels. *J Nutr Metab* 2018:6352919.
8. Ahring K, Jensen E, Lund AM, Brøendum-Nielsen K, Jensen T, Moller LB. (2017) Comparison between casein glycomacropeptide (CGMP-20) and free synthetic amino acids (AA) after a standardized meal on selected biomarkers in phenylketonuria (PKU) patients. *Journal of inborn errors of metabolism and screening* 5:116–117.
9. Ahring K, Jensen E, Lund AM, Nielsen KB, Jensen TG, Moller LB. (2016) Absorption of casein glycomacropeptide (CGMP-20) and free synthetic amino acids (AA) in phenylketonuria (PKU) patients in connection with standardized meal. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39:S95.
10. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, Levy HL. (2016) Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 104(2):334–345.
11. Ney D, Stroup B, Clayton M, Murali S, Rice G, Rohr F, Levy H. (2016) Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a two-stage randomized controlled crossover trial. *Journal of inherited metabolic disease*. 39:S82–S83.
12. Ney DM, Murali SG, Stroup BM, Nair N, Sawin EA, Rohr F, Levy HL. (2017) Metabolomic changes demonstrate reduced bioavailability of tyrosine and altered metabolism of tryptophan via the kynurenine pathway with ingestion of medical foods in phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 121(2):96–103.
13. Ney D. (2018) Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 123:200.
14. Stroup BM, Murali SG, Nair N, Sawin EA, Rohr F, Levy HL, Ney DM. (2017) Dietary amino acid intakes associated with a low-phenylalanine diet combined with amino acid medical foods and glycomacropeptide medical foods and neuropsychological outcomes in subjects with phenylketonuria. *Data Brief* 13:377–384.
15. Stroup BM, Ney DM, Murali SG, Rohr F, Gleason ST, Calcar SC van, Levy HL. (2017) Metabolomic Insights into the Nutritional Status of Adults and Adolescents with Phenylketonuria Consuming a Low-Phenylalanine Diet in Combination with Amino Acid and Glycomacropeptide Medical Foods. *J Nutr Metab* 2017:6859820.
16. Stroup BM, Hansen KE, Krueger D, Binkley N, Ney DM. (2018) Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study. *Mol Genet Metab Rep* 15:30–35.
17. Stroup BM, Nair N, Murali SG, Broniowska K, Rohr F, Levy HL, Ney DM. (2018) Metabolomic Markers of Essential Fatty Acids, Carnitine, and Cholesterol Metabolism in Adults and Adolescents with Phenylketonuria. *J. Nutr.* 148(2):194–201.
18. Stroup BM, Sawin EA, Murali SG, Binkley N, Hansen KE, Ney DM. (2017) Amino Acid Medical Foods Provide a High Dietary Acid Load and Increase Urinary Excretion of Renal Net Acid, Calcium, and Magnesium Compared with Glycomacropeptide Medical Foods in Phenylketonuria. *J Nutr Metab* 2017:1909101.
19. Stroup B, Sawin E, Murali S, Binkley N, Hansen K, Ney D. (2017) Do amino acid medical foods negatively impact skeletal health in phenylketonuria? *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 5:69.

20. Stroup B, Sawin E, Murali S, Ney D. (2016) Amino acid medical foods provide a high dietary acid load that increases urinary calcium excretion and is associated with decreased lumbar spine Z-scores in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Diseases* 39:S85.
21. Phase 2 Study of Glycomacropeptide Versus Amino Acid Diet for Management of Phenylketonuria NCT01428258. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01428258> (2.6.2020).
22. Browne R, Skeath R, Hallam P, Hill M, Fitzachary C, Chan H, Gribben J, Slabbert A, Ellerton C, Freedman F, Hansen K, Herlihy I, Wyk K, Bittle V, Cameron E, i in. (2018) A glycomacropeptide based protein substitute helps promote stable blood phenylalanine and branched chain amino acids in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 123:220.
23. Browne RM, Skeath R, Hallam P, Hill M, Fitzachary C. A glycomacropeptide based protein substitute helps promote stable blood phenylalanine and branched chain amino acids in patients with phenylketonuria. *Society for Inherited Metabolic Disorders Annual Meeting*; 11 marzec 2018; San Diego, California US. .
24. Browne RM, Reichert U, Skeath R, Hallam P, Hill M, Fitzachary C, Chan H. Greater satiety, stable blood phenylalanine and stable nutrient intake in patients with Phenylketonuria taking a Glycomacropeptide-based protein substitute for 28 days. *Genetic Metabolic Dietitians International Conference*; kwiecień 2018; Orlando, FL, US. .
25. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A. (2017) Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *J Hum Nutr Diet* 30(4):515–523.
26. Daly A. (2018) Impact of the amino acid profile of casein glycomacropeptide on metabolic control in children with PKU. *Journal of inherited metabolic disease* S85.
27. Daly A. (2015) Glycomacropeptide: Can we safely advocate its use in children with PKU? *Journal of Inherited Metabolic Diseases* S39.
28. Daly A, Evans S, Pinto A, Jackson R, Ashmore C, Rocha JC, MacDonald A. (2020) Preliminary Investigation to Review If a Glycomacropeptide Compared to L-Amino Acid Protein Substitute Alters the Pre- and Postprandial Amino Acid Profile in Children with Phenylketonuria. *Nutrients* 12(8):2443.
29. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Jackson R, Gingell C, Rocha J, Van Spronsen FJ, MacDonald A. (2019) Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):44.
30. Daly A, Evans S, Pinto A, Jackson R, Ashmore C, Rocha JC, MacDonald A. (2020) The Impact of the Use of Glycomacropeptide on Satiety and Dietary Intake in Phenylketonuria. *Nutrients* 12(9):.
31. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Hogler W, Gingell C, Rocha J, Van Spronsen FJ, MacDonald A. (2018) Prospective study: Glycomacropeptide and conventional amino acid protein substitutes in children effect on blood phenylalanine and growth. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 41:S43.
32. Daly A, Chahal S, Evans S, Pinto A, Gingell C, Rocha J, MacDonald. (2017) Does the additional phenylalanine in GMP-AA protein substitute lead to destabilization of blood phenylalanine concentrations compared to conventional amino acid protein. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 5:73–74.
33. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, Rocha JC, Spronsen F van, Jackson R, MacDonald A. (2019) The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 11(3):.
34. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, Rocha J, Van Spronsen FJ, Jackson R, MacDonald A. (2018) Variability of Phenylalanine concentrations over 24 hours using two different protein substitutes and changing dietary phenylalanine in-take. *Journal of inherited metabolic disease* 41:S86.
35. Daly A, Pinto A, Evans S, Rocha J, Jackson R, MacDonald A. (2019) Body composition and bone mineral density in PKU children- interim results from a 3 year study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42:89–90.
36. Daly A, Ashmore C, Chahal S, MacDonald A. (2012) Glycomacropeptide based protein substitutes: Are they the next generation for PKU? *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35:151.
37. Lim K, Calcar SC van, Nelson KL, Gleason ST, Ney DM. (2007) Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol. Genet. Metab.* 92(1–2):176–178.
38. MacLeod EL, Clayton MK, Calcar SC van, Ney DM. (2010) Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 100(4):303–308.
39. Pinto A, Almeida MF, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E, Bandeira A, MacDonald A, Rocha JC. (2017) Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Eur J Clin Nutr* 71(10):1230–1234.
40. Pinto A, Almeida MF, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, Ribeiro S. (2016) Nutritional status in patients with phenylketonuria under glycomacropeptide diet. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 39:S91.
41. Proserpio C, Pagliarini E, Zuvadelli J, Paci S, Re Dionigi A, Banderali G, Cattaneo C, Verduci E. (2018) Exploring Drivers of Liking of Low-Phenylalanine Products in Subjects with Phenylketonuria Using Check-All-That-Apply Method. *Nutrients* 10(9):.

42. Proserpio C, Scala I, Zuvadelli J, Pagliarni E, Strisciuglio P. (2018) Liking of phenylalanine-free protein substitutes in patients affected by Phenylketonuria: A case study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 41:94–95.
43. Tiele A, Daly A, Hattersley J, Pinto A, Evans S, Ashmore C, MacDonald A, Covington JA. (2019) Investigation of paediatric PKU breath malodour, comparing glycomacropeptide with phenylalanine free L-amino acid supplements. *J Breath Res* 14(1):016001.
44. Daly A, Tiele FA, Pinto A, Evans S, Ashmore C, Hattersley J, Covington J, Rocha J, MacDonald A. (2019) A crossover study investigating volatile breath compounds, comparing glycomacropeptide with phenylalanine-free L-amino acid supplements. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 42:108–109.
45. Calcar SC van, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, Ney DM. (2009) Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 89(4):1068–1077.
46. Van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Rice G, Ney D. (2009) Improved nutritional management of phenylketonuria using the intact protein glycomacropeptide compared with amino acids. *Molecular Genetics and Metabolism* 98(116):.
47. Zaki OK, El-Wakeel L, Ebeid Y, Ez Elarab HS, Moustafa A, Abdulazim N, Karara H, Elghawaby A. (2016) The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria. *J Nutr Metab* 2016:2453027.
49. Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha JC, Borges N. (2018) The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10(11):.
50. Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha J, Borges N. (2019) The use of glycomacropeptide in patients with phenylketonuria - Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42:88–89.
51. GMPPro Data Card. Dostęp: [https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/GMP-2019-007_GMPPro_Data_Card\(3\).pdf](https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/GMP-2019-007_GMPPro_Data_Card(3).pdf).
52. PKU Sphere 15 Nutrition information. Dostęp: https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/pku-sphere15_datasheet-april-2018.pdf.
53. PKU Sphere 20 Nutrition information. Dostęp: https://www.nestlehealthscience.us/asset-library/documents/vitaflousa/product%20datasheets/2018-pku-sphere20_datasheet-final-sep-24.pdf.
54. Glytactin Bettermilk 15 information card. Dostęp: https://cambrooketherapeutics.co.uk/wp-content/uploads/2018/06/GB_infosheet_bettermilk-152018.pdf.
55. Glytactin Swirl Caramel 15. Dostęp: https://cambrookeglobal.com/wp-content/uploads/infosheet_swirl_c.pdf.
56. PhenylAde® GMP Drink Mix. Nutrition information. Dostęp: <https://shop.medicalfood.com/product/321/phenylade-gmp-drink-mix>.
57. GMPPro LQ Data card. Dostęp: [https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Appendix_5_PKU_GMPPro_LQ_Data_Card\(3\).pdf](https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Appendix_5_PKU_GMPPro_LQ_Data_Card(3).pdf).

14. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tabela 1. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej..... | 13 |
| Tabela 2. | Badania włączone do analizy klinicznej dla GMP..... | 20 |
| Tabela 3. | Dostępne dowody kliniczne i obserwacyjne dla GMP | 22 |
| Tabela 4. | Włączone badania kliniczne RCT..... | 25 |
| Tabela 5. | Włączone badania kliniczne nRCT z grupą kontrolną | 28 |
| Tabela 6. | Włączone badania kliniczne nRCT bez grupy kontrolnej..... | 32 |
| Tabela 7. | Włączone badania obserwacyjne..... | 35 |
| Tabela 8. | Ocena homogeniczności badań Ahring 2018, Ney 2016, Daly 2019b i Tiele 2019 | 38 |
| Tabela 9. | Średnie stężenie Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach RCT Ahring 2018 i Ney 2016..... | 42 |
| Tabela 10. | Zmiana stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) względem wartości początkowej dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016 | 42 |
| Tabela 11. | Średnie stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w RCT badaniu Ney 2016 | 42 |
| Tabela 12. | Odsetek pacjentów ze wzrostem lub spadkiem stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) w badaniu RCT Ney 2016 | 43 |
| Tabela 13. | Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b | 43 |
| Tabela 14. | Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b | 43 |
| Tabela 15. | Średnie stężenie Phe w osoczu surowicy ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT MacLeod 2010 i van Calcar 2009 | 44 |
| Tabela 16. | Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017, Daly 2019a i Zaki 2016 | 44 |
| Tabela 17. | Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)..... | 44 |
| Tabela 18. | Średnia zmiana stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018..... | 46 |
| [REDACTED] | | |
| Tabela 20. | Średnie stężenie Tyr w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach RCT Ahring 2018 i Ney 2016..... | 47 |
| Tabela 21. | Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017 i Daly 2019a | 48 |
| Tabela 22. | Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b | 48 |
| Tabela 23. | Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2020 | 48 |
| Tabela 24. | Średnie stężenie Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT MacLeod 2010 i van Calcar 2009..... | 49 |
| Tabela 25. | Średnia zmiana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018..... | 49 |
| Tabela 26. | Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Daly 2019b | 49 |
| Tabela 27. | Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr w surowicy dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ahring 2018..... | 50 |
| Tabela 28. | Średnia zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr w osoczu dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016..... | 50 |
| Tabela 29. | Mediana stosunku stężenia Phe:Tyr w surowicy dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017, Daly 2019a i Zaki 2016 | 50 |
| Tabela 30. | Średnia zmiana stosunku stężenia Phe:Tyr we krwi względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018..... | 51 |

| | | |
|--------------|---|----|
| Tabela 31. | Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniach RCT Ahring 2018 i Ney 2016..... | 51 |
| Tabela 32. | Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009..... | 52 |
| Tabela 33. | Wartości końcowe parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Stroup 2017c (badanie cząstkowe Ney 2016)..... | 53 |
| Tabela 34. | Średnie spożycie składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016..... | 54 |
| Tabela 35. | Mediany spożycia składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2017..... | 55 |
| Tabela 36. | Mediany spożycia składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)..... | 55 |
| Tabela 37. | Średnie spożycie składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009..... | 56 |
| Tabela 38. | Średnie spożycie składników odżywczych podczas śniadania dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT MacLeod 2010..... | 56 |
| | | |
| Tabela 40. | Podaż Phe w diecie dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016..... | 57 |
| Tabela 41. | Podaż Phe i Tyr w diecie dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009..... | 58 |
| Tabela 42. | Mediany parametrów antropometrycznych dla porównania GMP vs L-AA w badaniach nRCT Daly 2017 i Daly 2019a..... | 58 |
| Tabela 43. | Parametry antropometryczne dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)..... | 59 |
| Tabela 44. | Zmiany parametrów antropometrycznych i parametrów związanych z budową kości dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2019c..... | 59 |
| Tabela 45. | Odsetek pacjentów z otyłością i nadwagą dla porównania GMP vs L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)..... | 60 |
| Tabela 46. | Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniach klinicznych..... | 61 |
| Tabela 47. | Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016 – odpowiedzi pozytywne (takie którym nadano od 4 do 6 punktów)*..... | 63 |
| Tabela 48. | Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Tiele 2019..... | 63 |
| Tabela 49. | Ocena wpływu stosowania danego produktu GMP vs L-AA na zapach z ust w badaniu RCT Tiele 2019..... | 65 |
| Tabela 50. | Różnica w poczuciu sytości, głodu oraz pragnienia jedzenia względem WP dla diety GMP w badaniu Browne 2018 (skala VAS)..... | 65 |
| | | |
| | | |
| Tabela 53. | Bezpieczeństwo dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016..... | 66 |
| Tabela 54. | Ocena neuropsychologiczna BRIEF dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016..... | 67 |
| Tabela 55. | Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016*..... | 67 |
| Tabela 56. | Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge dla porównania GMP vs L-AA w badaniu RCT Ney 2016*..... | 68 |
| Tabela 57. | Mediany stężenia Phe we krwi (mg/dL) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017..... | 69 |
| Tabela 58. | Mediany stężenia Tyr we krwi (µmol/L) dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017..... | 69 |
| Tabela 59. | Mediana stosunku Phe:Tyr we krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017..... | 70 |
| Tabela 60. | Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017..... | 70 |
| Tabela 61. | Średnie spożycie składników odżywczych dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017..... | 71 |
| Tabela 62. | Parametry antropometryczne dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017..... | 71 |
| Tabela 63. | Ocena akceptowalności diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu przekrojowym Lim 2007..... | 72 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 64. | Ocena pożądalności konsumpcyjnej (ang. <i>liking score</i>) diety dla porównania GMP vs L-AA w badaniu przekrojowym Proserpio 2018 | 72 |
| Tabela 65. | Charakterystyka przeglądu Pena 2018 [49] wraz z oceną AMSTAR II..... | 75 |
| Tabela 66. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne | 75 |
| Tabela 67. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej..... | 84 |
| Tabela 68. | Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed)..... | 92 |
| Tabela 69. | Wyniki przeszukania bazy Embase | 93 |
| Tabela 70. | Wyniki przeszukania bazy Cochrane..... | 94 |
| Tabela 71. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów produktów śsspż | 95 |
| Tabela 72. | Wykaz badań wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia | 96 |
| Tabela 73. | Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – badania bez randomizacji (część 1.)..... | 105 |
| Tabela 74. | Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – badania bez randomizacji (część 2.)..... | 110 |
| Tabela 75. | Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – badania obserwacyjne | 115 |
| Tabela 76. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ahring 2018 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration | 118 |
| Tabela 77. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ney 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration | 121 |
| Tabela 78. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Daly 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration | 124 |
| Tabela 79. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tiele 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration | 127 |
| Tabela 80. | Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji w (skala NICE) | 129 |
| Tabela 81. | Ocena wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych za pomocą skali NOS..... | 130 |
| Tabela 82. | Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych (skala NICE)..... | 130 |
| Tabela 83. | Porównanie składów produktów GMP stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej ze składem interwencji PKU GMPPro [51–57]..... | 132 |
| Tabela 84. | Średnie stężenie ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP vs L-AA w badaniach Ahring 2018 i Ney 2016 | 134 |
| Tabela 85. | Wartości końcowe średniego stężenia ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP vs L-AA w badaniu MacLeod 2010 | 137 |
| Tabela 86. | Średnie stężenie ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP vs L-AA w badaniu van Calcar 2009 | 137 |
| Tabela 87. | Mediany stężenia ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP-AA1 vs GMP-AA2 vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2020..... | 139 |
| Tabela 88. | Wartości końcowe stężenia insuliny i insulinowego czynnika wzrostu dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009 | 142 |
| Tabela 89. | Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017 | 142 |
| Tabela 90. | Szczegółowe podsumowanie wyników badania GMPProLQ UK 2019* | 144 |

Rysunki

| | | |
|------------|--|----|
| Rysunek 1. | Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA..... | 19 |
|------------|--|----|

Wykresy

| | | |
|-----------|--|----|
| Wykres 1. | Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (z normalną ilością Phe w diecie) z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [33] | 45 |
|-----------|--|----|

| | | |
|-----------|--|----|
| Wykres 2. | Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (z obniżoną ilością Phe w diecie) z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [33] | 45 |
| Wykres 3. | Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących L-AA z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [33] | 46 |

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 68.
Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed)

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |
|------|--|---------|--------------|
| #1 | phenylketonuria | 8041 | 8087 |
| #2 | phenylketonuria [MeSH Terms] | 6867 | 6887 |
| #3 | Hyperphenylalaninaemia | 7247 | 7275 |
| #4 | Hyperphenylalaninemia | 7247 | 7275 |
| #5 | Hyperphenylalaninaemias | 7247 | 7275 |
| #6 | Hyperphenylalaninemias | 7247 | 7275 |
| #7 | "oligophrenia phenylpyruvica" | 24 | 24 |
| #8 | "Phenylpyruvic Oligophrenia" | 299 | 299 |
| #9 | "Folling disease" | 2 | 2 |
| #10 | "Folling's disease" | 30 | 30 |
| #11 | PKU | 8749 | 9045 |
| #12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 14 367 | 14 676 |
| #13 | "phenylalanine hydroxylase" | 2416 | 2427 |
| #14 | "phenylalanine-4-hydroxylase" | 42 | 42 |
| #15 | "phenylalanine 4 monooxygenase" | 42 | 43 |
| #16 | PAH | 22 502 | 23 077 |
| #17 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #16 | 23 994 | 24 573 |
| #18 | deficiency | 618 333 | 626 368 |
| #19 | #17 AND #18 | 1025 | 1048 |
| #20 | #12 OR #19 | 14 758 | 15 079 |
| #21 | Glycomacropeptide | 324 | 327 |
| #22 | glycoprotein | 897 706 | 905 431 |
| #23 | glucoprotein | 202 | 202 |
| #24 | "kappa-casein" | 1119 | 1134 |
| #25 | whey | 9335 | 9561 |
| #26 | "κ-CN" | 163 | 165 |
| #27 | GMP | 33 997 | 34 417 |
| #28 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 | 940 005 | 948 368 |
| #29 | #20 AND #28 | 213 | 225 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |
|--|--|-------|--------------|
| #30 | #20 AND #28 (((("2020/05/25"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/05/25"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))) | x | 6 |
| Data przeszukania: 25 maja 2020 roku | | | |
| Data aktualizacji przeszukania: 1 września 2020 | | | |

Tabela 69.
Wyniki przeszukania bazy Embase

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |
|------|--|---------|--------------|
| #1 | phenylketonuria AND [embase]/lim | 7833 | 7899 |
| #2 | 'phenylketonuria'/exp AND [embase]/lim | 7223 | 7286 |
| #3 | hyperphenylalaninaemia AND [embase]/lim | 316 | 316 |
| #4 | 'hyperphenylalaninemia' AND [embase]/lim | 1994 | 1959 |
| #5 | hyperphenylalaninaemias AND [embase]/lim | 15 | 15 |
| #6 | hyperphenylalaninemias AND [embase]/lim | 76 | 77 |
| #7 | 'oligophrenia phenylpyruvica' AND [embase]/lim | 0 | 0 |
| #8 | 'phenylpyruvic oligophrenia' AND [embase]/lim | 4 | 4 |
| #9 | 'folling disease' AND [embase]/lim | 1 | 1 |
| #10 | 'folling^s disease' AND [embase]/lim | 2 | 2 |
| #11 | pku AND [embase]/lim | 13 920 | 14 357 |
| #12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 18 655 | 19 127 |
| #13 | 'phenylalanine hydroxylase' AND [embase]/lim | 2183 | 2201 |
| #14 | 'phenylalanine-4-hydroxylase' AND [embase]/lim | 55 | 55 |
| #15 | 'phenylalanine 4 monooxygenase' AND [embase]/lim | 2264 | 2239 |
| #16 | pah AND [embase]/lim | 31 995 | 32 518 |
| #17 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 33 630 | 34 170 |
| #18 | deficiency AND [embase]/lim | 617 149 | 624 672 |
| #19 | #17 AND #18 | 1342 | 1371 |
| #20 | #12 OR #19 | 19 163 | 19 647 |
| #21 | glycomacropptide AND [embase]/lim | 198 | 200 |
| #22 | 'glycoprotein' AND [embase]/lim | 201 617 | 204 026 |
| #23 | 'glucoprotein' AND [embase]/lim | 167 | 167 |
| #24 | 'kappa-casein' AND [embase]/lim | 535 | 541 |
| #25 | 'whey' AND [embase]/lim | 7704 | 7849 |
| #26 | 'k-cn' AND [embase]/lim | 44 | 43 |
| #27 | 'gmp' AND [embase]/lim | 46 263 | 46 769 |
| #28 | #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 | 255 408 | 258 442 |
| #29 | #20 AND #28 | 221 | 224 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |
|--|--------------------------------|-------|--------------|
| #30 | #20 AND #28 AND [24-5-2020]/sd | x | 10 |
| Data przeszukania: 25 maja 2020 roku | | | |
| Data aktualizacji przeszukania: 1 września 2020 | | | |

Tabela 70.
Wyniki przeszukania bazy Cochrane

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |
|------|--|--------|--------------|
| #1 | phenylketonuria | 295 | 308 |
| #2 | MeSH descriptor: [phenylketonurias] explode all trees | 14 | 132 |
| #3 | Hyperphenylalaninaemia | 14 | 24 |
| #4 | Hyperphenylalaninemia | 34 | 34 |
| #5 | Hyperphenylalaninaemias | 4 | 4 |
| #6 | Hyperphenylalaninemias | 0 | 1 |
| #7 | 'oligophrenia phenylpyruvica' | 0 | 0 |
| #8 | 'Phenylpyruvic Oligophrenia' | 0 | 0 |
| #9 | 'Folling disease' | 9 | 9 |
| #10 | 'Folling's disease' | 9 | 9 |
| #11 | PKU | 254 | 263 |
| #12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 398 | 412 |
| #13 | 'phenylalanine hydroxylase' | 46 | 47 |
| #14 | "phenylalanine 4 hydroxylase" | 27 | 1 |
| #15 | "phenylalanine 4 monooxygenase" | 4 | 4 |
| #16 | PAH | 1245 | 1278 |
| #17 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 1270 | 1304 |
| #18 | deficiency | 22 476 | 23 080 |
| #19 | #17 AND #18 | 32 | 33 |
| #20 | #12 OR #19 | 415 | 430 |
| #21 | Glycomacropeptide | 51 | 53 |
| #22 | glycoprotein | 3615 | 3670 |
| #23 | glucoprotein | 31 | 31 |
| #24 | 'kappa-casein' | 2 | 2 |
| #25 | whey | 1586 | 1670 |
| #26 | 'κ-CN' | 0 | 0 |
| #27 | GMP | 1229 | 1251 |
| #28 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 | 6418 | 6579 |
| #29 | #20 AND #28 | 26 | 28 |

| L.p. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |
|---|---|-------|--------------|
| #30 | #20 AND #28with Cochrane Library publication date from May 2020 to Sep 2020 | x | 2 |
| Data przeszukania: 25 maja 2020 roku | | | |
| Data aktualizacji przeszukania: 1 września 2020 roku | | | |

A.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 71.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów produktów śspż

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | | Data przeszukania | Data aktualizacji |
|--|--|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Przeszukanie | Aktualizacja | | |
| Towarzystwa naukowe i inne | | | | | |
| Polskie Towarzystwo Dietetyki (https://ptd.org.pl/) | Przeszukanie ręczne | 0 | 0 | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie (http://www.fenylketonuria.org/) | Glikomakropeptyd | 0 | 0 | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| | Glycomacropeptide | 0 | 0 | | |
| | GMP | 0 | 0 | | |
| E.S.PKU - European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (https://www.espku.org/) | Glycomacropeptide GMP | 0 0 | 0 0 | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| NSPKU - The National Society for Phenylketonuria (https://www.nspku.org/about-nspku/) | Przeszukanie ręczne | 1 (1)* | 1 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| SIMD - Society for Inherited Metabolic Disorders (https://www.simd.org/Index.asp) | Przeszukanie ręczne | 1 (1) | 1 (1) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| ACMG - American College of Medical and Genomics (https://www.acmg.net/) | Glycomacropeptide GMP | 7 (0) 0 (0) | 7 (0) 0 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| GMDI - Genetic Metabolic Dietitians International (https://www.gmdi.org/) | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| SSIEM - Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (https://www.ssiem.org/member-countries/item/60-canada) | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute (https://www.mdpi.com) | Glycomacropeptide GMP | 17 (0) 245 (0) | 19 (1) 273 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji | | | | | |
| NICE (https://www.nice.org.uk/) | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 0 (0) | 0 (0) 0 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | | Data przeszukania | Data aktualizacji |
|---|--|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Przeszukanie | Aktualizacja | | |
| FDA (https://www.fda.gov/) | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 0 (0) | 5 (0) 0 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| EMA (https://www.ema.europa.eu/) | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 1 (0) | 0 (0) 1 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| https://clinicaltrials.gov/ | Glycomacropeptide GMP | 12 (1) 283 (1**) | 12 (0) 288 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 34 (0) | 0 (0) 34 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| Rejestry badań klinicznych na stronach producentów śspz | | | | | |
| Danone Nutricia (https://www.nutricialearningcenter.com/) | Glycomacropeptide GMP | 2 (1) 3 (1**) | 2 (0) 3 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |
| Nestle (https://www.nestle.com/ask-nestle/products-brands/answers/why-do-you-conduct-clinical-trials) | Glycomacropeptide GMP | 0 (0) 13 (0) | 0 (0) 13 (0) | 1.06.2020 | 4.09.2020 |

*Publikacja zidentyfikowana także w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej.

**Publikacja zidentyfikowana także poprzez użycie słowa „glycomacropeptide”.

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 72.

Wykaz badań wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|---------------|---------------------|--|---|
| 1. | Eavri 2010 | METODYKA | Praca poglądowa | Eavri R.; Lorberboum-Galski H. Novel approaches to the therapy of phenylketonuria. <i>Annales Nestle</i> . 2010;68:70-77 |
| 2. | Edalati 2013 | METODYKA | Praca poglądowa | Edalati S.; Bagherzadeh F.. Glycomacropeptide: A new dietary option for improving phenylketonuria (PKU) diet compliance. <i>Annals of Nutrition and Metabolism</i> . 2013;63:1668 |
| 3. | Ellerton 2019 | METODYKA | Opis pojedynczego przypadku | Ellerton C.; Kaalund Hansen K.; Freedman F.; Churchill H.; Dolan M.; Murphy E. Case report of pregnancy in a woman with PKU using glycomacropeptide (GMP). <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2019;42:79 |
| 4. | Endres 1990 | METODYKA/INNE | Praca poglądowa/Opis konferencji naukowej | Endres W. 27th annual SSIEM meeting: Preface Munich 1989-lectures, workshop and posters. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 1990;13:393-394 |
| 5. | Hansen 2014 | INTERWENCJA | Przegląd systematyczny. Brak uwzględnienia interwencji GMP | Hansen, Karen E; Ney, Denise. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2014 Nov;37(6):875-80. doi: 10.1007/s10545-014-9735-2. Epub 2014 Jul 9. |
| 6. | Macleod 2010 | METODYKA | Praca poglądowa | Macleod, Erin L; Ney, Denise M. Nutritional Management of Phenylketonuria. <i>Ann Nestle Eng</i> . 2010 Jun;68(2):58-69. doi: 10.1159/000312813. |

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Referencja |
|-----|------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|
| 7. | NCT03771391 2018 | INNE | Brak dostępnych wyników | A 16 Week Study Evaluating the Introduction of a GMP Based Protein Substitute in Participants With PKU, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03771391 . 2018;: |
| 8. | NCT03924180 2019 | INNE | Brak dostępnych wyników | Glytactin Efficiency in Non Treated Adult PHENylketonuria Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03924180 . 2019; |
| 9. | NCT04076176 2019 | INNE | Brak dostępnych wyników | The Effects of CGMP in Children and Adults With PKU. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076176 . 2019; |
| 10. | Ney 2009 | METODYKA | Opis pojedynczego przypadku | Ney, D M; Gleason, S T; van Calcar, S C; MacLeod, E L; Nelson, K L; Etzel, M R; Rice, G M; Wolff, J A. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. |
| 11. | Ney 2013 | METODYKA | Praca pogładowa | Ney D.M.. Does the PKU diet contribute to impaired renal function? J Inherit Metab Dis. 2009 Feb;32(1):32-9. doi: 10.1007/s10545-008-0952-4. Epub 2008 Oct 29. |
| 12. | Van Calcar 2011 | METODYKA | Praca pogładowa | Van Calcar S.C.; MacLeod E.L.; Gleason S.T.; Etzel M.R.; Rice G.M.; Ney D.M. Glycomacropeptide (GMP): A new option for PKU diet management. Molecular Genetics and Metabolism. 2011;102:262 |
| 13. | van Spronsen 2010 | METODYKA | Praca pogładowa | van Spronsen, Francjan J; Enns, Gregory M. Future treatment strategies in phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2010;99 Suppl 1:S90-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.008. |
| 14. | van Spronsen 2010 | METODYKA | Praca pogładowa | Van Spronsen F.J. Pheny ketonuria: A 21 st century perspective. Nature Reviews Endocrinology. 2010;6:509-514 |

Aneks B. Charakterystyka badań

B.1. Randomizowane badania kliniczne

| Ahring 2018 | | |
|--|--|------|
| Jednośrodkowe randomizowane w układzie sekwencyjnym badanie kliniczne oceniające i porównujące parametry metaboliczne po spożyciu GMP oraz po spożyciu L-AA | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) Potwierdzona klasyczna PKU (potwierdzenie na podstawie testu genetycznego i stężenia Phe we krwi); 2) Wiek ≥ 15 lat; 3) Stosowanie od okresu noworodkowego diety o ograniczonej zawartości białka; 4) Możliwość odbycia 4 wizyt w ośrodku realizującym badanie | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) Wiek < 15 lat; 2) Nieprzestrzeganie diety niskobiałkowej; 3) Obecność innej przewlekłej choroby lub stan, który potencjalnie może wpływać na leczenie PKU; 4) Leczenie z zastosowaniem BH4; 5) Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży | | |
| POPULACJA | GMP, GMP + L-AA, L-AA, L-AA (-Phe)* | |
| Liczebność grup | 8 | |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | bd (15–48) | |
| Płeć (% mężczyzn) | 13% | |
| Postać PKU | Klasyczna | 100% |
| | Łagodna do umiarkowanej | 0% |
| Masa ciała w kilogramach; średnia (SD) | 72,8 (15,9) | |
| Współczynnik BMI [kg/m^2], mediana (zakres) | bd (47–94) | |
| Stężenie [$\mu\text{mol}/\text{l}$], średnia (SD) | Fenylalanina | bd |
| | Tyrozyna | bd |
| Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres) | bd | |
| INTERWENCJA | | |
| Schemat leczenia | Każdy z pacjentów otrzymał podczas każdej z wizyt w losowej kolejności jeden z 4 produktów: | |
| | <ul style="list-style-type: none"> DM1: GMP DM2: syntetyczne L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym odpowiadającym DM1)** DM3: GMP + L-AA DM4: syntetyczne L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym równym DM3, ale bez Phe) | |
| Rodzaj stosowanych produktów | GMP: Lacprodan CGMP-20 L-AA (bd) | |
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka | Każde DM dostarczało 25% zalecanej dziennej podaży białka tj. 1 g białka / kg/ dzień (średnia dawka spożywanego DM wyniosła 151,8 g (zakres 97,9–195,8). Wszyscy pacjenci zastosowali rekomendowaną dawkę produktu. | |
| Okres leczenia | 4 pojedyncze wizyty. Okres pomiaru punktów końcowych po w 15, 30, 60, 120 oraz po 240 minutach | |
| Okres obserwacji | bd | |
| Uwagi | x | |

Ahring 2018

OCENA WIARYGODNOŚCI

| | | |
|--|--|--------------------|
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | II A | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd | |
| I° punkt końcowy | Stężenie przyswajanych AA (stężenie biomarkerów) | |
| Randomizacja | Randomizacja kolejności stosowanego produktu | |
| Ukrycie kodu randomizacji | bd | |
| Zaślepienie | TAK, pojedyncze zaślepienie (lekarz przydzielający w sposób losowy kolejność stosowania produktów) | |
| Metoda analizy wyników | mITT (analiza pacjentów, którzy ukończyli wszystkie wizyty) | |
| Utrata z badania n (%) | 2/8 (25%); 1 pacjent zakończył udział w badaniu z powodu trudności w zjedzeniu posiłku w ciągu 15 minut przy pierwszej wizycie, co opóźniło pobieranie krwi do 10 minut dla każdej próbki; 1 pacjent zakończył udział w badaniu z powodu braku możliwości pobrania próbki krwi podczas 3. wizyty | |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2) | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych | Niskie |
| | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie |
| | Ogólne ryzyko błędu | Pewne zastrzeżenia |
| Sponsor badania | bd | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia aminokwasów we krwi • akceptowalność produktów | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • stężenie aminokwasów we krwi (różnice w stężeniu względem WP)), • Akceptowalność produktów: zastosowanie analogowej skali VAS | |

DM – posiłek w formie napoju (ang. *drink mixture*)

*Wszyscy pacjenci stosowali w losowej (randomizowanej) kolejności poszczególne schematy diety. Charakterystyka odnosi się do wszystkich 8 pacjentów.

**Z uwagi na zawartość fenylalaniny w DM2 (grupa L-AA zawierająca ekwiwalent aminokwasowy grupy DM1) grupa ta nie spełnia kryteriów dotyczących komparatora niniejszej analizy i nie będzie podlegała dalszej analizie.

Ney 2016

Dwuośrodkowe, randomizowane, skrzyżowane badanie kliniczne porównujące GMP z L-AA

Kryteria włączenia

- 1) Potwierdzona klasyczna lub inne typy PKU (potwierdzenie na podstawie wystąpienia stężenia Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$ we krwi);
- 2) Wiek ≥ 12 lat; 3) Rozpoczęcie diety niskofenylalaninowej przed ukończeniem pierwszego miesiąca życia; 4) Stosowanie produktów medycznych dostarczających ponad 50% dziennego zapotrzebowania na białko; 5) Gotowość i możliwość stosowania produktów medycznych podlegających ocenie w badaniu; 6) Możliwe stosowanie wcześniejsze stosowanie GMP pod warunkiem zmiany tego leczenia na AA-MF co najmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 7) Możliwe stosowanie sapropteryny pod warunkiem stałej tolerancji Phe i stosowania stałych dawek podczas całego okresu badania

Kryteria wykluczenia

- 1) Ciąża oraz inne stany wpływające na wyniki leczenia

| POPULACJA | GMP | L-AA |
|-----------------|-----|------|
| Liczebność grup | 15 | 15 |

| Ney 2016 | | | |
|--|--|---|----------|
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | | Dane dla wszystkich chorych: bd (15-49) | |
| Płeć (% mężczyzn) | | 40% | |
| Postać PKU | Klasyczna | 67% | |
| | Łagodna do umiarkowanej | 33% | |
| Masa ciała w kilogramach; średnia (SD) | | bd | |
| Współczynnik BMI [kg/m²], średnia (SD) | | 25,9 (3,5) | |
| Stężenie [μmol/l], średnia (SD) | Feniloalanina | 691 (58) | 763 (64) |
| | Tyrozyna | 33 (2) | 34 (2) |
| Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres) | | bd | |
| INTERWENCJA | | | |
| Schemat leczenia | <p>Badanie krzyżowe. Wszystkich włączonych chorych zrandomizowano do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza grupa rozpoczęła leczenie od stosowania GMP, następnie stosowała L-AA, • Druga grupa rozpoczęła leczenie od stosowania L-AA, następnie stosowała GMP <p>Pacjenci stosowali produkty w połączeniu z naturalną</p> | | |
| Rodzaj stosowanych produktów | <ul style="list-style-type: none"> • GMP: 7 różnych produktów (Glytactin Bettermilk (proszek), Glytactin RESTORE (płyn), Glytactin RESTORE LITE (płyn), Glytactin COMPLETE 15 (baton k), Glytactin RTD (płyn), CaminoPro Pudding Glytactin (proszek), Glytactin SWIRL Caramel (proszek)) • L-AA: 15 różnych produktów m.in.: (PKU Lophlex LQ 20 (płyn), CAMINO PRO PKU (płyn), Phenex-2 (proszek), Phenyl free 2 HP (proszek), PhenylAde Essential Drink Mix (proszek), Periflex Advance (proszek), PhenylAde MTE Amino Acid Blend (proszek), Lophlex Powder)) | | |
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka | Dawka GMP i L-AA została ustalona na podstawie dziennego spożycia ekwiwalentu białka z produktów MF. Średnia (SE) przepisana dawka ekwiwalentu białka wynosiła 0,85 (0,03) g /kg m.c. / dzień | | |
| Okres leczenia | 3 tygodnie poprzedzone 1 tygodniem szkolenia z zakresu stosowania produktów. Po okresie stosowania przydzielonego rodzaju produktu następował 3-tygodniowy okres washout, a następnie stosowanie drugiego rodzaju produktów | | |
| Okres obserwacji | Łącznie 11 tygodni | | |
| Uwagi | x | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | II A | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | Superiority | | |
| I° punkt końcowy | Zmiana stężenia Phe w osoczu (pomiar na czczo) | | |
| Randomizacja | TAK. Randomizacja komputerowa | | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Prawidłowe | | |
| Zaślepienie | Brak. Badanie otwarte | | |
| Metoda analizy wyników | ITT | | |
| Utrata z badania n (%) | 2/30 (7%); 2 chorych nie spełniło wymagań czasowych protokołu badania | | |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2) | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Pewne zastrzeżenia | |
| | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | Niskie | |
| | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych | Niskie | |

| Ney 2016 | | |
|--|--|--------------------|
| | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Pewne zastrzeżenie |
| | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie |
| | Ogólne ryzyko błędu | Pewne zastrzeżenia |
| Sponsor badania | Uniwersytet w Wisconsin | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenie Phe we krwi i w osoczu • zmiana stężenia Tyr we krwi i w osoczu • stosunek stężenia Phe:Tyr we krwi i w osoczu, • stężenie aminokwasów w osoczu, • akceptowalność diety • ocena neuropsychologiczna, • spożycie składników odżywczych • ocena innych parametrów laboratoryjnych | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenie Phe we krwi i w osoczu (różnice w stężeniu względem WP) • zmiana stężenia Tyr we krwi i w osoczu (różnice w stężeniu względem WP) Ocena neuropsychologiczna przeprowadzana z zastosowaniem kwestionariusza BRIEF. Akceptowalność oceniano za pomocą 6-punktowego kwestionariusza | |

| Daly 2019b (24h) | | |
|---|-------------------------|----|
| Dwuośrodkowe, randomizowane, skrzyżowane badanie kliniczne porównujące trzy schematy leczenia: GMP vs GMP (-)Phe* vs L-AA | | |
| Celem badania było określenie zmian w dobowym stężeniu (24 godzinnym) Phe między porównywanymi schematami | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) Potwierdzona PKU, która została zdiagnozowana podczas niemowlęcych badań przesiewowych; 2) Wiek 6-16 lat; 3) Przestrzeganie diety niskobiałkowej; | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) Leczenie sapropteryną; 2) Występowanie chorób współtowarzyszących; 3) Brak możliwości przyjmowania GMP lub L-AA; 4) Słaba kontrola stężenia Phe we krwi (brak osiągnięcia 70% normy stężenia Phe w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania); | | |
| POPULACJA | GMP, GMP (-) Phe, L-AA | |
| Liczebność grup | 19 | |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 10 (6–16) | |
| Płeć (% mężczyzn) | 37% | |
| Postać PKU | Klasyczna | bd |
| | Łagodna do umiarkowanej | bd |
| Masa ciała w kilogramach; średnia (SD) | bd | |
| Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD) | bd | |
| Stężenie[μmol/l], średnia (SD) | Fenylalanina | bd |
| | Tyrozyna | bd |
| Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres) | bd | |

| Daly 2019b (24h) | | |
|---|---|--------------------|
| INTERWENCJA | | |
| Schemat leczenia | <p>Wszyscy chorzy zostali zrandomizowani do stosowania w przypisanej kolejności trzech schematów leczenia połączonych z naturalną dietą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R1: GMP jako substytut białkowy oraz zwykle dopuszczalna podaż Phe pochodząca z pożywienia, • R2: GMP jako substytut białkowy oraz obniżona podaż Phe pochodząca z pożywienia, która odpowiada zawartości Phe w GMP, • R3: L-AA oraz zwykle dopuszczalna podaż Phe pochodząca z pożywienia | |
| Rodzaj stosowanych produktów | <p>GMP: brak nazwy handlowej (saszetki w proszku do rozpuszczenia w wodzie, brak informacji o konkretnym smaku)</p> <p>L-AA: XP Maxamum 1 (saszetki z proszkiem do rozpuszczenia w wodzie, smak neutralny; PKU First spoon 50 g (proszek do rozpuszczenia w wodzie, smak neutralny), PKU Express 1 (saszetki z proszkiem do rozpuszczenia w wodzie, brak informacji o konkretnym smaku), LQ Lophlex 20 (napój w saszetce, brak informacji o smaku), PKU Cooler 20 (napój w saszetce, brak informacji o smaku)</p> | |
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka | Mediana dziennej dawki równoważnika białka z produktów białkozastępczych wynosiła 60 g (40–80 g) Produkty spożywano w trzech równych dziennych dawkach | |
| Okres leczenia | Łącznie 6 tygodni. Każdy ze schematów leczenia stosowany przez 14 dni (2 tygodnie). W czasie ostatnich 48 godzin 13 i 14. dnia stosowania każdego schematu pobieraniu próbek krwi w zdefiniowanych porach dnia (godziny pobrań próbek: 8.00, 12.00, 16.00, 20.00, 24.00. 4.00) | |
| Okres obserwacji | 6 tygodni | |
| Uwagi | x | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | II A | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd | |
| I° punkt końcowy | Zmiana dobowego stężenia Phe we krwi | |
| Randomizacja | Tak. Randomizacja z zastosowaniem systemu komputerowego. | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Prawidłowe. Zastosowanie zapieczętowanych kopert | |
| Zaślepienie | Brak | |
| Metoda analizy wyników | mITT (analiza chorych, którzy ukończyli całe badanie) | |
| Utrata z badania n (%) | 1/19 (5%), jeden chory (dziewczynka w wieku 12 lat) wycofał się 1. dnia stosowania pierwszego ze schematów (własna decyzja) | |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2) | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Niskie |
| | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych | Niskie |
| | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Niskie |
| | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Pewne zastrzeżenia |
| | Ogólne ryzyko błędu | Pewne zastrzeżenia |
| Sponsor badania | bd | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana dobowego stężenia Phe we krwi • zmiana dobowego stężenia Tyr we krwi | |

Daly 2019b (24h)

| | |
|---|--|
| Metody oceny stosowane w badaniu | zmiana dobowego stężenia Phe we krwi (zmiana w dobowym stężeniu na podstawie 6 pomiarów) |
| | zmiana dobowego stężenia Tyr we krwi (zmiana w dobowym stężeniu na podstawie 6 pomiarów) |

*Grupa GMP (-)Phe służyła jako grupa kontrolna oceniająca wpływ zawartości Phe w GMP na wahanie dziennych stężeń Phe.

Tiele 2019

Wieloośrodkowe, randomizowane, skrzyżowane badanie porównujące GMP z L-AA i osobami bez PKU
Celem badania była analiza i porównanie nieprzyjemnego zapachu występującego u dzieci stosujących GMP lub L-AA oraz z osobami bez PKU

Kryteria włączenia

1) Potwierdzona PKU**

Kryteria wykluczenia

bd

| POPULACJA | | GMP i L-AA* |
|---|-------------------------|-------------|
| Liczebność grup | | 20 |
| Wiek pacjentów w latach: średnia (SD) | | 10,5 (2,5) |
| Płeć (% mężczyzn) | | 45% |
| Postać PKU | Klasyczna | bd |
| | Łagodna do umiarkowanej | bd |
| Masa ciała w kilogramach; średnia (SD) | | bd |
| Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD) | | bd |
| Stężenie[μmol/l], średnia (SD) | Phe | bd |
| | Tyr | bd |
| Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres) | | bd |

INTERWENCJA

| | |
|---|---|
| Schemat leczenia | Badanie krzyżowe. Wszystkich włączonych chorych z PKU zrandomizowano do dwóch grup: <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza grupa rozpoczynała leczenie od stosowania GMP, następnie stosowała L-AA, • Druga grupa rozpoczynała leczenie od stosowania L-AA, następnie stosowała GMP Obie grupy stosowały jednocześnie naturalną dietę niskobiałkową |
| Rodzaj stosowanych produktów | GMP: brak nazwy produktu, producent VitaFlo (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak waniliowy lub jagodowy) L-AA: PKU Loplex LQ (napój o smaku jagód), PKU Cooler red (napój, brak informacji o smaku), PKU Cooler Air red (napój, brak informacji o smaku), PKU Express (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak malinowy), PKU gel raspberry (forma proszku do rozpuszczenia w wodzie, smak malinowy) |
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka | W opisie badania nie przedstawiono informacji dotyczących ekwiwalentu białka dostarczanego przez GMP lub L-AA oraz dawek produktów jakie zostały spożyte przez pacjentów |
| Okres leczenia | Łącznie minimum 21 dni. Każdy ze schematów leczenia stosowany był przez 7 dni. Po okresie stosowania przydzielonego następował minimalny 7-dniowy okres washout, a następnie stosowanie drugiego rodzaju produktów |
| Okres obserwacji | bd |
| Uwagi | x |

OCENA WIARYGODNOŚCI

| Tiele 2019 | | |
|--|---|--------------------|
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | II A | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | bd | |
| I°punkt końcowy | Jednoznacznie nie określony. Głównym celem była analiza związków lotnych w oddechu chorych | |
| Randomizacja | TAK. Brak informacji o metodzie randomizacji | |
| Ukrycie kodu randomizacji | bd | |
| Zaślepienie | Brak | |
| Metoda analizy wyników | ITT | |
| Utrata z badania n (%) | bd | |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2) | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu wyn kające z brakujących danych | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Pewne zastrzeżenia |
| | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Wysokie |
| | Ogólne ryzyko błędu | Wysokie |
| Sponsor badania | bd | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • analiza związków lotnych w wydychanym powietrzu po spożyciu poszczególnych produktów • akceptowalność • jakość życia związana z oddechem po spożyciu poszczególnych produktów | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • Analiza związków lotnych przy pomocy narzędzia The BreathSpec • Akceptowalność oceniana za pomocą kwestionariusza (brak dokładnego opisu kwestionariusza) | |

*W publikacji do badania przedstawiono także charakterystykę wyjściową kontrolnej grupy (osób bez PKU), ale ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów z PKU

**Do badania włączono także pacjentów bez PKU. Brak jest dokładnych informacji dotyczących kryteriów włączenia i wykluczenia.

B.2. Nierandomizowane badania kliniczne

Tabela 73.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – badania bez randomizacji (część 1.)

| Charakterystyka | Browne 2018 | Daly 2020 | Daly 2017a | Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b) | Daly 2019c 36-month | Daly 2012 |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Typ badania | nRCT jednoramienne | nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy) | nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy) | nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy) | nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy) | nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny) |
| Cel badania | Celem badania była ocena stężenia aminokwasów (przede wszystkim Phe i Tyr) u pacjentów stosujących konkretny produkt GMP | Ocena stężenia aminokwasów (poza Phe) uzyskiwanych u pacjentów stosujących dietę GMP w porównaniu z L-AA | Ocena skuteczności diety GMP w porównaniu z L-AA | Ocena skuteczności diety GMP w porównaniu z L-AA W przypadku aktualizacji badania: Ocena skuteczności diety GMP, GMP + L-AA w porównaniu z L-AA | Ocena wpływu diety GMP i L-AA na gęstość kości | Porównanie dwóch form GMP |
| Główne kryteria włączenia | • PKU | <ul style="list-style-type: none"> • wiek 5-16 lat, • stężenie Phe we krwi wynoszące 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla danego wieku (120-360 µmol/l dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120-600 µmol/l dla dzieci w wieku 11-16 lat); • PKU zdiagnozowana podczas badań przesiewowych po urodzeniu | <ul style="list-style-type: none"> • wiek 5-16 lat; • znany stopień stosowania się do zaleceń dietetycznych w PKU; • stężenie Phe we krwi wynoszące 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla danego wieku (120-360 µmol/l dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120-600 µmol/l dla dzieci w wieku 11-16 lat); • PKU zdiagnozowana podczas badań przesiewowych po urodzeniu | <ul style="list-style-type: none"> • wiek 5–16 lat; • PKU zdiagnozowana podczas badań przesiewowych po urodzeniu | bd | • bd |
| Główne kryteria wykluczenia | bd | bd | Leczenie sapropteryną | Leczenie sapropteryną | bd | • bd |

| Charakterystyka | Browne 2018 | Daly 2020 | Daly 2017a | Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b) | Daly 2019c 36-month | Daly 2012 |
|---|--|---|-------------------------------|---|---|---|
| POPULACJA | | | | | | |
| Liczebność grup | 18 | 11 (GMP-AA1 – pacjenci włączeni wcześniej do badania Daly 2017a) vs 18 (GMP-AA2) vs 14 (L-AA) | 12 (GMP) vs 9 (L-AA) | Badanie podstawowe: 29 (GMP) vs 19 (L-AA) Aktualizacja: 13 (GMP) vs 16 (GMP + L-AA) vs 19 (L-AA) | 18 (GMP) vs 10 (L-AA) | 10 |
| Wiek w latach; mediana (zakres) | 22 (4-50) | 8,3 (6–16) vs 8,4 (5–14) vs 12,9 (5–15) | bd (6-16) vs bd (6-14) | Ogółem: 9,2 (5-16) | 11,2 (8-19) vs 15,9 (9-18) | 13,5 (11-17) |
| Płeć (% mężczyzn) | 61% | Ogółem: 56% | Ogółem: 57% | Ogółem: 56% | Ogółem: 57% | 50% |
| Początkowe stężenie Phe we krwi (µmol/L); mediana (zakres) | 377 (205)* | Ogółem: 288 (140–600) | 275 (60–1120) vs 325 (70–880) | Badanie podstawowe (raportowane dane) GMP i GMP + L-AA vs L-AA 270 (170–430) vs 315 (140–600) Aktualizacja: GMP vs GMP + L-AA vs L-AA 290 (200–710) vs 255 (170–360) vs 315 (140–600) | bd | bd |
| Początkowe stężenie Tyr we krwi (µmol/L); mediana (zakres) | 45 (9)* | bd | 50 (30–290) vs 40 (30–270) | Badanie podstawowe GMP vs L-AA: 50 (30–180) vs 50 (30–170) Aktualizacja badania: bd | bd | bd |
| Masa ciała w kilogramach; mediana (zakres) | Średnia (SD): 59,5 (27,3) | bd | bd | bd | bd | bd |
| Współczynnik BMI [kg/m²], średnia (SD) | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| INTERWENCJA I KOMPARATOR | | | | | | |
| Interwencja (nazwa handlowa, forma i smak) | GMP: GMP PhenylAde GMP Drink Mix (proszek w saszetkach, brak informacji o smaku) | GMP-AA1: skład odpowiadający PKU Sphere, GMP-AA2: zmodyfikowany produkt GMP-AA1, różniący się składem pozostałych aminokwasów | GMP (PKU Sphere) | GMP oraz GMP + L-AA (brak nazwy GMP, podano informację o producencie producent Vitaflor International Ltd., Liverpool, UK, prawdopodobnie produkt PLU Sphere, proszek o smaku waniliowym lub jagodowym) | GMP (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) | GMP Camino Pro Restore (napój, brak informacji o smaku) |

| Charakterystyka | Browne 2018 | Daly 2020 | Daly 2017a | Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b) | Daly 2019c 36-month | Daly 2012 |
|-------------------------|---|---|---|--|---|--|
| Komparator | brak | L-AA: PKU Cooler 20 (płyn, brak informacji o smaku) | L-AA (brak nazwy handlowej) | L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) | L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) | GMP Camino Better Milk (proszek do rozpuszczenia w wodzie) |
| Schemat leczenia | Stosowanie przez 4 tygodnie produktu GMP poprzedzone 3-dniowym okresem wstępnym z zastosowaniem wcześniej stosowanej diety niskofenyloalaninowej. | Chorzy byli leczeni w trzech równoległych grupach GMP-AA1, GMP-AA2 lub L-AA. W grupach stosowano także dietę naturalną. | Chorzy byli leczeni w dwóch równoległych grupach GMP lub L-AA. W obu grupach stosowano także dietę naturalną. | Chorzy byli leczeni w równoległych grupach GMP (w aktualizacji raportowano odrębne wyniki dla GMP i GMP + L-AA) i L-AA. We wszystkich grupach stosowano także dietę naturalną. | Chorzy byli leczeni w dwóch równoległych grupach GMP lub L-AA | Wszyscy chorzy otrzymywali początkowo jeden rodzaj GMP (7 dni) a następnie drugi rodzaj GMP (7 dni.) |

| Charakterystyka | Browne 2018 | Daly 2020 | Daly 2017a | Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b) | Daly 2019c 36-month | Daly 2012 |
|---|--|--|---|--|---|--|
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białkowy | <p>Produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczas stosowane L-AA</p> <p>Przepisane dawkowanie PhenylAde GMP Drink Mix wynosiło 19,4 g ekwiwalentu białkowego na dzień (zakres: 10-60; SD = 13), co odpowiadało 32% dziennego zapotrzebowania na białko (zakres: 15-81; SD = 17)</p> | <p>Pacjenci stosowali GMP-AA1, GMP-AA2 lub L-AA. Część chorych (nie podano liczb) stosowała jednocześnie zarówno dietę opartą na GMP jak i L-AA). Ekwiwalent białka pochodzący zarówno z produktów GMP jaki i L-AA wynosił 20 g/ dzień</p> | <p>Produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczas stosowane L-AA.</p> <p>Dawka GMP była dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Ekwiwalent białka wynosił 20 g/35 g produktu GMP.</p> <p>W przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP była zredukowana o 20 g ekwiwalentu białka/dzień i zastępowana takim samym ekwiwalentem białka pochodzącym z L-AA.</p> <p>Pacjenci w grupie kontrolnej (L-AA) otrzymywali rutynowe dawki produktów. W grupie pacjentów, którzy częściowo zastępowali L-AA medianą ekwiwalentu białkowego pochodzącego z GMP wynosiła 50% dziennego zapotrzebowania. Takie samo dzienne zapotrzebowanie (50%) dostarczał ekwiwalent białkowy z L-AA</p> | <p>Pacjenci stosowali GMP, GMP + L-AA lub L-AA</p> <p>We wszystkich grupach mediana dziennego ekwiwalentu białka wynosiła 60 g (zakres: 40-60 g).</p> <p>W przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP była zredukowana o 20 g ekwiwalentu białka/dzień i zastępowana takim samym ekwiwalentem białka pochodzącym z L-AA.</p> <p>Pacjenci w grupie kontrolnej (L-AA) otrzymywali rutynowe dawki produktów</p> | <p>Brak dokładnych informacji o dawkowaniu produktów.</p> | <p>GMP w postaci napoju zawierał 10 g ekwiwalentu białkowego/500 ml</p> <p>GMP w postaci proszku zawierał 15 g ekwiwalentu białkowego na 45 g produktu</p> |
| Okres leczenia | 4 tygodnie | 6 miesięcy | 6 miesięcy | Badanie podstawowe: 12 miesięcy Aktualizacja: 36 miesięcy | 36 miesięcy | 14 dni |

| Charakterystyka | Browne 2018 | Daly 2020 | Daly 2017a | Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b) | Daly 2019c 36-month | Daly 2012 |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------|---|---|---------------------|---------------------|
| Okres obserwacji | bd | 6 miesięcy | Łącznie: 18 miesięcy (6 miesięcy leczenia poprzedzone 12 miesiącami obserwacji przed włączeniem do badania) | bd | bd | bd |
| METODYKA | | | | | | |
| Podtyp badania wg AOTMiT | IID | IIC | IIC | IIC | IIC | IIC |
| Kierunek obserwacji | Prospektywny | Prospektywny | Prospektywny | Prospektywny | Prospektywny | Prospektywny |
| Testowana hipoteza | bd | bd | <i>Superiority</i> | <i>Superiority</i> | bd | bd |
| Utrata z badania | 0 | 0 | GMP: 1/21 (5%) – niestosowanie się do zaleceń i brak osiągnięcia koniecznego poziomu Phe we krwi ujętego w kryteriach włączenia L-AA: 0 | GMP: 2/31 (6%) – brak przestrzegania protokołu badania L-AA: 0 | bd | 0 |
| Analiza wyników | ITT | ITT | ITT | mITT (wszyscy, którzy ukończyli badanie) | bd | ITT |
| Lokalizacja badania | Wielka Brytania | Wielka Brytania | bd | bd | bd | bd |
| Ocena wiarygodności | NICE: 5/8 | NOS: 9/9 | NOS: 9/9 | NOS: 9/9 | NOS: 7/9 | NICE: 2/8 |
| Sponsor badania | bd | Vitaflo International | Vitaflo International | bd | bd | bd |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | | | |
| I rz PK | bd | bd | bd | bd | bd | Akceptowalność diet |

| Charakterystyka | Browne 2018 | Daly 2020 | Daly 2017a | Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b) | Daly 2019c 36-month | Daly 2012 |
|------------------------|---|--|--|---|---|---|
| Raportowane PK | <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia Phe we krwi zmiana stężenia Tyr we krwi, spożycie składników odżywczych, poczucie sytości oraz głodu parametry antropometryczne | <ul style="list-style-type: none"> stężenie poszczególnych aminokwasów w osoczu (na czczo i poposiłkowe) | <ul style="list-style-type: none"> akceptowalność diety zmiana stężenia Phe we krwi zmiana stężenia Tyr we krwi zmiana stosunku stężenia Phe/Tyr spożycie składników odżywczych parametry antropometryczne | <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia Phe we krwi zmiana w stosunku stężenia Phe/Tyr, inne parametry laboratoryjne, parametry antropometryczne spożycie składników odżywczych (tylko w ramach aktualizacji) | <ul style="list-style-type: none"> BMI i inne parametry antropometryczne | <ul style="list-style-type: none"> akceptowalność diety |
| Metoda oceny PK | <ul style="list-style-type: none"> stężenie aminokwasów mierzono w WP oraz 1. i 4 tygodniu | <ul style="list-style-type: none"> pobranie próbek krwi przed posiłkiem (na czczo) oraz 120 min po śniadaniu (z zastosowaniem produktu białkozastępczego i naturalnych produktów żywnościowych) | <ul style="list-style-type: none"> akceptowalność za pomocą kwestionariusza dotyczącego 5 cech produktów – ocena zarówno chorego jak i jego opiekuna) – ocena po 7 dniach stosowania GMP, pomiar stężenia Phe WP vs 6 miesiąc stosowania GMP lub 12 miesięcy przed rozpoczęciem GMP vs 6 miesiąc stosowania GM | <ul style="list-style-type: none"> Zmiana stężeń aminokwasów we krwi oceniana w WP, 26. tyg i 52. tygodniu leczenia | <ul style="list-style-type: none"> BMI i inne parametry antropometryczne mierzone w WP i 36 miesiącu | <ul style="list-style-type: none"> Akceptowalność diety oceniana kwestionariuszem (brak opisu kwestionariusza) |

*średnia (SD)

WP – wartość początkowa (ang. baseline)

Tabela 74.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – badania bez randomizacji (część 2.)

| Charakterystyka | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|--------------------|--|--|--|
| Typ badania | nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny) | nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny) | nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny) |

| Charakterystyka | | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|---|--|--|--|---|
| Cel badania | | Ocena wpływu GMP otrzymywanego podczas śniadania na sytość i stężenie poszczególnych aminokwasów we krwi w porównaniu z L-AA | Ocena skuteczności diety GMP w porównaniu z L-AA | Ocena skuteczności stosowania GMP w ramach częściowego zastąpienia diety L-AA |
| Główne kryteria włączenia | | bd | bd | <ul style="list-style-type: none"> wiek >2 lat; stosowanie się do zalecanej diety przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania |
| Główne kryteria wykluczenia | | bd | bd | <ul style="list-style-type: none"> inna niż klasyczna PKU osteoporoza, drgawki, choroby metaboliczne wątroby i nerek, brak stosowania się do diety i brak zaangażowania w ukończenie badania podjęcie uczulenia na GMP lub podejrzenie rozwijania się nieprawidłowości wątrobowych lub nerkowych lub innych nieprzewidywanych reakcji po zastosowaniu GMP |
| POPULACJA | | | | |
| Liczebność grup | | 11 | 12 (charakterystyka uwzględnia 11 chorych) | 10 |
| Wiek w latach; mediana (zakres) | | bd (11–31) | bd (11–31) | 6,73 (4–16) |
| Płeć (% mężczyzn) | | 64% | 64% | 60% |
| Początkowe stężenie Phe we krwi (μmol/L); mediana (zakres) | | bd | bd | 521,5 (232,25–833) |
| Początkowe stężenie Tyr we krwi (μmol/L); mediana (zakres) | | bd | bd | bd |
| Masa ciała w kilogramach: mediana (zakres) | | bd | bd (51–91) | bd |

| Charakterystyka | | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|--|---|---|---|--|
| Współczynnik BMI [kg/m²], średnia (SD) | ■ | Podano informację, iż wszystkie 3 osoby poniżej 18 roku życia miały BMI w normie. Natomiast u 5 z 8 osób dorosłych BMI wykroczało poza normę (zakres 25-28) | bd | bd |
| INTERWENCJA I KOMPARATOR | | | | |
| Interwencja (nazwa handlowa, forma i smak) | ■ | GMP (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) | GMP (brak nazwy handlowej, napój o smaku pomarańczowym, karmelowym lub truskawkowym, pudding o smaku czekoladowym i truskawkowym, baton o smaku cytrynowym) | GMP (bd) |
| Komparator | ■ | L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) | L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) | L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku) |
| Schemat leczenia | ■ | Wszyscy chorzy otrzymywali początkowo L-AA (dzień: 1-4.), a następnie GMP (dzień:5-8.) | Wszyscy chorzy otrzymywali początkowo L-AA (dzień: 1-4.), a następnie GMP (dzień:5-8.) | Wszyscy chorzy otrzymywali początkowo dietę złożoną w 50% z L-AA i w 50% z GMP (tydzień:1-9.), a następnie dietę złożoną w 100% z L-AA |

| Charakterystyka | | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|--|--|---|---|------------------------------|
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka | | <p>Pacjenci stosowali GMP lub L-AA. Podano informację o ekwiwalencie białka stosowanego podczas śniadania: GMP (średnia (SEM)): 18,4 g (1,6) L-AA (średnia (SEM)): 20,7 (1,4)</p> | <p>Pacjenci stosowali GMP lub L-AA. GMP całkowicie zastępował dietę L-AA U 3 pacjentów zastosowano GMP, w której ekwiwalent białka wynosił 86 g/100 g GMP U 9 pacjentów zastosowano dawkę GMP, w której ekwiwalent białka wynosił 75 g/100 g GMP. Nie podano informacji o ekwiwalencie białka w L-AA</p> | Brak informacji o dawkowaniu |
| Okres leczenia | | 8 dni | 8 dni | 18 tygodni |
| Okres obserwacji | | bd | bd | bd |
| METODYKA | | | | |
| Podtyp badania wg AOTMiT | | IIC | II C | IIC |
| Kierunek obserwacji | | Prospektywny | Prospektywny | Prospektywny |

| Charakterystyka | | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|-----------------------|---|---|---|--|
| Testowana hipoteza | █ | bd | <i>Superiority</i> | bd |
| Utrata z badania | █ | 0 | 1/12 (8%) – brak przestrzegania protokołu badania | 0 |
| Analiza wyników | █ | ITT | mITT (wszyscy, którzy ukończyli leczenie) | ITT |
| Lokalizacja badania | █ | USA | USA | Egipt |
| Ocena wiarygodności | █ | NICE:4/8 | NICE:4/8 | NICE: 5/8 |
| Sponsor badania | █ | National Institutes of Health | bd | bd |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | |
| I rz PK | █ | Stężenie Phe we krwi | Stężenie Phe we krwi | bd |
| Reportowane PK | █ | <ul style="list-style-type: none"> • akceptowalność diety, • stężenie Phe we krwi • stężenie greliny we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi • spożycie składników odżywczych | <ul style="list-style-type: none"> • akceptowalność diety • stężenie Phe we krwi, • stężenie Tyr we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi • stężenie glukozy, insuliny we krwi | <ul style="list-style-type: none"> • akceptowalność diety • stężenie Phe we krwi • stężenie Tyr we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi, • stężenie parametrów laboratoryjnych związanych z funkcją wątroby (np.. poziomu aminotransferaz) |
| Metoda oceny PK | █ | <ul style="list-style-type: none"> • akceptowalność diety oceniona w złożonej z 4 pytań skali VAS • codzienny pomiar stężenia aminokwasów przed oraz po śniadaniu | <ul style="list-style-type: none"> • brak opisu metody pomiaru akceptowalności diety, • pomiar stężenia aminokwasów oraz glukozy i insuliny w 1. i 2. dniu diety | <ul style="list-style-type: none"> • akceptowalność oceniona za pomocą kwestionariusza po każdym 9-tygodniowym etapie leczenia • cotygodniowy pomiar stężeń aminokwasów we krwi, • comiesięczny pomiar stężenia paramerów wątrobowych |

SEM – standardowy błąd pomiaru (ang. *standard error of measurement*)

**Obliczenia własne

B.3. Badania obserwacyjne

Tabela 75.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej – badania obserwacyjne

| Charakterystyka | Lim 2007 | Proserpio 2018 | Pinto 2017 |
|---|---|---|---|
| Typ badania | Badanie przekrojowe | Badanie preferencji pacjentów | Jednośrodkowe jednoramienne badanie typu przed/po |
| Cel badania | Celem badania była ocena akceptowalności oraz parametrów sensorycznych związanych ze stosowaniem GMP i L-AA | Celem badania była ocena przydatności narzędzia kwestionariuszowego CATA do analizy preferencji konsumentów dotyczących produktów białkozastępczych w PKU | Celem badania była ocena długoterminowej skuteczności stosowania GMP |
| Główne kryteria włączenia | PKU | PKU | <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowana PKU, • Stosowanie GMP jako głównego źródła białka |
| Główne kryteria wykluczenia | bd | <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • alergia na podawany produkt • zaburzenia neurologiczne | <ul style="list-style-type: none"> • Obecność chorób współistniejących, • Stosowanie dużych aminokwasów obojętnych (LNAA) |
| Populacja | | | |
| Liczebność grup | 49 | 86 | 11 |
| Wiek w latach; mediana (zakres) | bd (12–42) | bd (8–55) | Średnia (SD): 27 (10) |
| Płeć (% mężczyzn) | bd | 52% | 27% |
| Początkowe stężenie Phe we krwi (μmol/L); mediana (zakres) | bd | Pacjenci w wieku 8-12 lat: 272,6 (204,2–277,4) Pacjenci w wieku ≥13 lat: 471,9 (338,2–738,5) | bd |
| Początkowe stężenie Tyr we krwi (μmol/L); mediana (zakres) | bd | bd | bd |
| Masa ciała w kilogramach: mediana (zakres) | bd | bd | bd |
| Współczynnik BMI [kg/m²], średnia (SD) | bd | Pacjenci w wieku 8-12 lat: 0,53 (1,0)* Pacjenci w wieku ≥13 lat: 22,9 (4,6) | bd |

| Charakterystyka | Lim 2007 | Proserpio 2018 | Pinto 2017 |
|---|--|--|---|
| Interwencja i komparator | | | |
| Interwencja (nazwa handlowa, forma i smak) | GMP: (BioPure-GMP™, 5 różnych form produktów tj. pudding truskawkowy, owocowa skórka, napój czekoladowy, krakersy, napój pomarańczowy) | Glytactin RTD® (smak neutralny, czekoladowy, truskawkowy, smak z aromatem pomidorowym i bazylii) | GMP (Glytactin BetterMilk®, Glytactin RTD®) |
| Komparator | L-AA (brak nazwy handlowej, 2 różne produkty tj. krakersy i napój czekoladowy) | Xphe Energy (smak neutralny, czekoladowy, truskawkowy, smak z aromatem pomidorowym i bazylii) | L-AA (preparaty w formie proszku do rozpuszczenia w wodzie: PKU Anamix junior®, PhenylAdePKU 3 Advanta®Phlexy 10 drink mix®, PKU 2 Secunda®; preparaty w formie płynu: PKU cooler®10, 15 i 20; XPhe Jump®; preparaty w formie batonów: Phenylade amino acid bar®) |
| Schemat leczenia | Badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu produktu chorzy wypełniali kwestionariusz | Badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu produktu chorzy wypełniali kwestionariusz | Sekwencyjny. Pacjenci stosujący uprzednio leczenie L-AA rozpoczęli leczenie GMP |
| Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka | Podano informację o ekwiwalencie białkowym <ul style="list-style-type: none"> • GMP pudding truskawkowy: 5,7 g/113 g • GMP owocowa skórka: 0,7 g/15 g; • GMP napój pomarańczowy: 7,9 g/234 g • GMP napój truskawkowy: 10,2 g/236 g • GMP krakersy: 0,1/30 g • L-AA napój czekoladowy: 11,4 g/202 g • L-AA krakersy: 0,1 g/30 g. | Ekwiwalent białkowy <ul style="list-style-type: none"> • GMP: 5 g/100 ml • L-AA: 5 g/100 g | Stosowanie GMP lub różnych L-AA w połączeniu z naturalną dietą. Ekwiwalent białkowy: <ul style="list-style-type: none"> • GMP: 0,85 g/kg m.c./dzień • L-AA: 0,75 g/kg m.c./dzień |
| Okres leczenia | ND (badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu produktu chorzy wypełniali kwestionariusz) | ND (badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu produktu chorzy wypełniali kwestionariusz) | Średnia (SD) : GMP: 13 (7) miesięcy L-AA: 13 (5) miesięcy |
| Okres obserwacji | ND | ND | bd |
| Metodyka | | | |
| Podtyp badania wg AOTMiT | brak | brak | IVA |
| Kierunek obserwacji | Prospektywny | Prospektywny | Retrospektywny |
| Utrata z badania | 0 | 0 | 0 |
| Lokalizacja badania | USA | Włochy | Portugalia |
| Ocena wiarygodności | NICE:4/8 | NICE:4/8 | NICE: 4/8 |

| Charakterystyka | Lim 2007 | Proserpio 2018 | Pinto 2017 |
|------------------------|--|--|---|
| Sponsor badania | bd | bd | bd |
| Punkty końcowe | | | |
| I rz PK | bd | bd | bd |
| Raportowane PK | <ul style="list-style-type: none"> • akceptowalność | <ul style="list-style-type: none"> • ocena pożądalności produktu (ocena <i>liking score</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia Phe we krwi • zmiana stężenia Tyr we krwi, • spożycie składn ków odżywczych • inne parametry laboratoryjne • parametry antropometryczne |
| Metoda oceny PK | Akceptowalność produktów i ocena sensoryczna oceniana za pomocą 5-stopniowej skali hedonicznej | Narzędzie CATA oraz 7-punktowa skala hedoniczna (pacjenci do 13 roku życia) i skala VAS (pacjenci od 13 roku życia) | <p>Dane zbierano w 2 punktach czasowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gdy mediana czasu wynosiła 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania GMP (pacjenci stosowali wówczas L-AA) • Gdy mediana czasu wynosiła >12 miesięcy stosowania GMP |

*BMI Z-score

Aneks C. Ocena wiarygodności badań

C.1. Ocena wiarygodności badań z randomizacją

C.1.1. Ahring 2018

Tabela 76.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ahring 2018 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | Ahring 2018 |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | GMP Komparator: L-AA |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | 1 ^o punkt końcowy: stężenie przyswajanych AA (stężenie biomarkerów) |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | MD = 102,00 [-291,38; 495,38] MD = 131,00 [-277,57; 539,57] |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input checked="" type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) |
| <input type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|--|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | W badaniu losowa była sekwencja stosowanych produktów Brak informacji o metodzie randomizacji | BI |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | - | BI |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | - | PN |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | PN |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | - | PN |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | - |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | - |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | - |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Analiza mITT | PT |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | - | - |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | - | T |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | - |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | - |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | BI |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|--|-------------------------------------|
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | - | N |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | - | N |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | | PT |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Oceniane były PK o charakterze farmakokinetycznym. Punkty obiektywne | PN |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | - |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? | | PN |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | PN |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | | N |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia | | |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

C.1.2. Badanie Ney 2016

Tabela 77.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ney 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | Ney 2016 |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | GMP Komparator: L-AA |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | 1° punkt końcowy: zmiana stężenia Phe w osoczu |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | MD = 122,00 [-50,05; 294,05] |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input checked="" type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|--|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | Randomizacja z zastosowaniem systemu komputerowego | T |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji? | - | BI |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | - | PN |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|--|-------------------------------------|
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | T |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | Brak zaślepienia | T |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem | N |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | - |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | - |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Analiza ITT | T |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | - | - |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | - | T |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | - |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | - |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | - |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | - | N |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | - | N |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Brak informacji o zaślepieniu badacza | PT |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Oceniane były PK o charakterze farmakokinetycznym. Punkty obiektywne | PN |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|---|-------------------------------------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | | PN |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? | - | PT |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | N |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | Zaprezentowano wszystkie wymienione punkty końcowe | N |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia | | |

C.1.3. Badanie Daly 2019b (24h)

Tabela 78.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Daly 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | Daly 2019b (24h) |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | GMP* Komparator: L-AA |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | 1° punkt końcowy: zmiana dobowego stężenia Phe we krwi |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | Mediany: WP:290 (30–580) vs WK165 (10-640) ; p<0,001 |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

*W badaniu porównywano także schemat GMP i L-AA z GMP (-) Phe (GMP stosowane z dietą ograniczającą podaż Phe w pożywieniu). Schemat ten stanowił kontrolę dotyczącą wpływu Phe zawartej w GMP na uzyskane wyniki.

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|--|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | T |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Randomizacja z zastosowaniem systemu komputerowego. Stosowanie | T |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Badanie miało charakter krzyżowy. Każdy z chorych stosował zarówno interwencję jak i komparator. Brak wpływu różnic parametrów wyjściowych | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|---|-------------------------------------|
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | Brak informacji o stosowaniu zaślepienia badania. Najprawdopodobniej badanie miało charakter otwarty | PT |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | | PT |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | BI |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Analiza mITT (wszyscy, którzy zakończyli badanie) | PT |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Analiza mITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1 (5%) pacjenta, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania | T |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Pomiar obiektywnych punktów (pomiaru farmakokinetyczne) | N |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | U wszystkich pacjentów punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | N |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | BI |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Pomiar obiektywnych punktów (pomiaru farmakokinetyczne) | N |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|---------------------------|-------------------------------------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | Brak protokołu do badania | BI |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | - | PN |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | - | PN |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | PN |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia | | |

C.1.4. Badanie Tiele 2019

Tabela 79.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tiele 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|---|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | Tiele 2019 |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | GMP* Komparator: L-AA |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | ° punkt końcowy: analiza związków lotnych w wydychanym powietrzu po Zastosowaniu diety PKU: (GMP vs L-AA) i u osób bez PKU (kontrola) |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | Brak możliwości przedstawienia wyniku liczbowego. Opis informujący o braku istotnych statystycznie różnic między GMP, L-AA i kontrolą |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

*Wyniki u chorych z PKU porównywano względem GMP lub L-AA porównywano także z grupą kontrolną, którą stanowiły osoby zdrowe (bez PKU)








| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|--|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | BI |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Randomizacja bez opisu metody | BI |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Badanie miało charakter krzyżowy. Każdy z chorych stosował zarówno interwencję jak i komparator. Brak wpływu różnic parametrów wyjściowych | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|--|-------------------------------------|
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | Brak informacji o stosowaniu zaślepienia badania. Najprawdopodobniej badanie miało charakter otwarty | PT |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | | PT |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | BI |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Analiza ITT (wszyscy, którzy zakończyli badanie) | PT |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędów | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Brak informacji o utracie z badania. Prawdopodobnie wyniki wszystkich uczestników badania były dostępne | PT |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędów | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | - | N |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | U wszystkich pacjentów punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | N |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | BI |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Przy ocenie akceptowalności diety stosowano ankietę dotyczącą subiektywnej oceny produktu przez pacjenta | T |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|---------------------------|-------------------------------------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | T |
| Ocena ryzyka błędu | | Wysokie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? | Brak protokołu do badania | BI |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | - | PN |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | - | PN |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | PN |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie | | |

C.2. Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji

Tabela 80.
Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji w (skala NICE)

| Pytanie | Browne 2018 |  * | Daly 2012 | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|--|-------------|---|-----------|--------------|-----------------|-----------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | 1 |  | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 |  | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 |  | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 |  | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Czy badanie było prospektywne? | 1 |  | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 |  | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Pytanie | Browne 2018 | [REDACTED]* | Daly 2012 | MacLeod 2010 | Van Calcar 2009 | Zaki 2016 |
|---|-------------|-------------|------------|--------------|-----------------|------------|
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Suma | 5/8 | 5/8 | 2/8 | 4/8 | 4/8 | 5/8 |

*Badanie nieopublikowane. Nie podano autora [dane poufne].

Tabela 81.
Ocena wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych za pomocą skali NOS

| Badanie | Kategorie skali NOS | | | | | | | | | |
|------------|-------------------------------|---|---|---|------------------------------|---|---------------------|---|---|----------------|
| | Selekcja pacjentów (maks.: 4) | | | | Porównywalność grup (maks.2) | | Narażenie (maks. 3) | | | Suma (maks. 9) |
| Daly 2020 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |
| Daly 2017 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |
| Daly 2019a | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |
| Daly 2019c | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 7/9 |

C.3. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych

Tabela 82.
Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych (skala NICE)

| Pytanie | Lim 2017 | Proserpio 2018 | Pinto 2017 |
|--|------------|----------------|------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | 0 | 0 | 0 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 | 0 | 1 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 | 1 | 1 |
| Czy badanie było prospektywne? | 1 | 1 | 0 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 | 0 | 0 |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 0 | 0 | 0 |
| SUMA | 4/8 | 4/8 | 4/8 |

Aneks D. Preparaty GMP

Skład preparatów zastosowanych w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawia Tabela 83.

Tabela 83.
Porównanie składów produktów GMP stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej ze składem interwencji PKU GMPPro [51–57]

| Składniki | PKU GMPPro | | Phenylade® GMP Drink Mix (proszek) | | PKU GMPPro-LQ (napój) | | Glytactin Bettermilk | | PKU Sphere 15 i Sphere 20 | | Glytactin SWIRL Caramel 15 | | Preparaty dla których nie odnaleziono informacji o składzie | |
|------------------------------------|------------|----------|------------------------------------|---------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------|---------------------------|-----------|----------------------------|----------|---|----------------------------------|
| | Na 100 g | Na 33 g* | Na 100 g | Na 33 g | Na 100 ml | Na porcję (250 ml) | Na 100g | Na 49 g* | Na 100g | Na 27 g** | Na 35 g*** | Na 100 g | | Na 77 g* |
| Wartość energetyczna (kcal) | 384 | 128 | 396 | 132 | 45 | 112 | 327 | 160 | 337 | 91 | 120 | 390 | 300 | |
| Tłuszcz (g) | 11,7 | 3,9 | 12 | 4 | 1,6 | 4 | 9,2 | 4,5 | 4,5 | 1,5 | 1,5 | 5,2 | 4,0 | |
| Kwasy nasycone (g) | 2,8 | 0,93 | 2,8 | 1 | 0,16 | 0,4 | 1,0 | 0,5 | 1,0 | 0,4 | 0,4 | 0,6 | 0,5 | |
| Kwasy jednonienasycone (g) | 6,4 | 2,1 | bd | bd | 0,95 | 2,38 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | |
| Kwasy wielonienasycone (g) | 2,5 | 0,83 | bd | bd | 0,49 | 1,23 | 65 | 32 | 314 | 85 | 110 | 42 | 32 | |
| Kwas eikozapentaenowy (mg) | 5 | 1,66 | bd | bd | 6 | 15 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | • Lacprodan CGMP-20 |
| Kwas dokozaheksaenowy (mg) | 155 | 51,6 | 155 | 51,6 | 24 | 60 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | • Glytactin RESTORE (płyn), |
| Ekwiwalent białka (g) | 30 | 10 | 30 | 10 | 4 | 10 | 31 | 15 | 56 | 15 | 20 | 19 | 15 | • Glytactin RESTORE LITE (płyn), |
| Węglowodany (g) | 37,5 | 12,5 | 42 | 14 | 3,4 | 8,5 | 47 | 23 | 18 | 5 | 6 | 68 | 52 | • Glytactin COMPLETE 15 |
| w tym cukry proste (g) | 26 | 8,7 | bd | bd | 3,0 | 7,5 | 18 | 9 | 7,0 | 2 | 2,5 | 25 | 19 | (batonik), |
| Błonnik (g) | 4,5 | 1,5 | 4,5 | 1,5 | 0,37 | bd | 0 | 0 | bd | bd | bd | 0 | 0 | • Glytactin RTD (płyn), |
| wit. A (µg) | 500 | 167 | 765 | 255 | 80 | 200 | 412 | 202 | 690 | 186 | 242 | 221 | 170 | • GMP Camino Pro Restore, |
| wit. D (µg) | 22,5 | 7,5 | 22,5 | 7,5 | 2,5 | 6,3 | 6,9 | 3,4 | 12 | 3,2 | 4,2 | 3 | 2,3 | • GMP Camino Better Mi k |
| wit. E (mg) | 15,3 | 5,1 | 15,3 | 5,1 | 1,3 | 3,3 | 4,7 | 2,3 | 4,9 | 2,5 | 3,3 | 2,6 | 2,0 | |
| wit. K (µg) | 72 | 24 | 72 | 24 | 7 | 17,5 | 46 | 22 | 59 | 16 | 21 | 24 | 19 | |
| Tiamina (mg) | 1,8 | 0,6 | 1,8 | 0,6 | 0,16 | 0,4 | 0,6 | 0,3 | 1,5 | 0,41 | 0,53 | 0,4 | 0,3 | |
| Ryboflawina (mg) | 1,8 | 0,6 | 1,8 | 0,6 | 0,16 | 0,4 | 1,0 | 0,5 | 1,5 | 0,41 | 0,53 | 0,5 | 0,4 | |
| Niacyna (mg) | 15 | 5 | 15 | 5 | 1,4 | 3,5 | 9,2 | 4,5 | 8,6 | 2,3 | 3,0 | 4,9 | 3,8 | |
| Kwas pantotenowy (mg) | 4,8 | 1,6 | 4,8 | 1,6 | 0,52 | 1,3 | 3,1 | 1,5 | 5,1 | 1,4 | 1,8 | 1,7 | 1,3 | |

| Składniki | PKU GMPPro | | Phenylade® GMP Drink Mix (proszek) | | PKU GMPPro-LQ (napój) | | Glytactin Bettermilk | | PKU Sphere 15 i Sphere 20 | | | Glytactin SWIRL Caramel 15 | | Preparaty dla których nie odnaleziono informacji o składzie |
|--------------------------|------------|----------|------------------------------------|---------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------|---------------------------|-----------|------------|----------------------------|----------|---|
| | Na 100 g | Na 33 g* | Na 100 g | Na 33 g | Na 100 ml | Na porcję (250 ml) | Na 100g | Na 49 g* | Na 100g | Na 27 g** | Na 35 g*** | Na 100 g | Na 77 g* | |
| wit. B6 (mg) | 1,7 | 0,57 | 1,7 | 0,56 | 0,14 | 0,35 | 0,8 | 0,4 | 1,4 | 0,38 | 0,49 | 0,5 | 0,4 | |
| kwas foliowy (µg) | 360 | 120 | 360 | 120 | 20 | 50 | 274 | 134 | 260 | 70 | 91 | 147 | 113 | |
| wit. B12 (µg) | 3,6 | 1,2 | 3,6 | 1,2 | 0,28 | 0,70 | 2,4 | 1,2 | 4,1 | 1,1 | 1,4 | 1,3 | 1,0 | |
| Biotyna (µg) | 36 | 12 | 36 | 12 | 3,1 | 7,8 | 18 | 9 | 32 | 8,6 | 11 | 9,7 | 7,5 | |
| wit. C (mg) | 72 | 24 | 72 | 24 | 6,2 | 15,5 | 49 | 24 | 57 | 15 | 20 | 28 | 22 | |
| Sód (mg) | 512 | 170 | 465 | 155 | 65 | 163 | 612 | 300 | 810 | 219 | 283 | 442 | 340 | |
| Potas (mg) | 1152 | 384 | 1047 | 349 | 82,4 | 206 | 980 | 480 | 590 | 159 | 206 | 584 | 450 | |
| Chlor (mg) | 626 | 208 | 569 | 190 | 44 | 110 | 451 | 221 | 20 | 5,4 | 7,0 | 242 | 186 | |
| Wapń (mg) | 1155 | 385 | 1050 | 350 | 144 | 360 | 816 | 400 | 1010 | 273 | 353 | 488 | 376 | |
| Fosfor (mg) | 1040 | 348 | 945 | 315 | 121 | 303 | 500 | 245 | 1050 | 283 | 367 | 395 | 304 | |
| Magnez (mg) | 277 | 92,2 | 252 | 84 | 26 | 65 | 214 | 105 | 290 | 78 | 101 | 155 | 119 | |
| Żelazo (mg) | 14,5 | 4,8 | 13,2 | 4,4 | 1,4 | 3,5 | 9,2 | 4,5 | 19 | 5,1 | 6,7 | 5,3 | 4,1 | |
| Miedź (mg) | 1,3 | 0,43 | 1,2 | 0,4 | 0,10 | 0,25 | 0,4 | 0,2 | 1,5 | 0,41 | 0,53 | 0,3 | 0,2 | |
| Cynk (mg) | 11,2 | 3,7 | 10,2 | 3,4 | 0,96 | 2,4 | 5,7 | 2,8 | 19 | 5,1 | 6,7 | 3,4 | 2,6 | |
| Mangan (mg) | 1,8 | 0,8 | 1,6 | 0,52 | 0,10 | 0,25 | 1,0 | 0,5 | 1,0 | 0,27 | 0,35 | 0,6 | 0,5 | |
| Jod (µg) | 149 | 49,6 | 135 | 45 | 16,2 | 40,5 | 91 | 45 | 210 | 57 | 74 | 51 | 40 | |
| Molibden (µg) | 59,4 | 19,8 | 54,0 | 18 | 5,5 | 13,8 | 24 | 12 | 51 | 14 | 18 | 13 | 10 | |
| Selen (µg) | 52,8 | 17,6 | 48,0 | 16 | 5,5 | 13,8 | 37 | 18 | 76 | 20 | 27 | 20 | 15 | |
| Chrom (µg) | 39,6 | 13,2 | 36,00 | 12 | 3,3 | 8,3 | 20 | 9,7 | 30 | 8,1 | 11 | 11 | 8,2 | |
| Phe (mg) | 54 | 18 | 46 | 15,3 | 7,2 | 18 | 47 | 23 | 104 | 28 | 36 | 32 | 25 | |

*Zawartość opakowania (saszetki)

**Zawartość opakowania (saszetki) PKU Sphere 15 o smaku waniliowym

Aneks E. Szczegółowe wyniki badań

E.1. Szczegółowe wyniki badań klinicznych

E.1.1. Kontrola stężenia pozostałych aminokwasów we krwi

Tabela 84.
Średnie stężenie ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP vs L-AA w badaniach Ahring 2018 i Ney 2016

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p** |
|-------------------------|--|-----|------------------------------|------|------------------------------|----------------------------|-------|
| | | N | Średnia (SE/SD) ^a | N | Średnia (SE/SD) ^a | MD [95% CI] | |
| Alanina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 337 (86) ^a | 6 | 300 (119) | 37,00 [-80,48; 154,48] | bd |
| | | | 302 (68) ^b | | | 2,00 [-107,67; 111,67] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 302 (18) | 30 | 307 (17) | -5,00 [-53,53; 43,53] | 0,460 |
| Arginina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 41 (6) ^a | 6 | 32 (10) | 9,00 [-0,33; 18,33] | bd |
| | | | 33 (5) ^b | | | 1,00 [-7,95; 9,95] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 53 (2) | 30 | 53 (2) | 0,00 [-5,54; 5,54] | 0,068 |
| Asparagina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 57 (17) ^a | 6 | 38 (10) | 19,00 [3,22; 34,78] | bd |
| | | | 46 (5) ^b | | | 8,00 [-0,95; 16,95] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 2 (0,3) | 30 | 2 (0,2) | 0,00 [-0,71; 0,71] | 0,554 |
| Cytrulina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 30 (7) ^a | 6 | 28 (9) | 2,00 [-7,12; 11,12] | bd |
| | | | 29 (7) ^b | | | 1,00 [-8,12; 10,12] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 36 (1) | 30 | 34 (1) | 2,00 [-0,77; 4,77] | 0,579 |
| Cysteina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | bd | 6 | bd | nd | bd |
| | | | bd | | | nd | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 18 (2) | 30 | 19 (2) | -1,00 [-6,54; 4,54] | 0,190 |
| Kwas glutaminowy | | | | | | | |
| Ahring 2018 | | 6 | 43 (9) ^a | 6 | 39 (15) | 4,00 [-10,00; 18,00] | bd |

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p** |
|--------------------|--|-----|------------------------|------|------------------|--------------------------------|--------|
| | | N | Średnia (SE/SD)* | N | Średnia (SE/SD)* | MD [95% CI] | |
| | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | | 38 (9) ^b | | | -1,00 [-15,00; 13,00] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 26 (3) | 30 | 25 (3) | 1,00 [-7,32; 9,32] | 0,815 |
| Glutamina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 699 (131) ^a | 6 | 541 (152) | 158,00 [-2,56; 318,56] | bd |
| | | | 624 (34) ^b | | | 83,00 [-41,63; 207,63] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 480 (12) | 30 | 491 (12) | -11,00 [-44,26; 22,26] | 0,108 |
| Glicyna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 378 (135) ^a | 6 | 369 (161) | 9,00 [-159,12; 177,12] | bd |
| | | | 296 (79) ^b | | | -73,00 [-216,50; 70,50] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 265 (17) | 30 | 279 (21) | -14,00 [-66,96; 38,96] | 0,048 |
| Histydyna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 79 (22) ^a | 6 | 66 (27) | 13,00 [-14,87; 40,87] | bd |
| | | | 11 (12) ^b | | | -55,00 [-78,64; -31,36] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 73 (2) | 30 | 76 (2) | -3,00 [-8,54; 2,54] | 0,615 |
| Izoleucyna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 97 (26) ^a | 6 | 45 (19) | 52,00 [26,23; 77,77] | bd |
| | | | 52 (9) ^b | | | 7,00 [-9,82; 23,82] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 47 (2) | 30 | 48 (2) | -1,00 [-6,54; 4,54] | 0,318 |
| Leucyna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 77 (18) ^a | 6 | 77 (28) | 0,00 [-26,63; 26,63] | bd |
| | | | 76 (17) ^b | | | -1,00 [-27,21; 25,21] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 91 (3) | 30 | 94 (4) | -3,00 [-12,80; 6,80] | 0,325 |
| Lizyna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 148 (45) ^a | 6 | 132 (48) | 16,00 [-36,65; 68,65] | bd |
| | | | 118 (32) ^b | | | -14,00 [-60,16; 32,16] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 128 (4) | 30 | 150 (6) | -22,00 [-36,13; -7,87] | <0,001 |
| Metionina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 22 (7) ^a | 6 | 22 (11) | 0,00 [-10,43; 10,43] | bd |
| | | | 19 (4) ^b | | | -3,00 [-12,37; 6,37] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 19 (1) | 30 | 17 (0,5) | 2,00 [-0,19; 4,19] | 0,385 |

| Badanie | OI | GMP | | L-AA | | GMP vs L-AA | p** |
|--------------------|--|-----|------------------------|------|------------------|-----------------------------|--------|
| | | N | Średnia (SE/SD*) | N | Średnia (SE/SD*) | MD [95% CI] | |
| Ornityna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 41 (6) ^a | 6 | 32 (10) | 9,00 [-0,33; 18,33] | bd |
| | | | 33 (5) ^b | | | 1,00 [-7,95; 9,95] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 43 (2) | 30 | 45 (2) | -2,00 [-7,54; 3,54] | 0,346 |
| Prolina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 155 (48) ^a | 6 | 119 (48) | 36,00 [-18,32; 90,32] | bd |
| | | | 125 (26) ^b | | | 6,00 [-37,68; 49,68] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 116 (9) | 30 | 130 (9) | -14,00 [-38,95; 10,95] | 0,136 |
| Seryna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 128 (46) ^a | 6 | 96 (32) | 32,00 [-12,84; 76,84] | bd |
| | | | 93 (11) ^b | | | -3,00 [-30,08; 24,08] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 95 (3) | 30 | 96 (4) | -1,00 [-10,80; 8,80] | 0,701 |
| Tauryna | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | bd | 6 | bd | nd | bd |
| | | | bd | | | nd | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 92 (6) | 30 | 87 (7) | 5,00 [-13,07; 23,07] | 0,491 |
| Treonina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 226 (108) ^a | 6 | 161 (86) | 65,00 [-45,47; 175,47] | bd |
| | | | 155 (42) ^b | | | -6,00 [-82,58; 70,58] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 149 (10) | 30 | 112 (6) | 37,00 [14,14; 59,86] | <0,001 |
| Tryptofan | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 29 (11) ^a | 6 | 32 (12) | -3,00 [-16,03; 10,03] | bd |
| | | | 31 (4) ^b | | | -1,00 [-11,12; 9,12] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 25 (2) | 30 | 26 (1) | -1,00 [-5,38; 3,38] | 0,221 |
| Walina | | | | | | | |
| Ahring 2018 | Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku) | 6 | 362 (90) ^a | 6 | 264 (105) | 98,00 [-12,66; 208,66] | bd |
| | | | 234 (35) ^b | | | -30,00 [-118,56; 58,56] | |
| Ney 2016 | 3 tygodnie | 30 | 159 (5) | 30 | 201 (7) | -42,00 [-58,86; -25,14] | <0,001 |

*W przypadku Ahring 2018 podawano SD, a w przypadku Ney 2016 SE.

**Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Grupa otrzymująca wyłącznie GMP.

b) Grupa otrzymująca wyłącznie GMP + L-AA.

Tabela 85.

Wartości końcowe średniego stężenia ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP vs L-AA w badaniu MacLeod 2010

| OI | GMP | | L-AA | | p* |
|-------------------|-----|---------------|------|---------------|-----------|
| | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Histydyna | | | | | |
| 4 dni | 11 | 80 (6) | 11 | 82 (5) | 0,64 |
| Izoleucyna | | | | | |
| 4 dni | 11 | 144 (16) | 11 | 64 (8) | 0,000043 |
| Leucyna | | | | | |
| 4 dni | 11 | 97 (13) | 11 | 127 (17) | 0,04 |
| Lizyna | | | | | |
| 4 dni | 11 | 180 (15) | 11 | 189 (14) | 0,31 |
| Metionina | | | | | |
| 4 dni | 11 | 29 (3) | 11 | 21 (2) | 0,02 |
| Treonina | | | | | |
| 4 dni | 11 | 333 (27) | 11 | 135 (14) | 0,0000086 |
| Tryptofan | | | | | |
| 4 dni | 11 | 37 (2) | 11 | 47 (4) | 0,03 |
| Walina | | | | | |
| 4 dni | 11 | 295 (27) | 11 | 262 (18) | 0,13 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania;

Tabela 86.

Średnie stężenie ($\mu\text{mol/L}$) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP vs L-AA w badaniu van Calcar 2009

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p* |
|------------------|----------------|-----|---------------|------|---------------|-------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Alanina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 514 (45) | 6 | 455 (52) | 0,743 |
| | Na czczo | | 401 (50) | | 356 (25) | |
| Arginina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 47 (5) | 6 | 62 (14) | 0,551 |
| | Na czczo | | 47 (6) | | 57 (5) | |
| Cytrulina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 23 (3) | 6 | 37 (4) | 0,063 |
| | Na czczo | | 26 (4) | | 26 (5) | |
| Cystyna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 5 | 37 (2) | 5 | 43 (1) | 0,062 |
| | Na czczo | | 41 (3) | | 43 (2) | |

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p* |
|-------------------------|----------------|-----|---------------|------|---------------|-------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Kwas glutaminowy | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 43 (10) | 6 | 40 (8) | 0,692 |
| | Na czczo | | 49 (9) | | 50 (10) | |
| Glutamina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 659 (33) | 6 | 635 (29) | 0,095 |
| | Na czczo | | 623 (28) | | 628 (15) | |
| Glicyna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 346 (40) | 6 | 415 (62) | 0,112 |
| | Na czczo | | 371 (47) | | 399 (55) | |
| Histydyna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 82 (6) | 6 | 85 (9) | 0,681 |
| | Na czczo | | 75 (4) | | 78 (5) | |
| Izoleucyna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 119 (15) | 6 | 57 (6) | 0,004 |
| | Na czczo | | 54 (5) | | 49 (4) | |
| Leucyna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 86 (11) | 6 | 120 (20) | 0,264 |
| | Na czczo | | 83 (4) | | 96 (3) | |
| Lizyna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 191 (24) | 6 | 210 (19) | 0,311 |
| | Na czczo | | 171 (16) | | 181 (9) | |
| Metionina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 31 (4) | 6 | 24 (2) | 0,144 |
| | Na czczo | | 25 (3) | | 24 (1) | |
| Ornityna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 50 (4) | 6 | 74 (7) | 0,129 |
| | Na czczo | | 62 (18) | | 60 (8) | |
| Prolina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 234 (37) | 6 | 200 (15) | 0,322 |
| | Na czczo | | 160 (20) | | 144 (12) | |
| Seryna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 127 (14) | 6 | 131 (21) | 0,821 |
| | Na czczo | | 120 (11) | | 122 (16) | |
| Tauryna | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 73 (13) | 6 | 73 (19) | 0,027 |
| | Na czczo | | 63 (11) | | 82 (18) | |

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p* |
|--------------------------------------|----------------|-----|---------------|------|---------------|-------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Treonina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 354 (44) | 6 | 158 (22) | 0,064 |
| | Na czczo | | 265 (29) | | 135 (17) | |
| Tryptofan | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 34 (3) | 6 | 48 (5) | 0,006 |
| | Na czczo | | 42 (2) | | 44 (3) | |
| Walina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 241 (21) | 6 | 240 (9) | 0,521 |
| | Na czczo | | 187 (5) | | 194 (13) | |
| Leucyna + izoleucyna + walina | | | | | | |
| 4 dni | Po obiedzie | 6 | 445 (45) | 6 | 417 (28) | 0,062 |
| | Na czczo | | 324 (8) | | 347 (14) | |

*Wartość raportowana przez autorów badania i odnosząca się do zmian stężenia aminokwasów po obiedzie i na czczo. Obliczono poprzez określenie różnic między stężeniami na czczo i po obiedzie dla każdego pacjenta na diecie GMP i L-AA, a następnie przez porównanie różnic.

Tabela 87.
Mediany stężenia (µmol/L) pozostałych aminokwasów dla porównania GMP-AA1 vs GMP-AA2 vs L-AA w badaniu nRCT Daly 2020

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p** |
|--------------------------|---------------------------------|-----|----------------------------|------|------------------|-------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| Alanina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 320 (171–425) ^a | 14 | 356 (153–463) | ns |
| | | 18 | 277 (182–566) ^b | | | 0,012 |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 482 (266–685) ^a | | 412 (319–612) | 0,036 |
| | | 18 | 457 (304–701) ^b | | | ns |
| Arginina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 44 (27–56) ^a | 14 | 38 (16–57) | ns |
| | | 18 | 38 (14–56) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 77 (28–138) ^a | | 74 (33–168) | ns |
| | | 18 | 94 (23–130) ^b | | | ns |
| Kwas asparaginowy | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 21 (12–35) ^a | 14 | 21 (6–31) | ns |
| | | 18 | 17 (11–28) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 19 (12–36) ^a | | 18 (11–42) | ns |
| | | 18 | 15 (10–31) ^b | | | ns |
| Cytrulina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 39 (30–51) ^a | 14 | 37 (16–48) | ns |
| | | 18 | 29 (23–46) ^b | | | ns |

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p** |
|-------------------------|---------------------------------|-----|----------------------------|------|------------------|--------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 39 (28–55) ^a | 14 | 35 (17–47) | ns |
| | | 18 | 33 (24–49) ^b | | | ns |
| Cystyna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 36 (18–45) ^a | 14 | 30 (19–57) | ns |
| | | 18 | 16 (4–35) ^b | | | <0,001 |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 28 (12–44) ^a | 14 | 31 (20–171) | ns |
| | | 18 | 21 (5–35) ^b | | | <0,001 |
| Glutamina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 495 (406–542) ^a | 14 | 461 (339–583) | ns |
| | | 18 | 472 (350–606) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 476 (258–578) ^a | 14 | 455 (345–613) | ns |
| | | 18 | 513 (396–675) ^b | | | ns |
| Kwas glutaminowy | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 62 (40–79) ^a | 14 | 75 (22–110) | ns |
| | | 18 | 63 (31–133) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 71 (45–104) ^a | 14 | 78 (33–111) | ns |
| | | 18 | 70 (41–155) ^b | | | ns |
| Glicyna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 323 (227–429) ^a | 14 | 303 (189–380) | ns |
| | | 18 | 306 (195–446) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 476 (291–767) ^a | 14 | 368 (199–642) | 0,001 |
| | | 18 | 342 (227–526) ^b | | | ns |
| Histydyna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 66 (56–83) ^a | 14 | 81 (46–99) | ns |
| | | 18 | 75 (62–119) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 62 (39–83) ^a | 14 | 99 (53–181) | 0,005 |
| | | 18 | 107 (70–151) ^b | | | ns |
| Izoleucyna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 51 (39–71) ^a | 14 | 55 (30–72) | ns |
| | | 18 | 43 (34–62) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 172 (97–270) ^a | 14 | 130 (68–311) | 0,008 |
| | | 18 | 168 (96–230) ^b | | | ns |
| Leucyna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 92 (73–116) ^a | 14 | 108 (66–127) | ns |
| | | 18 | 87 (72–130) ^b | | | ns |
| | | 11 | 195 (99–296) ^a | | | 14 |

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p** |
|------------------|---------------------------------|-----|----------------------------|------|------------------|--------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 18 | 356 (227–440) ^b | | | <0,001 |
| Lizyna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 147 (102–179) ^a | 14 | 155 (109–193) | ns |
| | | 18 | 130 (94–172) ^b | | | 0,04 |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 210 (128–314) ^a | 14 | 216 (148–385) | ns |
| | | 18 | 188 (96–332) ^b | | | ns |
| Metionina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 20 (13–23) ^a | 14 | 19 (14–27) | ns |
| | | 18 | 18 (15–27) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 48 (28–82) ^a | 14 | 29 (19–52) | <0,001 |
| | | 18 | 30 (15–42) ^b | | | ns |
| Ornityna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 66 (53–114) ^a | 14 | 83 (37–99) | ns |
| | | 18 | 72 (37–96) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 87 (55–175) ^a | 14 | 99 (51–141) | ns |
| | | 18 | 91 (69–136) ^b | | | ns |
| Prolina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 116 (93–183) ^a | 14 | 141 (83–322) | ns |
| | | 18 | 106 (80–284) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 282 (174–522) ^a | 14 | 258 (161–447) | ns |
| | | 18 | 275 (198–530) ^b | | | ns |
| Seryna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 156 (123–227) ^a | 14 | 155 (71–228) | ns |
| | | 18 | 146 (119–196) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 202 (131–321) ^a | 14 | 169 (132–325) | ns |
| | | 18 | 193 (119–251) ^b | | | ns |
| Tauryna | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 54 (35–73) ^a | 14 | 56 (39–98) | ns |
| | | 18 | 55 (26–92) ^b | | | ns |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 53 (36–326) ^a | 14 | 56 (47–100) | ns |
| | | 18 | 47 (33–74) ^b | | | ns |
| Treonina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 161 (90–241) ^a | 14 | 129 (67–193) | ns |
| | | 18 | 141 (80–215) ^b | | | ns |
| | | 11 | 307 (200–614) ^a | | | 14 |

| OI | Moment pomiaru | GMP | | L-AA | | p** |
|---------------|---------------------------------|-----|----------------------------|------|------------------|--------|
| | | N | Mediana (zakres) | N | Mediana (zakres) | |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 18 | 331 (240–440) ^b | | | <0,001 |
| Walina | | | | | | |
| 6 miesięcy | Na czczo | 11 | 214 (157–278) ^a | 14 | 227 (136–345) | ns |
| | | 18 | 168 (131–243) ^b | | | <0,001 |
| | Wartości po posiłku (śniadaniu) | 11 | 345 (206–580) ^a | 14 | 407 (240–628) | ns |
| | | 18 | 363 (248–538) ^b | | | ns |

ns – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ang. *not significant*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) GMP-AA1.

b) GMP-AA2 – zmodyfikowany preparat GMP-AA1 (inny skład aminokwasów).

E.1.2. Pozostałe parametry laboratoryjne

Tabela 88.

Wartości końcowe stężenia insuliny i insulinowego czynnika wzrostu dla porównania GMP vs L-AA w badaniu nRCT van Calcar 2009

| Punkt końcowy | OI | GMP | | L-AA | | p* |
|---------------------------------------|-------|-----|---------------|------|---------------|------|
| | | N | Średnia (SEM) | N | Średnia (SEM) | |
| Insulina (pmol/L) | 4 dni | 10 | 116 (34) | 10 | 84 (22) | 0,05 |
| Insulinowy czynnik wzrostu 1 (nmol/L) | 4 dni | 11 | 13,7 (1,5) | 11 | 13,5 (1,3) | 0,14 |

pmol – pikomol (10^{-12} mola)

E.2. Szczegółowe wyniki badań obserwacyjnych

Tabela 89.

Wartości końcowe poszczególnych składników krwi dla porównania GMP vs L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

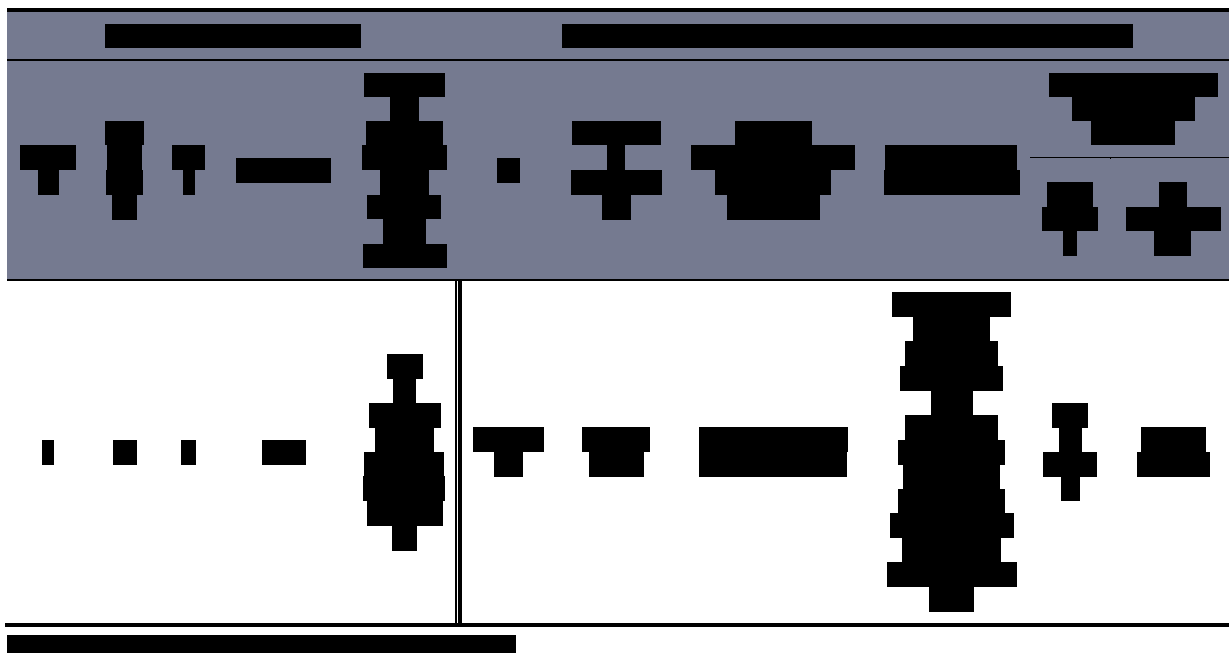
| Punkt końcowy | OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|-------------------------------|-----------------------------|-----|--------------|------|--------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Hemoglobina (g/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 8 | 13,8 (0,7) | 8 | 14,2 (1,2) | 0,159 |
| Hemoglobina glikowana (%) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 10 | 5,0 (0,3) | 10 | 5,1 (0,4) | 0,011 |
| ApoA1 (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 10 | 144 (23) | 10 | 153 (25) | 0,184 |
| ApoB (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 10 | 88 (23) | 10 | 82 (22) | 0,199 |
| Cholesterol całkowity (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 160 (38) | 11 | 165 (37) | 0,613 |
| Trójglicerydy (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 89 (47) | 11 | 84 (27) | 0,587 |

| Punkt końcowy | OI [mies.] Średnia (SD) | GMP | | L-AA | | p* |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----|--------------|------|--------------|-------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| LDL (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 91 (34) | 11 | 93 (32) | 0,789 |
| VLDL (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 18 (10) | 11 | 17 (6) | 0,574 |
| HDL (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 51 (9) | 11 | 55 (14) | 0,143 |
| Insulina (µU/ml) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 8 | 12,38 (6,65) | 8 | 9,65 (3,77) | 0,08 |
| Białko C-reaktywne (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 10 | 2,12 (1,76) | 10 | 1,95 (2,18) | 0,757 |
| Kwas foliowy (ng/mL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 14,9 (4,7) | 11 | 13,4 (3,9) | 0,395 |
| Ferrytyna (ng/mL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 59 (36–69)* | 11 | 56 (43–81)* | 0,262 |
| Transferyna (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 262 (39) | 11 | 271 (43) | 0,520 |
| Witamina B12 (pg/mL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 665 (389) | 11 | 641 (340) | 0,672 |
| Witamina D (nmol/L) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 72 (27) | 11 | 77 (26) | 0,274 |
| Żelazo (µg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 93 (42) | 11 | 110 (37) | 0,140 |
| Fosfor (mmol/L) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 0,99 (0,15) | 11 | 1,07 (0,24) | 0,202 |
| Cynk (µmol/L) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 12,38 (1,86) | 11 | 13,16 (3,44) | 0,510 |
| Homocysteina (µmol/L) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 8 | 7,84 (1,14) | 8 | 8,44 (1,51) | 0,411 |
| Mocznik (mg/dL) | GMP: 13 (7) L-AA: 13 (5) | 11 | 24,8 (5,3) | 11 | 20,5 (7,6) | 0,050 |

*Mediana (IQR).

ApoA1 - apolipoproteina A1 (ang. *Apolipoprotein A1*); ApoB - apolipoproteina B (ang. *Apolipoprotein B*); HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL – lipoproteina o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*), VLDL – lipoproteina o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*)

| [Redacted] | |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |



Aneks F. Formularz do oceny wiarygodności badań

F.1. Formularze oceny wiarygodności badań randomizowanych

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | <input type="text"/> |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | <input type="text"/> Komparator: <input type="text"/> |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | I ^o punkt końcowy: <input type="text"/> |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | <input type="text"/> |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input type="checkbox"/> | • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | “Szara literatura” (np. niepublikowane prace) |
| <input type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|-----------|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | | |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | | |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | | |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | | |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | | |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | | |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | | |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | | |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | | |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | | |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | | |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | | |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|-----------|-------------------------------------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | | |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | | |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: | | |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

| Pytanie | Ocena TAK = 1 / NIE = 0 |
|--|----------------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | |
| Czy badanie było prospektywne? | |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | |
| SUMA | /8 |

F.3. Formularz oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych w skali Newcastle-Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Narażenie”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Czy definicja „przypadku” jest właściwa?
 - a) tak, z niezależną walidacją *
 - b) tak, np. z odwołaniem do dokumentacji lub raportowane przez pacjenta
 - c) nie określono
2. Reprezentatywność przypadków
 - a) kolejni pacjenci lub inna seria przypadków, której reprezentatywność nie budzi wątpliwości *
 - b) możliwość błędu systematycznego doboru próby lub brak odpowiednich informacji
3. Dobór grupy kontrolnej
 - a) z tej samej społeczności *
 - b) pacjenci hospitalizowani
 - c) nie określono
4. 4) Definicja grupy kontrolnej
 - a) brak określonej choroby (punktu końcowego) w wywiadzie *
 - b) nie określono

Porównywalność

1. Porównywalność pacjentów w grupie badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy
 - a) w badaniu uwzględniono _____ zmianę stężenia _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.)*

Narażenie

1. Stwierdzenie narażenia
 - a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b) ustrukturyzowany wywiad z zatajeniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna) *
 - c) wywiad z ujawnieniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna)
 - d) pisemne oświadczenie lub tylko wzmianka w dokumentacji medycznej
 - e) nie określono
2. Ta sama metoda stwierdzania stosowana w grupie badanej i kontrolnej
 - a) tak *
 - b) nie
3. Braku odpowiedzi
 - a) taki sam odsetek w obu grupach *
 - b) opisano osoby nie odpowiadające
 - c) różne odsetki w grupach, bez wyjaśnienia